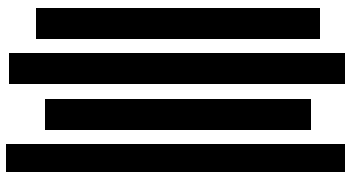




**PRODUKT LECZNICZY DEPRATAL®
(DULOKSETYNA, TABLETKI DOJELITOWE)
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI**

**ANALIZA KLINICZNA (AK)
– PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**



Kraków, listopad-grudzień 2018 (uzupełnienie - luty 2019)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY KLINICZNEJ

<p>Analizę kliniczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>		
<p>Autorzy analizy klinicznej</p>	<p>Imię i nazwisko (inicjały)</p>	<p>Stanowisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza kliniczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów</p>		
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ.....	5
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŃNIA 2012 ROKU	7
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ	8
STRESZCZENIE	10
1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	37
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)	37
2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK).....	37
2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH	38
2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH	39
2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO	40
2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	42
2.6. SELEKCJA INFORMACJI	42
2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH	43
2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	45
2.9. SYNTEZA DANYCH	46
3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO	48
4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	53
4.1. WSTĘP	53
4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	54
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI.....	58
5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO PODSTAWOWEGO KOMPARATORA - WENLAFAKSYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI.....	59
5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO DODATKOWEGO KOMPARATORA - FLUKOKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI..	84
5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO DODATKOWEGO KOMPARATORA - PAROKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI	101
5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO DODATKOWEGO KOMPARATORA - SERTRALINY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI...	160
6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	175
6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	175
6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI.....	175
7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DULOKSETYNY	178
7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH	178
7.2. DANE Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH I METAANALIZ	195
7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA	203
8. OPRACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE.....	206
8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	206
9. DYSKUSJA.....	210
10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ	222
11. WNIOSKI KOŃCOWE.....	227
12. BIBLIOGRAFIA.....	231
13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I WYKRESÓW.....	249
14. ANEKS	263

14.1.	PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH	263
14.2.	TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	271
14.3.	CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	273
14.4.	CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH	274
14.5.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI	303
14.6.	ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH.....	310
14.7.	BADANIA NIEOPUBLIKOWANE.....	349
14.8.	WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI METAANALIZ.....	352
14.9.	OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT).....	407
14.10.	OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS	415
14.11.	OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR	419
14.12.	OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	444
14.13.	TABELE POMOCNICZE.....	446
14.14.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIE REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU	450
14.15.	ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU	453

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY KLINICZNEJ

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASEX	ang. <i>Arizona Sexual Experiences Scale</i> ; Skala do oceny funkcji/odczuć seksualnych Arizona
BPI	ang. <i>Brief Pain Inventory</i> ; Krótki inwentarz bólu – skala służąca do oceny nasilenia bólu i jego wpływu na funkcjonowanie
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CGI	ang. <i>Clinical Global Impression Scale</i> ; Skala Ogólnego Wrażenia Poprawy Klinicznej stanu pacjenta
CGI-I	ang. <i>Clinical Global Impression Scale</i> ; Skala Ogólnego Wrażenia Poprawy Klinicznej stanu pacjenta – ocena ogólnej poprawy stanu
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression Scale - Severity</i> ; Skala Ogólnego Wrażenia Poprawy Klinicznej stanu pacjenta – ocena nasilenia choroby
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
DDD	ang. <i>Defined daily dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
DSM-IV	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version IV</i> ; Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wersja IV
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSS	ang. <i>Fatigue Severity Scale</i> ; Skala do oceny nasilenia zmęczenia
GBR	ang. <i>Global benefit-risk assessment</i> ; Globalna ocena ryzyka i korzyści
HAMA	ang. <i>Hamilton Anxiety Scale</i> ; Skala do oceny nasilenia lęku Hamiltona
HAMD	ang. <i>Hamilton Depression Scale</i> ; Skala Depresji Hamiltona
HAMD-17	ang. <i>17-items Hamilton Depression Scale</i> ; Skala Depresji Hamiltona – wersja 17-elementowa
HAMD-21	ang. <i>21-items Hamilton Depression Scale</i> ; Skala Depresji Hamiltona – wersja 21-elementowa
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ITT	ang. <i>Intention to treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
IU	Jednostki międzynarodowe
LOCF	ang. <i>Last-observation carried forward</i> ; Analiza danych z ostatniego dostępnego okresu obserwacji
MADRS	ang. <i>Montgomery Åsberg Depression Rating Scale</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji Montgomery-Asberg
MDD	ang. <i>Major depressive disorders</i> ; Duże zaburzenia depresyjne
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
MMRM	ang. <i>Mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i> ; Analiza powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy
NaSSA	ang. <i>Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant</i> ; Leki blokujące receptory adrenergiczne i serotonergiczne
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora spowoduje pojawienie się niekorzystnego efektu w określonym czasie
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie
NOS	ang. <i>Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną
OR Peto	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PGI	ang. <i>Patient's Global Impression of Change</i> ; Skala do oceny zmiany samopoczucia pacjenta
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wyniki, badanie
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PP	ang. <i>Per protocol analysis</i> ; Analiza wyników w grupach zgodnie z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> ; Wytyczne przygotowania przeglądów systematycznych i meta-analiz
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> ; Okresowe raporty dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
QIDS-SR	ang. <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report</i> ; Szybki Wykaz Objawów Depresyjnych – skala służąca do oceny nasilenia depresji.
QLDS	ang. <i>Quality of Life In Depression Scale</i> ; Skala do oceny jakości życia w depresji
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Badanie kliniczne z randomizacją

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SARI	ang. <i>Serotonin antagonist reuptake inhibitors</i> ; Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
SDS	ang. <i>Sheehan Disability Scale</i> ; Skala niepełnosprawności Sheehana
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy
SNRI	ang. <i>Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor</i> ; Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny
SSI	ang. <i>Somatic Symptom Inventory</i> ; Inwentarz objawów somatycznych
SSRI	ang. <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> ; Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
TCA	ang. <i>Tricyclic antidepressants</i> ; Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa służąca do oceny zmiennej subiektywnej cechy lub postawy, wykorzystywana m.in. w ocenie jakości życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>Weighted mean difference</i> ; Średnia ważona różnica
XR	ang. <i>Extended release</i> ; Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE KLINICZNEJ NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [306]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY KLINICZNEJ

- I. Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem podstawowego komparatora, którym jest wenlafaksyna z uwagi na taki sam mechanizm działania (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SNRI) i takie samo miejsce w wytycznych postępowania terapeutycznego z pacjentami z analizowanej populacji. Dodatkowo do grona dodatkowych komparatorów włączono stosowanie fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny, czyli refundowanych technologii lekowych o zbliżonym mechanizmie działania (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SSRI) i wysokim wykorzystaniu w Polsce.
- II. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [1], [2], [3]-[5] wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 40-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych o co najmniej umiarkowanym [1] lub ciężkim nasileniu [2], [3]-[5] w porównaniu do wenlafaksyny stosowanej w dawce 75-225 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji, lęku oraz poprawy stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD, MADRS, CGI-S, HAMA, PGI-I, CGI-I oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Stosowanie duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę a także z większym ryzykiem utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu [3]-[5]. Z kolei w przypadku stosowania duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę względem wenlafaksyny w dawce 75-225 nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu [1] i [2] czy ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu [2]. Należy przy tym zaznaczyć, że globalna ocena stosunku korzyści do ryzyka (ang. *Global Risk-Benefit*; GBR) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną.
- III. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [6], [7]-[8], [20]-[22] wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 40-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych o co najmniej umiarkowanym nasileniu w porównaniu do fluoksetyny stosowanej w dawce 20-80 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a fluoksetyną w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia objawów depresji oraz poprawy stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD-17, MADRS, CGI-S, PGI-I, CGI-I, oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę duloksetyny w dawce 60-120 mg nad fluoksetyną w dawce 20-60 mg w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby oraz duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę nad fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę w aspekcie zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-24 oraz prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwooma lekami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania w powodu zdarzeń niepożądanych.
- IV. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [20]-[22] w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 60-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w porównaniu do paroksetyny stosowanej w dawce 20-50 mg/dobę, niezależnie od długości okresu leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a paroksetyną w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji, lęku oraz poprawy codziennego funkcjonowania i stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD-17, MADRS, SSI, HAMA, CGI-S, CGI-I, SDS jak również jakości życia w skali QLDS oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę duloksetyny w dawce 80 mg nad paroksetyną w dawce 20 mg/dobę w zakresie poprawy stanu klinicznego pacjentów w skali PGI-I w czasie ostrej fazy leczenia (8 tygodni). Stosowanie duloksetyny w dawce 60 mg/dobę w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę wiąże się z większym

ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezwiązanych z zastosowanym leczeniem), natomiast porównywalnym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych czy utraty z badania z ich powodu. Z kolei terapia duloksetyną w dawce 80 i 120 mg/dobę wiąże się z brakiem znamiennych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w ostrej fazie leczenia, a w dawce 80 mg/dobę w przedłużonej fazie leczenia. Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale w podobnym stopniu do paroksetyny w dawce 20 mg/dobę prowadzi do przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w przedłużonej fazie leczenia (do 6 miesięcy). Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich jak i prowadzących do utraty z badania, nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej pomiędzy duloksetyną w dawce 60-120 mg/dobę a paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę.

- V. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [17], [20]-[22] w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 20-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w porównaniu do sertraliny stosowanej w dawce 50-200 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a sertralina w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji oraz poprawy stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD-17 lub CGI. Profil bezpieczeństwa obu leków nie różnił się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również utraty z badania z tego powodu. Analiza wyników badań [18], [19] przeprowadzonych w populacji pacjentów z depresją poudarową wykazała, że duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę w większym stopniu niż sertralina w dawce 50-200 mg/dobę obniża nasilenie objawów depresji w skali HAMD oraz lęku w skali HAMA, a oba leki charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa.

- VI. Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na korzystny stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w czasie stosowania duloksetyny oraz niskie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i hepatotoksyczności. Również publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa potwierdzają dobry i udokumentowany profil bezpieczeństwa duloksetyny. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w czasie terapii duloksetyną zalicza się: nudności, bóle głowy, suchość w ustach, senność lub bezsenność, zmęczenia, zaparcia lub biegunki, zawroty głowy, a więc skutki uboczne typowe dla większości obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych.

- VII. Podsumowując, w oparciu o wyniki przeprowadzonych analiz należy wnioskować, że duloksetyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu. Duloksetyna charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością w redukcji nasilenia objawów depresji oraz poprawy stanu pacjentów w porównaniu zarówno do wenlafaksyny, będącej podstawowym komparatorem jak i fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny, stanowiących dodatkowe komparatory. Profil bezpieczeństwa duloksetyny jest akceptowalny, dobrze poznany w toku wieloletnich badań, typowy dla współcześnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych oraz ogólnie zbliżony do komparatorów.**

STRESZCZENIE

Cel analizy klinicznej:

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [303], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [305] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [306],
- analizę przeprowadzono w oparciu o: randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności,
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne),
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją), skali NOS (badania prospektywne bez randomizacji lub badania retrospektywne), skali NICE (badania jednoramienne) oraz skali AMSTAR (przeglądy systematyczne),
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny,
- przy opracowaniu wyników korzystano z MS Excel 2007 oraz programu StatsDirect 3.

Duloksetynę porównano ze stosowaniem podstawowego komparatora, którym jest wenlafaksyna z uwagi na taki sam mechanizm działania (SNRI) i takie samo miejsce w wytycznych postępowania terapeutycznego z pacjentami z analizowanej populacji. Dodatkowo do grona potencjalnych komparatorów włączono stosowanie fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny, czyli refundowanych technologii lekowych o zbliżonym mechanizmie działania (SSRI) i wysokim wykorzystaniu w Polsce.

Badania włączone do analizy klinicznej:

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych ostatecznie zidentyfikowano i włączono do analizy:

- 14 randomizowanych badań klinicznych, w zawierających bezpośrednie porównanie duloksetyny z komparatorami: 3 dotyczące porównania z podstawowym komparatorem - wenlafaksyną: Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2], Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] oraz 11 dotyczących porównania z dodatkowymi komparatorami - fluoksetyną, paroksetyną lub sertralina: Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8], Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13], Wang i wsp. 2015 [14], Lee i wsp. 2007 [15]-[16], Mowla i wsp. 2016 [17], Karaiskos i wsp. 2012 [18], Tzavellas i wsp. 2010 [19], Martinez i wsp. 2012 [20]-[22];
- 7 badań o niższej wiarygodności: 1 badanie kliniczno-kontrolne [23]-[24] oraz 6 retrospektywnych badań kohortowych [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], [33];
- 28 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChP)L Depratal® [34], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla produktów zawierających duloksetynę [35], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla duloksetyny [36], dokumenty opublikowane na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [37]-[39], Health Canada [40]-[43], Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [44]-[45], informacje podane na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) [46] i Trip Database [47], 14 opracowań wtórnych – 1 metaanalizę [48] oraz 13 przeglądów systematycznych, dotyczących konkretnych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania duloksetyny

[49]- [61];

- 42 opracowania wtórne - przeglądy systematyczne: [62]-[103];
- 5 badań nieopublikowanych [104], [105], [106], [107]-[108], [109].

Z uwagi na to, że zidentyfikowano jedynie 3 randomizowane badania kliniczne [2], [3]-[5] oraz [14], w których rekrutowano pacjentów z wynikiem w skali HAMD wynoszącym kolejno ≥ 18 punktów i ≥ 20 punktów, co wskazuje na ciężkie duże zaburzenia depresyjne (wysoka zgodność z populacją wnioskowaną), zdecydowano również o uwzględnieniu opracowań przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi [1], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16], [17], [18], [19] [20]-[22].

Przykładowy zapis dotyczący dawkowania duloksetyny np. 30-120 mg/dobę oznacza, że interwencja wnioskowana była stosowana w początkowej dawce 30 mg/dobę, która następnie była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę (przy czym zakres stosowanych finalnie dawek w badaniu był zgodny z dawkowaniem dobowym przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Depratal® [34]).

WYNIKI:

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do podstawowego komparatora - wenlafaksyny

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne, oceniające efekty stosowania duloksetyny z porównaniem z wenlafaksyną, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi: Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2] oraz Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]. W publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] opisano i przedstawiono łącznie pierwotne wyniki dla dwóch badań randomizowanych, identycznych pod względem metodologicznym. W kryteriach włączenia do powyższych badań nie sprecyzowano, czy dopuszczalne było aktualne współwystępowanie zaburzeń psychiatrycznych.

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni - badania Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2] - skuteczność

Celem badań [1], [2] było porównanie duloksetyny względem wenlafaksyny w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Kryterium włączenia pacjentów do badania [1] był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym nasileniu depresji, a w badaniu [2] >18 punktów, oznaczający depresję o ciężkim nasileniu. W obu badaniach duloksetyna stosowana była w początkowej dawce 40 mg/dobę [2x 20 mg], która w zależności od potrzeby mogła być zwiększana do 80 mg/dobę lub finalnie 120 mg/dobę, natomiast początkowa dawka wenlafaksyny wynosiła 75 mg/dobę i również w zależności od odpowiedzi na leczenie mogła być zwiększana kolejno do 150 mg/dobę i 225 mg/dobę. W badaniu Patel i wsp. 2011 [1], 198 z 228 zrandomizowanych pacjentów ukończyło udział w badaniu, i dla tej grupy przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności (99 chorych w grupie badanej i 99 w grupie kontrolnej), z kolei w badaniu Badyal i wsp. 2006 [2] wyniki przedstawiono w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT; ang. *intention to treat*; 13 chorych w grupie badanej i 13 w grupie kontrolnej). Zastosowane końcowe dawki duloksetyny (80-120 mg/dobę) były zgodne z ChPL Depratal® a dawki wenlafaksyny z ChPL Venlectine®.

Przeprowadzona analiza skuteczności badań [1] i/lub [2] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (MDD; ang. *major depressive disorders*) duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p > 0,05$) większym:**
 - prawdopodobieństwem uzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali Depresji Hamiltona (HAMD; ang. *Hamilton Depression Scale*)
- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali depresji Montgomery–Asberg (MADRS; ang. *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*)
- poprawy stanu pacjenta w skali Ogólnego Wrażenia Poprawy Klinicznej (CGI; ang. *Clinical Global Impression Scale*) uwzględniającej zmniejszenie objawów choroby (CGI-S) oraz ogólną poprawę stanu pacjenta (skuteczności terapii) (CGI-I);
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- prawdopodobieństwa uzyskania bardzo dobrej lub dobrej odpowiedzi na leczenie;
- prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby;
- ryzyka uzyskania słabej lub bardzo słabej odpowiedzi na leczenie;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni - badania opisane w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] - skuteczność

Celem badań opisanych w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] było porównanie duloksetyny względem wenlafaksyny w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, z początkowym wynikiem w skali HAMD-17 wynoszącym >18 punktów, co wskazuje na ciężką depresję. Oba badania (I i II) składały się z 4 faz (etapów):

- I – faza przesiewowa (3-9 dni), w której pacjenci nie otrzymywali leczenia;
- II – faza leczenia (6 tygodni); pacjenci stosowali duloksetynę w dawce 60 mg/dobę lub wenlafaksynę (o przedłużonym uwalnianiu) w dawce 75 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie w dawce 150 mg/dobę;
- III – faza leczenia (6 tygodni); dopuszczalne zwiększenie dawki duloksetyny do 90 mg/dobę (30 mg rano i 60 mg wieczorem) lub 120 mg/dobę (2x60 mg), natomiast dawka wenlafaksyny mogła być zwiększona do 225 mg/dobę;
- IV – faza stopniowego zmniejszania dawek leków co tydzień (3 tygodnie).

W badaniu II sposób dawkowania ocenianych leków był identyczny jak w badaniu I, za wyjątkiem włączenia trzeciego ramienia badania, w którym pacjenci stosowali wenlafaksynę w dawce 75 mg/dobę przez cały czas trwania II etapu badania. Dawkę tę można było zwiększyć do 150 mg/dobę lub 225 mg/dobę podczas III etapu badania.

Zastosowane dawki duloksetyny (60-120 mg/dobę) były zgodne z ChPL Depratal® a dawki wenlafaksyny z ChPL Venlectine®.

Spośród 667 pacjentów zrandomizowanych do grupy stosującej duloksetynę w dawce 60 mg/dobę lub wenlafaksynę w dawce 150 mg/dobę, istotnie mniej chorych otrzymujących duloksetynę (76,1%) niż wenlafaksynę (82,5%) ukończyło etap II badania ($p=0,038$) i etap II/III badania (64,8% vs 74,5%; $p=0,006$). Istotnie statystycznie więcej ($p<0,05$) pacjentów leczonych duloksetyną przerwało leczenie w II oraz II/III etapie badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub naruszenia protokołu, w porównaniu ze stosującymi wenlafaksynę [3].

Przeprowadzona analiza skuteczności badań I i II [3], wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (MDD; ang. *major depressive disorders*) duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 150 mg/dobę, wiąże się z :

- **brakiem istotnych statystycznie ($p<0,05$) różnic w zakresie:**
 - globalnej oceny korzyści-ryzyka (ang. *Global benefit-risk assessment*; GBR);
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17;
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w poszczególnych podskalach HAMD-17 (czynnika podstawowego, Maiera, lęku/somatyzacji, spowolnienia, snu);
 - zmniejszenia nasilenia lęku w skali Hamiltona (ang. *Hamilton Anxiety Scale*; HAMA);
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali CGI-S;
 - poprawy stanu klinicznego w skali *Patient's Global Impression of Change* (PGI-I);

- prawdopodobieństwa uzyskanie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby;
 - czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenia i pierwszej remisji choroby;
- w czasie II (do 6 tygodni) jak również II/III (do 12 tygodni) etapu badania.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [3] analiza skuteczności wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie:

- liniowego wyniku GBR w II etapie badania (do 6. tyg. leczenia);
- liniowego wyniku GBR w II/III etapie badania (do 12. tyg. leczenia);
- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17 oraz jej podskalach w II i II/III etapie badania;
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby II i II/III etapie badania.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie najważniejszych wyników dotyczące skuteczności klinicznej duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do wenlafaksyny, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do wenlafaksyny, u dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy	Ref.	Porównanie		WMD/ RB [95% CI]	Wartość p
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Wenlafaksyna	Duloksetyna vs wenlafaksyna	
Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 6 tygodni					
Zmiana wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej	[1]	-19,5	-19,3	WMD=-0,2*	>0,05 [^]
Zmiana wyniku w skali MADRS względem wartości początkowej	[1]	-22,0	-21,3	WMD=-0,7*	>0,05 [^]
Zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowej	[1]	-2,24	-2,22	WMD=-0,02*	>0,05 [^]
Odpowiedź na leczenie - n (%)	[1], [2]	Metaanaliza wyników badań (fixed effects) Cochran Q=0,27, (df=1), p=0,605		RB=1,02 [0,94; 1,10]*	>0,05*
Remisja choroby - n (%)	[2]	9* (69%)	8* (62%)	RB=1,13 [0,62; 2,09]*	>0,05* >0,05 [^]
Duloksetyna 60 mg/dobę vs wenlafaksyna 150 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni (II etap)/12 tygodni (II/III etap)					
GBR – II etap (do 6. tyg. leczenia) – wynik liniowy, średnia (SE)	[3]	-1,418 (0,195)	-1,079 (0,193)	-	0,217 [^]
GBR – II etap (do 6. tyg. leczenia) – logarytmiczny, średnia (SE)	[3]	-0,811 (0,123)	-0,616 (0,117)	-	0,252 [^]
GBR – II/III etap (do 12. tyg. leczenia) – wynik liniowy, średnia (SE)	[3]	-0,349 (0,214)	-0,121 (0,203)	-	0,440 [^]
GBR – II/III etap (do 12. tyg. leczenia) – wynik logarytmiczny, średnia (SE)	[3]	-0,186 (0,114)	-0,067 (0,112)	-	0,456 [^]
Odpowiedź na leczenie – n (%) – II etap	[3]	170* (51,6%)	184* (54,5%)	RB=0,94 [0,82; 1,09]*	>0,05*
Remisją choroby - n (%) – II etap	[3]	104* (31,4%)	119* (35,2%)	RB=0,89 [0,72; 1,11]*	>0,05*
Odpowiedź na leczenie – n (%) – II/III etap	[3]	207* (62,6%)	233* (69,1%)	RB=0,91 [0,81; 1,01]*	>0,05*
Remisja choroby - n (%) – II/III etap	[3]	159* (48,1%)	170* (50,3%)	RB=0,96 [0,82; 1,11]*	>0,05*
Odpowiedź na leczenie – n (%) – III etap	[3]	145 (57,8%)	158 (56,8%)	RB=1,02 [0,88; 1,18]*	>0,05*
Duloksetyna 60 mg/dobę vs wenlafaksyna 75 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni (II etap)/12 tygodni (II/III etap)					
GBR – II etap – wynik liniowy, średnia	[3]	-1,346	-1,319	-	0,944 [^]
GBR – II/III etap – wynik liniowy, średnia	[3]	-0,031	-0,313	-	0,499 [^]

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; [^]wartości podane w publikacji referencyjnej.

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni - badania Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2] - bezpieczeństwo

W badaniu Patel i wsp. 2011 [1] nie podano, ilu pacjentów z grupy badanej i kontrolnej uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa (jedynie w przypadku rezygnacji ogółem oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych możliwe było przeliczenie przedstawionych w referencji danych na liczbę wszystkich zrandomizowanych pacjentów), natomiast w badaniu Badyal i wsp. 2006 [2] wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich zandomizowanych pacjentów (populacji ITT).

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:**
 - utraty z badania oraz ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - nudności, niestrawności, niepokoju, bólu i zawrotów głowy;
- **istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - wymiotów;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach w badaniu Patel i wsp. 2011 [1] należały: ból głowy, niestrawność, zawroty głowy, senność, nudności, zaparcia i suchość w ustach. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia, sama ustępowała i nie wymagała przerwania leczenia [1].

Wyniki badań laboratoryjnych, w tym parametrów hematologicznych, biochemicznych i elektrokardiograficznych nie uległy istotnej statystycznie ($p > 0,05$) zmianie zarówno w grupie leczonej duloksetyną jak i wenlafaksyną w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, względem wartości początkowych [2].

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni - badania opisane w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] - bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla badania I i II, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT; 330 pacjentów w grupie leczonej duloksetyną i 337 w grupie leczonej wenlafaksyną) dla dychotomicznych punktów końcowych [3].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu wenlafaksyną, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem:**
 - wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni (II etapie badania);
 - wystąpienia stałego podwyższonego ciśnienia skurczowego krwi w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni (II etapie badania);
 - wystąpienia obniżonego poziomu bilirubiny;
 - wystąpienia bezsenności, wymiotów oraz zmęczenia; w czasie IV etapu badania (3 tygodni w czasie których zmniejszono dawki analizowanych leków);
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:**
 - bólu głowy, suchości w ustach, zaparcia, nadmiernej potliwości, zaparcia, biegunki, bezsenności, senności, obniżenia apetytu, wymiotów, zmęczenia, drgawek, koszmarnych snów, infekcji nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, niewyraźnego widzenia w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni (II etapie badania),

- ciężkich zdarzeń niepożądanych, nudności, bólu głowy, suchości w ustach, zaparcia, nadmiernej potliwości, zawrotów głowy, biegunki, bezsenności, senności, obniżenia apetytu, wymiotów, zmęczenia, drgawek, koszmarnych snów, infekcji nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, niewyraźnego widzenia w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (w II/III etapie badania).
- stałego podwyższonego ciśnienia rozkurczowego krwi oraz stałego podwyższonego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni (w II etapie badania);
- stałego podwyższonego ciśnienia rozkurczowego, skurczowego krwi oraz stałego podwyższonego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (w II/III etapie badania);
- nieprawidłowych wysokich lub niskich wartości dla testowanych parametrów laboratoryjnych (w tym testów czynnościowych wątroby) w dowolnym momencie podczas II lub II/II etapu badania;
- zawrotów głowy, bólu głowy, nudności, biegunki, rozdrażnienia, koszmarnych snów, lęku; w czasie IV etapu badania (3 tygodni w czasie których zmniejszano dawki analizowanych leków);
- istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem wystąpienia:**
 - utruty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, nudności; zawrotów głowy, ziewania; w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni (II etapie badania);
 - utruty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wystąpienia ziewania w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni (II/III etapie badania).

W czasie trwania obu badań nie odnotowano żadnego zgonu jak również prób samobójczych [3].

Przeprowadzona w ramach referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem** wystąpienia: nudności, obniżenia apetytu, biegunki oraz ziewania w II etapie badania (do 6 tygodni).

Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia:**
 - nerwowości w II/III etapie badania,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia:**
 - nudności, obniżenia apetytu, biegunki, ziewania oraz umiarkowanej bezsenności w II/III etapie badania.

Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa duloksetyny w porównaniu do wenlafaksyny, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Porównanie		RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Wenlafaksyna	Duloksetyna vs wenlafaksyna	
Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni					
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	[1]	6 (46,2%)*	4 (30,8%)*	1,50 [0,57; 4,13]*	>0,05*
Ciężkie działania niepożądane	[1]	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Duloksetyna vs wenlafaksyna – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni (II etap)/12 tygodni (II/III etap)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane – II etap	[3]	0 (0%)	4 (1,2%)*	Peto OR=0,14 [0,02; 0,98]*	<0,05*
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych – II etap	[3]	40 (12,1%)	21 (6,2%)	1,95 [1,18; 3,21]*	<0,05*
Ciężkie zdarzenia niepożądane – II/III etap	[3]	1 (0,3%)*	5 (1,5%)*	0,20 [0,03; 1,31]*	>0,05*
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych – II/III etap	[3]	48 (14,5%)	31 (9,2%)	1,58 [1,04; 2,42]*	<0,05*

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do dodatkowego komparatora - fluoksetyny

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające efekty stosowania duloksetyny z porównaniem z fluoksetyną, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi: Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]. Ponadto kryterium włączenia do badań Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] była depresja niepsychotyczna.

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 8 tygodni - badanie Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] – skuteczność

Celem badania było porównanie duloksetyny względem placebo, a dodatkową grupę kontrolną stanowiło podanie fluoksetyny. Kryterium włączenia pacjentów był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. W badaniu duloksetyna stosowana była w początkowej dawce 40 mg/dobę [2x 20 mg], która była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę (2x60 mg; finalnie 75,7% pacjentów stosowało maksymalną zalecaną dawkę) natomiast fluoksetynę podawano w stałej dawce 20 mg/dobę [7]-[8]; 6 spośród 70 pacjentów z grupy leczonej duloksetyną zakończyło udział w badaniu po randomizacji, ale przed ukończeniem pierwszego tygodnia terapii. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla 66 pacjentów z grupy badanej oraz 33 chorych z grupy kontrolnej [7]. Finalne dobowe dawki duloksetyny były zgodne z z ChPL Depratal® a fluoksetyny z ChPL Seronil®.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnym statystycznym ($p < 0,05$) większym:**
 - zmniejszeniem nasilenia lęku w podskali HAMD-17,
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym:**
 - prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby (szacowanej metodą MMRM);
- **brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie:**
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17, w tym w podskalach: podstawowego czynnika (ang. *core factor*), spowolnienia, Maiera, snu (najprawdopodobniej; w publikacji referencyjnej nie przedstawiono wartości p);
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali MADRS (najprawdopodobniej; w publikacji referencyjnej nie przedstawiono wartości p),
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali CGI-S (najprawdopodobniej; w publikacji referencyjnej nie przedstawiono wartości p);
 - poprawy stanu klinicznego w skali PGI-I i CGI-I (najprawdopodobniej; w publikacji referencyjnej nie przedstawiono wartości p);
 - prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie szacowanej metodą powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM; ang. *Mixed-effects likelihood-based repeated-measures*) i z ostatniego dostępnego okresu obserwacji (LOCF; ang. *Last-observation carried forward*);
 - prawdopodobieństwa uzyskania choroby szacowanej metodą LOCF;
 - ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20-80 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12/15 tygodni - badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] - skuteczność

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI; citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Kryterium włączenia pacjentów do badania był wynik w skali PHQ-9 wynoszący co najmniej 16 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę [1x30 mg] lub 60 mg/dobę [1x60 mg]; pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę po pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę [1x dziennie]; finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę natomiast fluoksetynę podawano w dawce 20-80 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 42,3 mg/dobę. Finalna dobowo dawka duloksetyny była zgodna z ChPL Depratal®, natomiast górna granica dawki fluoksetyny była wyższa niż zalecana w ChPL Seronil®.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**

- ryzyka utraty z badania z powodu braku skuteczności leczenia;
- w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiąże się z 36% prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby w skali QIDS-SR (Szybkim Wykazie Objawów Depresyjnych; ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*) i 53% w skali HAMD-17, natomiast w czasie terapii fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę odpowiednio 31% i 44%, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Duloksetyna 40-60 mg/dobę vs fluoksetyna 20-60 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 16 tygodni - badanie Sah i wsp. 2010 [6] - skuteczność

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny względem fluoksetyny, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (nie przedstawiono informacji o stopniu nasilenia choroby). Dawki stosowanych leków były dostosowywane indywidualnie do potrzeb pacjentów. Duloksetynę podawano w dawce 40-60 mg/dobę natomiast fluoksetynę w dawce 20-60 mg/dobę. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla 60 z 66 pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu: 30 z grupy badanej i 30 z grupy kontrolnej [6]. Maksymalna dozwolona dobowo dawka duloksetyny była zgodna z ChPL Depratal®, a cały zakres stosowanych dawka fluoksetyny - z ChPL Seronil®.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$):**

- większą redukcją nasilenia objawów choroby w skali HAMD-24,
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby;
- w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni.

Żaden z pacjentów, zarówno w grupie stosującej duloksetynę jak i fluoksetynę nie doświadczył nawrotu choroby lub jakichkolwiek objawów MDD w czasie uczestnictwa w badaniu [6].

Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do fluoksetyny, u dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy	Ref.	Porównanie		Wynik WMD/ RB [95% CI]	Wartość p
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Fluoksetyna	Duloksetyna vs fluoksetyna	
Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 8 tygodni					
Zmiana wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej	[7]	-9,73	-7,75	WMD=-1,98*	NS#
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowej	[7]	-6,87	-6,97	WMD=0,1*	NS#
Zmiana wyniku w skali MARDS względem wartości początkowej	[7]	-12,91	-11,76	WMD=-1,15*	NS#
Zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowej	[7]	-1,67	-1,31	WMD=-0,36*	NS#
Zmiana wyniku w skali CGI-I względem wartości początkowej	[7]	2,10	2,40	WMD=0,30*	NS#
Zmiana wyniku w skali PGI względem wartości początkowej	[7]	2,27	2,60	WMD=0,33*	NS#
Odpowiedź na leczenie [metodą MMRM] – n (%)	[7]	42* (64%)	17* (52%)	RB=1,24 [0,87; 1,87]*	>0,05*
Odpowiedź na leczenie [metodą LOCF] – n (%)	[7]	32* (49%)	15* (45%)	RB=1,07 [0,70; 1,72]*	>0,05*
Remisja choroby [metodą MMRM] – n (%)	[7]	37* (56%)	10* (30%)	RB=1,85 [1,11; 3,34]*	<0,05*
Remisja choroby [metodą LOCF] – n (%)	[7]	28* (43%)	10* (30%)	RB=1,40 [0,81; 2,59]*	>0,05*
Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20-80 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12 tygodni					
Remisja choroby w skali QIDS-SR – n (%)	[20]	36%	31%	-	-
Remisja choroby w skali HAMD-17 – n (%)	[20]	53%	44%	-	-
Duloksetyna 40-60 mg/dobę vs fluoksetyna 20-60 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 16 tygodni					
Wynik w skali HAMD-24 po 8 tygodniach terapii – średnia (SE)	[6]	11,10 (0,24)	12,06 (0,15)	-\$	<0,05^
Wynik w skali HAMD-24 po 16 tygodniach terapii – średnia (SE)	[6]	8,06 (0,15)	9,96 (0,14)	-\$	<0,01^
Remisja choroby – n (%)	[6]	9 (30%)	0 (0%)	10,11 [2,48; 41,23]*	<0,05*

NS – wynik nieistotny statystycznie; *wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej; # w publikacji referencyjnej podano wartość p jedynie dla jednego punktu końcowego (nasilenia lęku w skali HAMD-17); co oznacza, że najprawdopodobniej dla pozostałych punktów końcowych nie osiągnęły one poziomu istotności statystycznej pomiędzy grupami; \$ - w publikacji referencyjnej podano ostateczne wyniki po 8 i 16 tygodniach terapii dla obu grup, a nie zmianę wyników względem wartości początkowych, z związku z czym autorzy Analizy odstąpili od przeprowadzenia własnych obliczeń statystycznych, z uwagi na niższą wiarygodność takiego porównania.

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 8 tygodni - badanie Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] - bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 70 pacjentów z grupy badanej oraz 33 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT [7].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zgonu;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;

- suchości w ustach, bólu głowy, bezsenności, senności, potliwości, astenii, zawrotów głowy, kataru, biegunki, nudności, zaparcia, jadłowstrętu;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Zaobserwowane względem wartości początkowych zmiany pulsu, ciśnienia krwi, masy ciała oraz funkcji seksualnych ocenianych w skali ASEX nie były istotne klinicznie. Zmiany parametrów badań laboratoryjnych były przemijające i nieistotne klinicznie [7].

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20-80 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni - badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 372 pacjentów z grupy badanej oraz 378 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT. Wyodrębnione wyniki dla fluoksetyny przedstawiono w przypadku utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 57 chorych [20]-[22].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia bólu stawów;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - ryzyka utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: złamania kości piszczelowej, udaru mózgu, padaczki skroniowej, myśli samobójczych, kamicy nerkowej;
 - zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: zaparcia, biegunki, suchości w ustach, nudności, zmęczenia, zmniejszenia apetytu, bólu pleców, zawrotów głowy, bólu głowy, senności, bezsenności, potliwości;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Duloksetyna 40-60 mg/dobę vs fluoksetyna 20-60 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 16 tygodni - badanie Sah i wsp. 2010 [6] – bezpieczeństwo

W grupie pacjentów stosujących duloksetynę w dawce 40-60 mg/dobę odnotowano łącznie 37 zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie leczonej fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę łącznie 99 zdarzeń niepożądanych [6].

Nudności częściej występowały w grupie leczonej fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę w porównaniu do duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę. Bezsenność, potliwość i biegunka należały do innych, częstych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów stosujących fluoksetynę, natomiast u chorych leczonych duloksetyną często obserwowano nudności, suchość w jamie ustnej, biegunkę i zmęczenie. Obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego i nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach [6].

Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną, w bezpośrednim porównaniu do wenlafaksyny, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Porównanie		RR [95% CI]*	Wartość p*
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Fluoksetyna	Duloksetyna vs fluoksetyna	
Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 8 tygodni					
Utrata z badania ogółem	[7]	24 (34,3%)	12 (37,4%)	0,94 [0,56; 1,68]	>0,05
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[7]	7 (10,0%)	1 (3,0%)	3,30 [0,57; 20,28]	>0,05
Zgony	[7]	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[7]	0 (0%)	0 (0%)	-	-

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Porównanie		RR [95% CI]*	Wartość
Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20-80 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12 tygodni					
Utrata z badania ogółem	[20]	100 (26,9%*)	13 (22,8%*)	1,18 [0,74; 1,99]	>0,05
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[20]	22 (5,9%*)	1 (1,8%*)	3,37 [0,61; 19,62]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	[20]	4 (1,08%)	1 (1,75%)	0,61 [0,10; 4,06]	>0,05
Zdarzenia niepożądane ogółem	[20]	277 (74,6%)	47 (82,46%)	0,90 [0,81; 1,06]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do dodatkowego komparatora – paroksetyny

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych oceniających efekty działania duloksetyny z porównaniem z paroksetyną: 6 przeprowadzonych w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13], Wang i wsp. 2015 [14], Lee i wsp. 2007 [15]-[16] oraz Martinez i wsp. 2012 [20]-[22]. Ponadto kryterium włączenia do badań Lee i wsp. 2007 [15]-[16] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] była depresja niepsychotyczna.

Duloksetyna w dawce 60 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni – skuteczność

W metaanalizie uwzględniono dwa badania Wang i wsp. 2015 [14] i Lee i wsp. 2007 [15]-[16], których celem było porównanie duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Kryterium włączenia do badania [14] był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 20 punktów, co świadczy o ciężkim nasileniu choroby, natomiast w opracowaniu [15]-[16] wynik wynoszący co najmniej 15 punktów, co wskazuje na minimum umiarkowane nasilenie objawów choroby. W publikacji Lee i wsp. 2007 [15]-[16] duloksetyna podawana była od początku w dawce 60 mg/dobę, natomiast w badaniu Wang i wsp. 2015 [14], stosowanie analizowanej interwencji rozpoczynano od dawki 40 mg/dobę w pierwszym tygodniu leczenia, a następnie zwiększano do stałej dawki 60 mg/dobę przez pozostałych 7 tygodni terapii. Z uwagi na stosowanie przez przeważający okres uczestnictwa w badaniu [14] duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, uznano, że przeprowadzenie metaanalizy danych z opracowań [14] i [15]-[16] jest możliwe. Spośród 299 zrandomizowanych w badaniu Wang i wsp. 2015 [14] pacjentów, łącznie 61 (32 w grupie badanej i 29 w grupie kontrolnej) nie ukończyło udziału w badaniu; wyniki przedstawiono w populacji ITT obejmującej 146 chorych z grupy leczonej duloksetyną oraz 150 z grupy leczonej paroksetyną oraz w populacji zgodnej z protokołem badania (PP; ang. *per protocol analysis*), uwzględniającej 117 pacjentów stosujących duloksetynę i 121 paroksetynę. Z kolei w badaniu Lee i wsp. 2007 [15]-[16], spośród 478 zrandomizowanych pacjentów, łącznie 129 (72 w grupie badanej i 57 w grupie kontrolnej) nie ukończyło udziału w badaniu. Wyniki przedstawiono w następujących populacjach:

- ITT – obejmującej 238 chorych stosujących duloksetynę i 240 leczonych paroksetyną;
- PP – obejmującej 189 chorych stosujących duloksetynę i 198 leczonych paroksetyną;
- Safety set – obejmującej 237 chorych stosujących duloksetynę i 239 leczonych paroksetyną.

Stosowane dobowe dawki duloksetyny były zgodne z ChPL Depratal[®], a paroksetyny z ChPL Xetanor.

Przeprowadzona analiza wyników badań [14] bądź [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym:**
 - zmniejszeniem nasilenia bólu pleców po 2 tygodniach;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 [14], [15] w populacji ITT jak i PP [14], w tym również w podskalach: lęku/somatyzacji, spowolnienia, snu, czynnika podstawowego, Maiera (w populacji ITT) [14];

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS (w populacji ITT) [14];
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA (w populacji ITT) [14], [15];
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S (w populacji ITT) [14], [15];
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I (w populacji ITT) [15];
- zmniejszenia nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej (VAS; ang. *visual analogue scale*; w populacji ITT) [14], [15]; w tym całkowitego wyniku oceny bólu, bólu głowy, ramienia, wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie, czasu trwania bólu po przebudzeniu (w populacji ITT) [15];
- zmniejszenia zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym skali niepełnosprawności Sheehanana (SDS; *Sheehan Disability Scale*; w populacji ITT) [14];
- zmniejszenia objawów depresji w skali SSI (ang. *Somatic Symptom Inventory*; w populacji ITT) [15];
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby (w populacji ITT i PP);
- ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności leczenia;
- stosowania się do zaleceń terapii;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostrej fazie leczenia).

Wyniki analizy zarówno w populacji PP jak i ITT, wykazały że duloksetyna w dawce 60 mg/dobę była nie gorsza od paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, w oparciu o dane dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiany wyniku w skali HAMD-17) [15].

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni – skuteczność

W metaanalizie uwzględniono trzy badania Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13] oraz Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], w których porównywano duloksetynę w dawce 80 mg/dobę z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę. Kryterium włączenia pacjentów do wszystkich 3 badań był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. W badaniu Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11] duloksetyna stosowana była od początku w dawce 80 mg/dobę (2x40 mg), natomiast w badaniach Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13] dawka duloksetyny była zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę (2x20 mg) przez 3 dni do 80 mg/dobę (2x40 mg). Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przedstawiono w populacji ITT. Zastosowane finanie dobowe dawki duloksetyny były zgodne z ChPL Depratal®, a paroksetyny z ChPL Xetanor®.

Przeprowadzona analiza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszą poprawą** w zakresie podskali HAMD-17 dotyczącej snu;
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą** stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I,
- **z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 jak również w podskalach (lęku/somatyzacji, czynnika podstawowego, Maiera, spowolnienia);
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
 - zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
 - prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie bądź remisji choroby (zarówno przy analizie MMRC jak i LOCF);
 - w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostrej fazie leczenia).

Przeprowadzona analiza wyników badania [9] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$):**
 - większą redukcją nasilenia bólu ramienia;
 - większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby (analiza MMRM);
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 jak również w podskalach dotyczących lęku/somatyzacji (na podstawie obliczeń autorów Analizy; **na podstawie danych z publikacji referencyjnej w grupie stosującej duloksetynę odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję objawów depresji**), czynnika podstawowego, Maiera, spowolnienia, snu (na podstawie obliczeń autorów Analizy oraz danych przedstawionych w publikacji referencyjnej);
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
 - zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
 - poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;
 - jakości życia w skali *Quality of Life In Depression Scale* (QLDS);
 - zmiany ogólnego nasilenia bólu w skali VAS, w tym: zmiany bólu głowy oraz pleców w skali VAS, zmiany czasu odczuwania bólu po przebudzeniu w skali VAS, zmiany wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności w skali VAS;
 - prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (zarówno przy analizie MMRC jak i LOCF) jak i remisji choroby (analiza LOCF);

(dla porównania różnic pomiędzy grupami badaną a doświadczalną względem placebo) w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostrej fazie leczenia).

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy

W analizie uwzględniono dwa badania Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], w których stosowano duloksetynę w dawce 80 mg/dobę, a paroksetynę w dawce 20 mg/dobę. Wyniki z przedłużonej, nierandomizowanej fazy leczenia przedstawiono dla okresu obserwacji/leczenia wynoszącego 6 miesięcy, począwszy od momentu zakończenia ostrej, 8-tygodniowej, randomizowanej fazy terapii.

W badaniu Detke i wsp. 2004 [12] 70 chorych w grupie stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę kontynuowało leczenie w nierandomizowanej, przedłużonej fazie, natomiast w badaniu Perahia i wsp. 2006 [13], 71 pacjentów w grupie stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę.

W badaniu [12] podkreślono, że pacjenci z grup leczonych z zastosowaniem substancji aktywnych (duloksetyny, paroksetyny) uzyskali poprawę wyników w skalach HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S oraz PGI-I, względem wyników początkowych, natomiast nie odnotowano poprawy w zakresie nasilenia bólu w skali VAS, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Nie przedstawiono jednakże wartości liczbowych, pozwalających na porównanie tych efektów pomiędzy grupą badaną a komparatorem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17;

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;
- prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie;
- ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (w przedłużonej fazie leczenia).

W referencji [12] podano, że mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie (na podstawie zaobserwowanych danych) wynosiła 63 dni dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę a 77 dni w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużonej fazie badania). Również w publikacji [13] czas do utraty odpowiedzi na leczenie nie różnił się pomiędzy grupami leczonymi duloksetyną a paroksetyną, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużonej fazie badania).

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni – skuteczność

W metaanalizie uwzględniono dwa badania Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], w których dawka duloksetyny była zwiększana stopniowo: od 40 mg/dobę (2x20 mg) przez 3 dni, następnie 80 mg/dobę (2x40 mg) przez 3 dni aż do 120 mg/dobę (2x60 mg) natomiast paroksetynę stosowano w dawce 20 mg/dobę. Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa w obu badaniach przedstawiono w populacji ITT. Zastosowane finanie dobowe dawki duloksetyny były zgodne z ChPL Depratal®, a paroksetyny z ChPL Xetanol®.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17, jak również w poszczególnych podskalach HAMD-17 (lęku/somatyzacji, czynnika podstawowego, Maiera, spowolnienia, snu);
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie bądź remisji choroby (zarówno przy analizie MMRM jak i LOCF);

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostrej fazie leczenia).

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy - skuteczność

W analizie uwzględniono dwa badania Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], w których duloksetyna stosowana była w dawce 120 mg/dobę a paroksetyna w dawce 20 mg/dobę.

Wyniki z przedłużonej, nierandomizowanej fazy leczenia przedstawiono dla okresu obserwacji/leczenia wynoszącego 6 miesięcy, począwszy od momentu zakończenia ostrej, 8-tygodniowej fazy terapii.

W badaniu Detke i wsp. 2004 [12] 75 chorych w grupie stosującej duloksetynę w dawce 120 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę kontynuowało leczenie w przedłużonej fazie, natomiast w badaniu Perahia i wsp. 2006 [13], 81 pacjentów w grupie stosującej duloksetynę w dawce 120 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę.

W badaniu [12] podkreślono, że pacjenci z grup leczonych z zastosowaniem substancji aktywnych (duloksetyny, paroksetyny) uzyskali poprawę wyników w skalach HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S oraz PGI-I, względem wyników początkowych, natomiast nie odnotowano poprawy w zakresie nasilenia bólu w skali VAS, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Nie przedstawiono jednakże wartości liczbowych, pozwalających na porównanie tych efektów pomiędzy grupą badaną a komparatorem.

Przeprowadzona analiza wykazała [13], że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17;
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
 - zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
 - poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;
 - prawdopodobieństwa utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii;
- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym** prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi na leczenie; w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużonej fazie leczenia).

W referencji [12] podano, że mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie (na podstawie zaobserwowanych danych) wynosił 84 dni dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę a 77 dni w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (w przedłużonej fazie badania). Również w publikacji [13] czas do utraty odpowiedzi na leczenie nie różnił się pomiędzy grupami leczonymi duloksetyną a paroksetyną, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużonej fazie badania).

Duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20-50 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji 12-15 tygodni – badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] - skuteczność

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy SSRI (citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Kryterium włączenia pacjentów do badania był wynik w skali PHQ-9 wynoszący co najmniej 16 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę [1x30 mg] lub 60 mg/dobę [1x60 mg]; pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę po pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę [1x dziennie]; finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę natomiast paroksetynę podawano w dawce 20-50 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 29,0 mg/dobę. Badanie ukończyło 73,1% pacjentów z grupy leczonej duloksetyną i 73,3% z grupy leczonej SSRI. Dawka dobową duloksetyny była zgodna z ChPL Deprata[®] a paroksetyny z ChPL Xetanor.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę, **wiąże się z wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- ryzyka przerwania uczestnictwa w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia; w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiąże się z 36% prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby w skali QIDS-SR i 53% w skali HAMD-17, natomiast w czasie terapii paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę odpowiednio 32% i 43%, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do paroksetyny, u dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy	Ref.	Porównanie		Wynik WMD/RB/RR [95% CI]*	Wartość p
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Paroksetyna	Duloksetyna vs paroksetyna	
Duloksetyna 60 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni					
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-13,5 (8,0)	-14,1 (8,3)	WMD=0,6 [-1,26; 2,46]	>0,05* 0,523^
	[15]	-14,19	-13,52	WMD=-0,67	0,218^
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja PP	[14]	-16,0 (6,1)	-16,5 (6,3)	WMD=0,5 [-1,08; 2,08]	>0,05* 0,523^
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia [SE] (SD) – populacja ITT	[15]	11,73 [0,296] (4,57)*	11,94 [0,283] (4,38)*	WMD=-0,21 [-1,01; 0,59]	>0,05* 0,578^
Zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-21,8 (7,8)	-20,7 (8,6)	WMD=-1,1 [-2,97; 0,77]	>0,05* 0,311^
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-12,5 (5,7)	-12,2 (6,2)	WMD=-0,3 [-1,66; 1,06]	>0,05* 0,749^
Całkowity wynik w skali HAMA; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	11,17 [0,294] (4,54)*	11,25 [0,280] (4,34)*	WMD=-0,08 [-0,88; 0,72]	>0,05* 0,837^
Zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-2,49 (1,00)	-2,34 (1,14)	WMD=-0,15 [-0,39; 0,09]	>0,05* 0,309^
Wynik w skali CGI-S; średnia [SE] (SD) – populacja ITT	[15]	2,89 [0,51] (7,87)*	2,95 [0,49] (7,59)*	WMD=-0,06 [-1,45; 1,33]	>0,05* 0,406^
Wynik w skali PGI-I; średnia [SE] (SD) – populacja ITT	[15]	2,75 [0,058] (0,89)*	2,80 [0,055] (0,85)*	WMD=-0,05 [-0,21; 0,11]	>0,05* 0,526^
Zmiana wyniku w skali VAS-PI względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-15,4 (18,6)	-13,3 (19,0)	WMD=-2,1 [-6,38; 2,18]	>0,05* 0,407^
Całkowity wynik w skali VAS; średnia [SE] (SD) – populacja ITT	[15]	23,31 [1,345] (20,75)*	25,68 [1,284] (19,89)*	WMD=-3,37 [-6,01; 1,27]	>0,05* 0,160^
Zmiana wyniku w skali SDS względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-14,1 (6,5)	-13,5 (7,1)	WMD=-0,6 [-2,15; 0,95]	>0,05* 0,515^
Wynik w skali SSI; średnia [SE] (SD) – populacja ITT	[15]	1,84 [0,030] (0,46)*	1,87 [0,028] (0,43)*	WMD=-0,03 [-0,11; 0,05]	>0,05* 0,533^
Odpowiedź na leczenie – n (%) – populacja ITT	Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,03 (df=1), p=0,8688			RB=0,93 [0,84; 1,03]	>0,05*
Remisja choroby – n (%) – populacja ITT	Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=1,58 (df=1), p=0,2081			RB=0,91 [0,78; 1,05]	>0,05*
Odpowiedź na leczenie – n (%) – populacja PP	[14]	94 (80,3%) N=117	102 (84,3%) N=121	RB=0,95 [0,84; 1,07]	>0,05* 0,424^
Remisja choroby – n (%) – populacja PP	[14]	58 (49,6%) N=117	74 (61,2%) N=121	RB=0,81 [0,64; 1,02]	>0,05* 0,072^
Duloksetyna 80 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni					
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem placebo; średnia [95%CI] (SD)*	[9]	-3,62 [-5,86; -1,38] (10,60)* N=86	-1,23 [-3,48; 1,04] (10,57)* N=84	WMD=-2,39 [-5,57; 0,79] WMD=2,39 [0,14; 4,65]^	>0,05* =0,037^
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*	Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,81, (df=1), p=0,3679			WMD=0,25 [-0,73; 1,23]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS względem placebo; średnia [95%CI] (SD)*	[9]	-3,30 [-6,47; 0,13] (15,0)* N=86	-1,59 [-4,77; 1,61] (14,92)* N=84	WMD=-1,71 [-6,21; 2,79]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali	Metaanaliza wyników badań [12], [13]			WMD=0,94 [-0,33; 2,31]	>0,05*

Punkt końcowy	Ref.	Porównanie		Wynik WMD/RB/RR [95% CI]*	Wartość p
MADRS względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*		(fixed effects) Cochran Q=1,91 (df=1), p=0,1674		2,20]	
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem placebo; średnia [95% CI] (SD)*	[9]	-2,24 [-4,14; 0,36] (8,94)* N=86	-0,90 [-2,80; 0,99] (8,86)* N=84	WMD=-1,34 [-4,02; 1,34]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,49, (df=1), p=0,4838		WMD=0,45 [-0,53; 1,43]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali CGI-S względem placebo; średnia [95%CI] (SD)*	[9]	-0,32 [-0,74; 0,12] (2,03)* N=86	-0,15 [-0,58; 0,29] (2,03)* N=84	WMD=-0,17 [-0,78; 0,44]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0, (df=1), p>0,9999		WMD=0,10 [-0,10; 0,30]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali PGI-I; średnia [95%CI] (SD)*	[9]	-0,35 [-0,76; 0,06] (1,94)* N=86	-0,07 [-0,48; 0,34] (1,92)* N=84	WMD=-0,28 [-0,86; 0,30]	>0,05*
Zmiana wynik w skali PGI-I względem wartości początkowych; średnia [SE] (SD)*		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,27, (df=1), p=0,132		WMD= 0,25 [0,05; 0,44]	<0,05* ≤0,05[^]
Zmiana całkowitego wyniku w skali QLDS względem placebo; średnia 95%CI lub (SD)*	[9]	-2,89 [-5,79; 0] (na) N=86	-1,98 [-4,86; 0,90] (13,47)* N=84	-	Prawdopodobnie NS
Zmiana ogólnego nasilenia bólu względem wartości początkowej; mediana [rozstęp międzykwartylowy]	[9]	-7,5 [-25; 1]	-3 [-17; 1]	-	>0,05 [^]
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (analiza MMRM) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,17 (df=1), p=0,1408		RB=0,93 [0,82; 1,06]	>0,05*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (analiza LOCF) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,75 (df=1), p=0,1863		RB=0,96 [0,83; 1,11]	>0,05*
Pacjenci z remisją choroby (analiza MMRM) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,06 (df=1), p=0,8125		RB=1,05 [0,85; 1,29]	>0,05*
Pacjenci z remisją choroby (analiza LOCF) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,03 (df=1), p=0,8567		RB=1,04 [0,83; 1,31]	>0,05*
Duloksetyna 80 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy.					
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-3,3 (3,9)	-3,6 (4,3)	WMD=0,3 [-1,06; 1,66]	>0,05*
Zmiana wyniku w skali MADRS w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-4,0 (4,8)	-3,9 (5,1)	WMD=-0,1 [-1,74; 1,54]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-2,9 (3,7)	-3,4 (4,2)	WMD=0,5 [-0,81; 1,81]	>0,05*
Zmiana wyniku w skali CGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-0,6 (0,8)	-0,6 (0,8)	WMD=0 [-0,27; 0,27]	>0,05*
Zmiana wyniku w skali PGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	1,9 (0,9)	1,8 (1,0)	WMD=0,1 [-0,22; 0,42]	>0,05*
Pacjenci z utrzymaną odpowiedzią na leczenie – n (%)	[13]	64* (91,4%)	68* (97,1%)	RB=0,94 [0,85; 1,03]	>0,05*
Duloksetyna 120 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni					
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,01, (df=1), p=0,9203		WMD=-0,45 [-1,43; 0,53]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,03, (df=1), p=0,8732		WMD=-0,39 [-1,62; 0,83]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25, (df=1), p=0,617		WMD=-0,15 [-1,13; 0,83]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali		Metaanaliza wyników badań [12], [13]		WMD=-8,72E-005 [-	>0,05*

Punkt końcowy	Ref.	Porównanie		Wynik WMD/RB/RR [95% CI]*	Wartość p
CGI-S względem wartości początkowej; średnia [SE] (SD)*		(fixed effects) Cochran Q=1,01, (df=1), p=0,3159		0,20; 0,20]	
Zmiana wyniku w skali PGI-I względem wartości początkowych; średnia [SE] (SD)*		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25, (df=1), p=0,6161		WMD=0,05 [-0,15; 0,25]	>0,05*
Odpowiedź na leczenie (analiza MMRM) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,75 (df=1), p=0,1865		RB=1,02 [0,90; 1,14]	>0,05
Odpowiedź na leczenie (analiza LOCF) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,15 (df=1), p=0,2831		RB=1,03 [0,90; 1,18]	>0,05*
Remisja choroby (analiza MMRM) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,81 (df=1), p=0,1780		RB=1,07 [0,87; 1,32]	>0,05*
Remisja choroby (analiza LOCF) – n (%)		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,12 (df=1), p=0,2893		RB=1,05 [0,84; 1,32]	>0,05*
Duloksetyna 120 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy					
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-2,5 (4,7)	-3,6 (4,3)	WMD=1,10 [-0,35; 2,55]	>0,05*
Zmiana wyniku w skali MADRS w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-2,5 (5,9)	-3,9 (5,1)	WMD=1,40 [-0,38; 3,18]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-2,0 (5,1)	-3,4 (4,2)	WMD=1,4 [-0,11; 2,91]	>0,05*
Zmiana wyniku w skali CGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	-0,6 (1,0)	-0,6 (0,8)	WMD=0 [-0,29; 0,29]	>0,05*
Zmiana wyniku w skali PGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	[13]	2,1 (1,3)	1,8 (1,0)	WMD=0,3 [-0,08; 0,68]	>0,05*
Pacjenci z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie – n (%)	[13]	68* (85,0%)	68* (97,1%)	RB=0,88 [0,78; 0,96]	<0,05*
Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs paroksetyna 20-50 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji 12 tygodni					
Remisja choroby w skali QIDS-SR – %	[20]	36%	32%	-	-
Remisja choroby w skali HAMD-17 – %	[20]	53%	43%	-	-
Utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia – n (%)	[20]	3 (0,81%*)	1 (2,2%*)	RR=0,36 [0,05; 2,52]	>0,05

NS-wynik nieistotny statystycznie; *wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Duloksetyna w dawce 60 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni – bezpieczeństwo

W metaanalizie uwzględniono dwa badania Wang i wsp. 2015 [14] i Lee i wsp. 2007 [15]-[16].

Żaden pacjent nie zmarł w czasie uczestnictwa w badaniu Lee i wsp. 2007 [15]-[16].

Przeprowadzona analiza wyników badań [14] i/lub [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem:**
 - wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezwiązanych z zastosowanym leczeniem w ocenie lekarza);
 - wystąpienia nudności;
 - wystąpienia palpacji;
 - wystąpienia nieprawidłowego obniżenia poziomu potasu (różnica nieistotna klinicznie);
- **z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie:**
 - ryzyka utraty z badania ogółem;

- wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka wystąpienia suchości w ustach, zaparcia, braku/zmniejszenia apetytu, zawrotów głowy, senności, zmęczenia;
- ryzyka wystąpienia biegunki, bólu głowy, wymiotów, jadłowstrętu, niewyraźnego widzenia, osłabienia, nadmiernej potliwości, stałego zwiększenia skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi;
- zmiany masy ciała, pulsu, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
- ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w wynikach parametrów hematologicznych lub testów wątrobowych

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni.

W metaanalizie uwzględniono trzy badania: Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13]. Zarówno w grupie stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę jak i paroksetynę w dawce 20 mg/dobę nie odnotowano żadnego zgonu w czasie okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni (ostra faza leczenia) w obu badaniach [12] i [13].

Przeprowadzona analiza wyników badań [9] i/lub [12] i/lub [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie:
 - ryzyka przerwania udziału w badaniu, przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
 - ryzyka wystąpienia zaparcia, suchości w ustach, nadmiernej potliwości, senności, nudności, bólu głowy, bezsenności,
 - ryzyka wystąpienia zawrotów głowy, jadłowstrętu, kataru, wymiotów, tachykardii;
 - ryzyka wystąpienia nieprawidłowości parametrów badań biochemicznych i hematologicznych;
 - ryzyka wystąpienia nadciśnienia;
 - zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
 - ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi;
 - zmiany długości odcinka QTcB i QTcF;
 - zmiany masy ciała;
 - ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych w skali ASEX jak i prawdopodobieństwa poprawy w trakcie leczenia występujących wcześniej tego typu nieprawidłowości;
- **istotnym statystycznie ($p < 0,05$):**
 - skróceniem odcinka QT;
 - przyspieszeniem pulsu;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy - bezpieczeństwo

W metaanalizie uwzględniono dwa badania Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], uwzględniające przedłużoną, nierandomizowaną fazę leczenia.

Przeprowadzona analiza wyników badań [12] i/lub [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z:**

- **istotnie statystycznie mniejszym ($p < 0,05$) ryzykiem** wystąpienia bólu głowy,

• **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka zgonu;
- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka wystąpienia bezsenności, lęku, zawrotów głowy, infekcji wirusowej;
- ryzyka wystąpienia biegunki, zawrotów głowy, wzdęć, bólu zęba, ostrego zapalenia oskrzeli, nieprawidłowości załamka T w badaniu elektrokardiograficznym, nudności, wzrostu bądź obniżenia masy ciała, infekcji dróg moczowych, nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych;
- zmiany pulsu;
- zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
- ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi (u żadnego z pacjentów, zarówno z grupy leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę jak i paroksetyną nie odnotowano stałego zwiększenia ciśnienia krwi);
- zmiany długości odcinka QT, QTcB, QTcF;
- zmiany masy ciała;
- ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego;
- ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych w skali ASEX jak i prawdopodobieństwa poprawy w trakcie leczenia występujących wcześniej tego typu nieprawidłowości;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).

W badaniach [12] i [13] podkreślono, że w czasie 6-miesięcznej przedłużonej fazy leczenia średnie zmiany parametrów badań laboratoryjnych były niewielkie i nieistotne klinicznie w badanych grupach.

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni.

W metaanalizie uwzględniono dwa badania Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13].

Zarówno w grupie stosującej duloksetynę w dawce 120 mg/dobę jak i paroksetynę w dawce 20 mg/dobę nie odnotowano żadnego zgonu z czasie okresu obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) w obu badaniach [12] i [13].

Przeprowadzona analiza wyników badań [12] i/lub [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, wiąże się z:

• **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- ryzyka przerwania udziału w badaniu, przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka wystąpienia zaparcia, suchości w ustach, nadmiernej potliwości, senności, nudności, bólu głowy, bezsenności, wymiotów, tachykardii;
- zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi;
- ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi;
- zmiany długości odcinka QTcB i QTcF;
- zmiany masy ciała;
- ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych w skali ASEX jak i prawdopodobieństwa poprawy w trakcie leczenia występujących wcześniej tego typu nieprawidłowości;

• **istotnym statystycznie ($p < 0,05$):**

- przyspieszeniem pulsu, zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi, skróceniem odcinka QT (jednakże zmiany określono jako nieistotne klinicznie);

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

W obu badaniach zaznaczono, że różnice w wynikach parametrów badań laboratoryjnych pomiędzy grupą badaną a kontrolną były niewielkie, bezobjawowe i nieistotne klinicznie. Nie wykazano ponadto istotnych statystycznie różnic w nieprawidłowościach badań biochemicznych i parametrów hematologicznych pomiędzy grupami, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [12], [13].

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy.

W metaanalizie uwzględniono dwa badania Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], dotyczące nierandomizowanej, przedłużonej fazy leczenia.

Przeprowadzona analiza wyników badań [12] i/lub [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie mniejszym ($p < 0,05$) ryzykiem** wystąpienia bólu głowy;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ryzyka zgonu;
 - ryzyka wystąpienia bezsenności, lęku, zawrotów głowy, wzdęcia, bólu zęba, ostrego zapalenia oskrzeli, nieprawidłowości załamka T w badaniu elektrokardiograficznym, infekcji wirusowej; biegunki, nudności, wzrostu masy ciała, obniżenia masy ciała, infekcji dróg moczowych, nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych;
 - zmiany pulsu, zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi, ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi;
 - zmiany długości odcinka QT i QTcB;
 - zmiany masy ciała;
 - ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego;
 - ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych w skali ASEX jak i prawdopodobieństwa poprawy w trakcie leczenia występujących wcześniej tego typu nieprawidłowości;
- **istotnie statystycznie większym ($p < 0,05$) ryzykiem:**
 - wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych,
 - skróceniem odcinka QTcF;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).

W badaniach [12] i [13] podkreślono, że w czasie 6-miesięcznej przedłużonej fazy leczenia średnie zmiany parametrów badań laboratoryjnych były niewielkie i nieistotne klinicznie w badanych grupach.

Duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20-50 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji 12-15 tygodni – badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] - bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 372 pacjentów z grupy badanej oraz 378 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT. Wyodrębnione wyniki dla paroksetyny przedstawiono w przypadku utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 45 chorych [20]-[22].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę, wiąże się z:

- **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem:**
 - wystąpienia ciężkiej hiponatremii;
 - wystąpienia zmęczenia, zapalenia nosa i gardła, niezdolności osiągnięcia orgazmu;
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- ryzyka utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: złamania kości piszczelowej, padaczki skroniowej, myśli samobójczych, kamicy nerkowej;
- ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: zaparcia, biegunki, suchości w ustach, nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, senności, bezsenności, potliwości;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa duloksetyny w porównaniu bezpośrednim do paroksetyny, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Porównanie		RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Paroksetyna	Duloksetyna vs paroksetyna	
Duloksetyna 60 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni.					
Utrata z badania ogółem		Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,71 (df=1), p=0,4011		1,18 [0,92; 1,52]	>0,05
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,06 (df=1), p=0,8001		1,14 [0,66; 1,96]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane		Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=7,65E-006 (df=1), p=0,9978		Peto OR=7,56 [1,30; 43,82]	<0,05
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane		Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,33 (df=1), p=0,5629		1,09 [0,99; 1,20]	>0,05*
Duloksetyna 80 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni.					
Utrata z badania ogółem		Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,09 (df=2), p=0,9556		0,98 [0,73; 1,32]	>0,05
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,4 (df=2), p=0,8185		1,41 [0,75; 2,65]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=3,05E-003 (df=1), p=0,956		Peto OR=0,13 [0,01; 1,29]	>0,05
Duloksetyna 80 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy					
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,89 (df=1), p=0,3458		Peto OR=2,39 [0,53; 10,71]	>0,05
Zgon		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,48E-005 (df=1), p=0,996		Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q= (df=1), p=		7,34 [0,46; 117,31]	>0,05
Duloksetyna 120 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni.					
Utrata z badania ogółem		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25 (df=1), p=0,6164		0,98 [0,56; 1,72]	>0,05
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,96E-004 (df=1), p=0,9863		0,93 [0,33; 2,61]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,34 (df=1), p=0,5606		0,34 [0,05; 2,44]	>0,05
Duloksetyna 120 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy					
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,58 (df=1), p=0,4459		Peto OR=3,15 [0,89; 11,15]	>0,05
Zgon		Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0 (df=1), p=-		Peto OR=6,91 [0,14; 349,18]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane		Metaanaliza wyników badań [12], [13]		Peto OR=7,04 [1,20;]	<0,05

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Porównanie		RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
		(fixed effects) Cochran Q=2,4E-003 (df=1), p=0,9608		41,34]	
Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs paroksetyna 20-50 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji do 15 tygodni					
Utrata z badania ogółem	[20]	100 (26,9%)*	12 (26,67)*	1,01 [0,63; 1,73]	>0,05
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[20]	22 (5,9%)*	5 (11,11)*	0,53 [0,23; 1,33]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	[20]	4 (1,08%)	1 (2,22%)	0,48 [0,08; 3,20]	>0,05
Zdarzenia niepożądane ogółem	[20]	277 (74,6%)	36 (80,0%)	0,93 [0,82; 1,13]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do dodatkowego komparatora – sertraliny

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne oceniające efekty działania duloksetyny z porównaniem z sertralina: Mowla i wsp. 2016 [17], Martinez i wsp. 2011 [20]-[22], Karaikos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19]. Do badania Mowla i wsp. 2016 [17] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] włączano dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, natomiast badania Karaikos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19] przeprowadzone były w specyficznej grupie chorych z depresją poudarową (nie sprecyzowano jednoznacznie, że były to duże zaburzenia depresyjne). Ponadto kryterium włączenia do badania Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] była depresja niepsychotyczna.

Duloksetyna 20-60 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę - okres leczenia i obserwacji 6 tygodni - badanie Mowla i wsp. 2016 [17] – skuteczność

Celem badania było porównanie duloksetyny z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (nie podano informacji na temat nasilenia choroby). W badaniu duloksetyna stosowana była w dawce 20-60 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 20 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 20 mg/dobę, do maksymalnie 60 mg/dobę; średnio 55 mg/dobę) natomiast sertralina stosowana w dawce 50-200 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 50 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 50 mg/dobę do maksymalnie 200 mg/dobę; średnio 146 mg/dobę). Spośród 63 zrandomizowanych pacjentów 9 (5 w grupie badanej i 4 w grupie kontrolnej) przerwało uczestnictwo w badaniu. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla 54 chorych, którzy ukończyli udział w badaniu [17]. Zastosowana finalnie dawka dobową duloksetyny była zgodna z ChPL Depratal[®], a dawka sertraliny z ChPL Zotral[®].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 20-60 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie (p<0,05) większą:**
 - poprawą w następujących aspektach skali HAMD-21: spowolnieniu, ogólnych objawach somatycznych oraz funkcjach seksualnych,
- **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszą:**
 - poprawą w następujących aspektach skali HAMD-21: pobudzenia, lęku społecznego i somatycznego oraz hipochondrii,
- **brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie:**
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-21; w tym w podskalach oceniających nasilenie obniżenia nastroju, poczucia winy, tendencji samobójczych, zaburzeń snu, pracy i aktywności złożonej, objawów żołądkowo-jelitowych, masy ciała, krytycyzmu (wglądu);
 - ogólnej poprawy stanu pacjenta w skali CGI-2;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u około 60% chorych w obu grupach [17].

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12-15 tygodni - Badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] – skuteczność

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy SSRI (citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Kryterium włączenia pacjentów do badania był wynik w skali PHQ-9 wynoszący co najmniej 16 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę [1x30 mg] lub 60 mg/dobę [1x60 mg]; pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę po pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę [1x dziennie]; finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę natomiast sertralina podawano w dawce 50-200 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 109 mg/dobę. Badanie ukończyło 73,1% pacjentów z grupy leczonej duloksetyną i 74,3% z grupy leczonej SSRI. Zastosowana dawka dobowo duloksetyny była zgodna z ChPL Depratal®, a dawka sertraliny z ChPL Zotral®.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**

- ryzyka przerwania uczestnictwa w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiąże się z 36% prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby w skali QIDS-SR i 53% w skali HAMD-17, natomiast w czasie terapii sertralina w dawce 50-200 mg/dobę odpowiednio 32% i 44%, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Duloksetyna w dawce 30-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni – badanie Karaiskos i wsp. 2012 [18]; populacja pacjentów z depresją poudarową - skuteczność

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy SSRI: citalopramem i sertralina, w leczeniu pacjentów z depresją poudarową, lękiem i zmęczeniem (nie podano informacji na temat nasilenia choroby). Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę i była zwiększana do 60-120 mg/dobę (2x30 mg lub 2x60 mg; średnia dawka dobowo 99 mg) natomiast sertralina podawano w dawce 50-200 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 126 mg/dobę. Nie przedstawiono danych na temat liczby chorych utraconych z badania; wyniki z zakresu skuteczności podano prawdopodobnie dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów [18]. Zastosowana finalnie dawka dobowo duloksetyny była zgodna z ChPL Depratal®, a dawka sertraliny z ChPL Zotral®.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą redukcją nasilenia lęku w skali HAMA,**
- **brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) w zakresie:**
 - zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD oraz zmęczenia w skali *Fatigue Severity Scale* (FSS);

w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Duloksetyna 60-90 mg/dobę vs sertralina 50-150 mg/dobę - okres obserwacji 12 tygodni - badanie Tzavellas i wsp. 2010 [19]; populacja pacjentów z depresją poudarową - skuteczność

Celem badania było porównanie efektów działania duloksetyny i sertraliny w populacji pacjentów z depresją poudarową (nie podano informacji na temat nasilenia choroby). Duloksetyna stosowana była w dawce 60-90 mg/dobę natomiast sertralina w dawce 50-150 mg/dobę. Nie przedstawiono danych na temat liczby chorych utraconych z badania jak również liczby pacjentów, dla których wyniki uwzględniono w analizie skuteczności [19]. Zastosowana dawka dobowo duloksetyny była zgodna z ChPL Depratal®, a dawka sertraliny z ChPL Zotral®.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 60-90 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-150 mg/dobę, **wiąże się istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą** objawów depresji w skali HAMD, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Zestawienie wyników z zakresu najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do sertraliny, u dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy	Ref.	Porównanie		Wynik WMD/RB/RR [95% CI]*	Wartość p
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Sertralina	Duloksetyna vs sertralina	
Duloksetyna 20-60 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę - okres leczenia i obserwacji 6 tygodni					
Łączny wynik w skali HAMD; średnia (SD)	[17]	18,66 (3,2)	17,43 (3,1)	-	0,561^
Wynik w skali CGI, średnia (SD)	[17]	1,29 (0,41)	1,46 (0,43)	-	0,389^
Duloksetyna 30-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę - okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni					
Odsetek pacjentów z remisją choroby w skali QIDS-SR	[20]	36%	32%	-	-
Odsetek pacjentów z remisją choroby w skali HAMD-17	[20]	53%	44%	-	-
Utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia - n (%)	[20]	3 (0,81%*)	0 (0%*)	RR=3,76 [0,27; 53,06]	>0,05*
Duloksetyna w dawce 30-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę - okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni - populacja pacjentów z depresją poudarową					
Wynik końcowy w skali HAMD; średnia (SD)	[18]	3,4 (1,5)	4,2 (1,7)	WMD=-0,8 [-1,79; 0,19]	>0,05 >0,05^
Wynik końcowy w skali HAMA	[18]	4,3 (1,7)	8,7 (1,5)	WMD=-4,4 [-5,39; -3,41]	<0,05 <0,01^
Wynik końcowy w skali FSS	[18]	3,7 (1,1)	4,0 (1,4)	WMD=-0,3 [-1,17; 0,57]	>0,05 >0,05^
Duloksetyna 60-90 mg/dobę vs sertralina 50-150 mg/dobę - okres obserwacji 12 tygodni - populacja pacjentów z depresją poudarową					
Wynik końcowy w skali HAMD; średnia (bd)	[19]	3,3 (3,7)	7,3 (4,7)	WMD=-4	<0,000^

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Duloksetyna 20-60 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę - okres leczenia i obserwacji 6 tygodni - badanie Mowla i wsp. 2016 [17] - bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 20-60 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12-15 tygodni - Badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] - bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 372 pacjentów z grupy badanej oraz 378 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT. Wyodrębnione wyniki dla sertraliny przedstawiono w przypadku utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 119 chorych [20]-[22].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, wiąże się z:

- **brakiem istotnych statystycznie ($p < 0,05$) różnic w zakresie:**
 - ryzyka utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: złamania kości piszczelowej, złamania kręgosłupa szyjnego, padaczki skroniowej, myśli samobójczych, kamicy nerkowej czy stresu pourazowego;
 - ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: biegunki, suchości w ustach, nudności, zmęczenia, zawrotów głowy, bólu głowy, senności, bezsenności, potliwości;
- **istotnie statystycznie ($p > 0,05$) większym** ryzykiem wystąpienia zaparcia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Duloksetyna w dawce 30-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni – badanie Karaiskos i wsp. 2012 [18]; populacja pacjentów z depresją poudarową - bezpieczeństwo

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów [18].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 30-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, wiąże się z:

- **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem** wystąpienia biegunki,
- **brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**
 - ryzyka wystąpienia nudności, senności, bezsenności, zawrotów głowy, suchości w ustach, bólu głowy;

w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Duloksetyna 60-90 mg/dobę vs sertralina 50-150 mg/dobę - okres obserwacji 12 tygodni - badanie Tzavellas i wsp. 2010 [19] : populacja pacjentów z depresją poudarową – bezpieczeństwo

W publikacji nie podano danych liczbowych dotyczących zdarzeń niepożądanych, podkreślono jedynie, że nie zaobserwowano w tym zakresie istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów z depresją poudarową stosującą duloksetynę w dawce 60-90 mg/dobę a sertralina w dawce 50-150 mg/dobę [19].

Zestawienie najważniejszych wyników z zakresu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa duloksetyny w porównaniu bezpośrednim do sertraliny, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Porównanie		RR [95% CI]*	Wartość p*
		Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Sertralina	Duloksetyna vs sertralina	
Duloksetyna 20-60 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni					
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[17]	5 (16,1%)*	4 (12,5%)*	1,29 [0,41; 4,12]	>0,05
Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni					
Utrata z badania ogółem	[20]	100 (26,9%)*	31 (26,1%)*	1,03 [0,74; 1,47]	>0,05

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Porównanie		RR [95% CI]*	Wartość
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[20]	22 (5,9%*)	4 (3,4%)	1,76 [0,66; 4,83]	>0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	[20]	4 (1,08%)	2 (1,68%)	0,64 [0,14; 2,97]	>0,05
Zdarzenia niepożądane ogółem	[20]	277 (74,6%)	86 (72,27%)	1,03 [0,92; 1,18]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Badania o niższej wiarygodności:

Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na korzystny stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w czasie stosowania duloksetyny oraz niskie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i hepatotoksyczności w porównaniu do komparatorów.

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa duloksetyny:

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu epizodów dużej depresji i innych schorzeń wskazują, że jest to lek o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi podczas terapii duloksetyną zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Większość z tych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia. W przypadku stosowania duloksetyny, jak również innych leków przeciwdepresyjnych, przerwanie leczenia może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia leku.

Opracowania (badania) wtórne:

Wnioski Autorów opracowań (badań) wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej. Pomimo pewnych rozbieżności wynikających m.in. ze zróżnicowanych metod analitycznych zastosowanych w odnalezionych opracowaniach wtórnych (porównania bezpośrednie oparte na wynikach pojedynczych badań lub metaanalizach, a także porównania pośrednie metodą metaanalizy sieciowej), raportowane wyniki wskazują ogólnie na porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny względem wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych.

Wnioski z analizy klinicznej:

Podsumowując, wyniki analizy zidentyfikowanych badań wskazują, że duloksetyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu. Duloksetyna charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością zarówno do wenlafaksyny, będącej podstawowym komparatorem jak i fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny, stanowiących dodatkowe komparatory. Pomimo raportowania w niektórych badaniach większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w niektórych badaniach dotyczących porównania z paroksetyną, nie powodowały one zazwyczaj zwiększonego ryzyka przerwania leczenia. Profil bezpieczeństwa duloksetyny jest akceptowalny, dobrze poznany w toku wieloletnich badań i typowy dla współcześnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz zalecaną w wytycznych praktyki klinicznej możliwość indywidualnego doboru terapii do potrzeb pacjenta, duloksetyna, będąca preparatem należącym do grupy SNRI, stanowi ważną alternatywę w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w stosunku do wenlafaksyny jak również leków z grupy SSRI – fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny.

1. CEL PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (ang. *major depressive disorders*, MDD), o ciężkim nasileniu.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

2.1. SPOSÓB PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ (AK)

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych” opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku [303] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [306].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*), odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów/ technologii opcjonalnych, poszukiwanych punktów końcowych – wyników zdrowotnych (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych w odniesieniu do: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS; ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study* – populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory/ technologie opcjonalne, wyniki zdrowotne (O), badania (S),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonane niezależnie przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań klinicznych włączonych do analizy,

- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. METODY WYSZUKIWANIA OPACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [303] w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne, metaanalizy oraz opracowania HTA (ang. *Health Technology Assessment*) dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDACTED]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Library*,
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada* (HC).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie do niniejszego opracowania. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, wnioskowaną interwencję oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań (badań) wtórnych. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 30.10.-8.11.2018 (ostatnie wyszukiwanie dnia 8.11.2018). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz w Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci: przeglądów systematycznych, metaanaliz, raportów HTA oraz analiz zbiorczych, przedstawiono w formie tabel, natomiast pozostałe opracowania i publikacje przeglądowe dotyczące rozpatrywanej interwencji wnioskowanej wykluczono z analizy.

2.3. METODY WYSZUKIWANIA PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOR]. W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (ang. *Medical Subject Heading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *Pubmed*,

- *Embase*[®],
 - *Cochrane Library*,
- oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie do niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase* oraz w innych bazach w dniach 30.10.-8.11.2018 (ostatnie wyszukiwanie: 8.11.2018). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. KRYTERIA WŁĄCZENIA BADAŃ W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Predefiniowane kryteria zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*), którą stanowią dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10),
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*): stosowanie duloksetyny (produkt leczniczy Depratal[®]; tabletki dojelitowe) zgodnie z dawkowaniem dobowym przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego [34];
- (C) komparatory/ refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*): wenlafaksyna (podstawowy komparator) oraz fluoksetyna, paroksetyna, sertralina (dodatkowe komparatory);
- (O) punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*) z zakresu skuteczności klinicznej: ocena odpowiedzi na leczenie; remisja choroby i czas do uzyskania remisji choroby; zmiana wyniku w jakichkolwiek skalach służących do oceny nasilenia objawów depresji, wpływu depresji na życie codzienne i oceny efektów terapii, m.in. HAMD (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*), MADRS (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), CGI (ang. *Clinical Global Impression Scale*), PGI-I (ang. *Patient Global Impression Scale*), HAMA (ang. *Hamilton Anxiety Scale*), SSI

(ang. *Somatic Symptom Inventory*), HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), BDI (ang. *Beck Depression Inventory*), QIDS-SR (ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*), PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire-9*), czas do utraty odpowiedzi na leczenie, stosowanie się do zaleceń lekarza, konieczność hospitalizacji/dodatkowych wizyt w placówkach służby zdrowia w związku z nasilonymi objawami choroby, ocena jakości snu, zmiana jakości życia, oraz profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia: działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem, poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych, działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych;

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) – randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne, uwzględniające porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa duloksetyny względem wybranych komparatorów (podstawowego - wenlafaksyny lub dodatkowych – fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny).

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych do niniejszego opracowania:

- badania w języku: angielskim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację docelową stanowili pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, u których występują ciężkie/duże epizody depresji (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10) – w przypadku zidentyfikowania niewielkiej liczby takich badań, dopuszczono możliwość włączenia opracowań przeprowadzonych w szerokiej populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi;
- badania dotyczące zastosowania duloksetyny w monoterapii (rozumianej jako niestosowanie duloksetyny w z góry założonej w protokole badania terapii skojarzonej z innym lekiem psychotropowym; dopuszczano natomiast możliwość jednoczesnego stosowania np. środków nasennych, środków stosowanych w leczeniu chorób somatycznych czy leków stosowanych stale przez pacjentów);
- pierwotne badania RCT, nRCT, obserwacyjne porównujące duloksetynę z wybranymi komparatorami - wenlafaksyną (podstawowym komparatorem) lub fluoksetyną, paroksetyną, sertralina (dodatkowymi komparatorami) w populacji pacjentów z MDD;
- opracowania wtórne: najnowsze przeglądy systematyczne, raporty HTA, dotyczące zastosowania duloksetyny w analizowanym wskazaniu, opublikowane po 2008 roku.

Opis kryteriów wykluczenia zamieszczono w rozdziale 14.2.

2.5. OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach randomizowanych, jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR – ang. *European Public Assessment Reports*, w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), publikowane przez agencję EMA (ang. *European Medicines Agency*),
- amerykańska agencja FDA (ang. *Food and Drug Administration*),
- URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (ang. *World Health Organisation*) poprzez *The Uppsala Monitoring Centre*,
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w badaniach obserwacyjnych oraz opracowaniach wtórnych, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań przeprowadzono szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. SELEKCJA INFORMACJI

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wyłączenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie [REDAKTOWANE]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej [REDAKTOWANE]). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 96%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy.

2.7. METODY OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie do niniejszego opracowania):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych produktów leczniczych wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii proponowaną przez AOTMiT [303].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań z randomizacją zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*, zgodnie z wytycznymi AOTMiT z września 2016 [303], [305]. Ocena oparta na kategoriach (ang. *domain-based evaluation*) jest to narzędzie dwuczściowe, uwzględniające siedem określonych kategorii takich jak: dobór próby, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktu końcowego, niekompletne dane dotyczące wyników, wybiórcze publikowanie wyników oraz inne kwestie nie uwzględnione w powyższych kategoriach. Każda z kategorii narzędzia służącego ocenie wiarygodności badania składa się z jednej lub więcej pozycji. W pierwszej części narzędzia przedstawia się szczegółowy opis ocenianego elementu w oparciu o dane z badania. Opis ten powinien być na tyle szczegółowy by zapewnić przejrzystość uzyskanej oceny. Należy zaznaczyć, że zgodnie z zasadami opracowanymi przez *Cochrane* opis ten w szczególnych przypadkach może zostać przedstawiony w postaci cytatu z referencji źródłowej. Dodatkowo dopuszczalne jest dokonanie oceny poszczególnych badań z uwzględnieniem różnych doniesień jak: abstrakty konferencyjne, protokoły z badań, publikacje pełnotekstowe, komentarze do badań, itp. W oparciu o opis przedstawiony w pierwszej części dokonuje się oceny danej kategorii w odniesieniu do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Narzędzie *Cochrane Collaboration* dopuszcza przypisanie trzech wariantów odpowiedzi: niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *low risk of bias*), wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *high risk of bias*) oraz niejasny wpływ na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego (ang. *unclear risk of bias*) [305].

Ocenę wiarygodności nierandomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną przeprowadzono w oparciu o skalę NOS (ang. *Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale*), rekomendowaną przez *Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group* oraz zalecaną przez wytyczne AOTMiT [303]. Kwestionariusz ten przy użyciu serii pytań pozwala na subiektywną ocenę poziomu wiarygodności badań nierandomizowanych (kohortowych i typu *case-control*). Pytania dotyczące badań o niższej wiarygodności dotyczą wyboru typu badania, możliwości porównania analizowanych grup oraz ich ekspozycji na badany czynnik, jak i dostępnych wyników i ich jakości.

Ocenę jakości metodologii przeglądów systematycznych zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z września 2016 roku przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR – ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews; Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*. Skala ta zawiera 11 pytań pozwalających ocenić jakość przeglądu systematycznego. Na każde z pytań można udzielić 4 różnych odpowiedzi: tak, nie, brak

możliwości oceny, nie dotyczy. Udzielenie odpowiedzi tak oznacza przyznanie 1. punktu, odpowiedzi nie, przyznanie 0 punktów. Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego, ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów). Maksymalna ocena przeglądu systematycznego w skali AMSTAR wynosi 11 punktów [310], [311]. Przyjęte w literaturze kryteria oceny oznaczają: <5 punktów przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości [310], [311].

Szczegółowy opis powyższych skal przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.14. Tabele pomocnicze).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. METODY EKSTRAKЦИИ DANYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ

Ekstrakcja danych z badania prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED] w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks do niniejszego opracowania; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując dane z badania, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
 - charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
 - charakterystykę interwencji,
 - definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
 - okres obserwacji,
 - podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi [ang. *superiority*] czy badanie wykazujące, że wnioskowana interwencja jest co najmniej równie skuteczna, co wybrany komparator [ang. *non-inferiority*]).

- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy (n) oraz całkowitą liczebność grupy (N) lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
 - dla zmiennych ciągłych: średnią wraz z miarą jej rozrzutu w postaci odchylenia (SD; ang. *standard deviation*) lub błędą standardowego (SE; ang. *standard error*) lub medianę wraz z miarą jej rozrzutu (zakres) oraz dane dotyczące wielkości zmiany pomiędzy analizowanymi grupami.

Dodatkowo dla każdego z badań podano następujące informacje: liczbę ośrodków biorących udział w badaniu, listę sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. SYNTEZA DANYCH

2.9.1. SYNTEZA JAKOŚCIOWA

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej technologii wnioskowanej wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p [307].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, WMD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności [95% CI] oraz wartości p .

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności [95% CI] oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR/HR/WMD oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

2.9.2. SYNTEZA ILOŚCIOWA (W TYM METAANALIZA)

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne, włączane były do metaanalizy. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności statystycznej w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p przy teście *Cochran Q* była większa lub równa 0,1 ($p \geq 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effects*. W innych przypadkach przeprowadzono kumulację wyników metodą *fixed effects*.

3. ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO – NA PODSTAWIE SCHEMATU PICO

Szczegółowe omówienie analizowanego problemu decyzyjnego (leczenie dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi) pod względem informacji z zakresu: etiologii, klasyfikacji, czynników ryzyka, diagnostyki, epidemiologii, wytycznych praktyki klinicznej oraz opisu wyboru komparatorów znajduje się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa [308].

Poniżej przedstawiono zdefiniowanie problemu decyzyjnego uwzględnionego w ramach niniejszego opracowania na podstawie elementów schematu PICO.

(P) Populację pacjentów (ang. *population*) w stanie klinicznym wskazanym we wniosku stanowią dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, u których występują ciężkie/duże epizody depresji (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10).

Depresja, zgodnie z definicją, jest poważnym zaburzeniem psychicznym przejawiającym się głównie obniżeniem nastroju, zmniejszeniem energii oraz aktywności, które często uniemożliwia normalne funkcjonowanie chorego w życiu codziennym [314]. Do kategorii dużej depresji należą przypadki, w których występują epizody (okresy) trwające nie krócej niż 2 tygodnie, z co najmniej 5 objawami psychicznymi lub somatycznymi [324]. Zaburzenia depresyjne, w szczególności o ciężkim nasileniu, prowadzą do obniżenia jakości życia, obniżenia produktywności pacjentów oraz zwiększają ryzyko popełnienia samobójstwa [314], [322].

Depresja znajduje się w czołówce najczęściej występujących chorób na świecie według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Według prognoz, do 2020 roku będzie na drugim miejscu, a do 2030 roku – na pierwszym miejscu [313]. Według WHO na świecie w 2015 roku depresja dotknęła 4,4% społeczeństwa, a liczba żyjących chorych wynosiła 322 mln, w tym do 1,5 mln osób w Polsce [314].

Analiza 90 badań dotyczących epidemiologii zaburzeń depresyjnych w różnych krajach w latach 1994-2014, uwzględniających łącznie 1 112 573 dorosłych wykazała:

- zagregowaną chorobowość punktową (czyli chorobowość w określonym momencie, np. danym dniu) wynoszącą 12,9%;
- zagregowaną chorobowość roczną wynoszącą 7,2%;
- zagregowaną chorobowość życiową (czyli chorobowość w ciągu całego życia) wynoszącą 10,8%.

Wśród kontynentów najwyższą chorobowość depresji odnotowano w Ameryce Południowej (20,6%), a następnie kolejno w: Azji (16,7%), Ameryce Północnej (13,4%), Europie (11,9%), Afryce (11,5%), natomiast najniższą w Australii (7,3%). Biorąc pod uwagę miejsce zamieszkania, wyższą chorobowość,

szacowaną na 17,7%, wykazano na obszarach miejskich w porównaniu z 13% na obszarach wiejskich [336].

Wyniki ankiety dotyczącej zdrowia psychicznego, przeprowadzonej w 18 krajach przez WHO, wskazują na wyższą chorobowość życiową dużych epizodów depresji w państwach o wysokim przychodzie (14,6%) niż w krajach o niskim przychodzie (11,1%), natomiast chorobowość roczna była nieznacznie wyższa w krajach o niskim przychodzie, w porównaniu z państwami wysoko rozwiniętymi (5,9% vs 5,5%) [337].

Tabela 1. Chorobowość dużych epizodów depresyjnych (definiowanych na podstawie kryteriów DMS-IV/ Composite International Diagnostic Interview) w 18 krajach, biorących udział w ankiecie przeprowadzonej przez WHO [337].

Kraj	% (SE) ankietowanych z zaburzeniem nastroju ^a	Chorobowość życiowa dużych zaburzeń depresyjnych ^b % (SE)	Chorobowość roczna dużych zaburzeń depresyjnych ^c % (SE)
Państwa o wysokim przychodzie			
Belgia	49,4% (2,5)	14,1% (1,0)	5,0% (0,5)
Francja	65,0% (1,7)	21,0% (1,1)	5,9% (0,6)
Niemcy	43,1% (1,4)	9,9% (0,6)	3,0% (0,3)
Izrael	45,1% (0,8)	10,2% (0,5)	6,1% (0,4)
Włochy	44,9% (1,7)	9,9% (0,5)	3,0% (0,2)
Japonia	29,9% (0,8)	6,6% (0,5)	2,2% (0,4)
Holandia	53,2% (1,6)	17,9% (1,0)	4,9% (0,5)
Nowa Zelandia	61,9% (0,6)	17,8% (0,4)	6,6% (0,3)
Hiszpania	37,7% (1,0)	10,6% (0,5)	4,0% (0,3)
USA	62,0% (0,9)	19,2% (0,5)	8,3% (0,3)
Łącznie	52,3% (0,4)	14,6% (0,2)	5,5% (0,1)
Państwa o niskim przychodzie			
Brazylia (San Paulo)	66,0% (1,0)	18,4% (0,8)	10,4% (0,6)
Kolumbia	58,6% (1,1)	13,3% (0,6)	6,2% (0,4)
Indie (Pondicherry)	25,0% (0,9)	9,0% (0,5)	4,5% (0,4)
Liban	57,7% (1,8)	10,9% (0,9)	5,5% (0,7)
Meksyk	40,6% (1,1)	8,0% (0,5)	4,0% (0,3)
Chiny (Shenzhen)	54,6% (0,9)	6,5% (0,4)	3,8% (0,3)
Afryka Południowa	56,1% (1,3)	9,8% (0,7)	4,9% (0,4)
Ukraina	82,4% (1,1)	14,4% (0,7)	8,4% (0,6)
Łącznie	54,1% (0,4)	11,1% (0,2)	5,9% (0,2)

a) Odsetek respondentów, którzy twierdzili, że w ciągu ostatnich kilku dni byli smutni, przygnębieni lub stracili zainteresowanie zwykłymi zajęciami; b) Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria dużego zaburzenia depresyjnego w dowolnym momencie życia; c) Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria dużego zaburzenia depresyjnego w czasie ostatniego roku.

Przeprowadzone w 2012 r. w kraju badanie „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska”, potwierdziło istnienie poważnego problemu depresji w społeczeństwie polskim. Na jego podstawie stwierdzono, że u 3% mieszkańców Rzeczypospolitej Polskiej w wieku produkcyjnym, wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden duży epizod depresyjny o dowolnym nasileniu, co przekłada się na liczbę 766 tys. przypadków [312].

Tabela 2. Rozpowszechnienie (%) dużych i małych zaburzeń depresyjnych w populacji dorosłych Polaków, na podstawie badania EZOP [312].

Diagnoza na podstawie DSM-IV	Mężczyźni N* = 4883 N** = 1802	Kobiety N* = 5198 N** = 2198	Ogółem N* = 10081 N** = 4000
Duża depresja	1,9 [95% CI: 1,6; 2,4]	4,0 [95% CI: 3,5; 4,6]	3,0 [95% CI: 2,7; 3,3]
Mała depresja	0,4 [95% CI: 0,2; 0,6]	0,4 [95% CI: 0,3; 0,7]	0,4 [95% CI: 0,3; 0,5]

*Liczba nieważona (P1) - wszyscy respondenci, którzy wzięli udział w części pierwszej badania zawierającej ocenę występowania głównych objawów psychopatologicznych większości jednostek diagnostycznych oraz objawów somatycznych;
**liczba nieważona (P2) - respondenci, u których potwierdzono występowanie kiedykolwiek w życiu objawów danego zaburzenia psychicznego, oraz odpowiedni odsetek pozostałych respondentów, którzy wzięli udział w części drugiej.

Należy przy tym zaznaczyć, że przedstawione dane mogą być niedoszacowane, ponieważ choroba u wielu osób nie jest rozpoznana. Nie wszyscy chorzy na depresję przyznają się do swojego problemu ze względu na napiętnowanie społeczne oraz nie zgłaszają się do lekarza z różnych powodów, m.in. niejednoznacznego obrazu zaburzeń, względnie łagodnego nasilenia objawów, trudnego dostępu do fachowej służby zdrowia i pomocy psychologicznej.

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce (zapadalności i chorobowości dla pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, u których występują ciężkie/duże epizody depresji - F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10). Nie są również dostępne opublikowane informacje dotyczące struktury leczenia pacjentów z dużymi epizodami depresji wg ICD-10.

(I) Interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi stosowanie duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®; tabletki dojelitowe).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca duloksetyny wynosi 60 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. Maksymalnie dawkę można zwiększyć do 120 mg na dobę [34]. W niniejszej analizie dopuszczono możliwość włączenia badań, w których terapię rozpoczynano od niższej dawki niż 60 mg/dobę, pod warunkiem, że w trakcie leczenia dawka dobową była zwiększana do zalecanych z ChPL Depratal® 60-120 mg/dobę.

(C) Komparator (ang. *comparison*) – technologię opcjonalną stanowi stosowanie wenlafaksyny (podstawowy komparator) oraz fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny (dodatkowe komparatory).

Wenlafaksynę wybrako jako podstawowy komparator, z uwagi na taki sam mechanizm działania jak duloksetyna, polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce; z kolei **fluoksetynę, paroksetynę i sertralinę wyznaczono na dodatkowe komparatory**, ze względu

na częściowo pokrywający się mechanizm działania z duloksetyną, polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania, finansowanie tych produktów ze środków publicznych oraz ich stopień wykorzystania w ramach leczenia depresji w Polsce.

W leczeniu MDD zalecana dobową dawką:

- wenlafaksyny wynosi 75 mg do maksymalnie 375 mg/dobę [318],
- fluoksetyny wynosi 20 mg/dobę do 60 mg/dobę [315],
- paroksetyny wynosi 20 mg/dobę do 50 mg/dobę [316], [317],
- sertraliny wynosi 50 mg/dobę do 200 mg/dobę [319].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2018 roku [335], w Polsce refundowane są następujące produkty lecznicze zawierające substancje czynne będące komparatorami dla duloksetyny:

- wenlafaksynę - Alventa®, Axyven®, Efectin ER®, Efevelon SR®, Faxigen XL®, Faxolet ER®, Lafactin®, Oriven®, Prefaxine®, Symfaxin ER®, Velafax®, Velaxin ER®, Venlafaxine Bluefish XL®, Venlectine®, we wskazaniu: choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: bólowej polineuropatii cukrzycowej, neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy, z poziomem odpłatności wynoszącym 30%;
- fluoksetynę – Andepin®, Bioxetin®, Deprexetin®, Fluoksetyna EGIS®, Fluoxetin Polpharma®, Fluxemed®, Seronil®, we wskazaniu: choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe, z poziomem odpłatności wynoszącym 30%;
- paroksetynę - Arketis®, Parogen®, Paroxetine Aurobindo®, Paroxinor®, Paxtin®, Rextin®, Xetanor®, we wskazaniu: choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe, z poziomem odpłatności wynoszącym 30%;
- sertralinę – ApoSerta®, Asentra®, Asertin®, Miravil®, Sastium®, Sertagen®, Sertralina KRKA®, Sertranorm®, Setaloft®, Stimuloton®, Zoloft®, Zotral®, we wskazaniu: choroby psychiczne i upośledzenia umysłowe, z poziomem odpłatności wynoszącym 30%.

Duloksetyna nie jest aktualnie refundowana w Polsce w żadnym wskazaniu, w tym w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Tabela 3. Udział w sprzedaży i kwoty refundacji dla poszczególnych substancji czynnych stanowiących komparatory dla duloksetyny [320], [321].

Substancja	DDD		Kwota refundacji	
	2017 r	I-VII.2018	2017 r	I-VII.2018

Substancja	DDD		Kwota refundacji	
	2017 r	I-VII.2018	2017 r	I-VII.2018
Wenlafaksyna	43 860 976	27 447 840	27 472 246 zł	15 917 890 zł
Sertralina	84 697 248	54 166 413	25 573 974 zł	16 322 706 zł
Paroksetyna	27 480 570	16 754 400	8 368 652 zł	5 100 782 zł
Fluoksetyna	30 068 870	18 287 985	9 180 272 zł	5 578 723 zł

DDD – zdefiniowana dzienna dawka (ang. *defined daily dose*).

Szczegółowe informacje na temat epidemiologii, interwencji wnioskowanej, wyboru komparatorów, ich charakterystyki, aspektów refundacyjnych oraz udziałów w rynku zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego przygotowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. Komandytowa [308].

(O) Punkty końcowe – wyniki (ang. *outcomes*):

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena odpowiedzi na leczenie,
 - remisja choroby i czas do uzyskania remisji choroby,
 - zmiana wyniku w jakichkolwiek skalach służących do oceny nasilenia objawów depresji, wpływu depresji na życie codzienne i oceny efektów terapii, m.in.: HAMD, MADRS, CGI-I, CGI-S, PGI-I, HAMA, SSI, HADS, BDI, QIDS-SR, PHQ-9,
 - czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
 - stosowanie się do zaleceń lekarza,
 - konieczność hospitalizacji/dodatkowych wizyt w placówkach służby zdrowia w związku z nasilonymi objawami choroby,
 - ocena jakości snu,
- zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL) oceniana za pomocą różnych skal, np. SF-36, QLDS;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

4.1. WSTĘP

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej [REDACTED].

Z uwagi na to, że zidentyfikowano jedynie 3 randomizowane badania kliniczne [2], [3]-[5] i [14], w których rekrutowano pacjentów z wynikiem w skali HAMD wynoszącym kolejno ≥ 18 punktów i ≥ 20 punktów, co wskazuje na ciężkie duże zaburzenia depresyjne, zdecydowano również o uwzględnieniu opracowań przeprowadzonych w ogólnej populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi [1], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16], [17], [18], [19], [20]-[22].

Przykładowy zapis w tabeli dotyczący dawkowania duloksetyny np. 30-120 mg/dobę, oznacza, że interwencja wnioskowana była stosowana w początkowej dawce 30 mg/dobę, która następnie była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę (zakres stosowanych finalnie dawek w badaniu był zgodny z dawkowaniem dobowym przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Depratal® [34]).

4.2. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych do niniejszego opracowania. Z kolei w Aneksie do niniejszego opracowania przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (diagramy PRISMA). Wyniki zidentyfikowanych badań randomizowanych przedstawiono w zasadniczej części Analizy klinicznej w rozdziale 5, natomiast rezultaty badań o niższej wiarygodności (porównawczych) przedstawiono w rozdziale 6 (podsumowanie) oraz w rozdziale 14.5.

Populację pacjentów w badaniach RCT [1], [2], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17], [20]-[22] stanowili dorośli chorzy z dużymi zaburzeniami depresyjnymi; natomiast w badaniach [18], [19] chorzy z depresją poudarową (nie sprecyzowano, czy były to duże zaburzenia depresyjne). W badaniach [6], [17] oraz [18], [19] nie przedstawiono danych na temat stopnia nasilenia depresji, natomiast w referencjach [1], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16] kryterium włączenia był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, a w [20]-[22] ≥ 16 punktów w skali PHQ-9, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia choroby. Z kolei do badań [2], [3]-[5] i [14] rekrutowano pacjentów z wynikiem w skali HAMD wynoszącym kolejno ≥ 18 punktów i ≥ 20 punktów, co wskazuje na ciężką depresję (i w wysokim stopniu odpowiada wnioskowanemu wskazaniu). Ponadto w badaniach [7]-[8], [15]-[16] oraz [20]-[22] kryterium włączenia była depresja niepsychotyczna.

Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania duloksetyny (produktu leczniczego Depratal®) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Randomizowane badania kliniczne			
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu [^]	Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę	bezpośrednie	Patel i wsp. 2011 [1]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu [^]	Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę	bezpośrednie	Badyal i wsp. 2006 [2]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu [^]	Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu 75-225 mg/dobę	bezpośrednie	Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Duloksetyna 40-60 mg/dobę vs fluoksetyna 20-60	bezpośrednie	Sah i wsp. 2010 [6]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	mg/dobę		
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu^	Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20 mg/dobę vs placebo*	bezpośrednie	Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu^	Duloksetyna 80 mg/dobę vs duloksetyna 40 mg/dobę* vs paroksetyna 20 mg/dobę vs placebo*	bezpośrednie	Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu^	Duloksetyna 80 mg/dobę vs duloksetyna 120 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę vs placebo*	bezpośrednie	Detke i wsp. 2004 [12]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu^	Duloksetyna 80 mg/dobę vs duloksetyna 120 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę vs placebo*	bezpośrednie	Perahia i wsp. 2006 [13]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu^	Duloksetyna 40-60 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę	bezpośrednie	Wang i wsp. 2015 [14]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu^	Duloksetyna 60 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę	bezpośrednie	Lee i wsp. 2007 [15]-[16]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Duloksetyna 20-60 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg	bezpośrednie	Mowla i wsp. 2016 [17]
Pacjenci z depresją poudarową	Duloksetyna 30-120 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę vs citalopram*	bezpośrednie	Karaiskos i wsp. 2012 [18]
Pacjenci z depresją poudarową	Duloksetyna 60-90 mg/dobę vs sertralina 50-150 mg/dobę	bezpośrednie	Tzavellas i wsp. 2010 [19]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu^	Duloksetyna 60 (lub 30)-120 mg/dobę vs SSRI (fluoksetyna 20-80 mg/dobę vs paroksetyna 20-50 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę vs escitalopram*)	bezpośrednie	Martinez i wsp. 2012 [20]-[22]
Populacja	Rodzaj badania/ publikacji	Interwencja	Referencja
Badania o niższej wiarygodności			
Pacjenci z depresją poudarową, badanie kliniczno-kontrolne	Duloksetyna 40 mg/dobę* vs duloksetyna 60 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę	bezpośrednie	Matsumoto i wsp. 2014 [23]-[24]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – badanie kohortowe, retrospektywne, obserwacyjne	Duloksetyna vs wenlafaksyna vs escitalopram* vs generyczne SSRI*	bezpośrednie	Chen i wsp. 2010 [25], Liu i wsp. 2011 [26]
Pacjenci z depresją – badanie kohortowe, retrospektywne, obserwacyjne	Duloksetyna vs wenlafaksyna vs generyczne SSRI* vs trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA)* vs brak leczenia*	bezpośrednie	Xue i wsp. 2012 [27]
Pacjenci z depresją – badanie kohortowe, retrospektywne, obserwacyjne	Duloksetyna vs wenlafaksyna vs nefazodon* vs SSRI* vs TCA* vs brak leczenia*	bezpośrednie	Xue i wsp. 2011 [28]

Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – badanie kohortowe, retrospektywne, obserwacyjne	Duloksetyna vs wenlafaksyna	bezpośrednie	Liu i wsp. 2010 [29]-[30]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz przewlekłymi dolegliwościami bólowymi – badanie kohortowe, retrospektywne, obserwacyjne	Duloksetyna vs wenlafaksyna vs escitalopram*	bezpośrednie	Wang i wsp. 2010 [31], Wang i wsp. 2011 [32]
Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi poddani leczeniu podtrzymującemu – badanie kohortowe, retrospektywne, obserwacyjne	Duloksetyna vs wenlafaksyna vs fluoksetyna vs paroksetyna vs sertralina i inne*	bezpośrednie	Buoli i wsp. 2015 [33]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa			
Pacjenci stosujący duloksetynę	<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	duloksetyna	ChPL Depratal® [34], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniającego (EPAR) [35], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) [36]
	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>		Ulotka dla pacjentów Cymbalta® [37], Raporty dotyczące bezpieczeństwa [38]-[39]
	<i>Health Canada (HC)</i>		Raporty dot. bezpieczeństwa [40]-[41] Badanie dot. ryzyka uszkodzenia nerek [42]-[43]
	<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>		Raporty dot. zdarzeń niepożądanych [44]-[45]
	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB)		Zalecenia dla podmiotu odpowiedzialnego [46]
	<i>Trip Database</i>		Informacja dot. bezpieczeństwa antydepresantów w ciąży [47]
Pacjenci stosujący duloksetynę, w tym z zaburzeniami depresyjnymi	Przeglądy systematyczne, metaanalizy dotyczące konkretnych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania duloksetyny	duloksetyna	[48]-[61]
Opracowania (badania) wtórne			
Pacjenci z depresją/dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Przeglądy systematyczne bez metaanalizy	Duloksetyna lub duloksetyna w porównaniu z komparatorami	[64], [66], [72], [73], [75], [77], [89], [91], [103]
	Przeglądy systematyczne z		[62], [63], [65], [67], [68],

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Populacja		Porównanie	Rodzaj porównania	Referencja
	metaanalizą			[69], [70], [71], [74], [76], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [90], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102]
Badania niepublikowane				
Pacjenci z depresją	www.clinicaltrials.gov ; clinicaltrialsregister.eu	Duloksetyna		[104], [105], [106], [107]-[108], [109]

*lek lub dawkowanie nie stanowiące przedmiotu oceny w niniejszej analizie; ^nasilenie depresji określone na podstawie kryteriów włączenia do badania; EMA – ang. *European Medicines Agency*; Europejska Agencja ds. Leków; FDA – ang. *Food and Drug Administration*; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MDD – duże zaburzenia depresyjne.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

W ramach analizy klinicznej badano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) względem stosowania wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny, w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. W niniejszej części analizy klinicznej przedstawiono dane z 14 badań randomizowanych (Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2], Perahia i wsp. 2008 [3]-[5], Sah i wsp. 2010 [6], Goldestein i wsp. 2002 [7]-[8], Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13], Wang i wsp. 2015 [14], Lee i wsp. 2007 [15]-[16], Mowla i wsp. 2016 [17], Karaiskos i wsp. 2012 [18], Tzavellas i wsp. 2010 [19], Martinez i wsp. 2012 [20]-[22]), porównujących duloksetynę z komparatorami.

Szczegółową charakterystykę powyższych badań (ang. *critical appraisal*) wraz charakterystykami wyjściowymi pacjentów w nich uczestniczących przedstawiono w rozdziale 14.4, natomiast ocenę jakości metodologicznej badań RCT zamieszczono w rozdziale 14.9.

W zidentyfikowanych publikacjach stosowano szereg skal służących do oceny nasilenia objawów depresji oraz skuteczności terapii, między innymi:

- Skalę depresji Hamiltona (HAMD; ang. *Hamilton Depression Scale; wersję 17- lub 21-elementową*) – w której wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów depresji;
- Skalę depresji Montgomery–Asberg (MADRS; ang. *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*) – w której wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów depresji;
- Szybki Wykaz Objawów Depresyjnych (ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report; QIDS-SR*) – w którym wyższy wynik oznacza większe nasilenie depresji;
- Skalę Lęku Hamiltona (ang. *Hamilton Anxiety Scale; HAMA*) – w której wyższy wynik oznacza większe nasilenie lęku;
- Skalę niepełnosprawności Sheehanana (ang. *Sheehan Disability Scale; SDS*) – w której wyższy wynik oznacza większe upośledzenie życiowe pacjenta w funkcjonowaniu (w domenach związanych z pracą, życiem towarzyskim, rodzinnym);
- Kwestionariusz zdrowia pacjenta (ang. *Patient Health Questionnaire-9; PHQ-9*) – w którym wyższy wynik oznacza większe nasilenie depresji;
- Skalę ang. *Patient's Global Impression of Change (PGI)* – służącą do oceny zmiany samopoczucia pacjenta, w której wyższy wynik oznacza poprawę;
- Skalę Ogólnego Wrażenia Poprawy Klinicznej (CGI; ang. *Clinical Global Impression Scale*) – uwzględniającą ciężkość choroby (CGI-S) – im wyższy wynik, tym większe nasilenie depresji, ogólną poprawę (CGI-I) – wyższy wynik oznacza pogorszenie stanu pacjenta oraz indeks terapeutyczny – wyższy wynik oznacza przewagę efektu terapeutycznego.

Szczegółowy opis wszystkich skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach przedstawiono w Aneksie, w rozdziale 14.12.

5.1. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNIANIU DO PODSTAWOWEGO KOMPARATORA - WENLAFAKSYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne, oceniające efekty stosowania duloksetyny z porównaniem z wenlafaksyną, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi: Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2] oraz Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]. W publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] opisano i przedstawiono łącznie pierwotne wyniki dla dwóch badań randomizowanych, identycznych pod względem metodologicznym (jest to jedyna zidentyfikowana, dostępna publikacja z wynikami tych badań, stąd też zdecydowano o jej uwzględnieniu w zasadniczej części niniejszej Analizy).

Porównanie metodologii zidentyfikowanych badań RCT, porównujących duloksetynę względem wenlafaksyny przedstawiono w Tabeli 5.

Wszystkie zidentyfikowane badania były randomizowane, w układzie grup równoległych. Bazując na kryteriach włączenia, w badaniu Patel i wsp. 2011 [1] uczestniczyli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 15 punktów w skali HAMD-17), natomiast w badaniach Badyal i wsp. 2006 [2] oraz Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] rekrutowano chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o ciężkim nasileniu (> 18 punktów w skali HAMD-17). W kryteriach włączenia do powyższych badań nie sprecyzowano, czy dopuszczalne było aktualne współwystępowanie zaburzeń psychiatrycznych.

Z uwagi na różne długości okresów obserwacji (15 tygodni [3]-[5] vs 6 tygodni [1], [2]), sposób przeprowadzenia badań (badania złożone z kilku oddzielnych etapów [3]-[5] vs badania jednoetapowe [1], [2]), sposób dawkowania duloksetyny (przez pierwsze 6 tygodni stała dawka 60 mg/dobę, następnie dozwolone zwiększenie [3]-[5] vs początkowo dawka 40 mg/dobę, następnie zwiększana do zalecanej dawki w ChPL Depratal® [1], [2]) oraz postać farmaceutyczną wenlafaksyny (tabletki o przedłużonym uwalnianiu [3]-[5] vs brak danych [1], [2]), przeprowadzenie metaanalizy wyników badań przedstawionych w publikacjach Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] z badaniami Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2] było niemożliwe. W związku z tym rezultaty badania Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] przedstawiono oddzielnie.

Z kolei badania Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2] charakteryzowały się podobną metodologią: długością okresu obserwacji, dawkowaniem analizowanej interwencji oraz komparatorów. Pomimo, że w badaniu Patel i wsp. 2011 [1] uczestniczyli pacjenci z MDD o co

najmniej umiarkowanym nasileniu a w badaniu Badyal i wsp. 2006 [2] o ciężkim nasileniu, z uwagi na niewielkie (N=13) liczebności chorych w grupach w badaniu Badyal i wsp. 2006 [2], zdecydowano o wykonaniu metaanalizy danych, tym bardziej, że była ona możliwa do przeprowadzenia jedynie dla jednego punktu końcowego z zakresu skuteczności - odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie. W przypadku pozostałych punktów końcowych, ze względu na rozbieżności w sposobie prezentacji wyników przeprowadzenie agregacji danych było niemożliwe.

Tabela 5. Opis i porównanie metodyki badań Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2] oraz Perahia i wsp. 2008 [3]-[5].

Opis metodyki badania	Patel i wsp. 2011 [1]	Badyal i wsp. 2006 [2]	Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (13 ośrodków w Indiach), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV lub ICD 10; - wiek 18-65 lat; <p>- wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 w momencie rekrutacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowo-zdiagnozowani pacjenci, chorzy wcześniej nieodpowiadający na leczenie, z częściową odpowiedzią na terapię lub nietolerujący wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych; - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Badanie eksperymentalne, jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Indiach), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV; - wiek 18-75 lat; <p>- wynik w skali HAMD-17 wynoszący >18 w momencie rekrutacji,</p> <ul style="list-style-type: none"> - nowo-zdiagnozowani pacjenci, chorzy wcześniej nieodpowiadający na leczenie, z częściową odpowiedzią na terapię lub nietolerujący wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych; - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>W referencji przedstawiono wyniki dwóch identycznych badań (I i II).</p> <p>Badania eksperymentalne, wieloośrodkowe (badanie I: 35 międzynarodowych ośrodków, badanie II: 32 międzynarodowe ośrodki), podwójnie zaślepione, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – non-inferiority, a dla głównego punktu końcowego, czyli oceny GBR - superiority</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia do badania I i II:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV; - diagnoza potwierdzona przy zastosowaniu <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI); - wiek ≥ 18 lat; <p>- wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 18 punktów w czasie kwalifikacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeszłości co najmniej jeden epizod dużych zaburzeń depresyjnych; - pisemna zgoda na udział w badaniu.
Populacja	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.
Grupa badana	duloksetyna, N= 117	duloksetyna, N= 13	duloksetyna, N= 330 (badanie I i II łącznie)
Grupa kontrolna	wenlafaksyna, N=111	wenlafaksyna, N=13	wenlafaksyna, N=337 (badanie I i II łącznie)
Okres leczenia/obserwacji	6 tygodni	6 tygodni	15/16 tygodni: - I faza badania: 3-9 dni (bez leczenia) - II faza badania: 6 tygodni; - III faza badania: 6 tygodni; - IV faza badania: 3 tygodnie.
Dawkowanie w grupie badanej i kontrolnej	- duloksetyna: 40-120 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 40 mg/dobę [2x20 mg]; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 80 mg/dobę [2x40 mg], a w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do	- duloksetyna: 40-120 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 40 mg/dobę [2x20 mg]; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 80 mg/dobę [2x40 mg], a w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do 120 mg/dobę [2x60 mg]) - dawki w zakresie 60-120 mg/dobę) zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna).	<u>Badanie I:</u> - duloksetyna: 60 mg/dobę; podczas III etapu badania dopuszczalne zwiększenie dawki do 90 mg/dobę (30 mg rano i 60 mg wieczorem) lub 120 mg/dobę (2x60 mg) – zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Depratal® (duloksetyna). - wenlafaksyna (o przedłużonym uwalnianiu): 75 mg/dobę

Opis metodyki badania	Patel i wsp. 2011 [1]	Badyal i wsp. 2006 [2]	Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]
	<p>120 mg/dobę [2x60 mg]) – dawki w zakresie 60-120 mg/dobę zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna).</p> <p>- wenlafaksyna: 75-225 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 75 mg/dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 150 mg/dobę; w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do 225 mg/dobę) - zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Venlectine® (wenlafaksyna).</p>	<p>- wenlafaksyna: 75-225 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 75 mg/dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 150 mg/dobę; w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do 225 mg/dobę) - zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Venlectine® (wenlafaksyna).</p>	<p>przez pierwsze 2 tygodnie, następnie 150 mg/dobę, w III etapie badania za zgodą lekarza dawka mogła być zwiększona do 225 mg/dobę (1x dziennie) w zależności od odpowiedzi na leczenie - zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Venlectine® (wenlafaksyna).</p> <p>Badanie II:</p> <p>- identyczny sposób dawkowania ocenianych leków, za wyjątkiem włączenia trzeciego ramienia badania, w którym pacjenci stosowali wenlafaksynę w dawce 75 mg / dobę przez cały czas trwania II etapu badania. Dawkę tę można było zwiększyć do 150 mg/dobę lub 225 mg/dobę podczas III etapu badania.</p>
Oceniane punkty końcowe	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (główny punkt końcowy)	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (główny punkt końcowy)
	-	-	globalna ocena korzyści i ryzyka (ang. <i>global benefit-risk</i> , GBR), pozwalająca na równoczesną ocenę zarówno skuteczności, jak i profilu bezpieczeństwa (główny punkt końcowy)
	nasilenie objawów depresji w skali MADRS	nasilenie objawów depresji w skali MADRS	nasilenie lęku w skali HAMA
	nasilenie objawów depresji w skali CGI-S	nasilenie objawów depresji w skali CGI-S	nasilenie objawów depresji w skali CGI-S
	ocena skuteczności leczenia w skali CGI-I	ocena skuteczności leczenia w skali CGI-I	ocena skuteczności leczenia w skali CGI-I
	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź na leczenie definiowano jako ≥50% redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17; ocena rodzaju odpowiedzi na leczenie przez lekarza	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie - odpowiedź na leczenie definiowano jako >50% redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie - odpowiedź na leczenie definiowano jako ≥50% redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17
	-	odsetek pacjentów z remisją choroby	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako uzyskanie wyniku w skali HAMD-17 ≤7 punktów w czasie II etapu badania
	-	liczba wizyt w placówkach służby zdrowia	czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i remisji choroby – szacowany metodą Kaplan-Meier
profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane definiowane zgodnie z terminologią Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), utrata z badania z	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ocena parametrów badań laboratoryjnych oraz kardiologicznych	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane (zgodnie z klasyfikacją ang. <i>Association for Methodology and Documentation in</i>	

Opis metodyki badania	Patel i wsp. 2011 [1]	Badyal i wsp. 2006 [2]	Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]
	powodu zdarzeń niepożądanych		<i>Psychiatry's</i> (AMDP-5), ocena czynności życiowych, utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, ocena parametrów badań laboratoryjnych oraz kardiologicznych
Metodyka oceny punktów końcowych	Brak danych. Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono dla 198 z 228 pacjentów (99 w grupie badanej i 99 w grupie kontrolnej), którzy ukończyli udział w badaniu.	Rezultaty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono w populacji ITT.	Wyniki z zakresu skuteczności przedstawiono w populacji ITT oraz w populacji PP (uwzględniającej pacjentów bez żadnych naruszeń protokołu badania i leczonych przez co najmniej 4 tygodnie).
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora. Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - wyniki w skali HAMD-17, MADRS oraz wyników badań laboratoryjnych - test kolejności par Wilcoxon (dane poddano analizie powtarzanych pomiarów wariancji RMANOVA z wartością początkową jako współzmienną, a następnie testowi post-hoc Bonferroniego dla porównania między leczeniem tydzień po tygodniu); - wyniki w skali CGI-I, CGI-S, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie- test Chi-kwadrat.	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora. Wykorzystano dane z ostatniego okresu obserwacji (LOCF), dla pacjentów dla których były dostępne wyniki z co najmniej 2 tygodni leczenia. Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - wyniki w skali HAMD-17, MADRS oraz wyników badań laboratoryjnych - test kolejności par Wilcoxon (dane poddano analizie powtarzanych pomiarów wariancji (RMANOVA) z wartością początkową jako współzmienną, a następnie testowi post-hoc Bonferroniego dla porównania między leczeniem tydzień po tygodniu); - wyniki w skali CGI-I i CGI-S, odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, brakiem odpowiedzi na leczenie - test Chi-kwadrat.	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora. Wykorzystano dane z ostatniego okresu obserwacji (LOCF). Czasowe zmiany oceniano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (ang. <i>Mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i> ; MMRM), z uwzględnieniem efektu leczenia, lekarza, tygodnia badania oraz zależności pomiędzy wynikiem a wartością początkową jako współzmiennych. Wyniki dla danych ciągłych porównywano z zastosowaniem analizy wariancji ANOVA, lub analizy kowariancji ANCOVA.

5.1.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU Z WENLAFAKSYNĄ W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 6 tygodni - badania Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2]

Celem badań [1], [2] było porównanie duloksetyny względem wenlafaksyny w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Kryterium włączenia pacjentów do badania [1] był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym nasileniu depresji a w badaniu [2] >18 punktów, oznaczający depresją o ciężkim nasileniu. W obu badaniach duloksetyna stosowana była w początkowej dawce 40 mg/dobę [2x 20 mg], która w zależności od potrzeby mogła być zwiększana do 80 mg/dobę lub finalnie 120 mg/dobę, natomiast początkowa dawka wenlafaksyny wynosiła 75 mg/dobę i również w zależności od odpowiedzi na leczenie mogła być zwiększana kolejno do 150 mg/dobę i 225 mg/dobę. W badaniu Patel i wsp. 2011 [1], 198 z 228 zrandomizowanych pacjentów ukończyło udział w badaniu, i dla tej grupy przedstawiono wyniki z zakresu skuteczności (99 chorych w grupie badanej i 99 w grupie kontrolnej), z kolei w badaniu Badyal i wsp. 2006 [2] nie podano liczby pacjentów, którzy nie ukończyli badania, a wyniki przedstawiono w populacji ITT (13 chorych w grupie badanej i 13 w grupie kontrolnej).

Ocena nasilenia objawów choroby i efektów terapii

W obydwóch badaniach [1], [2] raportowano istotną statystycznie poprawę w analizowanych parametrach skuteczności, tj. zmniejszenie nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17, MADRS, CGI-S, względem wartości początkowych, w wyniku stosowania duloksetyny i wenlafaksyny.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=99	Grupa kontrolna Wenlafaksyna 75-225 mg/dobę N=99	WMD [85% CI]*	Wartość p [^]
Zmiana wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej	-19,5	-19,3	-0,2	>0,05
Zmiana wyniku w skali MADRS względem wartości początkowej	-22,0	-21,3	-0,7	>0,05
Zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowej	-2,24	-2,22	-0,02	>0,05

*wartości obliczonej przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej;^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Wyniki dotyczące nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17, MADRS, CGI-S oraz oceny skuteczności leczenia w skali CGI-I w badaniu Badyal i wsp. 2006 [2] przedstawiono jedynie w formie graficznej, uniemożliwiającej odczytanie konkretnych danych liczbowych.

Przeprowadzona w publikacjach referencyjnych [1] i [2] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17;
- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali MADRS;
- zmniejszenia objawów choroby w skali CGI-S oraz poprawy stanu pacjenta (skuteczności terapii) w skali CGI-I;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

Odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ lub $> 50\%$ redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17 odpowiednio w publikacji [1] i [2].

Tabela 7. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1], [2].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 40- 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Wenlafaksyna 75- 225 mg/dobę	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie	[1]	92 (92%) N=99	91 (91%) N=99	1,01 [0,93; 1,11]	>0,05	-
	[2]	12* (96%) N=13	11* (89%) N=13	1,09 [0,76; 1,62]	>0,05 >0,05^	-
Metaanaliza wyników badań [1], [2] (fixed effects) Cochran Q=0,27, (df=1), p=0,605				1,02 [0,94; 1,10]	>0,05	-
Bardzo dobra odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza#	[1]	32* (32%) N=99	28* (28%) N=99	1,14 [0,75; 1,75]	>0,05	-
Dobra odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza#		58* (58%) N=99	54* (54%) N=99	1,07 [0,84; 1,38]	>0,05	-
Wystarczającą odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza#		7* (7%) N=99	16* (16%) N=99	0,44 [0,19; 0,99]	<0,05	NNT=1 1 [6; 664]
Słaba odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza#		3* (3%) N=99	1* (1%) N=99	3 [0,44; 20,76]	>0,05	-
Bardzo słaba odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza#		0* (0%) N=99	1* (1%) N=99	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
Remisja choroby^a	[2]	9* (69%) N=13	8* (62%) N=13	1,13 [0,62; 2,09]	>0,05 >0,05^	

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej. #odpowiedź na leczenie w ocenie lekarza – ang. *Physician's Global Assessment*; PGA ; a) remisja w skali HAMD.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie** prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie:**

- prawdopodobieństwa uzyskania bardzo dobrej lub dobrej odpowiedzi na leczenie [1];
- prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby [2];
- ryzyka uzyskania słabej lub bardzo słabej odpowiedzi na leczenie [1];

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Wykazano natomiast, że stosowanie duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę zamiast leczenia wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, spowoduje, że u 1 pacjenta na 11 wystąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni - badania opisane w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]

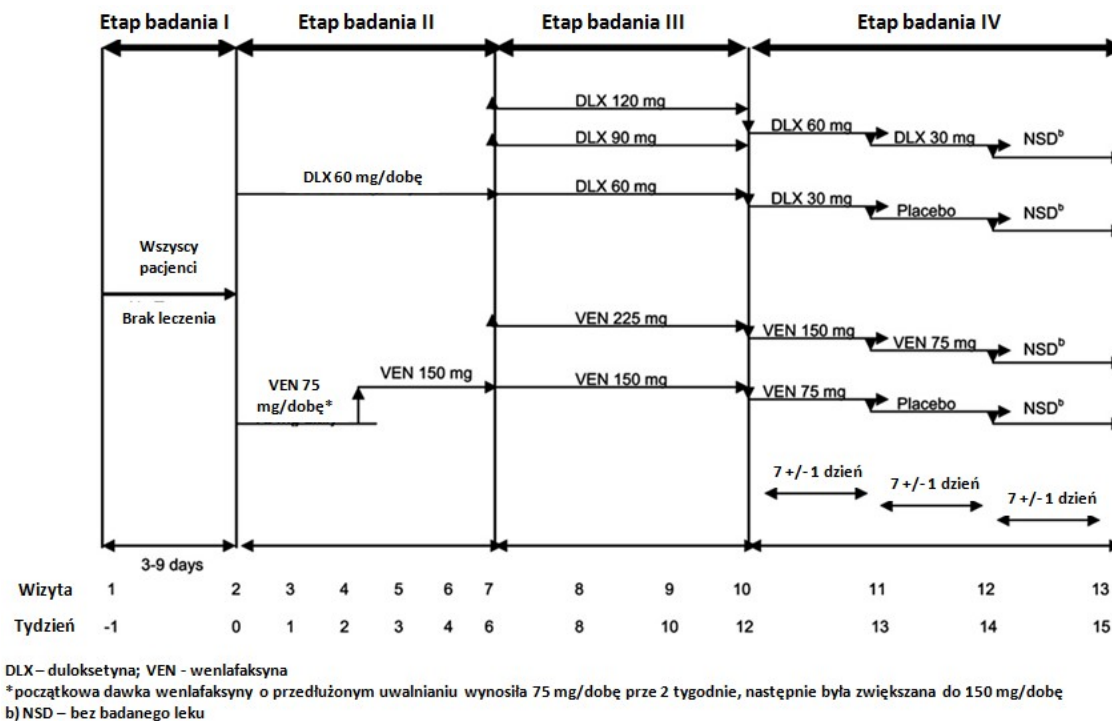
Celem badań opisanych w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] było porównanie duloksetyny względem wenlafaksyny w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, z początkowym wynikiem w skali HAMD-17 wynoszącym >18 punktów, co wskazuje na ciężką depresję.

. Oba badania (I i II) składały się z 4 faz (etapów):

- I – faza przesiewowa (3-9 dni), w której pacjenci nie otrzymywali leczenia;
- II – faza leczenia (6 tygodni); pacjenci stosowali duloksetynę w dawce 60 mg/dobę lub wenlafaksynę (o przedłużonym uwalnianiu) w dawce 75 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, a następnie w dawce 150 mg/dobę;
- III – faza leczenia (6 tygodni); dopuszczalne zwiększenie dawki duloksetyny do 90 mg/dobę (30 mg rano i 60 mg wieczorem) lub 120 mg/dobę (2x60 mg), natomiast dawka wenlafaksyny mogła być zwiększona do 225 mg/dobę;
- IV – faza stopniowego zmniejszania dawek leków co tydzień (3 tygodnie).

W badaniu II sposób dawkowania ocenianych leków był identyczny jak w badaniu I, za wyjątkiem włączenia trzeciego ramienia badania, w którym pacjenci stosowali wenlafaksynę w dawce 75 mg/dobę przez cały czas trwania II etapu badania. Dawkę tę można było zwiększyć do 150 mg/dobę lub 225 mg/dobę podczas III etapu badania.

Schemat badania I i II przedstawiono na poniższej rycinie.



Rysunek 1. Etapy badań I i II, opisanych w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3], podane wraz z dawkowaniem duloksetyny i wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu.

Spośród 667 pacjentów zrandomizowanych do grupy stosującej duloksetynę w dawce 60 mg/dobę lub wenlafaksynę w dawce 150 mg/dobę, istotnie mniej chorych otrzymujących duloksetynę (76,1%) niż wenlafaksynę (82,5%) ukończyło etap II badania ($p=0,038$) i etap II/III badania (64,8% vs 74,5%; $p=0,006$). Istotnie statystycznie więcej ($p<0,05$) pacjentów leczonych duloksetyną przerwało leczenie w II oraz II/III etapie badania z powodu zdarzeń niepożądanych lub naruszenia protokołu, w porównaniu ze stosującymi wenlafaksynę [3].

Tabela 8. Dyspozycja pacjentów w II i III etapie badań I i II (łącznie) w grupie stosującej duloksetynę w porównaniu z wenlafaksyną [3].

Powód przerwania udziału w badaniu – n (%)	Duloksetyna N=330	Wenlafaksyna N=337	Wartość p*
Etap II (do 6. tygodnia leczenia)			
Pacjenci, którzy ukończyli etap	251 (76,1%)	278 (82,5%)	0,038
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	40 (12,1%)	21 (6,2%)	0,008

Powód przerwania udziału w badaniu – n (%)	Duloksetyna N=330	Wenlafaksyna N=337	Wartość p*
Utrata z okresu obserwacji	9 (2,7%)	15 (4,5%)	0,243
Wycofanie z powodu decyzji pacjenta	16 (4,8%)	13 (3,9%)	0,524
Niespełnienie wymagań protokołu badania	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0,555
Decyzja sponsora	1 (0,3%)	0 (0%)	0,307
Decyzja lekarza	0 (0%)	2 (0,6%)	0,162
Naruszenie protokołu badania	7 (2,1%)	1 (0,3%)	0,030
Brak skuteczności terapii	4 (1,2%)	6 (1,8%)	0,532
Etap II/III (do 12. tygodnia leczenia)			
Pacjenci, którzy ukończyli etap	214 (64,8%)	251 (74,5%)	0,006
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	48 (14,5%)	31 (9,2%)	0,032
Utrata z okresu obserwacji	17 (5,2%)	18 (5,3%)	0,950
Wycofanie z powodu decyzji pacjenta	27 (8,2%)	23 (6,8%)	0,492
Niespełnienie wymagań protokołu badania	2 (0,6%)	1 (0,3%)	0,555
Decyzja sponsora	1 (0,3%)	0 (0%)	0,307
Decyzja lekarza	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0,571
Naruszenie protokołu badania	9 (2,7%)	2 (0,6%)	0,029
Brak skuteczności terapii	11 (3,3%)	9 (2,7%)	0,626

*wartość podana w publikacji referencyjnej.

W przypadku pacjentów, biorących udział w III etapie badania, w którym była możliwość elastycznego dostosowywania dawki, średnia dawka wynosiła 79,4 mg/dobę (SD=22,7) dla pacjentów leczonych duloksetyną i 189,7 mg/dobę (SD = 37,5) dla pacjentów leczonych wenlafaksyną. Odsetek pacjentów otrzymujących poszczególne dawki w III etapie badania był następujący: duloksetyna 60 mg/dobę 52,6% chorych, duloksetyna 90 mg/dobę 30,3%, duloksetyna 120 mg/dobę 17,1%; wenlafaksyna 150 mg/dobę 47,1% i wenlafaksyna 225 mg/dobę 52,9%. Procent chorych, u których nie zwiększono dawki w ciągu 12 tygodni leczenia był podobny między grupami (duloksetyna 60 mg/dobę - 52,6%; wenlafaksyna w dawce 150 mg/dobę 47,1%; p=0,205) [3].

Globalna ocena korzyści-ryzyka (ang. *Global benefit-risk assessment*, GBR) – duloksetyna 60 mg/dobę vs wenlafaksyna 150 mg/dobę

Głównym punktem końcowym badania I i II była liniowa ocena GBR oraz sprawdzenie hipotezy, czy duloksetyna w dawce 60 mg/dobę była istotnie statystycznie lepsza niż wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu, w dawce 150 mg/dobę, po zakończeniu II etapu badania (z zastosowaniem metody GBR). Wyniki z badania I i II były połączone (z wyłączeniem subpopulacji pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do grupy stosującej wenlafaksynę w dawce 75 mg/dobę), zgodnie z przyjętymi wcześniej założeniami w protokołach badań. Korzyści z leczenia oceniano z uwzględnieniem osiągnięcia remisji choroby, definiowanej jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤ 7 punktów po zakończeniu II etapu badania. Ryzyko zostało zdefiniowane przez cztery wzajemnie się wykluczające kategorie zdarzeń oparte na wystandaryzowanym formularzu do zbierania zdarzeń

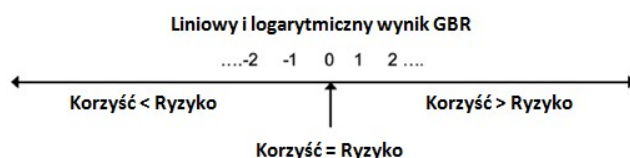
niepożądanych ang. *Association for Methodology and Documentation in Psychiatry's* (AMDP-5). Pacjenci zostali sklasyfikowani do jednej z 4 kategorii:

- nie zgłaszający żadnych zdarzeń niepożądanych;
- ze zdarzeniami niepożądanymi o stopniu nasilenia nie większym od umiarkowanego;
- z co najmniej 1 poważnym zdarzeniem niepożądanym;
- przerywający udział w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego (niezależnie od stopnia nasilenia).

Wagi przyjęte dla poszczególnych kategorii służących do oceny GBR przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Definicja poszczególnych kategorii GBR oraz wagi dla poszczególnych kategorii [3].

Populacja	Kategoria/ waga	Zdarzenie niepożądane wg AMDP-5			
		Brak zdarzeń niepożądanych	Łagodne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane	Poważne zdarzenia niepożądane	Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu
Pacjenci, którzy osiągnęli remisję (całkowity wynik w skali HAMD-17 \leq 7 punktów po leczeniu)	Kategoria	I	II	III	IV
	Waga	5	4	3	1
Pacjenci, którzy nie osiągnęli remisji	Kategoria	V	IV	VII	VIII
	Waga	-1	-3	-4	-5



Rysunek 2. Interpretacja wyniku GBR.

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej analiza wykazała, że zarówno współczynnik liniowy jak i logarytmiczny GBR nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy duloksetyną stosowaną w dawce 60 mg/dobę a wenlafaksyną w dawce 150 mg/dobę, zarówno podczas II jak i II/III etapu badania. Porównanie liniowych wyników GBR między duloksetyną a wenlafaksyną z zastosowaniem wystandaryzowanego wyniku RIDIT, wykazały podobne wyniki do tych uwzględniających specyficzne wagi ustalone w protokołach (etap badania II: -1,361 vs -0,959; $p=0,141$; etap II/III: -0,393 vs -0,142; $p=0,285$) [3].

Tabela 10. Zbiorczy odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach GBR [3].

Zastosowana interwencja	Brak zdarzeń niepożądanych	Łagodne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane	Poważne zdarzenia niepożądane	Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Łącznie
Etap II badania (do 6. tygodnia leczenia)					

Zastosowana interwencja	Brak zdarzeń niepożądanych	Łagodne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane	Poważne zdarzenia niepożądane	Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu	Łącznie
Pacjenci z remisją – n (%)					
Duloksetyna 60 mg/dobę	3 (0,9%)	61 (19,2%)	33 (10,4%)	3 (0,9%)	100 (31,4%)
Wenlafaksyna 150 mg/dobę	1 (0,3%)	72 (21,8%)	41 (12,4%)	2 (0,6%)	116 (35,2%)
Pacjenci z brakiem remisji – n (%)					
Duloksetyna 60 mg/dobę	2 (0,6%)	87 (27,4%)	96 (30,2%)	33 (10,4%)	218 (68,6%)
Wenlafaksyna 150 mg/dobę	3 (0,9%)	90 (27,3%)	104 (31,5%)	17 (5,2%)	214 (64,8%)
Etap II/III badania (do 12. tygodnia leczenia)					
Pacjenci z remisją – n (%)					
Duloksetyna 60 mg/dobę	2 (0,6%)	86 (27,0%)	62 (19,5%)	3 (0,9%)	153 (48,1%)
Wenlafaksyna 150 mg/dobę	2 (0,6%)	87 (26,4%)	72 (21,8%)	5 (1,5%)	166 (50,3%)
Pacjenci z brakiem remisji – n (%)					
Duloksetyna 60 mg/dobę	1 (0,3%)	44 (13,8%)	79 (24,8%)	41 (12,9%)	165 (51,9%)
Wenlafaksyna 150 mg/dobę	1 (0,3%)	58 (17,6%)	81 (24,5%)	24 (7,3%)	164 (49,7%)

Tabela 11. Wyniki GBR [3].

GBR	Duloksetyna 60 mg/dobę N=318		Wenlafaksyna 150 mg/dobę N=330		Wartość p*
	Średnia	SE	Średnia	SE	
Etap II badania (zbiorczo); do 6. tygodnia leczenia					
Wynik liniowy	-1,418	0,195	-1,079	0,193	0,217
Wynik logarytmiczny	-0,811	0,123	-0,616	0,117	0,252
Etap II/III badania (zbiorczo); do 12. tygodnia leczenia					
Wynik liniowy	-0,349	0,214	-0,121	0,203	0,440
Wynik logarytmiczny	-0,186	0,114	-0,067	0,112	0,456

*wartość podana w publikacji referencyjnej.

Ocena nasilenia objawów choroby i efektów leczenia

Duloksetyna stosowana w dawce 60 mg/dobę nie osiągnęła kryterium *non-inferiority* względem wenlafaksyny w dawce 150 mg/dobę zarówno w II jak i II/III etapie badania, zarówno w populacji ITT jak i PP [3].

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17;
- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w poszczególnych podskalach HAMD-17 (czynnika podstawowego, Maiera, lęku/somatyzacji, spowolnienia, snu);
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali CGI-S;
- poprawy stanu klinicznego w skali PGI-I;

w czasie II (do 6. tygodnia) jak również II/III etapu badania (do 12. tygodnia), przy zastosowaniu zarówno analizy LOCF lub MMRM.

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

Odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17, względem wartości początkowej, natomiast remisję definiowano jako uzyskanie wyniku w skali HAMD-17 ≤ 7 punktów [3].

Tabela 12. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 6 i 12 tygodni [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna N=330	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=337	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Okres obserwacji: 6 tygodni					
Odpowiedź na leczenie – n (%)	170* (51,6%)	184* (54,5%)	0,94 [0,82; 1,09]	>0,05	-
Remisja choroby - n (%)	104* (31,4%)	119* (35,2%)	0,89 [0,72; 1,11]	>0,05	-
Okres obserwacji: 12 tygodni					
Odpowiedź na leczenie – n (%)	207* (62,6%)	233* (69,1%)	0,91 [0,81; 1,01]	>0,05	-
Remisja choroby - n (%)	159* (48,1%)	170* (50,3%)	0,96 [0,82; 1,11]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 6 i 12 tygodni.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w czasie III etapu badania [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna N=251	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=278	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie – n (%)	145 (57,8%)	158 (56,8%)	1,02 [0,88; 1,18]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w III etapie badania, w którym dozwolone było dostosowywanie dawki leków.

W III etapie badania remisję choroby uzyskało 96 (66,2%) pacjentów stosujących duloksetynę w wyjściowej dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z 93 (58,9%) chorymi leczonymi wenlafaksyną w wyjściowej dawce 150 mg/dobę [3].

Czas do uzyskania pierwszej odpowiedzi na leczenie i pierwszej remisji choroby był podobny dla grupy leczonej duloksetyną i wenlafaksyną. W oparciu o szacunki na podstawie krzywych Kaplana-Meiera, odsetek odpowiedzi na leczenie po 2, 4, 8 i 12 tygodniach terapii wynosił odpowiednio: 24,3%, 53,4%, 71,2% i 80,8% dla grupy leczonej duloksetyną i 22,8%, 52,3%, 70,0% i 80,6% dla grupy leczonej wenlafaksyną (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; $p=0,968$). Szacunkowy odsetek pacjentów z remisją choroby w 2, 4, 8 i 12 tygodniu terapii wynosił odpowiednio: 11,1%, 36,6%, 53,0% i 71,0% w grupie leczonej duloksetyną oraz 10,4%, 32,1%, 51,7% i 67,4% dla grupy leczonej wenlafaksyną (brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; $p=0,309$) [3].

Skuteczność duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę

Jak wcześniej zaznaczono, w badaniu II oprócz grup stosujących duloksetynę w dawce 60 mg/dobę i wenlafaksynę w dawce 150 mg/dobę, zrekrutowano również grupę chorych leczonych wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę. Łącznie 81,7% i 72,2% pacjentów leczonych wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę ukończyło odpowiednio etap II oraz II/III badania [3].

Przeprowadzona w publikacji referencyjnej [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie:

- liniowego wyniku GBR w II etapie badania (duloksetyna 60 mg/dobę: GBR=-1,346; wenlafaksyna 75 mg/dobę: GBR=-1,319; $p=0,944$);
- liniowego wyniku GBR w II/III etapie badania (duloksetyna 60 mg/dobę: GBR=-0,031; wenlafaksyna 75 mg/dobę: GBR=-0,313; $p=0,499$);

- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17 oraz jej podskalach w II i II/III etapie badania;
- prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby w II i II/III etapie badania.

5.1.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO WENLAFAKSYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 6 tygodni - badania Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2]

W badaniu Patel i wsp. 2011 [1] nie podano, ilu pacjentów z grupy badanej i kontrolnej uwzględniono w ocenie bezpieczeństwa (jedynie w przypadku rezygnacji ogółem, oraz rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych możliwe było przeliczenie przedstawionych w referencji danych na liczbę wszystkich zrandomizowanych pacjentów), natomiast w badaniu Badyal i wsp. 2006 [2], wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich zandomizowanych pacjentów (populacji ITT). Z uwagi na powyższe rozbieżności, nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy danych dla badania Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2].

Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – utrata pacjentów z badania ogółem oraz utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=117	Grupa kontrolna Wenlafaksyna 75-225 mg/dobę N=111	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania ogółem - n (%)	18 (15,4%)*	12 (10,8%)*	1,42 [0,73; 2,79]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych -n (%)	10 (8,5%)*^	6 (5,4%)*	1,58 [0,62; 4,08]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^najczęściej z powodu bólu nadbrzusza jak również nudności, wymiotów, bólu głowy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka** utraty pacjentów z badania oraz ryzyka utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – poszczególne zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].

Punkt końcowy - (%)	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=brak danych	Grupa kontrolna Wenlafaksyna 75-225 mg/dobę N=brak danych
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	65%	58%
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0%	0%
Ból głowy	30%	32%
Niestrawność	17%	10%
Zawroty głowy	17%	20%
Senność	13%	3%
Nudności	13%	28%
Zaparcia	10%	17%
Suchość w ustach	8%	24%

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w obu grupach w badaniu Patel i wsp. 2011 [1] należały: ból głowy, niestrawność, zawroty głowy, senność, nudności, zaparcia i suchość w ustach. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia, ustępowała samoistnie i nie wymagała przerwania leczenia [1].

Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [2].

Punkt końcowy – n (%)	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=13	Grupa kontrolna Wenlafaksyna 75-225 mg/dobę N=13	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	6 (46,2%)*	4 (30,8%)*	1,50 [0,57; 4,13]	>0,05	-
Ciężkie działania niepożądane	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Nudności	4 (30,8%)*	2 (15,4%)*	2,00 [0,51; 8,38]	>0,05	-
Wymioty	4 (30,8%)*	0 (0%)	Peto OR=9,71 [1,20; 78,42]	<0,05	NNH=3 [1; 26]
Niestrawność	3 (23,1%)*	0 (0%)	Peto OR=8,79 [0,83; 93,08]	>0,05	-
Niepokój	3 (23,1%)*	0 (0%)	Peto OR=8,79 [0,83; 93,08]	>0,05	-
Ból głowy	2 (15,4%)*	2 (15,4%)*	1,00 [0,20; 5,10]	>0,05	-
Zawroty głowy	0 (0%)	1 (7,7%)	Peto OR=1,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z istotnie**

statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia wymiotów, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [2].

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę zamiast leczenia wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, spowoduje, że u 1 pacjenta na 3 wystąpią wymioty, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [2].

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich działań niepożądanych;
- nudności, niestrawności, niepokoju, bólu i zawrotów głowy;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [2].

Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiany parametrów badań laboratoryjnych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, względem wartości początkowych [2].

Punkt końcowy – średnia (SD)	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=13		Grupa kontrolna Wenlafaksyna 75-225 mg/dobę N=13	
	Wartość początkowa	Wartość końcowa	Wartość początkowa	Wartość końcowa
Długość odcinka QTc [msek]	397,5 (27,26)	392,5 (18,32)	379,10 (22,90)	408,50 (17,25)
Hemoglobina [gm/dl]	13,83 (1,62)	13,48 (1,59)	13,41 (1,75)	13,35 (1,76)
Liczba czerwonych krwinek [kom./mm³]	4,72 (0,35)	4,80 (0,41)	4,67 (0,58)	4,56 (0,37)
Liczba białych krwinek [kom./mm³]	7755 (1676)	7813 (1670)	9508 (2814)	9469 (2389)
Aminotransferaza asparaginianowa [IU]	31,36 (10,58)	27,75 (6,73)	23,92 (7,35)	24,08 (7,12)
Aminotransferaza alaninowa [IU]	34,55 (19,89)	30,50 (17,94)	27,62 (19,81)	27,69 (18,03)
Fosfataza alkaliczna [IU]	91,36 (22,80)	88,38 (19,44)	118,90 (27,03)	119,00 (22,59)
Bilirubina całkowita [mg/dl]	0,53 (0,26)	0,63 (0,24)	0,82 (0,16)	0,90 (0,13)
Kreatynina w surowicy [mg/dl]	0,82 (0,23)	0,89 (0,22)	0,89 (0,13)	0,92 (0,13)
Poziom mocznika we krwi [mg/dl]	24,82 (6,60)	26,88 (4,16)	28,23 (5,42)	30,77 (6,19)
Cholesterol [mg/dl]	180,70 (34,78)	178,10 (34,15)	148,6 (37,10)	147,2 (40,91)

IU – jednostki międzynarodowe.

Wyniki badań laboratoryjnych, w tym parametrów hematologicznych, biochemicznych i elektrokardiograficznych nie uległy istotnej statystycznie ($p > 0,05$) zmianie zarówno w grupie leczonej duloksetyną jak i wenlafaksyną w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, względem wartości początkowych [2].

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni - badania opisane w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla badania I i II, dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (analiza ITT; 330 pacjentów w grupie leczonej duloksetyną i 337 w grupie leczonej wenlafaksyną) dla dychotomicznych punktów końcowych [3].

Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w II bądź II/III etapie badania [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna N=330	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=337	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
II etap badania (do 6. tygodnia leczenia) – n (%)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0 (0%)	4 ^a (1,2%)*	Peto OR=0,14 [0,02; 0,98]	<0,05	NNT=85 [34; 3599]
Utrata z powodu zdarzeń niepożądanych	40 (12,1%)	21 (6,2%)	1,95 [1,18; 3,21]	<0,05	NNH=16 [10; 65]
Nudności	144* (43,6%)	118* (35,0%)	1,25 [1,03; 1,51]	<0,05	NNH=11 [6; 83]
Ból głowy	65* (19,7%)	69* (20,5%)	0,96 [0,71; 1,30]	>0,05	-
Suchość w ustach	57* (17,3%)	63* (18,7%)	0,92 [0,67; 1,28]	>0,05	-
Zaparcia	43* (13,0%)	50* (14,8%)	0,88 [0,60; 1,28]	>0,05	-
Nadmierna potliwość	45* (13,6%)	44* (13,1%)	1,04 [0,71; 1,53]	>0,05	-
Zawroty głowy	53* (16,1%)	35* (10,4%)	1,55 [1,04; 2,30]	<0,05	NNH=17 [9; 184]
Biegunka	37* (11,2%)	32* (9,5%)	1,18 [0,76; 1,84]	>0,05	-
Bezsenność	32* (9,7%)	34* (10,1%)	0,96 [0,61; 1,51]	>0,05	-
Senność	33* (10,0%)	26* (7,7%)	1,30 [0,80; 2,11]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	32* (9,7%)	25* (7,4%)	1,31 [0,80; 2,15]	>0,05	-
Wymioty	31* (9,4%)	20* (5,9%)	1,58 [0,93; 2,71]	>0,05	-
Zmęczenie	25* (7,6%)	18* (5,3%)	1,42 [0,80; 2,53]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna N=330	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=337	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Drgawki	21* (6,4%)	20* (5,9%)	1,07 [0,60; 1,92]	>0,05	-
Koszmarne sny	17* (5,2%)	10* (3,0%)	1,74 [0,82; 3,67]	>0,05	-
Infekcja nosa i gardła	10* (3,0%)	10* (3,0%)	1,02 [0,44; 2,36]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	13* (3,9%)	8* (2,4%)	1,66 [0,72; 3,86]	>0,05	-
Ziewanie	22* (6,7%)	10* (3,0%)	2,25 [1,10; 4,61]	<0,05	NNH=27 [13; 209]
Niewyraźne widzenie	15* (4,5%)	12* (3,6%)	1,28 [0,62; 2,64]	>0,05	-
II/III etap badania (do 12. tygodnia leczenia)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 ^b (0,3%)*	5 ^c (1,5%)*	0,20 [0,03; 1,31]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	48 (14,5%)	31 (9,2%)	1,58 [1,04; 2,42]	<0,05	NNH=18 [9; 224]
Nudności	145* (43,9%)	123* (36,5%)	1,20 [1,00; 1,45]	>0,05	-
Ból głowy	70* (21,2%)	79* (23,4%)	0,90 [0,68; 1,20]	>0,05	-
Suchość w ustach	61* (18,5%)	67* (19,9%)	0,93 [0,68; 1,27]	>0,05	-
Zaparcia	48* (14,5%)	54* (16,0%)	0,91 [0,64; 1,30]	>0,05	-
Nadmierna potliwość	49* (14,8%)	52* (15,4%)	0,96 [0,67; 1,38]	>0,05	-
Zawroty głowy	53* (16,1%)	46* (13,6%)	1,18 [0,82; 1,69]	>0,05	-
Biegunka	43* (13,0%)	34* (10,1%)	1,29 [0,85; 1,97]	>0,05	-
Bezsenność	38* (11,5%)	39* (11,6%)	1,00 [0,66; 1,51]	>0,05	-
Senność	36* (10,9%)	32* (9,5%)	1,15 [0,73; 1,80]	>0,05	-
Obniżenie apetytu	32* (9,7%)	28* (8,3%)	1,17 [0,72; 1,89]	>0,05	-
Wymioty	34* (10,3%)	23* (6,8%)	1,51 [0,92; 2,50]	>0,05	-
Zmęczenie	25* (7,6%)	19* (5,6%)	1,34 [0,76; 2,38]	>0,05	-
Drgawki	22* (6,7%)	21* (6,2%)	1,07 [0,60; 1,89]	>0,05	-
Koszmarne sny	22* (6,7%)	17* (5,0%)	1,32 [0,72; 2,42]	>0,05	-
Infekcja nosa i gardła	19* (5,8%)	18* (5,3%)	1,08 [0,58; 2,00]	>0,05	-
Infekcja górnych dróg oddechowych	19* (5,8%)	17* (5,0%)	1,14 [0,61; 2,14]	>0,05	-
Ziewanie	22* (6,7%)	11* (3,3%)	2,04 [1,02; 4,09]	<0,05	NNH=29 [14; 879]

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna N=330	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=337	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Niewyraźne widzenie	17* (5,2%)	14* (4,2%)	1,24 [0,63; 2,44]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; a) ból kości, depresja, diplopia, obrzęk oka, gorączka w przebiegu infekcji, migrena, fotofobia, wysypka grudkowa, pęknięcie torbieli nerkowej; b) omdlenie; c) oprócz ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w II etapie badania, w III etapie raportowano jeden przypadek myśli samobójczych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu wenlafaksyną, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem** wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny zamiast leczenia wenlafaksyną, spowoduje, że u 1 pacjenta na 85 nie wystąpi ciężkie zdarzenie niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu wenlafaksyną, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem:**

- utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia nudności, zawrotów głowy, ziewania;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, jak również:

- utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ziewania;

w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie duloksetyny zamiast leczenia wenlafaksyną, spowoduje, że:

- 1 pacjent na 16 przerwie udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- u 1 pacjenta na 11 wystąpią nudności;
- u 1 pacjenta na 17 wystąpią zawroty głowy;
- u 1 pacjenta na 27 wystąpi ziewanie;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, jak również, że:

- 1 pacjent na 18 przerwie udział w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- u 1 pacjenta na 29 wystąpi ziewanie;

w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu wenlafaksyną, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- bólu głowy, suchości w ustach, zaparcia, nadmiernej potliwości, biegunki, bezsenności, senności, obniżenia apetytu, wymiotów, zmęczenia, drgawek, koszmarnych snów, infekcji nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, niewyraźnego widzenia;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, jak również ryzyka wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- nudności, bólu głowy, suchości w ustach, zaparcia, nadmiernej potliwości, zawrotów głowy, biegunki, bezsenności, senności, obniżenia apetytu, wymiotów, zmęczenia, drgawek, koszmarnych snów, infekcji nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, niewyraźnego widzenia;

w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Maksymalna zgłaszana ciężkość nasilenia nudności był znacznie wyższa w przypadku duloksetyny (łagodna 18,0%, umiarkowana 20,0%; ciężka 6,1%) w porównaniu z wenlafaksyną (łagodna 20,0%, umiarkowana 13,0%, ciężka 2,7%, $p=0,022$) [3].

W ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, w grupie stosującej duloksetynę wystąpiło 64,6% wszystkich przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z 45,2% w grupie leczonej wenlafaksyną. Do końca 6 tygodnia badania, w grupie stosującej duloksetynę wystąpiło 83,3% wszystkich przypadków przerwania uczestnictwa w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, w porównaniu z 67,7% w grupie leczonej wenlafaksyną. Opisana powyżej zależność wskazuje na trend w kierunku wcześniejszego występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia podczas stosowania duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną [3].

W czasie trwania obu badań nie odnotowano żadnego zgonu jak również prób samobójczych [3].

Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z długotrwałym przekroczeniem prawidłowych wartości ciśnienia krwi#, w II bądź II/III etapie badania (6 tygodni oraz 12 tygodni) [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna N=319	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=329	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
II etap badania (do 6. tygodnia leczenia) – n (%)					
Utrzymujące się podwyższone ciśnienie skurczowe	0 (0%)	4 (1,2%)	Peto OR=0,14 [0,02; 0,99]	<0,05* 0,047[^]	NNT=83 [33; 5895]
Utrzymujące się podwyższone ciśnienie rozkurczowe	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1,03 [0,11; 9,85]	>0,05 0,990 [^]	-

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna N=319	Grupa kontrolna Wenlafaksyna N=329	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrzymujące się podwyższone ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe	1 (0,3%)	4 (1,2%)	0,26 [0,04; 1,70]	>0,05 0,184 [^]	-
II/III etap badania (do 12. tygodnia leczenia) – n (%)					
Utrzymujące się podwyższone ciśnienie skurczowe	4 (1,3%)	8 (2,4%)	0,52 [0,17; 1,59]	>0,05 0,253 [^]	-
Utrzymujące się podwyższone ciśnienie rozkurczowe	3 (0,9%)	3 (0,9%)	1,03 [0,24; 4,44]	>0,05 0,982 [^]	-
Utrzymujące się podwyższone ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe	6 (1,9%)	8 (2,4%)	0,77 [0,28; 2,11]	>0,05 0,610 [^]	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; [^]wartości podane w publikacji referencyjnej.

#U pacjenta stwierdzano utrzymujące się podwyższone ciśnienie krwi, jeśli jego ciśnienie krwi spełniało następujące kryteria: (1) rozkurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej wynosiło ≥ 90 mm Hg i wzrosło względem wartości początkowej o ≥ 10 mm Hg przez co najmniej trzy kolejne wizyty lub (2) skurczowe ciśnienie krwi w pozycji leżącej wynosiło ≥ 140 mm Hg i wzrosło względem wartości początkowej o ≥ 10 mm Hg przez co najmniej trzy kolejne wizyty.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu wenlafaksyną, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia stałego (utrzymującego się) podwyższonego ciśnienia skurczowego krwi**, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny zamiast leczenia wenlafaksyną, spowoduje, że u 1 pacjenta na 83 nie wystąpi stałe podwyższone ciśnienie skurczowe krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia:**

- stałego podwyższonego ciśnienia rozkurczowego krwi oraz stałego podwyższonego ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni;
- stałego podwyższonego ciśnienia rozkurczowego, skurczowego krwi oraz stałego podwyższonego ciśnienia skurczowego lub rozkurczowego, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) w zakresie** (uwzględniono porównanie średnich zmian [SD] dla obu grup, względem wartości początkowych):

- pulsu: II etap badania (6 tygodni leczenia) – duloksetyna 1,65 (9,82) uderzeń/min. vs wenlafaksyna 2,21 (10,24) uderzeń/min.; $p=0,476$; II/III etap badania – duloksetyna 2,80 (9,92) uderzeń/min. vs wenlafaksyna 2,88 (10,25) uderzeń/min.; $p=0,922$;
- skurczowego ciśnienia krwi: II etap badania (6 tygodni leczenia) – duloksetyna 0,68 (11,98) mmHg vs wenlafaksyna 1,23 (12,12) mmHg; $p=0,561$; II/III etap badania – duloksetyna 1,11 (12,15) mmHg vs wenlafaksyna 1,33 (12,47) mmHg; $p=0,825$;
- rozkurczowego ciśnienia krwi: II etap badania (6 tygodni leczenia) – duloksetyna 0,69 (8,17) mmHg vs wenlafaksyna 0,60 (8,88) mmHg; $p=0,898$; II/III etap badania – duloksetyna 0,34 (8,25) mmHg vs wenlafaksyna 0,66 (9,13) mmHg; $p=0,640$;
- masy ciała: II/III etap badania (12 tygodni leczenia) – duloksetyna 0,05 (2,81) kg vs wenlafaksyna -0,34 (3,05) kg; $p=0,114$;
- długości odcinka QTcF: II etap badania (6 tygodni leczenia) – duloksetyna -2,12 (15,16) ms vs wenlafaksyna -2,72 (14,33) ms; $p=0,618$; II/III etap badania – duloksetyna -3,99 (15,72) ms vs wenlafaksyna -3,48 (15,36) ms; $p=0,696$.

Średnie zmiany w kilku wynikach badań laboratoryjnych były istotnie statystycznie różne pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną podczas II lub II/III etapu badania, jednakże różnice te były niespójne i nieistotne klinicznie. Odnotowano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia obniżonego poziomu bilirubiny w grupie leczonej duloksetyną w porównaniu z wenlafaksyną (1,5% vs 6,5%, $p = 0,004$; NNT=19 [95%CI: 11; 45]). Nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku pacjentów z nieprawidłowymi wysokimi lub niskimi wartościami dla testowanych parametrów laboratoryjnych (w tym testów czynnościowych wątroby) w dowolnym momencie podczas II lub II/III etapu badania [3].

IV etap badania – zmniejszanie dawek analizowanych interwencji

Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu wenlafaksyną, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia następujących objawów odstawienia:**

- bezsenności, wymiotów oraz zmęczenia;

w czasie IV etapu badania (3 tygodni w czasie których zmniejszano dawki analizowanych leków – z uwagi na przedstawienie powyższych danych jedynie w formie graficznej, uniemożliwiającej precyzyjne odczytanie wartości liczbowych, przeprowadzenie obliczeń parametrów NNT było niemożliwe).

Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu wenlafaksyną, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) w zakresie ryzyka wystąpienia następujących objawów odstawienia:**

- zawrotów głowy (duloksetyna 13,8% vs wenlafaksyna 19,1%), bólu głowy, nudności, biegunki, rozdrażnienia, koszmarnych snów, lęku;

w czasie IV etapu badania (3 tygodni w czasie których zmniejszano dawki analizowanych leków).

Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu w wenlafaksyną stosowaną w dawce 75 mg/dobę

Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną stosowaną w dawce 75 mg/dobę w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi zaobserwowanymi w czasie leczenia w II bądź II/III etapie badania (6 tygodni oraz 12 tygodni)* [3].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna	Grupa kontrolna Wenlafaksyna 75 mg/dobę	Wartość p [^]
II etap badania (do 6. tygodnia leczenia) – % Duloksetyna 60 mg, wenlafaksyna 75 mg			
Nudności	44,5 %	29,0%	0,004
Obniżenie apetytu	15,9%	7,1%	0,015
Biegunka	11,6%	4,1%	0,014
Ziewanie	9,1%	1,8%	0,003
II/III etap badania (do 12. tygodnia leczenia) – % Duloksetyna 60-120 mg, wenlafaksyna 75-225 mg			
Nudności	44,5%	31,4%	0,017
Obniżenie apetytu	15,9%	7,1%	0,015
Biegunka	14,6%	5,9%	0,011
Ziewanie	9,1%	2,4%	0,009
Umiarkowana bezsenność	4,9%	0,6%	0,018
Nerwowość	0%	3,6%	0,030

*za względu na brak danych na temat liczby pacjentów w grupie stosującej wenlafaksynę w dawce 75 mg/dobę, nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń parametrów NNT/NNH; ^wartość podana w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym ryzykiem** wystąpienia nerwowości w okresie leczenia do 12. tygodnia.

Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większym ryzykiem** wystąpienia: nudności, obniżenia apetytu, biegunki oraz ziewania w okresie leczenia do 6. tygodnia.

Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym** ryzykiem wystąpienia: nudności, obniżenia apetytu, biegunki, ziewania oraz umiarkowanej bezsenności w okresie leczenia do 12. tygodnia.

U dwóch pacjentów leczonych wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane w II etapie badania (kamica nerkowa i objawy stresu). Jedynymi parametrami, dla których odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną były:

- wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi: duloksetyna 60 mg/dobę 0,57 (SD=7,81) mmHg vs wenlafaksyna 75 mg/dobę 2,43 (7,39); $p=0,034$ w II etapie badania;
- wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi: duloksetyna 60-120 mg/dobę 0,13 (7,59) mmHg vs wenlafaksyna 75-225 mg/dobę 2,25 (7,70) mmHg; $p=0,017$ w II/III etapie badania [3].

Jeden pacjent leczony wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę w czasie II etapu badania oraz dwóch stosujących wenlafaksynę w dawce 75-225 mg w II/III etapie badania doświadczyło stałego podwyższenia skurczowego ciśnienia krwi. U żadnego z pacjentów z grupy leczonej duloksetyną nie wystąpiło stałe zwiększenie ciśnienia krwi [3].

5.2. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO DODATKOWEGO KOMPARATORA - FLUOKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające efekty stosowania duloksetyny z porównaniem z fluoksetyną, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi: Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]. Wyniki badań Goldstein i wsp. 2002 przedstawiono przede wszystkim w oparciu o publikację pełnotekstową [7], z uwagi na niższą wartość dowodową danych z abstraktu konferencyjnego [8], natomiast badania Martinez i wsp. 2011 na podstawie publikacji pełnotekstowej [7] oraz rejestru badań klinicznych [20] (referencji [21] uwzględniono trzeciorzędowe, mniej istotne klinicznie punkty końcowe).

Zestawienie metodologii zidentyfikowanych badań RCT, porównujących duloksetynę względem fluoksetyny przedstawiono w Tabeli 21.

W ramach porównania z fluoksetyną nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych u pacjentów z ciężką depresją, stąd też włączono badania przeprowadzone w szerszej populacji chorych z MDD. Do badania Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] rekrutowano chorych z depresją o co najmniej umiarkowanym nasileniu (odpowiednio ≥ 15 punktów w skali HAMD-17 i ≥ 16 punktów w skali PHQ-9), natomiast w badaniu Sah i wsp. 2010 [6] nie przedstawiono informacji o wymaganej ciężkości choroby. Ponadto kryterium włączenia do badań Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] była depresja niepsychotyczna.

Pomimo, że wszystkie badania były randomizowane, w układzie grup równoległych i włączano do nich dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, z uwagi na różne długości okresów obserwacji (8-16 tygodni), sposoby dawkowania duloksetyny i fluoksetyny, różnice w definiowaniu punktów końcowych oraz sposoby przedstawienia wyników, przeprowadzenie metaanalizy wyników skuteczności badań Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] było niemożliwe. Również z uwagi na różne długości okresów obserwacji (odpowiednio 16 tyg. vs 8 tyg. vs 15 tyg.) i odmienne strategie dawkowania duloksetyny (40-60 mg/dobę vs 40-120 mg/dobę vs 60-120 mg/dobę) oraz paroksetyny (20-60 mg/dobę vs 20 mg/dobę vs 20-80 mg/dobę) przeprowadzenie metaanalizy wyników dotyczących bezpieczeństwa badań Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] było niewskazane. W związku z tym rezultaty ww. badań przedstawiono oddzielnie, w zależności od długości okresu obserwacji.

Tabela 21. Opis i porównanie metodyki badań Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].

Opis metodyki badania	Sah i wsp. 2010 [6]	Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]*	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne, jednośrodkowe (ośrodek kliniczny w Indiach), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów ICD-10 DCR, w warunkach ambulatoryjnych; - wiek 18-65 lat; - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi, niepsychotycznymi zaburzeniami depresyjnymi na podstawie kryteriów DSM-IV; - diagnoza dużych zaburzeń depresyjnych potwierdzona przy zastosowaniu <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>; - wiek 18-65 lat; - wynik w skali CGI-S co najmniej 4 (umiarkowany) w czasie 1. wizyty i wynik w skali HAMD-17 w ocenie klinicysty wynoszący co najmniej 15 na wizycie 1. i 2; - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Badanie eksperymentalne, IV fazy, wieloośrodkowe (72 ośrodki), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy; na podstawie sposobu kalkulacji próby – prawdopodobnie superiority</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci z niepsychotycznymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV-TR; - wynik w skali PHQ-9 co najmniej 16 i wskazujący na co najmniej umiarkowane nasilenie depresji w czasie 1. wizyty; - wynik w skali QIDS-SR co najmniej 20, wskazujący na ciężką depresję w czasie 1. i 2. wizyty.
Populacja	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.
Grupa badana	duloksetyna, N= 30 (ostatecznie uwzględniona liczba pacjentów)	duloksetyna, N=70	duloksetyna, N= 372
Grupa kontrolna	fluoksetyna, N=30 (ostatecznie uwzględniona liczba pacjentów)	fluoksetyna, N=33	SSRI, N=378 (w tym citalopram N=157; fluoksetyna N=57; paroksetyna N=45; sertralina N=119)
Okres leczenia/obserwacji	16 tygodni	8 tygodni	12 tygodni/ 15 tygodni
Dawkowanie w grupie badanej i kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 40-60 mg/dobę – dawka maksymalna zgodna z ChPL Depratal® (duloksetyna) - fluoksetyna: 20-60 mg/dobę – zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Seronil® (fluoksetyna) <p>Dawki były indywidualnie dostosowywane do potrzeb pacjentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 40-120 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 40 mg/dobę i była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę, w postaci dwóch dawek po 60 mg, dawka 120 mg/dobę mogła zostać uzyskana najszybciej po 3 tygodniach leczenia); większość (75,7%) pacjentów stosowała finalnie duloksetynę w maksymalnej dawce 120 mg/dobę – stosowanie dawek 60-120 mg/dobę zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) 	<ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 60-120 mg/dobę [początkowa dawka wynosiła 30 mg/dobę (1x30 mg) lub 60 mg/dobę (1x60 mg)]; pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę w pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza ostateczna dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę (1x dziennie)]; finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę – końcowa dawka zgodna z ChPL Depratal® (duloksetyna) - SSRI: fluoksetyna 20-80 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 42,3 mg/dobę – dolny zakres

5.2. Analiza efektywności klinicznej duloksetyny w porównaniu do dodatkowego komparatora – fluoksetyny, w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.



Opis metodyki badania	Sah i wsp. 2010 [6]	Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]*	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*
		- fluoksetyna: 20 mg/dobę – dawka minimalna zgodna z ChPL Seronil® (fluoksetyna) Dawki duloksetyny były indywidualnie dostosowywane do potrzeb pacjentów, w sposób zaślepiony, przez lekarzy wykorzystujących system telefoniczny.	stosowanych dawek zgodny z ChPL Seronil® (fluoksetyna); górny zakres przewyższa zalecaną dawkę w ChPL (20-60 mg/dobę).
Oceniane punkty końcowe	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-24 (oceniane w czasie rozpoczęcia udziału w badaniu, a następnie po 1, 2, 4, 8 i 16 tygodniach terapii) (główny punkt końcowy)	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (główny punkt końcowy)	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz podskalach HAMD: melancholii Becha (0-22 punkty); Maiera (0-24 punkty); lęku (0-18 punktów); spowolnienia (0-14 punktów) oraz snu (0-6 punktów)
	-	nasilenie objawów depresji w skali MADRS	nasilenie objawów depresji w skali QIDS-SR (ang. <i>16-item Inventory of Depressive Symptomatology</i>) (główny punkt końcowy)
	-	ocena skuteczności leczenia w skali CGI, PGI	nasilenie bólu w skali BPI (ang. <i>Brief pain inventory</i>)
	-	nasilenie objawów depresji/lęku w skali HAMA	nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS
	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję choroby definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-24 wynoszący ≤7 punktów	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤7 punktów	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤7 punktów i ≤5 punktów w skali QIDS-SR
	odsetek pacjentów z nawrotem choroby – nawrót definiowano jako pojawienie się epizodu MDD w ciągu 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź na leczenie definiowano jako ≥50% redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie - odpowiedź na leczenie definiowano jako ≥50% poprawę wyniku w skali QIDS-SR oraz całkowitego wyniku w skali HAMD-17
	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, zmiana masy ciała, poziomu glukozy we krwi, stężenia hemoglobiny	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, ocena czynności życiowych, parametrów badań laboratoryjnych, oraz funkcji seksualnych w skali ASEX, utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ocena czynności życiowych, utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych
Metodyka oceny punktów końcowych	Brak danych. Wyniki przedstawiono dla 60 z 66 pacjentów (30 w grupie badanej i 30 w grupie kontrolnej), którzy ukończyli udział w badaniu.	Brak danych. Rezultaty dotyczące skuteczności przedstawiono dla 66 pacjentów z grupy badanej i 33 z grupy kontrolnej, natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla wszystkich zrandomizowanych chorych, co wskazuje na analizę ITT.	Wyniki z zakresu skuteczności podano prawdopodobnie dla pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla wszystkich zrandomizowanych chorych, co wskazuje na analizę ITT.

Opis metodyki badania	Sah i wsp. 2010 [6]	Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]*	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*
<p>Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych</p>	<p>Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora.</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - wyniki dla ocenianych parametrów - test dokładny Fishera.</p>	<p>Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora.</p> <p>Wyniki dla danych ciągłych i kategoriycznych analizowano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (ang. <i>Mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i>; MMRM) oraz dodatkowo przeprowadzono analizę, uwzględniającą dane z ostatniego okresu obserwacji (ang. <i>Last-observation carried forward</i>; LOCF) w przypadku odpowiedzi na leczenie i remisji choroby.</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - wyniki względem grupy placebo – test dokładny Fishera; - ocena parametrów życiowych i badań laboratoryjnych względem placebo – model ANCOVA.</p>	<p>Wyniki dla komparatorów (SSRI) przedstawiono łącznie dla większości raportowanych punktów końcowych. <u>Oddzielnie wyniki dla porównania duloksetyny z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina przedstawiono jedynie dla odsetka pacjentów z remisją choroby, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia.</u></p> <p>Wyniki dotyczące uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby analizowano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów kategoriycznych w modelu mieszanym (ang. <i>categorical mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i>; MMRM).</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - dla danych kategoriycznych – test dokładny Fishera.</p>

*w tabeli nie przedstawiono danych dla grupy kontrolnej, stosującej placebo, z uwagi na to, że nie stanowi ono komparatora dla duloksetyny w niniejszej analizie klinicznej; **w tabeli nie przedstawiono danych dla grupy kontrolnej, stosującej citalopram, z uwagi na to, że nie stanowi on komparatora dla duloksetyny w niniejszej analizie klinicznej.

5.2.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO FLUOKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 8 tygodni - badanie Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]

Celem badania było porównanie duloksetyny względem placebo, a dodatkową grupę kontrolną stanowiło podanie fluoksetyny. Kryterium włączenia pacjentów był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. W badaniu duloksetyna stosowana była w początkowej dawce 40 mg/dobę (2x 20 mg), która była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę (2x60 mg; finalnie 75,7% pacjentów stosowało maksymalną zalecaną dawkę), natomiast fluoksetynę podawano w stałej dawce 20 mg/dobę [7]-[8]. 6 spośród 70 pacjentów z grupy leczonej duloksetyną zakończyło udział w badaniu po randomizacji, ale przed ukończeniem pierwszego tygodnia terapii. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla 66 pacjentów z grupy badanej oraz 33 chorych z grupy kontrolnej [7].

Ocena nasilenia objawów choroby i efektów terapii

Tabela 22. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników* w skalach HAMD-17, HAMA, MADRS, CGI-S, CGI-I względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40- 120 mg/dobę N=66	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	WMD [95% CI]**	Wartość p [^]
Zmiana wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej	-9,73	-7,75	-1,98	NS [#]
Zmiana wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej, dla pacjentów z wyjściowym wynikiem <19 punktów	-6,16	-5,00	-1,16	NS [#]
Zmiana wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej, dla pacjentów z wyjściowym wynikiem ≥19 punktów	-9,30	-7,77	-1,53	NS [#]
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowej	-6,87	-6,97	0,1	NS [#]
Zmiana wyniku w skali MADRS względem wartości początkowej	-12,91	-11,76	-1,15	NS [#]
Zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowej	-1,67	-1,31	-0,36	NS [#]
Zmiana wyniku w skali CGI-I względem wartości początkowej	2,10	2,40	0,30	NS [#]
Zmiana wyniku w skali PGI względem wartości początkowej	2,27	2,60	0,33	NS [#]
Zmiana wyniku w poszczególnych podskalach HADM-17 względem wartości początkowej				

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40- 120 mg/dobę N=66	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	WMD [95% CI]**	Wartość p [^]
Lęk	-2,92	-1,82	-1,1	0,041[^]
Czynnik podstawowy [ang. <i>core factor</i>]	-4,52	-3,76	-0,76	NS [#]
Spowolnienie	-4,11	-3,30	-0,81	NS [#]
Podskala Maiera	-5,61	-3,85	-1,76	NS [#]
Sen	-1,28	-1,75	0,47	NS [#]

*średnia zmiana w momencie ostatniej wizyty względem wartości początkowej, liczona metodą najmniejszych kwadratów;
**wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; [^]wartości podane w publikacji referencyjnej; # w publikacji referencyjnej podano wartość p jedynie dla jednego punktu końcowego (nasilenia lęku w skali HAMD-17); co oznacza, że najprawdopodobniej dla pozostałych punktów końcowych nie osiągnęły one poziomu istotności statystycznej pomiędzy grupami.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznym (p<0,05) większą redukcją nasilenia lęku w skali HAMD-17**, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni. W publikacji referencyjnej [7] nie podano informacji na temat poziomu istotności statystycznej (wartości p) dla porównania większości wyników pomiędzy grupą badaną a kontrolną, a ponadto nie przedstawiono miary rozrzutu wyników (SE, SD, CI), stąd też nie było możliwe przeprowadzenie formalnych obliczeń statystycznych przez Autorów niniejszej analizy. **Najprawdopodobniej dla pozostałych punktów końcowych zmiany wyników w skali HAMD-17 (oraz podskalach HAMD-17, za wyjątkiem nasilenia lęku), HAMA, CGI-I, CGI-S, PGI względem wartości początkowych nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej pomiędzy grupami.**

W referencji [7] podkreślono jednakże, że w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiany wyniku w skali HAMD-17) oraz większości pozostałych, drugorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością terapii, stosowanie duloksetyny powodowało liczbowo większą poprawę wyników niż terapia fluoksetyną.

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

Odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17, natomiast remisję choroby definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤ 7 punktów. Oba parametry oszacowano w publikacji referencyjnej przy zastosowaniu metody powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (ang. *Mixed-effects likelihood-based repeated-measures*; MMRM) lub danych z ostatniego okresu obserwacji (ang. *Last-observation carried forward*; LOCF) [7].

Tabela 23. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=66	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie (metoda MMRM) – n (%)	42* (64%)	17* (52%)	1,24 [0,87; 1,87]	>0,05	-
Odpowiedź na leczenie (metoda LOCF) – n (%)	32* (49%)	15* (45%)	1,07 [0,70; 1,72]	>0,05	-
Remisja choroby (metoda MMRM) – n (%)	37* (56%)	10* (30%)	1,85 [1,11; 3,34]	<0,05	4 [3; 21]
Remisją choroby (metoda LOCF) – n (%)	28* (43%)	10* (30%)	1,40 [0,81; 2,59]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem osiągnięcia remisji choroby** (szacowanej metodą MMRM), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, zamiast leczenia fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, spowoduje, że 1 pacjent na 4 osiągnie remisję choroby (szacowanej metodą MMRM), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:**

- odpowiedzi na leczenie szacowanej metodą MMRM i LOCF;
- remisji choroby szacowanej metodą LOCF;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Brak skuteczności leczenia

Tabela 24. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia	2 (2,9%)	3 (9,1%)	0,31 [0,07; 1,52]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
- n (%)					

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka przerwania uczestnictwa w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20-80 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12/ 15 tygodni - badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy SSRI (citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Kryterium włączenia pacjentów do badania był wynik w skali PHQ-9 wynoszący co najmniej 16 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę (1x30 mg) lub 60 mg/dobę (1x60 mg); pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę w pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza ostateczna dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę (1x dziennie); finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę. Fluoksetynę podawano w dawce 20-80 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 42,3 mg/dobę. Badanie ukończyło 73,1% pacjentów z grupy leczonej duloksetyną i 77,2% z grupy leczonej fluoksetyną.

Wyniki dla komparatorów (SSRI) przedstawiono łącznie dla większości raportowanych punktów końcowych. Oddzielnie wyniki dla porównania duloksetyny z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina przedstawiono jedynie dla: odsetka pacjentów z remisją choroby, brakiem skuteczności leczenia, utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych [20]-[22].

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

Remisję choroby definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤ 7 punktów i ≤ 5 punktów w skali QIDS-SR, natomiast odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ poprawę wyniku w skali QIDS-SR oraz całkowitego wyniku w skali HAMD-17 [20].

Tabela 25. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy – n (%)	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=bd	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20-80 mg/dobę N=bd	Wartość p*
Remisja choroby w skali QIDS-SR	36%	31%	-
Remisja choroby w skali HAMD-17	53%	44%	-

*wartość poddana w publikacji referencyjnej; Bd – brak danych; wyniki dla komparatora przedstawiono w ramach analizy wrażliwości - nie przedstawiono precyzyjnych danych na temat liczby pacjentów uwzględnionych w analizie tego punktu końcowego w publikacji referencyjnej.

Stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiąże się z 36% prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby w skali QIDS-SR i 53% w skali HAMD-17, natomiast w czasie terapii fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę odpowiednio 31% i 44%, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Brak skuteczności leczenia

Tabela 26. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20- 80 mg/dobę N=57	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia – n (%)	3 (0,81%*)	2 (3,51%*)	0,23 [0,05; 1,14]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka przerwania uczestnictwa w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Duloksetyna 40-60 mg/dobę vs fluoksetyna 20-60 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 16 tygodni - badanie Sah i wsp. 2010 [6]

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny względem fluoksetyny, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (nie przedstawiono informacji o stopniu nasilenia choroby). Dawki stosowanych leków były dostosowywane indywidualnie do potrzeb

pacjentów. Duloksetynę podawano w dawce 40-60 mg/dobę, natomiast fluoksetynę w dawce 20-60 mg/dobę. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla 60 z 66 pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu: 30 z grupy badanej i 30 z grupy kontrolnej [6].

Ocena nasilenia objawów choroby i efektów terapii

Tabela 27. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –wyniki w skalach HAMD-24 po okresie obserwacji wynoszącym do 16 tygodni [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-60 mg/dobę N=30	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20-60 mg/dobę N=30	WMD [95% CI]*	Wartość p
Wynik w skali HAMD-24 po 8 tygodniach terapii – średnia (SE)	11,10 (0,24)	12,06 (0,15)	-*	<0,05[^]
Wynik w skali HAMD-24 po 16 tygodniach terapii – średnia (SE)	8,06 (0,15)	9,96 (0,14)	-*	<0,01[^]

*w publikacji referencyjnej podano ostateczne wyniki po 8 i 16 tygodniach terapii dla obu grup, a nie zmianę wyników względem wartości początkowych, z związku z czym autorzy Analizy odstąpili od przeprowadzenia własnych obliczeń statystycznych, z uwagi na niższą wiarygodność takiego porównania; [^]wartość podana w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą redukcją nasilenia objawów choroby w skali HAMD-24**, w okresie obserwacji wynoszącym 8 i 16 tygodni.

Remisja i nawrót choroby

Remisję choroby definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-24 wynoszący ≤7 punktów, natomiast nawrót definiowano jako pojawienie się epizodu MDD w ciągu 6 miesięcy od uzyskania odpowiedzi na leczenie lub remisji choroby [6].

Tabela 28. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [6].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-60 mg/dobę N=30	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20- 60 mg/dobę N=30	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Remisja choroby – n (%)	9 (30%)	0 (0%)	10,11 [2,48; 41,23]	<0,05	4 [3; 7]

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę, w porównaniu z fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę, **wiąże się z istotnie**

statystycznie ($p < 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę zamiast leczenia fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę, spowoduje, że 1 pacjent na 4, osiągnie remisję choroby w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni.

Żaden z pacjentów, zarówno w grupie stosującej duloksetynę jak i fluoksetynę nie doświadczył nawrotu choroby lub jakichkolwiek objawów MDD w czasie uczestnictwa w badaniu [6].

5.2.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO FLUOKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna 40-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 8 tygodni - badanie Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 70 pacjentów z grupy badanej oraz 33 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT [7].

Tabela 29. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania ogółem – n (%)	24 (34,3%)	12 (36,4%)	0,94 [0,56; 1,68]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - n (%)	7 (10,0%)	1 (3,0%)	3,30 [0,57; 20,28]	>0,05	-
Zgony - n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane ^a - n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-	-	-
Zdarzenia niepożądane występujące z częstością >10% w grupie stosującej duloksetynę – n (%)					
Suchość w ustach	21* (30,0%)	7* (21,2%)	1,41 [0,70; 3,03]	>0,05	-
Ból głowy	14* (20,0%)	11* (33,3%)	0,60 [0,31; 1,18]	>0,05	-
Bezsenna	14* (20,0%)	3* (9,1%)	2,20 [0,75; 6,89]	>0,05	-
Senność	13* (18,6%)	7* (21,2%)	0,88 [0,40; 1,99]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Potliwość	13* (18,6%)	3* (9,1%)	2,04 [0,69; 6,45]	>0,05	-
Astenia	12* (17,1%)	5* (15,2%)	1,13 [0,46; 2,92]	>0,05	-
Zawroty głowy	11* (15,7%)	2* (6,1%)	2,59 [0,71; 10,17]	>0,05	-
Katar	11* (15,7%)	5* (15,2%)	1,04 [0,42; 2,71]	>0,05	-
Biegunka	10* (14,3%)	10* (30,3%)	0,47 [0,22; 1,02]	>0,05	-
Nudności	9* (12,9%)	6* (18,2%)	0,71 [0,29; 1,80]	>0,05	-
Zaparcia	8* (11,4%)	5* (15,2%)	0,75 [0,28; 2,08]	>0,05	-
Jadłowstręt	7* (10,0%)	2* (6,1%)	1,65 [0,42; 6,81]	>0,05	-

*Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; a) Obejmujące: początkową lub przedłużoną hospitalizację pacjenta; zdarzenia niepożądane stanowiące zagrożenie życia, ciężką lub stałą niepełnosprawność, wady wrodzone.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę, w porównaniu fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zgonu;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- suchości w ustach, bólu głowy, bezsenności, senności, potliwości, astenii, zawrotów głowy, kataru, biegunki, nudności, zaparcia, jadłowstrętu;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Tabela 30. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – średnia zmiana pulsu, ciśnienia krwi, masy ciała oraz indeksu ASEX względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	WMD [95% CI]*
Zmiana pulsu w pozycji stojącej względem wartości początkowej [uderzenia/min.]	3,09	-2,55	5,64
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi w pozycji stojącej względem wartości początkowej [mmHg]	1,29	-1,06	2,35
Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w pozycji stojącej względem wartości początkowej [mmHg]	1,88	-1,79	3,67

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 40-120 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20 mg/dobę N=33	WMD [95% CI]*
Zmiana pulsu w pozycji leżącej względem wartości początkowej [uderzenia/min.]	3,60	-1,55	5,15
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi w pozycji leżącej względem wartości początkowej [mmHg]	1,76	0,82	0,94
Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi w pozycji leżącej względem wartości początkowej [mmHg]	2,03	-1,91	3,94
Zmiana masy ciała względem wartości początkowej [kg]	-0,59	-0,58	-0,01
Zmiana całkowitego wyniku w skali ASEX dla mężczyzn	1,00	-1,43	2,43
Zmiana całkowitego wyniku w skali ASEX dla kobiet	0,81	0,86	-0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ASEX – całkowita zmiana wyniku w skali do oceny funkcji seksualnych Arizona (ASEX).

Zaobserwowane podczas terapii, zmiany względem wartości początkowych: pulsu, ciśnienia krwi, masy ciała oraz funkcji seksualnych ocenianych w skali ASEX nie były istotne klinicznie [7].

W publikacji referencyjnej [7] nie podano informacji na temat poziomu istotności statystycznej (wartości p) dla porównania powyższych wyników pomiędzy grupą badaną a kontrolną, a ponadto nie przedstawiono miary rozrzutu wyników (SE, SD, CI), stąd też nie było możliwe przeprowadzenie formalnych obliczeń statystycznych przez Autorów niniejszej analizy.

Zmiany parametrów badań laboratoryjnych były przemijające i nieistotne klinicznie. Nadciśnienie tętnicze raportowano u 4,3% a zdarzenia sercowo-naczyniowe u 20% pacjentów stosujących duloksetynę. Średnia zmiana poziomu aminotransferazy alaninowej względem wartości początkowych wynosiła 3,91 IU a aminotransferazy asparaginianowej 5,77 IU w grupie leczonej duloksetyną, przy czym u żadnego chorego nie występował jednocześnie wzrost poziomu bilirubiny. W czasie odstawienia leczenia duloksetyną 1 pacjent uskarżał się na koszmarne sny[7].

Duloksetyna 60-120 mg/dobę vs fluoksetyna 20-80 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji do 15 tygodni - badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 372 pacjentów z grupy badanej oraz 378 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT. Wyodrębnione wyniki dla fluoksetyny przedstawiono w odniesieniu do utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 57 chorych [20]-[22].

Tabela 31. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20- 80 mg/dobę N=57	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania ogółem – n (%)	100 (26,9%*)	13 (22,8%*)	1,18 [0,74; 1,99]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych n (%)	22 (5,9%*)	1 (1,8*)	3,37 [0,61; 19,62]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [22].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60- 120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20- 80 mg/dobę N=57	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (1,08%)	1 (1,75%)	0,61 [0,10; 4,06]	>0,05	-
Złamanie kości piszczelowej	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,17 [0,01; 1019,93]	>0,05	-
Udar mózgu	0 (0%)	1 (1,75%)	Peto OR=0,00005 [1,67; 0,17]	>0,05	-
Padaczka skroniowa	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,17 [0,01; 1019,93]	>0,05	-
Myśli samobójcze	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,17 [0,01; 1019,93]	>0,05	-
Kamica nerkowa	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,17 [0,01; 1019,93]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)					
Zdarzenia niepożądane ogółem	277 (74,46%)	47 (82,46%)	0,90 [0,81; 1,06]	>0,05	-
Zaparcie	33 (8,87%)	1 (1,75%)	5,06 [0,93; 29,13]	>0,05	-
Biegunka	36 (9,68%)	10 (17,54%)	0,55 [0,30; 1,06]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60- 120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20- 80 mg/dobę N=57	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Suchość w ustach	66 (17,74%)	11 (19,30%)	0,92 [0,54; 1,66]	>0,05	-
Nudności	63 (16,94%)	8 (14,04%)	1,21 [0,64; 2,40]	>0,05	-
Zmęczenie	27 (7,26%)	2 (3,51%)	2,07 [0,58; 7,79]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	18 (4,84%)	4 (7,02%)	0,69 [0,26; 1,91]	>0,05	-
Ból stawów	5 (1,34%)	3 (5,26%)	0,26 [0,07; 0,96]	<0,05	NNT=26 [8; 1048]
Ból pleców	10 (2,69%)	3 (5,26%)	0,51 [0,16; 1,70]	>0,05	-
Zawroty głowy	23 (6,18%)	1 (1,75%)	3,52 [0,64; 20,49]	>0,05	-
Ból głowy	55 (14,78%)	8 (14,04%)	1,05 [0,55; 2,11]	>0,05	-
Senność	27 (7,26%)	2 (3,51%)	2,07 [0,58; 7,79]	>0,05	-
Bezsenna	25 (6,72%)	8 (14,04%)	0,48 [0,24; 1,01]	>0,05	-
Potliwość	12 (3,23%)	3 (5,26%)	0,61 [0,20; 2,00]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu stawów**, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę zamiast leczenia fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę, spowoduje, że 1 pacjent na 26 nie doświadczy bólu stawów, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu fluoksetyną w dawce 20-80 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: złamania kości piszczelowej, udaru mózgu, padaczki skroniowej, myśli samobójczych, kamicy nerkowej;
- zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: zaparcia, biegunki, suchości w ustach, nudności, zmęczenia, zmniejszenia apetytu, bólu pleców, zawrotów głowy, bólu głowy, senności, bezsenności, potliwości;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Duloksetyna 40-60 mg/dobę vs fluoksetyna 20-60 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji: 16 tygodni - badanie Sah i wsp. 2010 [6]

W grupie pacjentów stosujących duloksetynę w dawce 40-60 mg/dobę odnotowano łącznie 37 zdarzeń niepożądanych, natomiast w grupie leczonej fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę, odnotowano łącznie 99 zdarzeń niepożądanych [6].

Tabela 33. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [6].

Punkt końcowy – liczba zdarzeń (% liczby zdarzeń)	Grupa badana Duloksetyna 40-60 mg/dobę n=37 zdarzeń	Grupa kontrolna Fluoksetyna 20-60 mg/dobę n=99 zdarzeń
Nudności	8 (21,6%)	17 (17,1%)
Suchość w ustach	5 (13,5%)	7 (7%)
Zaparcia	4 (10,8%)	5 (5%)
Biegunka	4 (10,8%)	13 (13,1%)
Wymioty	2 (5,4%)	7 (7%)
Jadłowstręt	2 (5,4%)	12 (12,1%)
Zmęczenie	3 (8,1%)	1 (1%)
Zawroty głowy	3 (8,1%)	2 (2%)
Senność	2 (5,4%)	0 (0%)
Potliwość	3 (8,1%)	14 (14,1%)
Bezsenna	1 (2,7%)	15 (15,1%)
Lęk	0 (0%)	3 (3%)
Opóźnienie ejakulacji	0 (0%)	3 (3%)

Nudności częściej występowały w grupie leczonej fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę w porównaniu do duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę. Bezsenna, potliwość i biegunka należały do innych, częstych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów stosujących fluoksetynę, natomiast u chorych leczonych duloksetyną często obserwowano nudności, suchość w jamie ustnej, biegunkę i zmęczenie. Obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego i nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w obu grupach [6].

Po zakończeniu leczenia nastąpiło istotne statystycznie ($p < 0,05$) obniżenie masy ciała pacjentów w obu grupach, względem wartości początkowych. W grupie leczonej fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę, masa ciała obniżyła się z $59,27 \pm 1,93$ kg do $58,84 \pm 1,84$ kg (wartość $p < 0,05$), podczas gdy w grupie stosującej duloksetynę w dawce 40-60 mg/dobę, masa ciała zmniejszyła się z $57,37 \pm 1,53$ do $56,77 \pm 1,52$ kg, po 16 tygodniach terapii. W grupie przyjmującej duloksetynę, w momencie zakończenia badania raportowano również istotne statystycznie ($p < 0,05$) obniżenie poziomu cukru we krwi względem wartości wyjściowych (z $104,60 \pm 2,33$ mg/dl do $102,73 \pm 2,03$ mg/dl) oraz istotny

statystycznie wzrost stężenia hemoglobiny. Średnie wartości pozostałych analizowanych parametrów laboratoryjnych po 16 tygodniach były porównywalne między obiema grupami [6].

5.3. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNIANIU DO DODATKOWEGO KOMPARATORA - PAROKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych oceniających efekty działania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną, przeprowadzonych w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13], Wang i wsp. 2015 [14], Lee i wsp. 2007 [15]-[16] oraz Martinez i wsp. 2012 [20]-[22]. Wyniki badań Goldstein i wsp. 2004 oraz Martinez i wsp. 2012 opisano przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych, odpowiednio [9] i [20], jak również danych z rejestrów badań klinicznych [22], z uwagi na niższą wartość dowodową abstraktów konferencyjnych [10], [21].

Porównanie metodologii zidentyfikowanych badań RCT, porównujących duloksetynę względem paroksetyny przedstawiono w Tabeli 34 i Tabeli 35.

Badania Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13], Lee i wsp. 2007 [15]-[16] oraz Martinez i wsp. 2012 [20]-[22] przeprowadzone były w populacji pacjentów z depresją o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 15 punktów w skali HAMD-17 lub ≥ 16 punktów w skali PHQ-9), natomiast do badania Wang i wsp. 2015 [14] rekrutowano chorych z depresją o ciężkim nasileniu (≥ 20 punktów w skali HAMD-17). Badania przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów niż wnioskowana: Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13] oraz Martinez i wsp. 2012 [20]-[22], uwzględniono w niniejszej analizie, ze względu na to że oceniały różne sposoby dawkowania duloksetyny i/lub dłuższe okresy obserwacji (w tym fazę przedłużoną leczenia), pozwalające na kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Ponadto kryterium włączenia do badań Lee i wsp. 2007 [15]-[16] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] była depresja niepsychotyczna.

Wszystkie zidentyfikowane badania dotyczące porównania duloksetyny z paroksetyną były przeprowadzone w układzie grup równoległych. Okres leczenia/obserwacji wynosił od 8 tygodni [9]-[11], [14], [15]-[16] do 8 miesięcy (8 tygodni ostrej fazy leczenia + 6 miesięcy nierandomizowanej fazy przedłużonej) [12], [13]. Duloksetyna stosowana była w zakresie dawek od 60 mg/dobę [14], [15]-[16] do 120 mg/dobę [12], [13], [20]-[22], natomiast paroksetyna w zakresie dawek 20 mg/dobę [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [20]-[22] do 50 mg/dobę [20]-[22].

Z uwagi na podobne kryteria włączenia pacjentów, dawkowanie duloksetyny i paroksetyny, długość okresu obserwacji oraz definicje ocenianych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy następujących badań:

- Lee i wsp. 2007 [15]-[16] oraz Wang i wsp. 2015 [14], dotyczących porównania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni; pomimo, że do badania Wang i wsp. 2015 [14] rekrutowano pacjentów w ciężką depresją (≥ 20 punktów w skali HAMD-17), a do badania Lee i wsp. 2007 [15]-[16] o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 15 punktów w skali HAMD-17), to charakterystyka wyjściowa chorych ostatecznie uwzględnionych w opracowaniu [15]-[16] wskazywała, że dominowali w nim pacjenci z ciężkim nasileniem choroby (średnio 21,1 punkta w skali HAMD-17 [15]-[16] w porównaniu z 23,7 punkta w badaniu [14]) – w związku z tym przeprowadzenie metaanalizy wyników obu badań uznano za zasadne;
- Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13] dotyczących porównania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia);
- Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13] dotyczących porównania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w okresie obserwacji wynoszącym dodatkowe 6 miesięcy (przedłużonej, nierandomizowanej fazy badania z udziałem części chorych z fazy randomizowanej) w zakresie punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem;
- Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13] dotyczących porównania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia);
- Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13] dotyczących porównania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w okresie obserwacji wynoszącym dodatkowe 6 miesięcy (przedłużonej, nierandomizowanej fazy badania z udziałem części chorych z fazy randomizowanej) w zakresie punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem).

Oddzielnie opisano badanie Martinez i wsp. 2012 [20]-[22], dotyczące porównania duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20-50 mg/dobę, ze względu elastyczny zakres dawkowania ocenianej interwencji i komparatora, różniący się od pozostałych badań; oraz przedstawienie większości wyników z zakresu skuteczności dla preparatów z grupy SSRI łącznie.

Wykresy do metaanaliz dla poszczególnych punktów końcowych zamieszczono w rozdziale 14.8.

Tabela 34. Opis i porównanie metodyki badań Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13].

Opis metodyki badania	Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11]	Detke i wsp. 2004 [12]	Perahia i wsp. 2006 [13]
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (19 ośrodków w Stanach Zjednoczonych) z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo</i>).</p> <p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV, potwierdzonymi przy zastosowaniu <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI); - wiek \geq 18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji, ogólny stan pacjenta (umiarkowany) wynoszący co najmniej 4 punkty w skali CGI-S; - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków) z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double –dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo</i>).</p> <p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV, potwierdzonymi przy zastosowaniu <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI); - wiek \geq 18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji, ogólny stan pacjenta (umiarkowany) wynoszący co najmniej 4 punkty w skali CGI-S. 	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (22 ośrodki w Bułgarii, Chorwacji, Węgrzech, Polsce, Rumunii, Rosji i Słowacji) z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double –dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo; non-inferiority względem paroksetyny</i>).</p> <p>Główne kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV, potwierdzonymi przy zastosowaniu <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI); - wiek \geq 18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji, ogólny stan pacjenta (umiarkowany) wynoszący co najmniej 4 punkty w skali CGI-S.
Populacja	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi
Grupa badana	Grupa badana I: duloksetyna 40 mg/dobę, N= 86 Grupa badana II: duloksetyna 80 mg/dobę, N=91	Grupa badana I: duloksetyna 80 mg/dobę, N= 95 Grupa badana II: duloksetyna 120 mg/dobę, N=93	Grupa badana I: duloksetyna 80 mg/dobę, N= 93 Grupa badana II: duloksetyna 120 mg/dobę, N=103
Grupa kontrolna	Grupa kontrolna I: paroksetyna, N=87 Grupa kontrolna II: placebo, N=89	Grupa kontrolna I: paroksetyna, N=86 Grupa kontrolna II: placebo, N=93	Grupa kontrolna I: paroksetyna, N=97 Grupa kontrolna II: placebo, N=99
Okres leczenia/obserwacji	8 tygodni + faza odstawienia leczenia.	8 tygodni leczenia ostrej fazy, następnie 6-miesięczna kontynuacja leczenia.	8 tygodni leczenia ostrej fazy, następnie 6 miesięczna kontynuacja leczenia.
Dawkowanie w grupie badanej i kontrolnej	<ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna 40 mg/dobę (2x20 mg) – dawkowanie niezgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - duloksetyna 80 mg/dobę (2x40 mg) - dawkowanie zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - paroksetyna: 20 mg/dobę – dawkowanie zgodne z ChPL Xetanor® (paroksetyna). 	<ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna 80 mg/dobę (2x40 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni do 80 mg/dobę – 2x40 mg) - finalne dawkowanie zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - duloksetyna 120 mg/dobę (2x60 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni, następnie 80 mg/dobę – 2x40 mg przez 3 dni aż do 120 mg/dobę – 2x60 mg) – finalne dawkowanie zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - paroksetyna: 20 mg/dobę - dawkowanie zgodne z ChPL Xetanor® (paroksetyna). 	<ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna 80 mg/dobę (2x40 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni do 80 mg/dobę – 2x40 mg) – finalne dawkowanie zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - duloksetyna 120 mg/dobę (2x60 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni, następnie 80 mg/dobę – 2x40 mg przez 3 dni aż do 120 mg/dobę – 2x60 mg) - finalne dawkowanie zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - paroksetyna: 20 mg/dobę - dawkowanie zgodne z ChPL Xetanor® (paroksetyna).
Oceniane punkty	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (w tym	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (w tym	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (w tym

Opis metodyki badania	Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11]	Detke i wsp. 2004 [12]	Perahia i wsp. 2006 [13]
końcowe	w poszczególnych podskalach HAMD-17) (główny punkt końcowy)	w poszczególnych podskalach HAMD-17) (główny punkt końcowy)	w poszczególnych podskalach HAMD-17) (główny punkt końcowy)
	nasilenie objawów depresji w skali MADRS	nasilenie objawów depresji w skali MADRS	nasilenie objawów depresji w skali MADRS
	ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S	ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S	ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S
	ocena skuteczności leczenia w skali PGI-I	ocena skuteczności leczenia w skali PGI-I	ocena skuteczności leczenia w skali PGI-I
	nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA)	nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA)	nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA)
	ocena nasilenia bólu w skali VAS	ocena nasilenia bólu w skali VAS	ocena nasilenia bólu w skali VAS
	ocena jakości życia w skali QLDS	nasilenie objawów choroby w skali SSI	nasilenie objawów choroby w skali SSI
	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako uzyskanie ≤ 7 punktów w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako uzyskanie ≤ 7 punktów w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako uzyskanie ≤ 7 punktów w skali HAMD-17
	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17
	liczba wizyt w placówkach służby zdrowia	nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS	nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS
	czas do utraty odpowiedzi na leczenie (dla pacjentów uczestniczących w przedłużonej fazie badania) – definiowany jako liczba dni od 8. tygodnia ostrej fazy leczenia do pierwszej wizyty, na której wynik w skali HAMD-17 nie był $\geq 30\%$ niższy od wartości w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu	czas do utraty odpowiedzi na leczenie (dla pacjentów uczestniczących w przedłużonej fazie badania) – definiowany jako liczba dni od 8 tygodnia ostrej fazy leczenia do pierwszej wizyty, na której wynik w skali HAMD-17 nie był $\geq 30\%$ niższy od wartości w momencie rozpoczęcia udziału w badaniu	utrzymanie odpowiedzi na leczenie – definiowane jako zwiększenie wyniku w skali HAMD-17 o mniej niż 10% względem wyniku po 8 tyg. leczenia
profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniki badań laboratoryjnych, ocena funkcji seksualnych w skali ASEX	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, wyniki badań laboratoryjnych, ocena funkcji seksualnych w skali ASEX	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniki badań laboratoryjnych, ocena funkcji seksualnych w skali ASEX	
Metodyka oceny punktów końcowych	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa podano dla populacji ITT.	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa podano dla populacji ITT.	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa podano dla populacji ITT (chyba, że dla indywidualnych punktów końcowych zaznaczono inaczej).

Opis metodyki badania	Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11]	Detke i wsp. 2004 [12]	Perahia i wsp. 2006 [13]
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	<p>Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.</p> <p>Wyniki dotyczące parametrów ciągłych analizowano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (ang. <i>mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i>; MMRM) oraz dodatkowo przeprowadzono analizę, uwzględniającą dane z ostatniego okresu obserwacji (ang. <i>Last-observation carried forward</i>; LOCF)</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - wyniki w skali HAMD-17, oraz innych parametrów ciągłych względem placebo -analiza kowariancji; - odpowiedź na leczenie, pacjenci korzystający z dodatkowych zasobów służby zdrowia - test dokładny Fishera.</p>	<p>Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.</p> <p>Wyniki dotyczące parametrów ciągłych analizowano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (ang. <i>mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i>; MMRM) oraz dodatkowo przeprowadzono analizę, uwzględniającą dane z ostatniego okresu obserwacji (ang. <i>Last-observation carried forward</i>; LOCF) dla odpowiedzi na leczenie i remisji choroby.</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - wyniki w skali HAMD-17, oraz innych parametrów ciągłych - ANCOVA. -odpowiedź na leczenie, remisja choroby, zdarzenie niepożądane – test dokładny Fishera.</p>	<p>Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.</p> <p>Wyniki dotyczące parametrów ciągłych analizowano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (ang. <i>mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i>; MMRM) oraz dodatkowo przeprowadzono analizę, uwzględniającą dane z ostatniego okresu obserwacji (ang. <i>Last-observation carried forward</i>; LOCF).</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - wyniki w skali HAMD-17, oraz innych parametrów ciągłych - ANCOVA. -oszacowanie czasu do utraty odpowiedzi na leczenie przeprowadzono z zastosowaniem metody Kaplana-Meiera, a wyniki porównano dokładnym testem log-rank i Wilcozona.</p>

Tabela 35. Opis i porównanie metodyki badań: Wang i wsp. 2015 [14], Lee i wsp. 2007 [15]-[16] Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. **oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].**

Opis metodyki badania	Wang i wsp. 2015 [14]	Lee i wsp. 2007 [15]-[16]	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych w Chinach) z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – non-inferiority</i>).</p> <p>Główne kryteria włączenia: - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV; - wiek 18-65 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 20 punktów w momencie rekrutacji, z depresyjnym nastrojem o nasileniu co najmniej 2 punkty (w skali 0-4); nasilenie objawów choroby wynoszące co najmniej 4 punkty w</p>	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (20 ośrodków w Chinach, Korei, Brazylii i Tajwanie) z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – non-inferiority</i>).</p> <p>Główne kryteria włączenia: - pacjenci obu płci, z dużymi, niepsychotycznymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV (pojedynczy epizod lub nawracająca depresja); - wiek ≥18 lat; - wynik w skali Hamiltona (HAMD-17) wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji (depresja o</p>	<p>Badanie eksperymentalne, IV fazy, wieloośrodkowe (72 ośrodki), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy; na podstawie sposobu kalkulacji próby – prawdopodobnie superiority</i>).</p> <p>Główne kryteria włączenia: - dorośli pacjenci z niepsychotycznymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV-TR; - wynik w skali PHQ-9 co najmniej 16 i wskazujący na co najmniej umiarkowane nasilenie depresji w czasie 1. wizyty; - wynik w skali QIDS-SR co najmniej 20,</p>

Opis metodyki badania	Wang i wsp. 2015 [14]	Lee i wsp. 2007 [15]-[16]	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*
	skali CGI-S (w skali 1-7). - pisemna zgoda na udział w badaniu.	umiarkowanym nasileniu), ogólny stan pacjenta wynoszący co najmniej 4 punkty w skali CGI-S (w zakresie 1-7 punktów); - kobiety niebędące w ciąży; - pisemna zgoda na udział w badaniu.	wskazujący na ciężką depresję w czasie 1. i 2. wizyty.
Populacja	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi
Grupa badana	duloksetyna, N=149	duloksetyna, N= 238	duloksetyna, N= 372
Grupa kontrolna	paroksetyna, N=150	paroksetyna, N=240	SSRI, N=378 (w tym citalopram N=157; fluoksetyna N=57; paroksetyna N=45; sertralina N=119)
Okres leczenia/obserwacji	8 tygodni	8 tygodni + 6-10 dniowy okres redukcji stosowanych dawek leków, w celu minimalizacji objawów odstawiennych	12 tygodni/ 15 tygodni
Dawkowanie w grupie badanej i kontrolnej	- duloksetyna 40-60 mg/dobę: 40 mg/dobę (rano, w postaci dwóch tabletek+1 tabletki placebo) przez pierwszy tydzień, następnie od 2. do 8. tygodnia 60 mg/dobę (w postaci 3 tabletek+1 tabletki placebo), finalne dawkowanie zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - paroksetyna: 20 mg/dobę (1 tabletki +2 tabletki placebo) przez pierwszy tydzień, następnie od 2. do 8. tygodnia 20 mg/dobę (1 tabletki + 3 tabletki placebo) - dawkowanie zgodne z ChPL Xetanor® (paroksetyna).	- duloksetyna: 60 mg/dobę – dawkowanie zgodne z ChPL Depratal® (duloksetyna) - paroksetyna: 20 mg/dobę - dawkowanie zgodne z ChPL Xetanor® (paroksetyna)	- duloksetyna: 60-120 mg/dobę [początkowa dawka wynosiła 30 mg/dobę (1x30 mg) lub 60 mg/dobę (1x60 mg)]; pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę po pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza ostateczna dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę (1x dziennie)]; finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę – końcowa dawka zgodna z ChPL Depratal® (duloksetyna) - SSRI: paroksetyna 20-50 mg/dobę, finalnie średnia dawka wynosiła 29,0 mg/dobę - zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Xetanor® (paroksetyna)
Oceniane punkty końcowe	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (główny punkt końcowy)	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 (główny punkt końcowy)	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz podskalach HAMD: melancholii Becha (0-22 punkty); Maiera (0-24 punkty); lęku (0-18 punktów); spowolnienia (0-14 punktów) oraz snu (0-6 punktów)
	nasilenie objawów depresji w skali MADRS	nasilenie objawów lęku w skali HAMA	nasilenie objawów depresji w skali QIDS-SR (ang. <i>16-item Inventory of Depressive Symptomatology</i>) (główny punkt końcowy)
	ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S	ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S	-
	nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA)	ocena skuteczności leczenia w skali PGI-I	-
	ocena nasilenia bólu w skali VAS-PI	ocena nasilenia bólu w skali VAS	nasilenie bólu w skali BPI
	-	nasilenie objawów choroby w skali SSI	-
-	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję	

Opis metodyki badania	Wang i wsp. 2015 [14]	Lee i wsp. 2007 [15]-[16]	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*
		definiowano jako uzyskanie ≤ 7 punktów w skali HAMD-17	definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤ 7 punktów i ≤ 5 punktów w skali QIDS-SR
	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako uzyskanie ≤ 7 punktów w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie - odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ poprawę wyniku w skali QIDS-SR oraz całkowitego wyniku w skali HAMD-17
	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17	-	-
	nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS	-	nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS
	stosowanie się do zaleceń lekarza (wykorzystanie $\geq 80\%$ tabletek traktowano jako dobre stosowanie się do zaleceń)	-	-
	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, utrata z powodu zdarzeń niepożądanych.	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, analiza parametrów badań laboratoryjnych	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ocena czynności życiowych, utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych
Metodyka oceny punktów końcowych	Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa podano dla populacji mITT (duloksetyna N=146, paroksetyna N=150), uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, za wyjątkiem tych, którzy nie otrzymali żadnej dawki ocenianego leku. Dodatkowo przeprowadzono analizę PP, z uwzględnieniem chorych, którzy ukończyli badanie (duloksetyna N=117; paroksetyna N=121)	Wyniki z zakresu skuteczności analizowano w populacji ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, dla których był dostępny co najmniej jeden wynik z okresu obserwacji; duloksetyna N= 238; paroksetyna N=240) oraz PP (nieuwzględniającej pacjentów, którzy nie ukończyli 4 tygodni badania, nie stosowali się do zaleceń lub w istotny sposób naruszyli protokół badania; duloksetyna N=189; paroksetyna N=198). Wyniki z zakresu bezpieczeństwa analizowano w populacji <i>Safety Set</i> , obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, dla których był dostępny co najmniej jeden wynik z okresu obserwacji i którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę ocenianych leków (duloksetyna N=237; paroksetyna N=239)	Wyniki z zakresu skuteczności podano prawdopodobnie dla pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla wszystkich zrandomizowanych chorych, co wskazuje na analizę ITT.
Sposób raportowania	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatorów.	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora.	Wyniki dla komparatorów (SSRI) przedstawiono łącznie dla większości raportowanych punktów

Opis metodyki badania	Wang i wsp. 2015 [14]	Lee i wsp. 2007 [15]-[16]	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*
<p>wyników dla punktów końcowych</p>	<p>Uwzględniono dane z ostatniego okresu obserwacji (ang. <i>Last-observation carried forward</i>; LOCF).</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyniki dla danych ciągłych - test-t; - wyniki dla danych dychotomicznych – test Chi-kwadrat i test dokładny Fishera. <p>Trend dla zmiany wyniku w skali HAMD-17 po 8 tyg. leczenia oceniono za pomocą analizy wariancji z powtarzalnymi pomiarami (ANOVA).</p>	<p>Dla głównego punktu końcowego (zmiany wyniku w skali HAMD-17 dla hipotezy <i>non-inferiority</i>), odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, zmiany parametrów życiowych, masy ciała, przeprowadzono analizę z wykorzystaniem danych z ostatniej obserwacji (LOCF). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych, związanych ze skutecznością terapii analizowano z zastosowaniem powtarzalnych pomiarów w modelu mieszanym (ang. <i>mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i>; MMRM)</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - model ANCOVA; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby – test dokładny Fishera. <p>Odsetek pacjentów z remisją choroby i odpowiedzią na leczenie szacowano metodą Kaplana-Meiera (z wykorzystaniem LOCF), a czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie porównywano testem log-rank.</p>	<p>końcowych.</p> <p><u>Oddzielnie wyniki dla porównania duloksetyny z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina przedstawiono jedynie dla odsetka pacjentów z remisją choroby, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia.</u></p> <p>Wyniki dotyczące uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby analizowano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów kategoriycznych w modelu mieszanym (ang. <i>categorical mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i>; MMRM).</p> <p>Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla danych kategoriycznych – test dokładny Fishera.

*w tabeli nie przedstawiono danych dla grupy kontrolnej, stosującej citalopram, z uwagi na to, że nie stanowi on komparatora dla duloksetyny w niniejszej analizie klinicznej.

5.3.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO PAROKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna w dawce 60 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni

W metaanalizie uwzględniono dwa badania: Wang i wsp. 2015 [14] i Lee i wsp. 2007 [15]-[16], których celem było porównanie duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę, w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Kryterium włączenia do badania [14] był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 20 punktów, co świadczy o ciężkim nasileniu choroby, natomiast w opracowaniu [15]-[16] wynik wynoszący co najmniej 15 punktów, co wskazuje na minimum umiarkowane nasilenie objawów choroby. W publikacji Lee i wsp. 2007 [15]-[16], duloksetyna podawana była od początku w dawce 60 mg/dobę, natomiast w badaniu Wang i wsp. 2015 [14], stosowanie analizowanej interwencji rozpoczynano od dawki 40 mg/dobę w pierwszym tygodniu leczenia, a następnie zwiększano do stałej dawki 60 mg/dobę przez pozostałych 7 tygodni terapii. Z uwagi na stosowanie przez przeważający okres uczestnictwa w badaniu [14] duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, uznano, że przeprowadzenie metaanalizy danych z badań [14] i [15]-[16] jest możliwe. Spośród 299 zrandomizowanych w badaniu Wang i wsp. 2015 [14] pacjentów, łącznie 61 (32 w grupie badanej i 29 w grupie kontrolnej) nie ukończyło udziału w badaniu; wyniki przedstawiono w populacji ITT obejmującej 146 chorych z grupy leczonej duloksetyną oraz 150 z grupy leczonej paroksetyną oraz w populacji PP, uwzględniającej 117 pacjentów stosujących duloksetynę i 121 paroksetynę. Z kolei w badaniu Lee i wsp. 2007 [15]-[16], spośród 478 zrandomizowanych pacjentów, łącznie 129 (72 w grupie badanej i 57 w grupie kontrolnej) nie ukończyło udziału w badaniu. Wyniki przedstawiono w następujących populacjach:

- ITT – obejmującej 238 chorych stosujących duloksetynę i 240 leczonych paroksetyną;
- PP – obejmującej 189 chorych stosujących duloksetynę i 198 leczonych paroksetyną;
- *Safety set* – obejmującej 237 chorych stosujących duloksetynę i 239 leczonych paroksetyną.

Ocena nasilenia objawów depresji i efektów terapii

Tabela 36. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, VAS-PI, SDS względem wartości początkowych [14] lub średni wynik [15] po okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 60 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-13,5 (8,0) N=146	-14,1 (8,3) N=150	0,6 [-1,26; 2,46]	>0,05* 0,523^
	[15]	-14,19 ^a N=238	-13,52 ^a N=240	-0,67	0,218^
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja PP	[14]	-16,0 (6,1) N=117	-16,5 (6,3) N=121	0,5 [-1,08; 2,08]	>0,05* 0,523^
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	11,73 [0,296] (4,57)* N=238	11,94 [0,283] (4,38)* N=240	-0,21 [-1,01; 0,59]	>0,05* 0,578^
Wynik w podskali HAMD-17 dot. lęku/somatyzacji średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	4,35 [0,118] (1,82)* N=238	4,46 [0,112] (1,74)* N=240	-0,11 [-0,43; 0,21]	>0,05* 0,460^
Wynik w podskali HAMD-17 dot. spowolnienia; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	3,70 [0,109] (1,68)* N=238	3,81 [0,104] (1,61)* N=240	-0,11 [-0,40; 0,18]	>0,05* 0,439^
Wynik w podskali HAMD-17 dot. snu; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	2,05 [0,082] (1,27)* N=238	2,01 [0,078] (1,21)* N=240	0,04 [-0,18; 0,26]	>0,05* 0,703^
Wynik w podskali HAMD-17 dot. czynnika podstawowego; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	3,87 [0,127] (1,96)* N=238	4,03 [0,121] (1,87)* N=240	-0,16 [-0,50; 0,18]	>0,05* 0,326^
Wynik w podskali Maiera HAMD-17; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	5,16 [0,153] (2,36)* N=238	5,34 [0,146] (2,26)* N=240	-0,18 [-0,59; 0,23]	>0,05* 0,338^
Zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-21,8 (7,8) N=146	-20,7 (8,6) N=150	-1,1 [-2,97; 0,77]	>0,05* 0,311^
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-12,5 (5,7) N=146	-12,2 (6,2) N=150	-0,3 [-1,66; 1,06]	>0,05* 0,749^
Całkowity wynik w skali HAMA; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	11,17 [0,294] (4,54)* N=238	11,25 [0,280] (4,34)* N=240	-0,08 [-0,88; 0,72]	>0,05* 0,837^
Zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-2,49 (1,00) N=146	-2,34 (1,14) N=150	-0,15 [-0,39; 0,09]	>0,05* 0,309^
Wynik w skali CGI-S; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	2,89 [0,51] (7,87)* N=238	2,95 [0,49] (7,59)* N=240	-0,06 [-1,45; 1,33]	>0,05* 0,406^
Wynik w skali PGI-I; średnia [SE] (SD) ^b – populacja ITT	[15]	2,75 [0,058] (0,89)* N=238	2,80 [0,055] (0,85)* N=240	-0,05 [-0,21; 0,11]	>0,05* 0,526^
Zmiana wyniku w skali VAS-PI względem wartości	[14]	-15,4 (18,6) N=146	-13,3 (19,0) N=150	-2,1 [-6,38; 2,18]	>0,05* 0,407^

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 60 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p
początkowych; średnia (SD) – populacja ITT					
Całkowity wynik w skali VAS; średnia [SE] (SD)^b – populacja ITT	[15]	23,31 [1,345] (20,75)* N=238	25,68 [1,284] (19,89)* N=240	-2,37 [-6,01; 1,27]	>0,05* 0,160 [^]
Wynik w skali VAS – ból głowy; średnia [SE] (SD)^b – populacja ITT	[15]	21,29 [1,299] (20,04)* N=238	21,30 [1,240] (19,21)* N=240	-0,01 [-3,53; 3,51]	>0,05* 0,995 [^]
Wynik w skali VAS – ból pleców; średnia [SE] (SD)^b – populacja ITT	[15]	17,14 [1,274] (19,65)* N=238	20,33 [1,217] (18,85)* N=240	-3,19 [-6,64; 0,26]	>0,05* 0,048[^]
Wynik w skali VAS – ból ramienia; średnia [SE] (SD)^b – populacja ITT	[15]	18,72 [1,226] (18,91)* N=238	20,22 [1,170] (18,13)* N=240	-1,50 [-4,82; 1,82]	>0,05* 0,332 [^]
Wynik w skali VAS – wpływ bólów na codzienne czynności; średnia [SE] (SD)^b – populacja ITT	[15]	24,84 [1,401] (21,61)* N=238	24,61 [1,339] (20,74)* N=240	0,23 [-3,57; 4,03]	>0,05* 0,896 [^]
Wynik w skali VAS - czas trwania bólu po przebudzeniu; średnia [SE] (SD)^b – populacja ITT	[15]	25,64 [1,428] (22,03)* N=238	26,01 [1,366] (21,16)* N=240	-0,37 [-4,24; 3,50]	>0,05* 0,837 [^]
Zmiana wyniku w skali SDS względem wartości początkowych; średnia (SD) – populacja ITT	[14]	-14,1 (6,5) N=146	-13,5 (7,1) N=150	-0,6 [-2,15; 0,95]	>0,05* 0,515 [^]
Wynik w skali SSI; średnia [SE] (SD)^b – populacja ITT	[15]	1,84 [0,030] (0,46)* N=238	1,87 [0,028] (0,43)* N=240	-0,03 [-0,11; 0,05]	>0,05* 0,533 [^]

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^wartości podane w publikacji referencyjnej; a) adjustowana średnia różnica całkowitego wyniku w skali HAMD-17; analiza MMRM; b) średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów ze wszystkich spulowanych wizyt, z wykorzystaniem metody MMRM.

Przeprowadzona analiza wyników badań [14] bądź [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 [14], [15] w populacji ITT jak i PP [14], w tym również w podskalach: lęku/somatyzacji, spowolnienia, snu, czynnika podstawowego, Maiera (w populacji ITT) [14];
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS (w populacji ITT) [14];
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA (w populacji ITT) [14], [15];
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S (w populacji ITT) [14], [15];
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I (w populacji ITT) [15];
- zmniejszenia nasilenia bólu w skali VAS (w populacji ITT) [14], [15]; w tym całkowitego wyniku oceny bólu, bólu głowy, ramienia, wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie, czasu trwania bólu po przebudzeniu (w populacji ITT) [15];
- zmniejszenia zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS (w populacji ITT) [14];
- zmniejszenia objawów depresji w skali SSI (w populacji ITT) [15];

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (w ostrej fazie leczenia).

W przypadku nasilenia bólu pleców analiza przeprowadzona przez Autorów Analizy wykazała brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy grupą badaną a kontrolną, natomiast analiza przeprowadzona w publikacji referencyjnej [15], **wykazała istotne statystycznie ($p = 0,048$) zmniejszenie nasilenia bólu pleców** w grupie leczonej duloksetyną w dawce 60 mg/dobę w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę; największą różnicę pomiędzy grupami odnotowano po 2 tygodniach terapii [15].

W badaniu [14] zaznaczono, że nie było istotnych różnic w zmianie względem wartości początkowej, nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 pomiędzy grupą stosującą duloksetynę a paroksetynę, zarówno po 8 tygodniach leczenia jak i we wcześniejszych punktach czasowych. Analiza ANOVA z powtarzanymi pomiarami w populacji ITT potwierdziła brak różnic pomiędzy grupami w ocenie w skali HAMD-17 ($F_{\text{grup}} = 2,41$, $p = 0,122$; $F_{\text{czasu}} = 782,10$, $p < 0,001$; i $F_{\text{grupy*interakcja czasowa}} = 1,24$, $p = 0,290$). Również w populacji PP analiza ANOVA z powtarzanymi pomiarami potwierdziła brak różnic pomiędzy grupami w ocenie w skali HAMD-17 ($F_{\text{grup}} = 0,88$, $p = 0,349$; $F_{\text{czasu}} = 591,42$, $p < 0,001$; i $F_{\text{grupy*interakcja czasowa}} = 1,24$, $p = 0,290$).

W populacji PP, górna granica jednostronnego 97,5% przedziału ufności dla adjustowanej średniej różnicy między wartością początkową nasilenia objawów choroby w skali HAMD-17, a wartością w punkcie końcowym (LOCF) w modelu ANCOVA wynosiła 0,71 (mniej niż predefiniowana górna granica przedziału *non-inferiority* 2,2, $p < 0,001$), co wskazuje że duloksetyna w dawce 60 mg/dobę była nie gorsza od paroksetyny w dawce 20 mg/dobę, w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, w oparciu o dane dla pierwszorzędnego punktu końcowego. Podobny wynik uzyskano w populacji ITT, w której górna granica jednostronnego 97,5% przedziału ufności dla obserwowanej skorygowanej średniej różnicy zmian w skali HAMD-17 wynosiła 1,25, a więc również była niższa niż wcześniej predefiniowana górna granica przedziału *non-inferiority* wynosząca 2,2 ($p < 0,001$) [15].

W badaniu [15] podkreślono również, że różnica pomiędzy wartościami początkowymi, a ostatnimi zaobserwowanymi (LOCF) dla wyników w skali HAMD-17, HAMA, CGI-S, SSI, VAS, określona za pomocą analizy ANCOVA wykazała podobne zależności pomiędzy grupami (brak różnic) jak analiza MMRM, za wyjątkiem oceny nasilenia bólu pleców w skali VAS, która w analizie LOCF nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($-2,11$; $p = 0,290$).

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

W obu badaniach [14] i [15], odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD-17, natomiast remisję definiowano jako uzyskanie wyniku w skali HAMD-17 ≤ 7 punktów.

Tabela 37. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji 8 tygodni [14], [15].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 60 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RB [95% CI]*	Wartość ć p	NNT [95% CI]*
Odpowiedź na leczenie – n (%) – populacja ITT	[14]	98 (67,1%) N=146	107 (71,3%) N=150	0,94 [0,81; 1,10]	>0,05* 0,433^	-
	[15]	144* (60,5%) N=238	157* (65,4%) N=240	0,92 [0,80; 1,06]	>0,05* 0,296^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,03 (df=1), p=0,8688				0,93 [0,84; 1,03]	>0,05*	-
Remisja choroby – n (%) – populacja ITT	[14]	60 (41,1%) N=146	77 (51,3%) N=150	0,80 [0,62; 1,02]	>0,05* 0,077^	-
	[15]	117* (49,2%) N=238	121* (50,4%) N=240	0,98 [0,81; 1,17]	>0,05* 0,855^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=1,58 (df=1), p=0,2081				0,91 [0,78; 1,05]	>0,05*	-
Odpowiedź na leczenie – n (%) – populacja PP	[14]	94 (80,3%) N=117	102 (84,3%) N=121	0,95 [0,84; 1,07]	>0,05* 0,424^	-
Remisja choroby – n (%) – populacja PP	[14]	58 (49,6%) N=117	74 (61,2%) N=121	0,81 [0,64; 1,02]	>0,05* 0,072^	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [14] i [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby (w populacji ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Analiza wyników badania [14], przeprowadzona w populacji PP wykazała również, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenia w badaniu [15] została oszacowana na 31 dni zarówno dla grupy badanej jak i kontrolnej, natomiast mediana czasu do osiągnięcia remisji choroby na odpowiednio 46 i 48 dni dla pacjentów leczonych duloksetyną w dawce 60 mg/dobę i paroksetyną w dawce 20 mg/dobę; obserwowane różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Brak skuteczności leczenia, stosowanie się do zaleceń

Dobre stosowanie się do otrzymywanego leczenia definiowano jako przyjęcie $\geq 80\%$ przepisanych leków [14], w referencji [15] nie podano dokładnej definicji tego punktu końcowego.

Tabela 38. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, stosujących inne leki oprócz ocenianych, w okresie obserwacji 8 tygodni [14].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 60 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/RB [95% CI]*	Wartość ć p	NNT [95% CI]*
Utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia – n (%)	[14]	2 (1,3%)* N=149	3 (2%)* N=150	RR=0,67 [0,14; 3,32]	>0,05*	-
	[15]	1 (0,4%)* N=238	1 (0,4%)* N=240	RR=1,01 [0,11; 9,63]	>0,05*	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,06 (df=1), p=0,8081				0,76 [0,17; 3,34]	>0,05*	-
Pacjenci stosujący inne leki niż oceniane ^a – n (%)	[14]	36 (24,7%) N=146	41 (27,3%) N=150	RR=0,90 [0,61; 1,32]	>0,05* 0,600 [^]	-
Pacjenci dobrze przestrzegający zaleceń (<i>adherence</i>) – n (%)	[14]	113* (77,4%) N=146	119* (79,3%) N=150	RB=0,98 [0,86; 1,10]	>0,05* 0,686 [^]	-
Pacjenci przestrzegający zaleceń (<i>compliance</i>) – n (%)	[15]	202* (84,7%) N=238	214* (89,0%) N=240	RB=0,95 [0,89; 1,02]	>0,05* 0,216 [^]	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. [^]wartości podane w publikacji referencyjnej; a) głównie leki nasenne, takie jak zolpidem i leki stosowane w leczeniu innych chorób.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [14] i [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Analiza wyników badań [14] bądź [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie stosowania się do zaleceń terapii (*adherence, compliance*) oraz stosowania dodatkowo innych leków niż oceniane w badaniu, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni

W metaanalizie uwzględniono trzy badania: Detke i wsp. 2004 [12], Perahia i wsp. 2006 [13] oraz Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], w których porównywano duloksetynę w dawce 80 mg/dobę z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę. Kryterium włączenia pacjentów do wszystkich 3 badań był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu

nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. W badaniu Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11] duloksetyna stosowana była od początku w dawce 80 mg/dobę (2x40 mg), natomiast w badaniach Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], dawka duloksetyny była zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę (2x20 mg) przez 3 dni do 80 mg/dobę (2x40 mg). Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa we wszystkich badaniach przedstawiono w populacji ITT.

Ocena nasilenia objawów depresji i efektów terapii

Tabela 39. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I, QLDS względem wartości początkowych [9] lub placebo [12], [13], w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-3,62 [-5,86; -1,38] (10,60)* N=86	-1,23 [-3,48; 1,04] (10,57)* N=84	-2,39 [-5,57; 0,79] 2,39 [0,14; 4,65]^	>0,05* =0,037^
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-11,0 [0,5] (4,82)* N=93	-11,7 [0,5] (4,61) N=85	0,7 [-0,69; 2,09]	>0,05*
	[13]	-12,1 [0,5] (4,82)* N=93	-11,9 [0,5] (4,92) N=97	-0,20 [-1,59; 1,19]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,81, (df=1), p=0,3679				0,25 [-0,73; 1,23]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. lęku/somatyzacji względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-1,54 [-2,32; -0,75] (3,71)* N=86	-0,73 [-1,52; 0,06] (3,69)* N=84	-0,81 [1,92; 0,30]	>0,05* 0,045^
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. lęku/somatyzacji względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-3,5 [0,2] (1,93)* N=93	-3,5 [0,2] (1,84) N=85	0,00 [-0,56; 0,56]	>0,05*
	[13]	-3,5 [0,2] (1,93)* N=93	-3,4 [0,2] (1,97) N=97	-0,10 [-0,65; 0,45]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,06, (df=1), p=0,8026				-0,05 [-0,44; 0,34]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. czynnika podstawowego względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-1,36 [-2,43; -0,29] (5,06)* N=86	-0,60 [-1,68; 0,47] (5,03)* N=84	-0,76 [-2,28; 0,76]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. czynnika podstawowego względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-4,6 [0,2] (1,93)* N=93	-4,9 [0,2] (1,84)* N=85	0,30 [-0,26; 0,86]	>0,05*
	[13]	-5,4 [0,2] (1,93)* N=93	-5,2 [0,2] (1,97)* N=97	-0,20 [-0,75; 0,35]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,56, (df=1), p=0,2112				0,05 [-0,34; 0,44]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali Maiera względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-1,73 [-2,94; -0,52] (5,72)* N=86	-0,97 [-2,19; 0,24] (5,68)* N=84	-0,76 [-2,47; 0,95]	>0,05*

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali Maiera względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-6,0 [0,3] (2,89)* N=93	-6,5 [0,3] (2,77)* N=85	0,50 [-0,33; 1,33]	>0,05*
	[13]	-6,6 [0,3] (2,89)* N=93	-6,4 [0,3] (2,95)* N=97	-0,2 [-1,03; 0,63]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,36, (df=1), p=0,2431				0,15 [-0,44; 0,74]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. spowolnienia względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-0,90 [-1,79; -0,02] (4,19)* N=86	-0,27 [-1,17; 0,62] (2,69)* N=84	-0,63 [-1,69; 0,43]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. spowolnienia względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-3,9 [0,2] (1,93)* N=93	-4,1 [0,2] (1,84)* N=85	0,20 [-0,36; 0,76]	>0,05*
	[13]	-4,7 [0,2] (1,93)* N=93	-4,4 [0,2] (1,97)* N=97	-0,30 [-0,85; 0,25]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,56, (df=1), p=0,2112				-0,05 [-0,44; 0,34]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. snu względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-0,30 [-0,86; 0,27] (2,67)* N=86	0,19 [-0,38; 0,76] (2,67)* N=84	-0,49 [-1,29; 0,31]	>0,05*
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. snu względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-1,7 [0,1] (0,96)* N=93	-2,0 [0,1] (0,92)* N=85	0,30 [0,02; 0,58]	<0,05*
	[13]	-2,0 [0,1] (0,96)* N=93	-2,2 [0,1] (0,98)* N=97	0,20 [-0,08; 0,48]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25, (df=1), p=0,6157				0,25 [0,05; 0,45]	<0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-3,30 [-6,47; -0,13] (15,0)* N=86	-1,58 [-4,77; 1,61] (14,92)* N=84	-1,71 [-6,21; 2,79]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-12,1 [0,6] (5,79)* N=93	-13,8 [0,6] (5,53)* N=85	1,7 [0,03; 3,37]	<0,05*
	[13]	-15,5 [0,7] (6,75)* N=93	-15,4 [0,7] (6,89)* N=97	-0,10 [-2,04; 1,84]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,91 (df=1), p=0,1674				0,94 [-0,33; 2,20]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem placebo; średnia ^a [95% CI] (SD)*	[9]	-2,24 [-4,14; -0,36] (8,94)* N=86	-0,90 [-2,80; 0,99] (8,86)* N=84	-1,34 [-4,02; 1,34]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-8,9 [0,5] (4,82)* N=93	-9,7 [0,5] (4,61)* N=85	0,80 [-0,59; 2,19]	>0,05*
	[13]	-10,5 [0,5] (4,82)* N=93	-10,6 [0,5] (4,92)* N=97	0,10 [-1,29; 1,49]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,49, (df=1), p=0,4838				0,45 [-0,53; 1,43]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali CGI-S względem placebo; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-0,32 [-0,74; 0,12] (2,03)* N=86	-0,15 [-0,58; 0,29] (2,03)* N=84	-0,17 [-0,78; 0,44]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali CGI-S	[12]	-2,0 [0,1] (0,96)* N=93	-2,1 [0,1] (0,92)* N=85	0,10 [-0,18; 0,38]	>0,05*

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[13]	-2,0 [0,1] (0,96)* N=93	-2,1 [0,1] (0,98)* N=97	0,10 [-0,18; 0,38]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0, (df=1), p>0,9999				0,10 [-0,10; 0,30]	>0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali PGI-I; średnia ^a [95%CI] (SD)*	[9]	-0,35 [-0,76; 0,06] (1,94)* N=86	-0,07 [-0,48; 0,34] (1,92)* N=84	-0,28 [-0,86; 0,30]*	>0,05*
Zmiana wyniku w skali PGI-I względem wartości początkowych; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	2,6 [0,1] (0,96)* N=93	2,2 [0,1] (0,92)* N=85	0,40 [0,12; 0,68]	<0,05* ≤0,05[^]
	[13]	2,4 [0,1] (0,96)* N=93	2,3 [0,1] (0,98)* N=97	0,10 [-0,18; 0,38]	>0,05*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,27, (df=1), p=0,132				0,25 [0,05; 0,44]	<0,05*
Zmiana całkowitego wyniku w skali QLDS względem placebo; średnia ^a 95%CI lub (SD)*	[9]	-2,89 [-5,79; 0] (na) N=86	-1,98 [-4,86; 0,90] (13,47)* N=84	na	Prawdopodobnie NS

na – niemożliwe do obliczenia; NS – wynik nieistotny statystycznie, na podstawie danych z publikacji referencyjnej; *wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartość podana w publikacji referencyjnej; a) średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów; zmiana względem placebo w publikacji [9]; wynik analizy MMRM dla badań [12] i [13].

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszą poprawą w zakresie** podskali HAMD-17 dotyczącej zaburzeń snu, natomiast **z istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą** stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (w ostrej fazie leczenia).

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 jak również w podskalach HAMD-17 (lęku/somatyzacji, czynnika podstawowego, Maiera, spowolnienia);
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
 - zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
 - zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
- w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (w ostrej fazie leczenia).

Przeprowadzona analiza wyników badania [9] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 jak również w podskalach dotyczących lęku/somatyzacji (na podstawie obliczeń Autorów Analizy; **na podstawie danych z publikacji referencyjnej w grupie stosującej duloksetynę odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję objawów depresji**), czynnika podstawowego, Maiera, spowolnienia, snu (na podstawie obliczeń Autorów Analizy oraz danych przedstawionych w publikacji referencyjnej);
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;
- zmiany jakości życia w skali QLDS;

(dla porównania różnic pomiędzy grupami badaną a doświadczalną względem placebo), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (w ostrej fazie leczenia).

Średnia zmiana wyniku w skali HAMD-17 w badaniu [9], oszacowana z zastosowaniem metody LOCF (modelu ANCOVA) wynosiła -3,11 [95% CI: 1,06; 5,15] dla grupy stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę oraz -1,51 [95% CI: -0,55; 3,56] dla grupy leczonej paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, i była nieistotna statystycznie [1,60; 95% CI: -0,47; 3,66; $p=0,129$], w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Analiza wyników w skali HAMD-17 w podgrupach wyodrębnionych ze względu na początkowy wynik w skali HAMD-17 <19 punktów, nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami [9].

Średnia zmiana wyniku w skali HAMD-17 w badaniu [13], oszacowana z zastosowaniem metody LOCF (modelu ANCOVA) wynosiła -11,1 dla grupy stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę i -10,1 dla grupy leczonej paroksetyną w dawce 20 mg/dobę w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Tabela 40. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana nasilenia bólu oceniana w wizualnej skali analogowej (VAS) względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę N=91	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=87	Wartość p^{\wedge}
Zmiana ogólnego nasilenia bólu względem wartości początkowej; mediana [rozstęp międzykwartyłowy]	-7,5 [-25; 1]	-3 [-17; 1]	>0,05
Zmiana nasilenia bólu głowy względem wartości początkowej; mediana [rozstęp międzykwartyłowy]	-3,5 [-19; 3]	-0,5 [-14; 3]	>0,05

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę N=91	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=87	Wartość p [^]
Zmiana nasilenia bólu pleców względem wartości początkowej; mediana [rozstęp międzykwartylowy]	-1 [-18; 1]	-2 [-14; 1]	>0,05
Zmiana nasilenia bólu ramienia względem wartości początkowej; mediana [rozstęp międzykwartylowy]	-1 [-15; 0]	0 [-7; 2]	≤0,05
Zmiana długości czasu odczuwania bólu po przebudzeniu względem wartości początkowej; mediana [rozstęp międzykwartylowy]	-8 [-20; 1]	-1 [-18; 3]	>0,05
Zmiana wpływ bólu na codzienne czynności, względem wartości początkowej; mediana [rozstęp międzykwartylowy]	-1 [-16; 2]	-1 [-9; 0]	>0,05

[^]wartości podane w publikacji referencyjnej. Wynik 1 w skali VAS oznaczał „brak” natomiast wynik 100 – największy możliwy do wyobrażenia ból; w przypadku oceny czasu trwania bólu wynik 1 oznaczał „w ogóle” a wynik 100 – cały czas.

Z uwagi na sposób podania danych w publikacji referencyjnej (mediana, rozstęp międzykwartylowy) nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń statystycznych przez Autorów Analizy dla punktów końcowych związanych z nasileniem bólu.

Przeprowadzona w badaniu [9] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p \leq 0,05$) większą redukcją** nasilenia bólu ramienia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Przeprowadzona w badaniu [9] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmiany ogólnego nasilenia bólu w skali VAS;
- zmiany nasilenia bólu głowy oraz pleców w skali VAS;
- zmiany długości czasu odczuwania bólu po przebudzeniu w skali VAS;
- zmiany wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności w skali VAS;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

W badaniach Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12] i Perahia i wsp. 2006 [13], odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17 natomiast remisję choroby jako uzyskanie ≤ 7 punktów w skali HAMD-17.

Tabela 41. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13].

Punkt końcowy	Ref	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (analiza MMRM) – n (%)	[9]	bd [^]	bd [^]	-	NS	-
	[12]	65* (70%) N=93	70* (82%) N=85	0,85 [0,71; 1,00]	>0,05	-
	[13]	64* (69%) N=93	65* (67%) N=97	1,03 [0,84; 1,25]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,17 (df=1), p=0,1408				0,93 [0,82; 1,06]	>0,05	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (analiza LOCF) – n (%)	[9]	51% N=bd [^]	40% N=bd [^]	-	-	-
	[12]	60* (65%) N=93	63* (74%) N=85	0,87 [0,71; 1,06]	>0,05	-
	[13]	60* (65%) N=93	59* (61%) N=97	1,06 [0,85; 1,33]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,75 (df=1), p=0,1863				0,96 [0,83; 1,11]	>0,05	-
Pacjenci z remisją choroby (analiza MMRM) – n (%)	[9]	bd [^]	bd [^]	-	≤0,05^{^^}	-
	[12]	47* (51%) N=93	40* (47%) N=85	1,07 [0,80; 1,46]	>0,05	-
	[13]	46* (49%) N=93	47* (48%) N=97	1,02 [0,76; 1,37]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,06 (df=1), p=0,8125				1,05 [0,85; 1,29]	>0,05	-
Pacjenci z remisją choroby (analiza LOCF) – n (%)	[9]	50% N=bd [^]	37% N=bd [^]	-	0,091 ^{^^}	-
	[12]	43* (46%) N=93	37* (44%) N=85	1,06 [0,77; 1,48]	>0,05	-
	[13]	41* (44%) N=93	42* (43%) N=97	1,02 [0,74; 1,41]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,03 (df=1), p=0,8567				1,04 [0,83; 1,31]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. [^]z uwagi na przedstawienie w publikacji referencyjnej wyników jedynie w formie graficznej uniemożliwiającej precyzyjne odczytanie danych i/lub brak danych na temat uwzględnionej liczby pacjentów w ramach analizy powyższych punktów końcowych, przeprowadzenie obliczeń statystycznych przez Autorów Analizy było niemożliwe; ^{^^}wartość podana w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie bądź remisji choroby (zarówno przy analizie MMRC jak i LOCF), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Analiza wyników badania [9] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem**

istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (zarówno przy analizie MMRC jak i LOCF) jak i remisji choroby (analiza LOCF), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia). Wykazano natomiast, że terapia duloksetyną w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę **wiąże się z istotnie statystycznie ($p \leq 0,05$) większym prawdopodobieństwem uzyskania** remisji choroby (analiza MMRM), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Brak skuteczności terapii

Tabela 42. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13].

Punkt końcowy	Ref	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
Utrata z badania z powodu nieskuteczności terapii – n (%)	[9]	6 (6,6%)* N=91	11 (12,6%)* N=87	0,52 [0,21; 1,30]	>0,05	-
	[12]	bd	bd	-	-	-
	[13]	3 (3,2%)* N=93	1 (1,0%) N=97	3,13 [0,46; 21,65]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,1 (df=1), p=0,1477				0,73 [0,32; 1,67]	>0,05	-

Bd – brak danych; *wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [9] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy

W analizie uwzględniono dwa badania: Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], w których stosowano duloksetynę w dawce 80 mg/dobę, a paroksetynę w dawce 20 mg/dobę. Wyniki z przedłużonej, nierandomizowanej fazy leczenia przedstawiono dla okresu obserwacji/leczenia wynoszącego 6 miesięcy, począwszy od momentu zakończenia ostrej, 8-tygodniowej, randomizowanej fazy terapii.

W badaniu Detke i wsp. 2004 [12] łącznie 273 pacjentów uczestniczących uprzednio w ostrej fazie terapii spełniło kryteria włączenia do przedłużonej fazy (czyli uzyskało $\geq 30\%$ redukcję wyniku w skali

HAMD-17 względem wartości początkowej, po zakończeniu ostrej fazy leczenia) i kontynuowało leczenie w przedłużonej, nierandomizowanej fazie; w tym 70 chorych w grupie stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę.

Z kolei w badaniu Perahia i wsp. 2006 [13], 293 chorych leczonych przez 8 tygodni spełniło kryteria włączenia do przedłużonej fazy (czyli uzyskało $\geq 30\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej, po zakończeniu ostrej fazy leczenia); w tym 71 pacjentów w grupie stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę.

Ocena nasilenia objawów depresji i efektów terapii

W badaniu [12] podkreślono, że pacjenci z grup leczonych z zastosowaniem substancji aktywnych (duloksetyny, paroksetyny) uzyskali poprawę wyników w skalach HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S oraz PGI-I, względem wyników początkowych, natomiast nie odnotowano poprawy w zakresie nasilenia bólu w skali VAS, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Nie przedstawiono jednakże wartości liczbowych, pozwalających na porównanie tych efektów pomiędzy grupą badaną a komparatorem.

Tabela 43. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I w czasie przedłużonej fazy leczenia (6 miesięcy)^ [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=70	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-3,3 (3,9)	-3,6 (4,3)	0,3 [-1,06; 1,66]	>0,05
Zmiana wyniku w skali MADRS w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-4,0 (4,8)	-3,9 (5,1)	-0,1 [-1,74; 1,54]	>0,05
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-2,9 (3,7)	-3,4 (4,2)	0,5 [-0,81; 1,81]	>0,05
Zmiana wyniku w skali CGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-0,6 (0,8)	-0,6 (0,8)	0 [-0,27; 0,27]	>0,05
Zmiana wyniku w skali PGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	1,9 (0,9)	1,8 (1,0)	0,1 [-0,22; 0,42]	>0,05

^zmiana od momentu zakończenia ostrej fazy leczenia do zakończenia fazy przedłużonej. *wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;

- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (w przedłużonej fazie leczenia).

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

W referencji [12] podano, że mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie (na podstawie zaobserwowanych danych) wynosiła 63 dni dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę i 77 dni w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużonej fazie badania).

W publikacji [13] czas do utraty odpowiedzi na leczenie nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami leczonymi duloksetyną a paroksetyną, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (w przedłużonej fazie badania).

Tabela 44. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie[^], w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę N=70	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=70	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Pacjenci z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie– n (%)	64* (91,4%)	68* (97,1%)	0,94 [0,85; 1,03]	>0,05	-

[^]definiowana jako wzrost całkowitego wyniku w skali HAMD-17 nie przekraczający 10% w stosunku do wartości odnotowanych po zakończeniu 8-tygodniowej, ostrej fazy leczenia. *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia).

Utrata z powodu nieskuteczności terapii

Tabela 45. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę N=71	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=70	RR [95% CI]*	Wartość p	NNT/NNH [95% CI]*
Utrata z badania z powodu nieskuteczności terapii – n (%)	1 (1,4%)*	2 (2,9%)	0,49 [0,07; 3,69]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia).

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni

W metaanalizie uwzględniono dwa badania: Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], w których dawka duloksetyny była zwiększana stopniowo: od 40 mg/dobę (2x20 mg) przez 3 dni, następnie 80 mg/dobę (2x40 mg) przez kolejne 3 dni aż do 120 mg/dobę (2x60 mg), natomiast paroksetynę stosowano w dawce 20 mg/dobę. Wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa w obu badaniach przedstawiono w populacji ITT.

Ocena nasilenia objawów depresji i efektów terapii

Tabela 46. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej; średnia ^a [SE] (SD)*	[12]	-12,1 [0,5] (4,82) N=93	-11,7 [0,5] (4,61) N=85	-0,40 [-1,79; 0,99]	>0,05
	[13]	-12,4 [0,5] (5,05) N=102	-11,9 [0,5] (4,92) N=97	-0,50 [-1,89; 0,89]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,01, (df=1), p=0,9203				-0,45 [-1,43; 0,53]	>0,05
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot.	[12]	-3,9 [0,2] (1,93) N=93	-3,5 [0,2] (1,84) N=85	-0,40 [-0,96; 0,16]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
lęku/somatyzacji względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[13]	-3,7 [0,2] (2,02) N=102	-3,4 [0,2] (1,97) N=97	-0,30 [-0,85; 0,25]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,06, (df=1), p=0,8025				-0,35 [-0,74; 0,04]	>0,05
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. czynnika podstawowego względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[12]	-5,0 [0,2] (1,93) N=93	-4,9 [0,2] (1,84) N=85	-0,10 [-0,66; 0,46]	>0,05
	[13]	-5,5 [0,2] (2,02) N=102	-5,2 [0,2] (1,97) N=97	-0,30 [-0,85; 0,25]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25, (df=1), p=0,617				-0,20 [-0,59; 0,19]	>0,05
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali Maiera względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[12]	-6,6 [0,3] (2,89) N=93	-6,5 [0,3] (2,77) N=85	-0,10 [-0,93; 0,73]	>0,05
	[13]	-6,9 [0,3] (3,03) N=102	-6,4 [0,3] (2,95) N=97	-0,50 [-1,33; 0,33]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,44, (df=1), p=0,5049				-0,30 [-0,89; 0,29]	>0,05
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. spowolnienia względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[12]	-4,3 [0,2] (1,93) N=93	-4,1 [0,2] (1,84) N=85	-0,20 [-0,76; 0,36]	>0,05
	[13]	-4,7 [0,2] (2,02) N=102	-4,4 [0,2] (1,97) N=97	-0,30 [-0,85; 0,25]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,06, (df=1), p=0,8025				-0,25 [-0,64; 0,14]	>0,05
Zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. snu względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[12]	-1,9 [0,1] (0,96) N=93	-2,0 [0,1] (0,92) N=85	0,10 [-0,18; 0,38]	>0,05
	[13]	-2,1 [0,1] (1,01) N=102	-2,2 [0,1] (0,98) N=97	0,10 [-0,18; 0,38]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0, (df=1), p>0,9999				0,10 [-0,10; 0,30]	>0,05
Zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[12]	-14,1 [0,6] (5,79) N=93	-13,8 [0,6] (5,53) N=85	-0,30 [-1,97; 1,37]	>0,05
	[13]	-15,9 [0,6] (6,06) N=102	-15,4 [0,7] (6,89) N=97	-0,50 [-2,30; 1,30]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,03, (df=1), p=0,8732				-0,39 [-1,62; 0,83]	>0,05
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[12]	-10,1 [0,5] (4,82) N=93	-9,7 [0,5] (4,61) N=85	-0,40 [-1,79; 0,99]	>0,05
	[13]	-10,5 [0,5] (5,05) N=102	-10,6 [0,5] (4,92) N=97	0,10 [-1,29; 1,49]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25, (df=1), p=0,617				-0,15 [-1,13; 0,83]	>0,05
Zmiana całkowitego wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[12]	-2,2 [0,1] (0,96) N=93	-2,1 [0,1] (0,92) N=85	-0,10 [0,38; 0,18]	>0,05
	[13]	-2,0 [0,1] (1,01) N=102	-2,1 [0,1] (0,98) N=97	0,10 [-0,18; 0,38]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,01, (df=1), p=0,3159				-8,72E-005 [- 0,20; 0,20]	>0,05
Zmiana wyniku w skali PGI-I względem wartości	[12]	2,3 [0,1] (0,96) N=93	2,2 [0,1] (0,92) N=85	0,10 [-0,18; 0,38]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
początkowej; średnia^a [SE] (SD)*	[13]	2,3 [0,1] (1,01) N=102	2,3 [0,1] (0,98) N=97	0,00 [-0,28; 0,28]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25, (df=1), p=0,6161				0,05 [-0,15; 0,25]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; a) średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów [12], [13]; wynik analizy MMRM [12].

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 jak również w poszczególnych podskalach HAMD-17 (lęku/somatyzacji, czynnika podstawowego, Maiera, spowolnienia, snu);
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (w ostrej fazie leczenia).

Średnia zmiana wyniku w skali HAMD-17 oszacowana z zastosowaniem metody LOCF (modelu ANCOVA) wynosiła -11,6 dla grupy stosującej duloksetynę w dawce 120 mg/dobę i -10,1 dla grupy leczonej paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [13].

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

W obu badaniach, Detke i wsp. 2004 [12] i Perahia i wsp. 2006 [13], odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17, natomiast remisję choroby jako uzyskanie ≤ 7 punktów w skali HAMD-17.

Tabela 47. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (analiza MMRM) – n (%)	[12]	72* (77%) N=93	70* (82%) N=85	0,94 [0,81; 1,09]	>0,05	-
	[13]	75* (74%) N=102	65* (67%) N=97	1,10 [0,91; 1,33]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,75 (df=1), p=0,1865				1,02 [0,90; 1,14]	>0,05	-
Pacjenci z odpowiedzią na leczenie (analiza	[12]	66* (71%) N=93	63* (74%) N=85	0,96 [0,80; 1,15]	>0,05	-

Punkt końcowy	Ref	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NN H [95% CI]*
LOCF) – n (%)	[13]	69* (68%) N=102	59* (61%) N=97	1,11 [0,90; 1,38]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,15 (df=1), p=0,2831				1,03 [0,90; 1,18]	>0,05	-
Pacjenci z remisją choroby (analiza MMRM) – n (%)	[12]	54* (58%) N=93	40* (47%) N=85	1,23 [0,93; 1,65]	>0,05	-
	[13]	46* (45%) N=102	47* (48%) N=97	0,93 [0,69; 1,25]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,81 (df=1), p=0,1780				1,07 [0,87; 1,32]	>0,05	-
Pacjenci z remisją choroby (analiza LOCF) – n (%)	[12]	48* (52%) N=93	37* (44%) N=85	1,19 [0,87; 1,63]	>0,05	-
	[13]	41* (40%) N=102	42* (43%) N=97	0,93 [0,67; 1,29]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,12 (df=1), p=0,2893				1,05 [0,84; 1,32]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie bądź remisji choroby (zarówno przy analizie MMRM jak i LOCF), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy

W analizie uwzględniono dwa badania: Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13], w których duloksetyna stosowana była w dawce 120 mg/dobę, natomiast paroksetyna w dawce 20 mg/dobę.

Wyniki z przedłużonej, nierandomizowanej fazy leczenia przedstawiono dla okresu obserwacji/leczenia wynoszącego 6 miesięcy, począwszy od momentu zakończenia ostrej, randomizowanej, 8-tygodniowej fazy terapii.

W badaniu Detke i wsp. 2004 [12] łącznie 273 pacjentów, którzy uzyskali $\geq 30\%$ redukcję wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowej, po zakończeniu ostrej fazy leczenia, kontynuowało leczenie w przedłużonej, nierandomizowanej fazie, w tym 75 chorych w grupie stosującej duloksetynę w dawce 120 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę.

Z kolei w badaniu Perahia i wsp. 2006 [13], 293 chorych leczonych przez 8 tygodni spełniło kryteria włączenia do przedłużonej, nierandomizowanej fazy (czyli uzyskało $\geq 30\%$ redukcję wyniku w skali

HAMD-17 względem wartości początkowej, po zakończeniu ostrej fazy leczenia); w tym 81 pacjentów w grupie stosującej duloksetynę w dawce 120 mg/dobę i 70 w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę.

Ocena nasilenia objawów depresji i efektów terapii

W badaniu [12] podkreślono, że pacjenci z grup leczonych z zastosowaniem substancji aktywnych (duloksetyny, paroksetyny) uzyskali poprawę wyników w skalach HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S oraz PGI-I, względem wyników początkowych, natomiast nie odnotowano poprawy w zakresie nasilenia bólu w skali VAS, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy. Nie przedstawiono jednakże wartości liczbowych, pozwalających na porównanie tych efektów pomiędzy grupą badaną a komparatorem.

Tabela 48. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I w czasie przedłużonej fazy leczenia (6 miesięcy)^ [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę N=80	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=70	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-2,5 (4,7)	-3,6 (4,3)	1,10 [-0,35; 2,55]	>0,05
Zmiana wyniku w skali MADRS w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-2,5 (5,9)	-3,9 (5,1)	1,40 [-0,38; 3,18]	>0,05
Zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-2,0 (5,1)	-3,4 (4,2)	1,4 [-0,11; 2,91]	>0,05
Zmiana wyniku w skali CGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	-0,6 (1,0)	-0,6 (0,8)	0 [-0,29; 0,29]	>0,05
Zmiana wyniku w skali PGI-I w czasie 6 miesięcy; średnia (SD)	2,1 (1,3)	1,8 (1,0)	0,3 [-0,08; 0,68]	>0,05

^zmiana od momentu zakończenia ostrej fazy leczenia do zakończenia fazy przedłużonej. *wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali MADRS;
- zmniejszenia nasilenia lęku w skali HAMA;
- zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali CGI-S;
- poprawy stanu klinicznego pacjenta w skali PGI-I;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (w przedłużonej fazie leczenia).

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

W referencji [12] podano, że mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie (na podstawie zaobserwowanych danych) wynosiła 84 dni dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę i 77 dni w grupie stosującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużonej fazie badania).

W publikacji [13] czas do utraty odpowiedzi na leczenie nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami leczonymi duloksetyną a paroksetyną, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (w przedłużonej fazie badania).

Tabela 49. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie[^], w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę N=80	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=70	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Pacjenci z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie– n (%)	68* (85,0%)	68* (97,1%)	0,88 [0,78; 0,96]	<0,05	NNH=8 [4; 30]

[^]definiowana jako wzrost całkowitego wyniku w skali HAMD-17 nie przekraczający 10% w stosunku do wartości odnotowanych po zakończeniu 8-tygodniowej, ostrej fazy leczenia. *Wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszym** prawdopodobieństwem utrzymania odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia).

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 120 mg/dobę zamiast leczenia paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, spowoduje, że 1 pacjent na 8 nie utrzyma odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Brak skuteczności terapii

Tabela 50. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13].

Punkt końcowy	Ref	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę N=81	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=70	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Utrata z badania z powodu nieskuteczności terapii – n (%)	[13]	4 (4,9%)*	2 (2,9%)*	1,73 [0,38; 7,92]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20-50 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12/15 tygodni – badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy SSRI (citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Kryterium włączenia pacjentów do badania był wynik w skali PHQ-9 wynoszący co najmniej 16 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę (1x30 mg) lub 60 mg/dobę (1x60 mg); pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę w pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza ostateczna dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę (1x dziennie); finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę. Paroksetynę podawano w dawce 20-50 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 29,0 mg/dobę. Badanie ukończyło 73,1% pacjentów z grupy leczonej duloksetyną i 73,3% z grupy leczonej paroksetyną.

Wyniki dla komparatorów (SSRI) przedstawiono łącznie dla większości raportowanych punktów końcowych. Oddzielnie wyniki dla porównania duloksetyny z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina przedstawiono jedynie dla odsetka pacjentów z remisją choroby, brakiem skuteczności leczenia, utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych [20]-[22].

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

Remisję choroby definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤ 7 punktów i ≤ 5 punktów w skali QIDS-SR, natomiast odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ poprawę wyniku w skali QIDS-SR oraz całkowitego wyniku w skali HAMD-17 [20].

Tabela 51. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=bd	Grupa kontrolna Paroksetyna 20-50 mg/dobę N=bd	Wartość p*
Remisja choroby w skali QIDS-SR – %	36%	32%	-
Remisja choroby w skali HAMD-17 - %	53%	43%	-

*wartość poddana w publikacji referencyjnej; bd – brak danych; wyniki dla komparatora przedstawiono w ramach analizy wrażliwości - nie przedstawiono precyzyjnych danych na temat liczby pacjentów uwzględnionych w analizie tego punktu końcowego w publikacji referencyjnej.

Stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiąże się z 36% prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby w skali QIDS-SR i 53% w skali HAMD-17, natomiast w czasie terapii paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę odpowiednio 32% i 43%, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Brak skuteczności leczenia

Tabela 52. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Paroksetyna 20- 50 mg/dobę N=45	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia – n (%)	3 (0,81%*)	1 (2,2%*)	0,36 [0,05; 2,52]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka przerwania uczestnictwa w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

5.3.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO PAROKSETYNY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna w dawce 60 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – okres leczenia/obserwacji: 8 tygodni

W metaanalizie uwzględniono dwa badania: Wang i wsp. 2015 [14] i Lee i wsp. 2007 [15]-[16].

Żaden pacjent nie zmarł w czasie uczestnictwa w badaniu Lee i wsp. 2007 [15]-[16].

Tabela 53. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane[^], w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [14], [15].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 60 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania ogółem	[14]	29 (19,5%)* N=149	29 (19,3%)* N=150	1,01 [0,64; 1,59]	>0,05*	-
	[15]	72 (30,3%)* N=238	57 (23,8%)* N=240	1,27 [0,95; 1,72]	>0,05*	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,71 (df=1), p=0,4011				1,18 [0,92; 1,52]	>0,05*	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[14]	6 (4,0%)* N=149	6 (4,0%)* N=150	1,01 [0,35; 2,90]	>0,05	-
	[15]	20 (8,4%)* N=238	17 (7,1%)* N=240	1,19 [0,64; 2,19]	>0,05* 0,612^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,06 (df=1), p=0,8001				1,14 [0,66; 1,96]	>0,05*	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[14]	1 ^a (0,7%) N=146	0 (0%) N=150	Peto OR=7,59 [0,15; 382,87]	>0,05*	-
	[15]	4 ^b (1,7%)* N=237	0 (0%) N=239	Peto OR=7,55 [1,06; 53,91]	<0,05*	NNH=59 [23; 1121]
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=7,65E-006 (df=1), p=0,9978				Peto OR=7,56 [1,30; 43,82]	<0,05*	NNH=76 [33; 312]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	[14]	83 (56,8%) N=146	82 (54,7%) N=150	1,04 [0,85; 1,28]	>0,05* 0,705^^	-
	[15]	185* (78,1%) N=237	168* (70,3%) N=239	1,11 [1,00; 1,24]	≤0,05* 0,060^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,33 (df=1), p=0,5629				1,09 [0,99; 1,20]	>0,05*	-
Nudności	[14]	24 (16,4%) N=146	23 (15,3%) N=150	1,07 [0,64; 1,80]	>0,05*	-
	[15]	88 (37,1%) N=237	59 (24,7%) N=239	1,50 [1,14; 1,99]	<0,05* 0,004^^	NNH=8 [4; 24]
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=1,26 (df=1), p=0,2619				1,38 [1,08; 1,77]	<0,05*	NNH=12 [7; 48]
Suchość w ustach	[14]	14 (9,6%) N=146	23 (15,3%) N=150	0,63 [0,34; 1,15]	>0,05*	-
	[15]	41 (17,3%) N=237	29 (12,1%) N=239	1,43 [0,92; 2,21]	>0,05* 0,122^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (random effects) Cochran Q=4,47 (df=1), p=0,0344				0,97 [0,44; 2,18]	>0,05*	-
Zaparcie	[14]	12 (8,2%) N=146	15 (10,0%) N=150	0,82 [0,40; 1,67]	>0,05*	-
	[15]	35 (14,8%) N=237	27 (11,3%) N=239	1,31 [0,82; 2,08]	>0,05* 0,278^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=1,11 (df=1), p=0,2916				1,13 [0,77; 1,68]	>0,05*	-
Brak/zmniejszenie apetytu	[14]	10 (6,8%) N=146	12 (8,0%) N=150	0,86 [0,39; 1,88]	>0,05*	-

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 60 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
	[15]	18 (7,6%) N=237	19 (7,9%) N=239	0,96 [0,52; 1,76]	>0,05* 1,000^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,04 (df=1), p=0,8328				0,92 [0,56; 1,50]	>0,05*	-
Zawroty głowy	[14]	10 (6,8%) N=146	13 (8,7%) N=150	0,79 [0,36; 1,71]	>0,05*	-
	[15]	50 (21,1%) N=237	44 (18,4%) N=239	1,15 [0,80; 1,65]	>0,05* 0,491^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,7 (df=1), p=0,4025				1,07 [0,77; 1,48]	>0,05*	-
Senność	[14]	6 (4,1%) N=146	8 (5,3%) N=150	0,77 [0,29; 2,08]	>0,05*	-
	[15]	27 (11,4%) N=237	27 (11,3%) N=239	1,01 [0,61; 1,66]	>0,05* 1,000^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,21 (df=1), p=0,6461				0,95 [0,61; 1,50]	>0,05*	-
Zmęczenie	[14]	7 (4,8%) N=146	5 (3,3%) N=150	1,44 [0,49; 4,21]	>0,05*	-
	[15]	12 (5,1%) N=237	14 (5,9%) N=239	0,86 [0,41; 1,80]	>0,05* 0,841^^	-
Metaanaliza wyników badań [14], [15] (fixed effects) Cochran Q=0,55 (df=1), p=0,4603				1,01 [0,55; 1,88]	>0,05*	-
Biegunka	[14]	9 (6,2%) N=146	5 (3,3%) N=150	1,85 [0,67; 5,16]	>0,05*	-
Ból głowy	[15]	27 (11,4%) N=237	29 (12,1%) N=239	0,94 [0,58; 1,53]	>0,05* 0,887^^	-
Palpitacje	[15]	22 (9,3%) N=237	10 (4,2%) N=239	2,22 [1,09; 4,53]	<0,05* 0,029^^	NNH=19 [10; 160]
Wymioty	[15]	19 (8,0%) N=237	14 (5,9%) N=239	1,37 [0,71; 2,64]	>0,05* 0,373^^	-
Jadłowstręt	[15]	21 (8,9%) N=237	17 (7,1%) N=239	1,25 [0,68; 2,28]	>0,05* 0,504^^	-
Niewyraźne widzenie	[15]	16 (6,8%) N=237	16 (6,7%) N=239	1,01 [0,52; 1,95]	>0,05* 1,000^^	-
Oslabienie	[15]	13 (5,5%) N=237	9 (3,8%) N=239	1,46 [0,65; 3,27]	>0,05* 0,392^^	-
Nadmierna potliwość	[15]	12 (5,1%) N=237	11 (4,6%) N=239	1,10 [0,51; 2,40]	>0,05* 0,834^^	-
Stale zwiększenie skurczowego ciśnienia krwi	[15]	2* (0,9%) N=237	4* (1,7%) N=239	0,50 [0,11; 2,33]	>0,05* 0,100^^	-
Stale zwiększenie rozkurczowego ciśnienia krwi	[15]	6* (3,2%) N=237	2* (0,9%) N=239	3,03 [0,71; 13,02]	>0,05* 0,100^^	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^^zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 1\%$ w którejkolwiek z grup w badaniu [14]; zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie leczonej duloksetyną w dawce 60 mg/dobę; ^^wartości podane w publikacji referencyjnej; a) pacjent utracony z badania z powodu choroby odcinka szyjnego kręgosłupa, wymagającej hospitalizacji; b) żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych (2 próby samobójcze, 1 przypadek wcześniej istniejącego zęza, 1 przypadek wirusowego zapalenia mięśnia sercowego) nie zostały ocenione przez lekarza jako związane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [14] i [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** ryzykiem:

- wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezwiązanych z zastosowanym leczeniem w ocenie lekarza);
 - wystąpienia nudności;
- w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 60 mg/dobę zamiast leczenia paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, spowoduje, że:

- u 1 pacjenta na 76 wystąpi ciężkie zdarzenie niepożądane;
- u 1 pacjenta na 12 wystąpią nudności;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Ponadto analiza wyników badania [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** ryzykiem wystąpienia palpacji, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni. Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 60 mg/dobę zamiast leczenia paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, spowoduje, że u 1 pacjenta na 19 wystąpią palpacje w analizowanym okresie obserwacji.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [14] i [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka:

- utraty z badania ogółem;
- utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia suchości w ustach, zaparcia, braku/zmniejszenia apetytu, zawrotów głowy, senności, zmęczenia;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Ponadto analiza wyników badań [14] bądź [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka:

- wystąpienia biegunki, bólu głowy, wymiotów, jadłowstrętu, niewyraźnego widzenia, osłabienia, nadmiernej potliwości, stałego zwiększenia skurczowego lub rozkurczowego ciśnienia krwi;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Jak podkreślono w badaniu [14], większość raportowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego, krótkim okresem trwania i ustępowała bez konieczności stosowania dodatkowego leczenia.

Tabela 54. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych i masy ciała względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [15].**

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60 mg/dobę N=238	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę N=240	WMD [95% CI]*	Wartość p
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych; średnia [SE] (SD) [kg]	-0,1 [0,17] (2,62)*	-0,1 [0,16] (2,48)*	0,0 [-0,46; 0,46]	>0,05* 0,680^
Zmiana pulsu względem wartości początkowych; średnia [SE] (SD) [uderzenia/min.]	0,6 [0,62] (9,56)*	0,2 [0,61] (9,45)*	0,40 [-1,30; 2,10]	>0,05* 0,624^
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia [SE] (SD) [mmHg]	1,3 [0,78] (12,03)*	0,8 [0,75] (11,62)*	0,50 [-1,62; 2,62]	>0,05* 0,618^
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia [SE] (SD) [mmHg]	1,7 [0,59] (9,10)*	1,1 [0,57] (8,83)*	0,60 [-1,01; 2,21]	>0,05* 0,497^

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; **analiza LOCF; ^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wyników badania [15] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie:

- zmiany masy ciała;
- zmiany pulsu;
- zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;

względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W badaniu [15] zaobserwowano istotne statystycznie względem wartości początkowych różnice pomiędzy grupą badaną a kontrolną w liczbie erytrocytów, leukocytów, neutrofilów, wartością hematokrytu, stężeniem hemoglobiny i ciężarem właściwym moczu – różnice te były jednakże niewielkie i nieistotne klinicznie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną duloksetyną w dawce 60 mg/dobę a paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, w odsetku pacjentów z nieprawidłowościami w wynikach parametrów hematologicznych lub testów wątrobowych. Jedynie istotnie statystycznie więcej chorych z grupy badanej doświadczyło nieprawidłowego obniżenia poziomu potasu w porównaniu do grupy kontrolnej (3,4% vs 0,4%; $p=0,0373$; $RR=8,07$ [95% CI:

1,33; 49,52]; NNH=33 [95% CI: 16; 153]), jednakże te zaburzenia były przemijające i nieistotne klinicznie.

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni

W metaanalizie uwzględniono trzy badania: Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13].

Zarówno w grupie stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę jak i paroksetynę w dawce 20 mg/dobę nie odnotowano żadnego zgonu w czasie okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni (ostra faza leczenia) w obu badaniach [12] i [13].

Tabela 55. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane[^], w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Utrata z badania ogółem	[9]	38 (41,8%)* N=91	38 (43,7%)* N=87	0,96 [0,68; 1,34]	>0,05	-
	[12]	12* (12,6%) N=95	10* (11,6%) N=86	1,09 [0,50; 2,35]	>0,05	-
	[13]	10 (10,8%)* N=93	11 (11,3%)* N=97	0,95 [0,43; 2,08]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,09 (df=2), p=0,9556				0,98 [0,73; 1,32]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[9]	14 (15,4%)* N=91	8 (9,2%)* N=87	1,67 [0,76; 3,73]	>0,05	-
	[12]	4* (4,2%) N=95	3* (3,5%) N=86	1,21 [0,31; 4,72]	>0,05	-
	[13]	4* (4,3%) N=93	4* (4,1%) N=97	1,04 [0,29; 3,71]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,4 (df=2), p=0,8185				1,41 [0,75; 2,65]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[12]	0 (0%) N=95	1 (1,2%)* N=86	Peto OR=0,12 [0,002; 6,17]	>0,05	-
	[13]	0 (0%) N=93	2 (2,1%)* N=97	Peto OR=0,14 [0,009; 2,25]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=3,05E-003 (df=1), p=0,956				Peto OR=0,13 [0,01; 1,29]	>0,05	-
Zaparcie	[9]	8 (8,8%) N=91	12 (13,8%) N=87	0,64 [0,28; 1,45]	>0,05	-
	[12]	12 (12,6%) N=95	6 (7,0%) N=86	1,81 [0,74; 4,50]	>0,05	-
	[13]	4 (4,3%) N=93	2 (2,1%) N=97	2,09 [0,46; 9,59]	>0,05	-

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=3,26 (df=2), p=0,1962				1,14 [0,64; 2,00]	>0,05	-
Suchość w ustach	[9]	14 (15,4%) N=91	7 (8,0%) N=87	1,91 [0,84; 4,43]	>0,05	-
	[12]	3 (3,2%) N=95	6 (7,0%) N=86	0,45 [0,13; 1,60]	>0,05	-
	[13]	3 (3,2%) N=93	3 (3,1%) N=97	1,04 [0,25; 4,43]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=3,15 (df=2), p=0,2067				1,20 [0,64; 2,24]	>0,05	-
Nadmierna potliwość	[9]	11 (12,1%) N=91	6 (6,9%) N=87	1,75 [0,70; 4,41]	>0,05	-
	[12]	4 (4,2%) N=95	5 (5,8%) N=86	0,72 [0,22; 2,42]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,18 (df=1), p=0,2777				1,28 [0,61; 2,70]	>0,05	-
Senność	[9]	10 (11,0%) N=91	7 (8,0%) N=87	1,37 [0,56; 3,34]	>0,05	-
	[12]	2 (2,1%) N=95	5 (5,8%) N=86	0,36 [0,08; 1,57]	>0,05	-
	[13]	1 (1,1%) N=93	5 (5,2%) N=97	0,21 [0,03; 1,31]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=3,83 (df=2), p=0,1474				0,73 [0,36; 1,48]	>0,05	-
Nudności	[9]	23 (25,3%) N=91	14 (16,1%) N=87	1,57 [0,88; 2,85]	>0,05	-
	[12]	12 (12,6%) N=95	10 (11,6%) N=86	1,09 [0,50; 2,35]	>0,05	-
	[13]	6 (6,5%) N=93	6 (6,2%) N=97	1,04 [0,37; 2,97]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,74 (df=2), p=0,6903				1,30 [0,84; 2,01]	>0,05	-
Ból głowy	[12]	5 (5,3%) N=95	4 (4,7%) N=86	1,13 [0,34; 3,79]	>0,05	-
	[13]	2 (2,2%) N=93	5 (5,2%) N=97	0,42 [0,09; 1,81]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,9 (df=1), p=0,342				0,75 [0,28; 1,98]	>0,05	-
Bezesność	[9]	18 (19,8%) N=91	7 (8,0%) N=87	2,46 [1,12; 5,52]	<0,05	NNH=8 [4; 63]
	[12]	5 (5,3%) N=95	3 (3,5%) N=86	1,51 [0,41; 5,59]	>0,05	
	[13]	3 (3,2%) N=93	6 (6,2%) N=97	0,52 [0,15; 1,85]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [9], [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=3,68 (df=2), p=0,1586				1,57 [0,86; 2,86]	>0,05	-
Zawroty głowy	[9]	15 (16,5%) N=91	9 (10,3%) N=87	1,59 [0,75; 3,41]	>0,05	-

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Jadłowstręt	[9]	10 (11,0%) N=91	3 (3,4%) N=87	3,19 [0,99; 10,5]	>0,05	-
Katar	[9]	5 (5,5%) N=91	7 (8,0%) N=87	0,68 [0,24; 1,97]	>0,05	-
Wymioty	[13]	1 (1,1%) N=93	2 (2,1%) N=97	0,52 [0,07; 3,92]	>0,05	-
Tachykardia	[13]	0 (0%) N=93	1 (1,0%) N=97	Peto OR=0,14 [0,003; 7,11]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^w referencji [9] podano zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę i istotnie statystycznie częściej niż w grupie leczonej placebo, w publikacji [12] wymieniono zdarzenia niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę, natomiast w badaniu [13] z częstością $\geq 2,5\%$ dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [9], [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka:

- przerwania udziału w badaniu, przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zaparcia, suchości w ustach, nadmiernej potliwości, senności, nudności, bólu głowy, bezsenności,

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Ponadto analiza pojedynczych wyników z badań [9] lub [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka:

- wystąpienia zawrotów głowy, jadłowstrętu, kataru, wymiotów, tachykardii;

natomiast **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** ryzykiem wystąpienia senności (NNH=8) w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

W obu badaniach [12] i [13] podkreślono, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia innych (pozostałych nie wymienionych w tabeli) zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą stosującą duloksetynę a paroksetynę w czasie 8 tygodni obserwacji.

W badaniach [12] i [13] zaznaczono, że różnice w wynikach parametrów badań laboratoryjnych pomiędzy grupami badanymi (duloksetyna) a kontrolnymi (paroksetyna, placebo) były niewielkie, bezobjawowe i nieistotne klinicznie. Nie wykazano ponadto istotnych statystycznie różnic w nieprawidłowościach badań biochemicznych i parametrów hematologicznych pomiędzy grupami, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni. Również w badaniu [9] podano informację, że nie odnotowano istotnych różnic w odsetku pacjentów z nieprawidłowościami w wynikach badań

laboratoryjnych pomiędzy grupami badanymi (duloksetyna) a kontrolnymi (paroksetyna i placebo), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Tabela 56. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD/RR/Peto OR eto OR [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana pulsu względem wartości początkowych; średnia (SD) [uderzenia/min.]	[9]	2,02 (9,86) N=bd	-0,21 (10,0) N=bd	-	-
	[12]	0,3 (8,3) N=93	-2,0 (9,2) N=85	2,3 [-0,27; 4,87]	>0,05
	[13]	1,5 (8,0) N=93	-2,2 (10,2) N=96	3,7 [1,08; 6,32]	<0,05* ≤0,01^^
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,56 (df=1), p=0,4548				2,99 [1,16; 4,83]	<0,05
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[9]	-0,18 (12,5) N=bd	0,42 (12,5) N=bd	-	-
	[12]	-0,7 (11,9) N=93	-1,6 (9,1) N=85	0,9 [-2,23; 4,03]	>0,05
	[13]	-1,5 (8,5) N=93	-1,8 (10,0) N=96	0,3 [-2,35; 2,95]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,08 (df=1), p=0,7727				0,55 [-1,46; 2,56]	>0,05
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[9]	0,20 (7,33) N=bd	0,34 (9,97) N=bd	-	-
	[12]	-0,4 (7,7) N=93	-2,1 (8,8) N=85	1,7 [-0,72; 4,12]	>0,05
	[13]	0,6 (7,8) N=93	-0,4 (6,7) N=96	1,0 [-1,07; 3,07]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (random effects) Cochran Q=0,18 (df=1), p=0,6684				1,29 [-0,29; 2,87]	>0,05
Stałe zwiększenie ciśnienia krwi – n (%)^	[12]	3 (3,2%) N=93	1 (1,2%) N=85	Peto OR=2,53 [0,35; 18,29] RR=2,74 [0,40; 18,97]	>0,05
	[13]	1 (1,1%) N=93	0 (0,0%) N=96	Peto OR=7,63 [0,15; 384,78]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,24 (df=1), p=0,622				Peto OR=3,16 [0,54; 18,51]	>0,05
Nadciśnienie – n (%)	[9]	2 N=bd	0 N=bd	-	>0,05^^
Wyniki badania elektrokardiograficznego					
Zmiana długości odcinka QT względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	-4,54 (24,73) N=52	9,56 (29,11) N=41	-14,1 [-25,05; -3,15]	<0,05
	[13]	1,00 (24,74) N=40	4,62 (25,39) N=39	-3,62 [-14,67; 7,43]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD/RR/P eto OR [95% CI]*	Wartość p*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,71 (df=1), p=0,1911				-8,81 [-16,67; -0,96]	<0,05
Zmiana długości odcinka QTcB względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	0,58 (14,46) N=52	1,07 (16,57) N=41	-0,49 [-6,8; 5,82]	>0,05
	[13]	-0,58 (18,13) N=40	-5,08 (16,40) N=39	4,5 [-3,13; 12,13]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,96 (df=1), p=0,3262				1,58 [-3,33; 6,49]	>0,05
Zmiana długości odcinka QTcF względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	-1,17 (13,43) N=52	4,04 (15,96) N=41	-5,21 [-11,18; 0,76]	>0,05
	[13]	0,03 (14,35) N=40	-1,58 (15,00) N=39	1,61 [-4,86; 8,08]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,26 (df=1), p=0,1329				-2,0 [-6,44; 2,44]	>0,05
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych; średnia (SD) [kg]	[9]	-0,60 (2,20) N=bd	-0,41 (2,63) N=bd	-	-
	[12]	-0,0 (1,8) N=93	0,1 (2,1) N=85	-0,1 [-0,67; 0,47]	>0,05
	[13]	-0,2 (1,7) N=93	-0,1 (1,8) N=96	-0,1 [-0,6; 0,4]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=5,19E-033 (df=1), p>0,9999				-0,1 [-0,48; 0,28]	>0,05

Bd – brak danych; NS – wynik nieistotny statystycznie, na podstawie danych z publikacji referencyjnej; *wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^zwiększenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej do wartości ≥ 90 mmHg i wzrost ≥ 10 mmHg względem wartości początkowych przez 3 kolejne wizyty [13]; ^^wartość podana w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$):**

- przyspieszeniem pulsu;
- skróceniem odcinka QT;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
- ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi;
- zmiany długości odcinka QTcB i QTcF;
- zmiany masy ciała;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

W badaniu [13] **odnotowano istotną statystycznie ($p \leq 0,01$), jednakże nieistotną klinicznie** różnicę w zmianie pulsu względem wartości początkowej, pomiędzy grupą stosującą duloksetynę w dawce 80 mg/dobę, a paroksetynę w dawce 20 mg/dobę (odpowiednio 1,5 vs -2,2 uderzenia/min.), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W publikacji [9] wykazano ponadto brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nadciśnienia pomiędzy grupą leczoną duloksetyną i paroksetyną, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W skali ASEX, zgodnie z kryteriami zalecanymi przez McGahueya i wsp., w badaniu [9], ponad 70% pacjentów miało dysfunkcje seksualne w momencie włączenia do badania. Spośród pacjentów z prawidłowymi wynikami początkowymi, prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń seksualnych w momencie ostatniej obserwacji w czasie ostrej fazy leczenia zostało oszacowane na 28,6% i 34,4% dla grupy stosującej odpowiednio duloksetynę (wynik łącznie dla dawki 40 mg/dobę i 80 mg/dobę) i paroksetynę w dawce 20 mg/dobę. Wśród pacjentów z początkowymi dysfunkcjami seksualnymi, prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy (uzyskania prawidłowego wyniku w skali ASEX) w czasie uczestnictwa w badaniu wynosiło odpowiednio 30,2% i 31,7% dla chorych otrzymujących duloksetynę (niezależnie od dawki) i paroksetynę. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w funkcjonowaniu seksualnym pomiędzy grupami w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W badaniu [12] podkreślono, że ryzyko wystąpienia ostrych dysfunkcji seksualnych (ocenianych w skali ASEX) nie osiągnęło istotności statystycznej ($p=0,265$) dla porównania pomiędzy duloksetyną a paroksetyną - zarówno pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia takich zaburzeń w trakcie leczenia (46,5% vs 62,8%) jak i prawdopodobieństwa poprawy początkowych zaburzeń (29,7% vs 19,4%), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni; przy czym poszczególne wartości ocenianych parametrów przedstawiono łącznie dla duloksetyny stosowanej w dawce 80 mg/dobę i 120 mg/dobę.

Z kolei w badaniu [13] prawdopodobieństwo wystąpienia dysfunkcji seksualnych w trakcie leczenia (ocenianych w skali ASEX) wynosiło 63,1% w grupie leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę w porównaniu do 64,1% w grupie leczonej paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, natomiast prawdopodobieństwo poprawy początkowych zaburzeń wynosiło odpowiednio 37,2% i 33,8% w grupie badanej i kontrolnej; jednakże różnice te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W czasie fazy odstawiennej w badaniu [9], odnotowano istotnie statystycznie większe ($p=0,027$) ryzyko wystąpienia parestezji w grupie leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę.

Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy

W metaanalizie uwzględniono dwa badania Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13]. Przedłużona faza leczenia była nierandomizowaną fazą obu badań.

Tabela 57. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[12]	3* (4,3%) N=70	2* (2,9%) N=70	Peto OR=1,51 [0,25; 8,94] RR=1,50 [0,31; 7,35]	>0,05	-
	[13]	2* (2,8%) N=71	0 (0%) N=70	Peto OR=7,39 [0,46; 119,35]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,89 (df=1), p=0,3458				Peto OR=2,39 [0,53; 10,71]	>0,05	-
Zgon^	[12]	1 (1,4%)* N=70	0 (0%) N=70	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	[13]	0 (0%) N=71	0 (0%) N=70	-	-	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,48E-005 (df=1), p=0,996				Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[12]	1 (1,4%)* N=70	0 (0%) N=70	Peto OR=7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	[13]	1 (1,4%)* N=71	0 (0%) N=70	Peto OR=7,29 [0,14; 367,21]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,000025 (df=1), p=0,996				Peto OR=7,34 [0,46; 117,31]	>0,05	-
Ból głowy	[12]	2 (2,9%) N=70	8 (11,4%) N=70	0,25 [0,06; 0,99]	<0,05	NNT=12 [6; 9782]
	[13]	1 (1,4%) N=71	7 (10,0%) N=70	0,14 [0,02; 0,84]	<0,05	NNT=12 [6; 85]
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,19 (df=1), p=0,6591				0,20 [0,06; 0,67]	<0,05	NNT=12 [7; 32]
Bezsenna	[12]	2 (2,9%) N=70	3 (4,3%) N=70	Peto OR=0,66 [0,11; 3,92] RR=0,67 [0,14; 3,25]	>0,05	-
	[13]	0 (0%) N=71	1 (1,4%) N=70	Peto OR=0,13 [0,003; 6,72]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,53 (df=1), p=0,4656				Peto OR=0,50 [0,10; 2,55]	>0,05	-
Lęk	[12]	0 (0%) N=70	1 (1,4%) N=70	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-
	[13]	1 (1,4%) N=71	0 (0%) N=70	Peto OR=7,29 [0,15; 367,21]	>0,05	-

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,99 (df=1), p=0,1588				Peto OR=0,99 [0,062; 15,88]	>0,05	-
Infekcja wirusowa	[12]	4 (5,7%) N=70	2 (2,9%) N=70	2,00 [0,44; 9,15]	>0,05	-
	[13]	1 (1,4%) N=71	3 (4,3%) N=70	0,33 [0,05; 2,24]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,62 (df=1), p=0,2036				0,99 [0,29; 3,36]	>0,05	-
Biegunka	[12]	1 (1,4%) N=70	2 (2,9%) N=70	0,50 [0,07; 3,74]	>0,05	-
Zawroty głowy	[12]	0 (0%) N=70	2 (2,9%) N=70	Peto OR=0,13 [0,008; 2,15]	>0,05	-
Wzdęcia	[12]	1 (1,4%) N=70	1 (1,4%) N=70	1,0 [0,11; 9,47]	>0,05	-
Ból zęba	[12]	0 (0%) N=70	0 (0%) N=70	-	-	-
Ostre zapalenie oskrzeli	[12]	0 (0%) N=70	0 (0%) N=70	-	-	-
Nieprawidłowości załamka T w badaniu elektrokardiograficznym	[12]	0 (0%) N=70	0 (0%) N=70	-	-	-
Nudności	[13]	3 (4,2%) N=71	0 (0%) N=70	Peto OR=7,50 [0,77; 73,28]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	[13]	2 (2,8%) N=71	2 (2,9%) N=70	0,99 [0,18; 5,48]	>0,05	-
Obniżenie masy ciała	[13]	2 (2,8%) N=71	0 (0%) N=70	Peto OR=7,39 [0,46; 119,35]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	[13]	1 (1,4%) N=71	0 (0%) N=70	Peto OR=7,29 [0,14; 367,21]	>0,05	-
Nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych	[13]	0 (0%) N=71	0 (0%) N=70	-	-	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^wszystkie zgony ocenione przez lekarzy jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym (p<0,05) ryzykiem** wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 80 mg/dobę zamiast leczenia paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, spowoduje, że u 1 pacjenta na 12 nie wystąpi ból głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka:**

- utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zgonu;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- bezsenności, lęku, infekcji wirusowej;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (faza przedłużona badania).

Analiza wyników badań [12] lub [13] wykazała również, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic w zakresie ryzyka:**

- biegunki, zawrotów głowy, wzdęć, bólu zęba, ostrego zapalenia oskrzeli, nieprawidłowości załamka T w badaniu elektrokardiograficznym, nudności, wzrostu bądź obniżenia masy ciała, infekcji dróg moczowych, nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (faza przedłużona badania).

Tabela 58. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana pulsu względem wartości początkowych; średnia (SD) [uderzenia/min.]	[12]	-0,7 (8,5) N=70	-0,8 (9,1) N=70	0,1 [-2,28; 3,02]	>0,05
	[13]	0,6 (7,9) N=70	2,0 (7,3) N=70	-1,4 [-3,92; 1,12]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,58 (df=1), p=0,4456				-0,76 [-2,76; 1,15]	>0,05
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[12]	-0,7 (13,6) N=70	0,0 (12,2) N=70	-0,7 [-4,98; 3,58]	>0,05
	[13]	2,4 (12,6) N=70	1,9 (15,0) N=70	0,5 [-4,09; 5,09]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,14 (df=1), p=0,7087				-0,14 [-3,27; 2,99]	>0,05
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[12]	-0,2 (9,5) N=70	0,2 (8,8) N=70	-0,4 [-3,43; 2,63]	>0,05
	[13]	-0,5 (8,7) N=70	0,6 (8,7) N=70	-1,1 [-3,98; 1,78]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (random effects) Cochran Q=0,11 (df=1), p=0,743				-0,77 [-2,86; 1,32]	>0,05
Stałe zwiększenie ciśnienia krwi – n (%) [^]	[12]	0 (0%) N=70	0 (0%) N=70	-	-

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD [95% CI]*	Wartość p*
	[13]	0 (0%) N=70	0 (0%) N=70	-	-
Wyniki badania elektrokardiograficznego					
Zmiana długości odcinka QT względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	-1,65 (26,24) N=68	5,78 (31,54) N=65	-7,43 [-17,27; 2,41]	>0,05
	[13]	-4,19 (25,80) N=64	-0,49 (29,80) N=65	-3,7 [-13,33; 5,93]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,28 (df=1), p=0,596				-5,51 [-12,41; 1,38]	>0,05
Zmiana długości odcinka QTcB względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	3,60 (19,22) N=68	1,66 (19,92) N=65	1,94 [-4,71; 8,59]	>0,05
	[13]	1,80 (17,91) N=64	2,12 (19,51) N=65	-0,32 [-6,79; 6,15]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,23 (df=1), p=0,633				0,78 [-3,86; 5,41]	>0,05
Zmiana długości odcinka QTcF względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	1,73 (17,74) N=68	3,12 (20,66) N=65	-1,39 [-7,93; 5,15]	>0,05
	[13]	-0,28 (16,85) N=64	1,25 (19,01) N=65	-1,53 [-7,73; 4,67]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=9,24E-004 (df=1), p=0,9757				-1,46 [-5,97; 3,04]	>0,05
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych; średnia (SD) [kg]	[12]	1,4 (15,1) N=70	1,6 (16,1) N=70	-0,2 [-5,37; 4,97]	>0,05
	[13]	0,5 (14,6) N=70	0,9 (12,9) N=70	-0,4 [-4,96; 4,16]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,23E-003 (df=1), p=0,9547				-0,31 [-3,73; 3,11]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^zwiększenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej do wartości ≥ 90 mmHg i wzrost ≥ 10 mmHg względem wartości początkowych przez 3 kolejne wizyty [13].

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmiany pulsu;
- zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
- ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi (u żadnego z pacjentów, zarówno z grupy leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę jak i paroksetyną nie odnotowano stałego zwiększenia ciśnienia krwi);
- zmiany długości odcinka QT, QTcB, QTcF;
- zmiany masy ciała;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia).

Tabela 59. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 80 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z nieprawidłowościami w badaniu EKG	[12]	11* (15,6%) N=70	15* (21,7%) N=70	0,73 [0,37; 1,46]	>0,05	-
	[13]	9* (13,5%) N=70	5* (7,3%) N=70	1,80 [0,67; 4,92]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,97 (df=1), p=0,1606				1,00 [0,56; 1,77]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 80 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).**

Żaden pacjent zarówno w badaniu [12] jak i [13] nie doświadczył w przedłużonej fazie leczenia zwiększenia długości odcinka QT ≥ 500 ms.

W badaniach [12] i [13] podkreślono, że w czasie 6-miesięcznej, przedłużonej fazy leczenia, średnie zmiany parametrów badań laboratoryjnych były niewielkie i nieistotne klinicznie w badanych grupach.

Ryzyko wystąpienia ostrych dysfunkcji seksualnych (ocenianych w skali ASEX) w badaniu [12] nie osiągnęło istotności statystycznej dla porównania pomiędzy duloksetyną a paroksetyną - zarówno pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia takich zaburzeń w trakcie leczenia (21,4% vs 21,6%) jak i prawdopodobieństwa poprawy początkowych zaburzeń (39,1% vs 47,0%), w okresie obserwacji wynoszącym łącznie 8 miesięcy (8 tygodni ostrej fazy leczenia+6 miesięcy fazy przedłużonej); przy czym poszczególne wartości ocenianych parametrów przedstawiono łącznie dla duloksetyny stosowanej w dawce 80 mg/dobę i 120 mg/dobę.

Z kolei w badaniu [13], prawdopodobieństwo wystąpienia dysfunkcji seksualnych w trakcie leczenia (ocenianych w skali ASEX) wynosiło 25,0% w grupie leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę w porównaniu z 24,7% w grupie leczonej paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, natomiast prawdopodobieństwo poprawy początkowych zaburzeń oszacowane zostało odpowiednio na 45,1% i 54,5%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (w przedłużonej fazie leczenia).

W czasie fazy odstawiennej w badaniu [13], 1 pacjent z grupy leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę przerwał leczenie z powodu kataru, a 1 chory leczony paroksetyną w dawce 20 mg/dobę z powodu żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych.

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – ostra faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 8 tygodni

W metaanalizie uwzględniono dwa badania: Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13].

Zarówno w grupie stosującej duloksetynę w dawce 120 mg/dobę jak i paroksetynę w dawce 20 mg/dobę nie odnotowano żadnego zgonu w czasie okresu obserwacji wynoszącego 8 tygodni (ostra faza leczenia) w obu badaniach [12] i [13].

Tabela 60. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane[^], w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania ogółem	[12]	9* (9,7%) N=93	10* (11,6%) N=86	0,83 [0,36; 1,90]	>0,05	-
	[13]	13 (12,6%)* N=103	11 (11,3%)* N=97	1,11 [0,53; 2,33]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,25 (df=1), p=0,6164				0,98 [0,56; 1,72]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[12]	3* (3,2%) N=93	3* (3,5%) N=86	0,92 [0,22; 3,92]	>0,05	-
	[13]	4* (3,9%) N=103	4* (4,1%) N=97	0,94 [0,26; 3,36]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,96E-004 (df=1), p=0,9863				0,93 [0,33; 2,61]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane	[12]	0 (0%) N=93	1 (1,2%)* N=86	Peto OR=0,13 [0,002; 6,31]	>0,05	-
	[13]	1 (1%)* N=103	2 (2,1%)* N=97	Peto OR=0,48 [0,05; 4,67] RR=0,47 [0,06; 3,55]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,34 (df=1), p=0,5606				Peto OR=0,34 [0,05; 2,44]	>0,05	-
Zaparcie	[12]	15 (16,1%) N=93	6 (7,0%) N=86	2,31 [0,98; 5,58]	>0,05	-
	[13]	4 (3,9%) N=103	2 (2,1%) N=97	1,88 [0,41; 8,67]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,04 (df=1), p=0,8327				2,21 [1,00; 4,87]	>0,05	-

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Suchość w ustach	[12]	8 (8,6%) N=93	6 (7,0%) N=86	1,23 [0,47; 3,29]	>0,05	-
	[13]	3 (2,9%) N=103	3 (3,1%) N=97	0,94 [0,22; 4,00]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,08 (df=1), p=0,7783				1,14 [0,48; 2,67]	>0,05	-
Senność	[12]	7 (7,5%) N=93	5 (5,8%) N=86	1,29 [0,45; 3,75]	>0,05	-
	[13]	3 (2,9%) N=103	5 (5,2%) N=97	0,57 [0,15; 2,09]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,82 (df=1), p=0,3637				0,93 [0,40; 2,19]	>0,05	-
Nudności	[12]	5 (5,4%) N=93	10 (11,6%) N=86	0,46 [0,17; 1,24]	>0,05	-
	[13]	9 (8,7%) N=103	6 (6,2%) N=97	1,41 [0,54; 3,70]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,33 (df=1), p=0,1269				0,82 [0,41; 1,63]	>0,05	-
Ból głowy	[12]	5 (5,4%) N=93	4 (4,7%) N=86	1,16 [0,35; 3,87]	>0,05	-
	[13]	5 (4,9%) N=103	5 (5,2%) N=97	0,94 [0,30; 2,96]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,05 (df=1), p=0,8196				1,04 [0,43; 2,50]	>0,05	-
Bezsenna	[12]	5 (5,4%) N=93	3 (3,5%) N=86	1,54 [0,42; 5,71]	>0,05	-
	[13]	6 (5,8%) N=103	6 (6,2%) N=97	0,94 [0,33; 2,69]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,29 (df=1), p=0,5873				1,14 [0,48; 2,69]	>0,05	-
Wymioty	[13]	3 (2,9%) N=103	2 (2,1%) N=97	1,41 [0,29; 6,97]	>0,05	-
Tachykardia	[13]	3 (2,9%) N=103	1 (1,0%) N=97	2,83 [0,41; 19,56]	>0,05	-
Nadmierna potliwość	[12]	8 (8,6%) N=93	5 (5,8%) N=86	1,48 [0,53; 4,17]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^w publikacji [12] wymieniono zdarzenie niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę, natomiast w badaniu [13] z częstością $\geq 2,5\%$ dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka:

- przerwania udziału w badaniu, przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- wystąpienia zaparcia, suchości w ustach, senności, nudności, bólu głowy, bezsenności;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

Przeprowadzona wyników badań [12] lub [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka:

- wystąpienia nadmiernej potliwości, wymiotów, tachykardii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

W obu badaniach [12] i [13] podkreślono, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia innych (pozostałych nie wymienionych w tabeli) zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą stosującą duloksetynę a paroksetynę w czasie 8 tygodni obserwacji.

W obu badaniach zaznaczono, że różnice w wynikach parametrów badań laboratoryjnych pomiędzy grupą badaną (duloksetyna) a kontrolną (paroksetyna, placebo) były niewielkie, bezobjawowe i nieistotne klinicznie. Nie wykazano ponadto istotnych statystycznie różnic w nieprawidłowościach badań biochemicznych i parametrów hematologicznych pomiędzy grupami, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [12], [13].

Tabela 61. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana pulsu względem wartości początkowych; średnia (SD) [uderzenia/min.]	[12]	2,2 (9,5) N=93	-2,0 (9,2) N=85	4,2 [1,45; 6,95]	<0,05 ≤0,01^{^^}
	[13]	-0,1 (8,3) N=102	-2,2 (10,2) N=96	2,1 [-0,48; 4,68]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,18 (df=1), p=0,2766				3,09 [1,20; 4,98]	<0,05
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[12]	1,3 (12,8) N=93	-1,6 (9,1) N=85	2,9 [-0,39; 6,19]	>0,05
	[13]	1,2 (9,3) N=102	-1,8 (10,0) N=96	3,00 [0,31; 5,69]	<0,05 ≤0,05^{^^}
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,16 E-003 0 (df=1), p=0,9629				2,96 [0,89; 5,03]	<0,05
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[12]	0,7 (7,8) N=93	-2,1 (8,8) N=85	2,80 [0,36; 5,24]	<0,05 ≤0,05^{^^}
	[13]	-0,6 (8,3) N=102	-0,4 (6,7) N=96	-0,2 [-2,31; 1,91]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (random effects) Cochran Q=3,32 (df=1), p=0,0683				1,23 [-1,71; 4,17]	>0,05
Stale zwiększenie ciśnienia krwi – n (%) [^]	[12]	1 (1,1%) N=93	1 (1,2%) N=85	Peto OR=0,91 [0,06; 14,76] RR=0,91 [0,10; 8,68]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD/RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*
	[13]	4 (3,9%) N=102	0 (0,0%) N=96	Peto OR=7,18 [1,00; 51,79]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=1,4 (df=1), p=0,2364				Peto OR=3,60 [0,72; 18,01]	>0,05
Wyniki badania elektrokardiograficznego					
Zmiana długości odcinka QT względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	-5,28 (28,83) N=50	9,56 (29,11) N=41	-14,84 [-26,80; -2,88]	<0,05
	[13]	-9,11 (28,10) N=36	4,62 (25,39) N=39	-13,73 [-25,84; -1,62]	<0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,02 (df=1), p=0,8985				-14,29 [-22,82; -5,77]	<0,05
Zmiana długości odcinka QTcB względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	3,94 (24,28) N=50	1,07 (16,57) N=41	2,87 [-5,87; 11,61]	>0,05
	[13]	2,19 (28,46) N=36	-5,08 (16,40) N=39	7,27 [-3,14; 17,68]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,4 (df=1), p=0,5249				4,57 [-2,03; 11,17]	>0,05
Zmiana długości odcinka QTcF względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	0,77 (22,96) N=50	4,04 (15,96) N=41	-3,27 [-11,58; 5,04]	>0,05
	[13]	-1,71 (20,88) N=36	-1,58 (15,00) N=39	-0,13 [-8,31; 8,05]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,28 (df=1), p=0,5937				-1,75 [-7,52; 4,01]	>0,05
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych; średnia (SD) [kg]	[12]	0,0 (2,4) N=93	0,1 (2,1) N=85	-0,1 [-0,77; 0,57]	>0,05
	[13]	-0,4 (1,9) N=102	-0,1 (1,8) N=96	-0,3 [-0,82; 0,22]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,22 (df=1), p=0,6401				-0,22 [-0,63; 0,18]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^zwiększenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej do wartości ≥ 90 mmHg i wzrost ≥ 10 mmHg względem wartości początkowych przez 3 kolejne wizyty [13]; ^^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$):**

- przyspieszeniem pulsu względem wartości początkowych;
- zwiększeniem skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych;
- skróceniem odcinka QT względem wartości początkowych;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

W publikacji [13] zaznaczono, że pomimo istotności statystycznej, różnice w pulsie i ciśnieniu skurczowym krwi były nieistotne klinicznie.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi;
- ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi;
- zmiany długości odcinka QTcB i QTcF;
- zmiany masy ciała;

w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).

W badaniu [13] **odnotowano istotną statystycznie ($p \leq 0,05$), jednakże nieistotną klinicznie** różnicę w zmianie ciśnienia skurczowego krwi w pozycji leżącej względem wartości początkowej, pomiędzy grupą stosującą duloksetynę w dawce 120 mg/dobę, a paroksetynę w dawce 20 mg/dobę (odpowiednio 1,2 vs -1,8 mmHg), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

W badaniu [12] podkreślono, że ryzyko wystąpienia ostrych dysfunkcji seksualnych (ocenianych w skali ASEX) nie osiągnęło istotności statystycznej ($p = 0,265$) dla porównania pomiędzy duloksetyną a paroksetyną - zarówno pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia takich zaburzeń w trakcie leczenia (46,5% vs 62,8%) jak i prawdopodobieństwa poprawy początkowych zaburzeń (29,7% vs 19,4%), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni; przy czym poszczególne wartości ocenianych parametrów przedstawiono łącznie dla duloksetyny stosowanej w dawce 80 mg/dobę i 120 mg/dobę.

Z kolei w badaniu [13] prawdopodobieństwo wystąpienia dysfunkcji seksualnych w trakcie leczenia (ocenianych w skali ASEX) było liczbowo mniejsze (30,1%) w grupie leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę (64,1%), podobnie jak prawdopodobieństwo poprawy początkowych zaburzeń (24,4% vs 33,8%), jednakże różnice te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.

Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20 mg/dobę – przedłużona faza leczenia (okres leczenia/obserwacji) 6 miesięcy

W metaanalizie uwzględniono dwa badania: Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13]. Fazy przedłużone obu badań były nierandomizowane.

Tabela 62. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	[12]	5* (6,7%) N=75	2* (2,9%) N=70	RR=2,33 [0,54; 10,22] Peto OR=2,28 [0,50; 10,36]	>0,05	-
	[13]	3 (3,7%) N=81	0 (0%) N=70	Peto OR=6,62 [0,67; 64,97]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,58 (df=1), p=0,4459				Peto OR=3,15 [0,89; 11,15]	>0,05	-
Zgon^	[12]	1 (1,3%)* N=75	0 (0%) N=70	Peto OR=6,91 [0,14; 349,18]	>0,05	-
	[13]	0 (0%) N=81	0 (0%) N=70	-	-	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0 (df=1)				Peto OR=6,91 [0,14; 349,18]	>0,05	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	[12]	4 (5,3%)* N=75	0 (0%) N=70	Peto OR=7,20 [0,99; 52,27]	>0,05	-
	[13]	1 (1,2%)* N=81	0 (0%) N=70	Peto OR=6,45 [0,13; 328,51]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=2,4E-003 (df=1), p=0,9608				Peto OR=7,04 [1,20; 41,34]	<0,05	NNH=31 [13; 206]
Ból głowy	[12]	2 (2,7%) N=75	8 (11,4%) N=70	0,23 [0,06; 0,93]	<0,05	NNT=12 [6; 180]
	[13]	4 (4,9%) N=81	7 (10,0%) N=70	0,49 [0,16; 1,52]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,59 (df=1), p=0,4424				0,36 [0,14; 0,90]	<0,05	NNT=15 [8; 95]
Bezsenna	[12]	2 (2,7%) N=75	3 (4,3%) N=70	0,62 [0,13; 3,04]	>0,05	-
	[13]	3 (3,7%) N=81	1 (1,4%) N=70	2,59 [0,38; 17,91]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,97 (df=1), p=0,3248				1,13 [0,31; 4,16]	>0,05	-
Lęk	[12]	2 (2,7%) N=75	1 (1,4%) N=70	1,83 [0,19; 17,94]	>0,05	-
	[13]	1 (1,2%) N=81	0 (0%) N=70	6,45 [0,13; 328,51]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,29 (df=1), p=0,5876				Peto OR=2,52 [0,35; 18,10]	>0,05	-
Infekcja wirusowa	[12]	1 (1,3%) N=75	2 (2,9%) N=70	Peto OR=0,47 [0,05; 4,63] RR=0,47 [0,06; 3,50]	>0,05	-
	[13]	0 (0%) N=81	3 (4,3%) N=70	Peto OR=0,11 [0,01; 1,10]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,76 (df=1), p=0,3821				Peto OR=0,23 [0,05; 1,16]	>0,05	-

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Biegunka	[12]	3 (4,0%) N=75	2 (2,9%) N=70	1,40 [0,29; 6,87]	>0,05	-
Zawroty głowy	[12]	2 (2,7%) N=75	2 (2,9%) N=70	0,93 [0,17; 5,19]	>0,05	-
Wzdęcia	[12]	2 (2,7%) N=75	1 (1,4%) N=70	1,87 [0,25; 14,09]	>0,05	-
Ból zęba	[12]	2 (2,7%) N=75	0 (0%) N=70	Peto OR=7,01 [0,43; 113,29]	>0,05	-
Ostre zapalenie oskrzeli	[12]	2 (2,7%) N=75	0 (0%) N=70	Peto OR=7,01 [0,43; 113,29]	>0,05	-
Nieprawidłowości załamka T w badaniu elektrokardiograficznym	[12]	2 (2,7%) N=75	0 (0%) N=70	Peto OR=7,01 [0,43; 113,29]	>0,05	-
Nudności	[13]	1 (1,2%) N=81	0 (0%) N=70	Peto OR=6,45 [0,13; 328,51]	>0,05	-
Wzrost masy ciała	[13]	2 (2,5%) N=81	2 (2,9%) N=70	0,86 [0,16; 4,81]	>0,05	-
Obniżenie masy ciała	[13]	2 (2,5%) N=81	0 (0%) N=70	Peto OR=6,53 [0,40; 106,19]	>0,05	-
Infekcja dróg moczowych	[13]	2 (2,5%) N=81	0 (0%) N=70	Peto OR=6,53 [0,40; 106,19]	>0,05	-
Nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych	[13]	2 (2,5%) N=81	0 (0%) N=70	Peto OR=6,53 [0,40; 106,19]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^wszystkie zgony ocenione przez lekarzy jako niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym (p<0,05) ryzykiem** wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 120 mg/dobę zamiast leczenia paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, spowoduje, że u 1 pacjenta na 15 nie wystąpi ból głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie większym (p<0,05) ryzykiem wystąpienia** ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 120 mg/dobę zamiast leczenia paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, spowoduje, że u 1 pacjenta na 31, wystąpi ciężkie zdarzenie niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:**

- utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych;
- zgonu;
- bezsenności, lęku, infekcji wirusowych;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (faza przedłużona badania).

Przeprowadzona analiza wyników badań [12] lub [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka:**

- wystąpienia biegunki, zawrotów głowy, wzdęć, bólu zęba, zapalenia oskrzeli, nieprawidłowości załamka T w badaniu elektrokardiograficznym, nudności, wzrostu masy ciała, obniżenia masy ciała, infekcji dróg moczowych, nieprawidłowości w wynikach testów wątrobowych;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (faza przedłużona badania).

Tabela 63. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD/RR/P eto OR [95% CI]*	Wartość p*
Zmiana pulsu względem wartości początkowych; średnia (SD) [uderzenia/min.]	[12]	-1,3 (10,8) N=74	-0,8 (9,1) N=70	-0,50 [-3,77; 2,77]	>0,05
	[13]	0,7 (9,1) N=80	2,0 (7,3) N=70	-1,30 [-3,97; 1,37]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,14 (df=1), p=0,7078				-0,98 [-3,03; 1,06]	>0,05
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[12]	2,1 (12,7) N=74	0,0 (12,2) N=70	2,1 [-1,97; 6,17]	>0,05
	[13]	0,1 (13,6) N=80	1,9 (15,0) N=70	-1,8 [-6,38; 2,78]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q= 1,55 (df=1), p=0,2136				0,39 [-2,66; 3,44]	>0,05
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych; średnia (SD) [mmHg]	[12]	1,4 (8,9) N=74	0,2 (8,8) N=70	1,2 [-1,69; 4,09]	>0,05
	[13]	0,3 (7,6) N=80	0,6 (8,7) N=70	-0,3 [-2,91; 2,31]	>0,05

Punkt końcowy	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	WMD/RR/P eto OR [95% CI]*	Wartość p*
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (random effects) Cochran Q=0,57 (df=1), p=0,4521				0,38 [-1,57; 2,33]	>0,05
Stałe zwiększenie ciśnienia krwi – n (%)^	[12]	0 (0%) N=74	0 (0%) N=70	-	-
	[13]	1 (1,3%) N=80	0 (0%) N=70	Peto OR=6,52 [0,13; 331,51]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0, (df=0)				Peto OR=6,52 [0,13; 331,51]	>0,05
Wyniki badania elektrokardiograficznego					
Zmiana długości odcinka QT względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	-1,94 (26,34) N=68	5,78 (31,54) N=65	-7,72 [-17,58; 2,14]	>0,05
	[13]	-6,56 (29,55) N=72	-0,49 (29,80) N=65	-6,07 [-16,02; 3,88]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,05 (df=1), p=0,8178				-6,90 [-13,92; 0,12]	>0,05
Zmiana długości odcinka QTcB względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	-0,18 (15,31) N=68	1,66 (19,92) N=65	-1,84 [-7,86; 4,18]	>0,05
	[13]	-2,76 (17,85) N=72	2,12 (19,51) N=65	-4,88 [-11,14; 1,38]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,47 (df=1), p=0,4948				-3,30 [-7,67; 1,06]	>0,05
Zmiana długości odcinka QTcF względem wartości początkowych; średnia (SD) [ms]	[12]	-0,81 (14,21) N=68	3,12 (20,66) N=65	-3,93 [-9,93; 2,07]	>0,05
	[13]	-4,12 (17,49) N=72	1,25 (19,01) N=65	-5,37 [-11,48; 0,74]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,11 (df=1), p=0,7434				-4,64 [-8,95; -0,33]	<0,05
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych; średnia (SD) [kg]	[12]	1,9 (19,2) N=74	1,6 (16,1) N=70	0,30 [-5,50; 6,10]	>0,05
	[13]	0,7 (14,2) N=80	0,9 (12,9) N=70	-0,20 [-4,57; 4,17]	>0,05
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,02 (df=1), p=0,8921				-0,02 [-3,49; 3,45]	>0,05

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej. ^zwiększenie rozkurczowego ciśnienia krwi w pozycji leżącej do wartości ≥ 90 mmHg i wzrost ≥ 10 mmHg względem wartości początkowych przez 3 kolejne wizyty [13].

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie:**

- zmiany pulsu;
- zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi;
- ryzyka stałego zwiększenia ciśnienia krwi;
- zmiany długości odcinka QT i QTcB;
- zmiany masy ciała;

w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia).

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z istotnym statystycznie ($p < 0,05$) skróceniem odcinka QTcF względem wartości początkowej**, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia).

Tabela 64. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].

Punkt końcowy – n (%)	Ref.	Grupa badana Duloksetyna 120 mg/dobę	Grupa kontrolna Paroksetyna 20 mg/dobę	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Pacjenci z nieprawidłowościami w badaniu EKG	[12]	10* (13,2%) N=75	15* (21,7%) N=70	0,62 [0,30; 1,27]	>0,05	-
	[13]	4* (4,8%) N=81	5* (7,3%) N=70	0,69 [0,21; 2,30]	>0,05	-
Metaanaliza wyników badań [12], [13] (fixed effects) Cochran Q=0,02 (df=1), p=0,8882				0,64 [0,34; 1,21]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań [12] i [13] wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego**, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).

W badaniach [12] i [13] podkreślono, że w czasie 6-miesięcznej przedłużonej fazy leczenia, średnie zmiany parametrów badań laboratoryjnych były niewielkie i nieistotne klinicznie w badanych grupach.

Ryzyko wystąpienia ostrych dysfunkcji seksualnych (ocenianych w skali ASEX) w badaniu [12] nie osiągnęło istotności statystycznej dla porównania pomiędzy duloksetyną a paroksetyną - zarówno pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia takich zaburzeń w trakcie leczenia (21,4% vs 21,6%), jak i prawdopodobieństwa poprawy początkowych zaburzeń (39,1% vs 47,0%), w okresie obserwacji wynoszącym łącznie 8 miesięcy (8 tygodni ostrej fazy leczenia+6 miesięcy fazy przedłużonej); przy czym poszczególne wartości ocenianych parametrów przedstawiono łącznie dla duloksetyny stosowanej w dawce 80 mg/dobę i 120 mg/dobę.

Z kolei w badaniu [13] prawdopodobieństwo wystąpienia dysfunkcji seksualnych w trakcie leczenia (ocenianych w skali ASEX) wynosiło 20,7% w grupie leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę, w porównaniu z 24,7% w grupie leczonej paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, natomiast

prawdopodobieństwa poprawy początkowych zaburzeń oszacowane zostało odpowiednio na 33,3% i 54,5%. Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużonej fazy leczenia).

W czasie fazy odstawiennej w badaniu [13], 2 pacjentów z grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę przerwało leczenie z powodu wypadnięcia płotka zastawki mitralnej i parestezji, natomiast 1 chory leczony paroksetyną w dawce 20 mg/dobę z powodu żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych.

Duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę vs paroksetyna w dawce 20-50 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12/ 15 tygodni – badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 372 pacjentów z grupy badanej oraz 378 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT. Wyodrębnione wyniki dla paroksetyny przedstawiono w odniesieniu do utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 45 chorych [20]-[22].

Tabela 65. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Paroksetyna 20-50 mg/dobę N=45	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania ogółem – n (%)	100 (26,9%)*	12 (26,67)*	1,01 [0,63; 1,73]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - n (%)	22 (5,9%)*	5 (11,11)*	0,53 [0,23; 1,33]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Tabela 66. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [22].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Paroksetyna 20-50 mg/dobę N=45	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
---------------	---	--	----------------------	------------	---------------

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60- 120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Paroksetyna 20- 50 mg/dobę N=45	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (1,08%)	1 (2,22%)	0,48 [0,08; 3,20]	>0,05	-
Złamanie kości piszczelowej	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,07 [0,006; 1699,18]	>0,05	-
Hiponatremia	0 (0%)	1 (2,22%)	Peto OR=9,45E-5 [1,71E-7; 0,05]	<0,05	NNT=45 [9; 255]
Padaczka skroniowa	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,07 [0,006; 1699,18]	>0,05	-
Myśli samobójcze	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,07 [0,006; 1699,18]	>0,05	-
Kamica nerkowa	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,07 [0,006; 1699,18]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)					
Zdarzenia niepożądane ogółem	277 (74,46%)	36 (80,0%)	0,93 [0,82; 1,13]	>0,05	-
Zaparcie	33 (8,87%)	2 (4,44%)	2,00 [0,57; 7,45]	>0,05	-
Biegunka	36 (9,68%)	3 (6,67%)	1,45 [0,52; 4,38]	>0,05	-
Suchość w ustach	66 (17,74%)	4 (8,89%)	2,00 [0,83; 5,16]	>0,05	-
Nudności	63 (16,94%)	8 (17,78%)	0,95 [0,52; 1,89]	>0,05	-
Zmęczenie	27 (7,26%)	8 (17,78%)	0,41 [0,21; 0,85]	<0,05	NNT=10 [5; 68]
Zapalenie nosa i gardła	11 (2,96%)	4 (8,89%)	0,33 [0,12; 0,97]	<0,05	NNT=17 [6; 906]
Zawroty głowy	23 (6,18%)	5 (11,11%)	0,56 [0,24; 1,38]	>0,05	-
Ból głowy	55 (14,78%)	6 (13,33%)	1,11 [0,54; 2,45]	>0,05	-
Senność	27 (7,26%)	3 (6,67%)	1,09 [0,38; 3,33]	>0,05	-
Niemожność osiągnięcia orgazmu	4 (1,08%)	3 (6,67%)	0,16 [0,04; 0,64]	<0,05	NNT=18 [; 102]
Bezsenność	25 (6,72%)	3 (6,67%)	1,01 [0,35; 3,09]	>0,05	-
Potliwość	12 (3,23%)	3 (6,67%)	0,48 [0,16; 1,57]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem:**

- wystąpienia ciężkiej hiponatremii;
- wystąpienia zmęczenia, zapalenia nosa i gardła, niezdolności osiągnięcia orgazmu;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę zamiast leczenia paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę, spowoduje że:

- 1 pacjent na 45 nie doświadczy ciężkiej hiponatremii;
- 1 pacjent na 10 nie doświadczy zmęczenia;
- 1 pacjent na 17 nie doświadczy zapalenia nosa i gardła;
- 1 pacjent na 18 nie doświadczy niemożności osiągnięcia orgazmu;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: złamania kości piszczelowej, padaczki skroniowej, myśli samobójczych, kamicy nerkowej;
- zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: zaparcia, biegunki, suchości w ustach, nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, senności, bezsenności, potliwości;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

5.4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU DO DODATKOWEGO KOMPATORA - SERTRALINY, W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne oceniające efekty działania duloksetyny z porównaniem z sertralina, przeprowadzone w populacji pacjentów zaburzeniami depresyjnymi: Mowla i wsp. 2016 [17], Martinez i wsp. 2011 [20]-[22], Karaiskos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19].

Zestawienie metodologii zidentyfikowanych badań RCT, porównujących duloksetynę względem sertraliny przedstawiono w Tabeli 67.

W ramach porównania z sertralina nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych jedynie u pacjentów z ciężką depresją, stąd też włączono badania przeprowadzone w szerszej populacji chorych z MDD.

Wszystkie zidentyfikowane badania dotyczące porównania duloksetyny z sertralina były randomizowane i przeprowadzone w układzie grup równoległych. Do badania Mowla i wsp. 2016 [17] włączano dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (nie sprecyzowano wymaganego nasilenia objawów choroby), do badania Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] - dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu (≥ 16 punktów w skali PHQ-9), natomiast badania Karaiskos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19] przeprowadzone były w specyficznej grupie chorych z depresją poudarową (nie sprecyzowano jednoznacznie, że były to duże zaburzenia depresyjne oraz nie przedstawiono informacji o ich nasileniu). Ponadto kryterium włączenia do badania Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] była depresja niepsychotyczna.

W przypadku badań Mowla i wsp. 2016 [17] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22], z uwagi na znaczne różnice w okresie obserwacji, wynoszące odpowiednio 6 i 12/15 tygodni tygodni oraz różnice w sposobie dawkowania duloksetyny (w badaniu Mowla i wsp. maksymalna stosowana dawka wynosiła 60 mg/dobę, natomiast w badaniu Martinez i wsp. 120 mg/dobę) oraz odmienny sposób raportowania wyników dla punktów końcowych [w badaniu Martinez i wsp. większość wyników z zakresu skuteczności przedstawiono dla wszystkich komparatorów z grupy SSRI (w tym sertraliny) zbiorczo], przeprowadzenie metaanalizy danych było niemożliwe. Agregacja wyników badań Martinez i wsp. 2011 [20]-[22], Karaiskos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19], charakteryzujących się zbliżoną długością okresu obserwacji (12-15 tyg.) oraz zbliżonym sposobem dawkowania duloksetyny i sertraliny, była również niewskazana ponieważ:

- badania Karaiskos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19] przeprowadzono wśród pacjentów z depresją poudarową, natomiast w badaniu Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] nie

zawężono populacji pacjentów do chorych z jednoznacznie zdefiniowaną chorobą współtowarzyszącą oraz nie podano przyczyny depresji;

- przeważającą większość wyników z zakresu skuteczności w badaniu Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] przedstawiono dla wszystkich komparatorów z grupy SSRI (w tym sertraliny) zbiorczo;
- w badaniach Karaiskos i wsp. 2012 [18] i Tzavellas i wsp. 2010 [19] nie podano liczby pacjentów, uwzględnionych podczas ostatecznej analizy wyników dotyczących nasilenia objawów depresji w skali HAMD, jak również nie sprecyzowano rodzaju skali HAMD (17 czy 21 elementowa); ponadto maksymalna dawka duloksetyny w opracowaniu Karaiskos i wsp. 2012 [18] wynosiła 120 mg/dobę natomiast w Tzavellas i wsp. 2010 [19] – 90 mg/dobę.

W związku z powyższym rezultaty ww. badań przedstawiono oddzielnie, w zależności od długości okresu obserwacji oraz dawkowania duloksetyny.

Tabela 67. Opis i porównanie metodyki badań Mowla i wsp. 2016 [17], Martinez i wsp. 2011 [20]-[22], Karaiskos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19].

Opis metodyki badania	Mowla i wsp. 2016 [17]	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*	Karaiskos i wsp. 2012 [18]*	Tzavellas i wsp. 2010 [19]**
Metodyka badania	<p>Badanie eksperymentalne, jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Iranie) z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanym przez certyfikowanego psychiatrę na podstawie kryteriów DSM-V-TR, wersji klinicznej (SCID-I); - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Badanie eksperymentalne, IV fazy, wieloośrodkowe (72 ośrodki), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy; na podstawie sposobu kalkulacji próby – prawdopodobnie superiority</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli pacjenci z niepsychotycznymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV-TR; - wynik w skali PHQ-9 co najmniej 16 i wskazujący na co najmniej umiarkowane nasilenie depresji w czasie 1. wizyty; - wynik w skali QIDS-SR co najmniej 20, wskazujący na ciężką depresję w czasie 1. i 2. wizyty. 	<p>Badanie eksperymentalne, jednoośrodkowe (ośrodek w Grecji), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy doświadczyli udaru niedokrwienego lub wylewu krwi do mózgu, a następnie depresji; - diagnoza pierwszego udaru w ciągu ostatnich 12 miesięcy w oparciu o historię choroby, wyniki badania fizykalnego oraz rezonansu magnetycznego; - diagnoza depresji poudarowej zgodnie z kryteriami dla zaburzeń nastroju, epizodu depresji DSM-IV; - brak poważnych deficytów w zakresie rozumowania, pojmowania; - pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<p>Badanie eksperymentalne, brak danych na temat liczby ośrodków, otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z depresją poudarową.
Populacja	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi	Dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	Pacjenci z depresją poudarową	Pacjenci z depresją poudarową
Grupa badana	duloksetyna, N= 31	duloksetyna, N= 372	duloksetyna, N= 20	duloksetyna, N= 15
Grupa kontrolna	sertralina, N=32	SSRI, N=378 (w tym citalopram N=157; fluoksetyna N=57; paroksetyna N=45; sertralina N=119).	sertralina, N=20	sertralina, N=15
Okres leczenia/obserwacji	6 tygodni	12 tygodni/ 15 tygodni	3 miesiące (12 tygodni)	3 miesiące (12 tygodni)
Dawkowanie w grupie badanej i kontrolnej	- duloksetyna: 20-60 mg/dobę; średnia dawka 55 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 20 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 20 mg/dobę, do maksymalnie 60 mg/dobę) – finalnie stosowana dawka odpowiada minimalnej dawce zalecanej w ChPL Depratal [®]	- duloksetyna: 60-120 mg/dobę [początkowa dawka wynosiła 30 mg/dobę (1x30 mg) lub 60 mg/dobę (1x60 mg)]; pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę po pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza ostateczna dawka duloksetyny powinna mieścić się w	- duloksetyna: 30-120 mg/dobę (30-60 mg x2 dobę); średnia dawka 99 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 30 mg/dobę i była zwiększana do 60-120 mg/dobę) – poza początkową dawką, dawkowanie zgodne z ChPL Depratal [®] (duloksetyna); - sertralina 50-200 mg/dobę, średnio	- duloksetyna: 60-90 mg/dobę- dawkowanie zgodne z ChPL Depratal [®] (duloksetyna); - sertralina 50-150 mg/dobę - dawkowanie zgodne z ChPL Zotral [®] (sertralina).

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Opis metodyki badania	Mowla i wsp. 2016 [17]	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*	Karaiskos i wsp. 2012 [18]*	Tzavellas i wsp. 2010 [19]**
	(duloksetyna); średnia dawka duloksetyny nieznacznie niższa od minimalnej zalecanej dawki. - sertralina 50-200 mg/dobę, średnio 146 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 50 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 50 mg/dobę do maksymalnie 200 mg/dobę) - zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Zotral® (sertralina).	przedziale 60-120 mg/dobę (1x dziennie); finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę – końcowa dawka zgodna z ChPL Depratal® (duloksetyna) - SSRI: sertralina 50-200 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 109,0 mg/dobę - zakres stosowanych dawek zgodny z ChPL Zotral® (sertralina).	126 mg/dobę – dawkowanie zgodne z ChPL Zotral® (sertralina).	
Oceniane punkty końcowe	- nasilenie objawów depresji w skali HAMD-21 – w ocenie nie brano pod uwagę pozycji 18-21 w tej skali (główny punkt końcowy)	nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz podskalach HAMD: melancholii Becha (0-22 punkty); Maiera (0-24 punkty); lęku (0-18 punktów); spowolnienia (0-14 punktów) oraz snu (0-6 punktów)	- nasilenie objawów depresji w skali HAMD-21	- nasilenie objawów depresji w skali HAMD-21
	-	nasilenie objawów depresji w skali QIDS-SR (ang. <i>16-item Inventory of Depressive Symptomatology</i>) (główny punkt końcowy)	- nasilenie lęku w skali HAMA	
	-	nasilenie bólu w skali BPI		
	- ocena skuteczności leczenia w skali CGI-2	nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS	- nasilenia zmęczenia w skali FSS (ang. <i>Fatigue Severity Scale</i>)	
	-	odsetek pacjentów z remisją choroby – remisję definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤7 punktów i ≤5 punktów w skali QIDS-SR		
	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie – brak definicji (finalnie podano jedynie zaokrąglony odsetek dla obu grup)	odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie - odpowiedź na leczenie definiowano jako ≥50% poprawę wyniku w skali QIDS-SR oraz całkowitego wyniku w skali HAMD-17		
	profil bezpieczeństwa - utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	profil bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, ocena czynności życiowych, utrata z badania z powodu	Profil bezpieczeństwa – działania niepożądane (ang. <i>treatment-related adverse events</i>) monitorowano za pomocą skali ang. <i>Systematic</i>	Profil bezpieczeństwa – z zastosowaniem listy najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia SSRI i SNRI.

5.4. Analiza efektywności klinicznej duloksetyny w porównaniu do dodatkowego komparatora – sertraliny, w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.



Opis metodyki badania	Mowla i wsp. 2016 [17]	Martinez i wsp. 2011 [20]- [22]*	Karaiskos i wsp. 2012 [18]*	Tzavellas i wsp. 2010 [19]**
		zdarzeń niepożądanych	<i>Assessment for Treatment-Emergent Events.</i>	
Metodyka oceny punktów końcowych	Wyniki z zakresu skuteczności podano dla pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu (łącznie N=54).	Wyniki z zakresu skuteczności podano prawdopodobnie dla pacjentów, którzy ukończyli udział w badaniu, natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla wszystkich zrandomizowanych chorych, co wskazuje na analizę ITT.	Wyniki z zakresu skuteczności podano prawdopodobnie dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów natomiast wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla wszystkich zrandomizowanych chorych, co wskazuje na analizę ITT.	Brak danych
Sposób raportowania wyników dla punktów końcowych	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora. Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - test Manna-Whitneya.	Wyniki dla komparatorów (SSRI) przedstawiono łącznie dla większości raportowanych punktów końcowych. <u>Oddzielnie wyniki dla porównania duloksetyny z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina przedstawiono jedynie dla odsetka pacjentów z remisją choroby, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia.</u> Wyniki dotyczące uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby analizowano przy zastosowaniu powtarzalnych pomiarów kategoriycznych w modelu mieszanym (ang. <i>categorical mixed-effects likelihood-based repeated-measures</i> , MMRM). Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - dla danych kategoriycznych – test dokładny Fishera.	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora. Porównanie wyników dla grupy badanej i kontrolnej: - średnie wartości liczbowe dla porównań wewnątrz i pomiędzy grupami - ANOVA post-hoc (test Bonferroniego dla wielokrotnych porównań); - wyniki dla danych kategoriycznych - test Chi-kwadrat.	Wyniki przedstawiono oddzielnie dla interwencji wnioskowanej i komparatora. Brak danych.

*w tabeli nie przedstawiono danych dla grupy kontrolnej, stosującej citalopram, z uwagi na to, że nie stanowi on komparatora dla duloksetyny w niniejszej analizie klinicznej.

**istnieje prawdopodobieństwo, że publikacja jest abstraktem z początkowymi wynikami badania Karaiskos i wsp. 2012 [18]; jednakże ze względu na różne liczebności pacjentów w grupach oraz nieznaczące różnice w metodyce, została przedstawiona jako osobne badanie.

5.4.1. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ DULOKSETYNY W PORÓWNANIU Z SERTRALINĄ W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna 20-60 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę - okres leczenia i obserwacji 6 tygodni - badanie Mowla i wsp. 2016 [17]

Celem badania było porównanie duloksetyny z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (nie podano informacji na temat nasilenia choroby). W badaniu duloksetyna stosowana była w dawce 20-60 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 20 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 20 mg/dobę, do maksymalnie 60 mg/dobę; średnio 55 mg/dobę), natomiast sertralina stosowana w dawce 50-200 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 50 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 50 mg/dobę do maksymalnie 200 mg/dobę; średnio 146 mg/dobę). Spośród 63 zrandomizowanych pacjentów 9 (5 w grupie badanej i 4 w grupie kontrolnej) przerwało uczestnictwo w badaniu. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla 54 chorych, którzy ukończyli udział w badaniu [17].

Ocena nasilenia objawów choroby i efektów terapii

Tabela 68. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wyniki w skalach HAMD-21*, oraz CGI-2, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [17].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 20-60 mg/dobę N=26		Grupa kontrolna Sertralina 50-200 mg/dobę N=28		Wartość p [^] dla porównania między grupami
	Wartość początkowa; Średnia (SD)	Wartość końcowa; Średnia (SD)	Wartość początkowa; Średnia (SD)	Wartość końcowa; Średnia (SD)	
Wynik w skali HAMD					
Łączny wynik	27,96 (3,8)	18,66 (3,2)	27,40 (3,9)	17,43 (3,1)	0,561
Obniżenie nastroju	2,56 (0,44)	1,33 (0,21)	2,26 (0,45)	1,26 (0,23)	0,447
Poczucie winy	1,70 (0,19)	0,79 (0,12)	2,00 (0,34)	1,13 (0,25)	0,445
Tendencje samobójcze	2,21 (0,38)	1,11 (0,16)	2,03 (0,47)	1,06 (0,29)	0,421
Wczesne budzenie się	0,933 (0,18)	0,533 (0,11)	1,33 (0,32)	0,961 (0,19)	0,498
Płytki sen	0,900 (0,13)	0,523 (0,18)	1,06 (0,24)	0,801 (0,12)	0,539
Zaburzenia zasypiania	1,16 (0,41)	0,633 (0,21)	1,36 (0,34)	0,760 (0,21)	0,484
Praca i aktywność złożona	2,83 (0,54)	1,23 (0,25)	2,50 (0,45)	1,00 (0,21)	0,381

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 20-60 mg/dobę N=26		Grupa kontrolna Sertralina 50-200 mg/dobę N=28		Wartość p [^] dla porównania między grupami
	Wartość początkowa; Średnia (SD)	Wartość końcowa; Średnia (SD)	Wartość początkowa; Średnia (SD)	Wartość końcowa; Średnia (SD)	
Psychomotoryka (spowolnienie)	1,43 (0,45)	0,666 (0,23)	1,40 (0,26)	1,00 (0,21)	<0,001
Podudzenie	1,80 (0,31)	0,933 (0,16)	1,73 (0,29)	0,633 (0,17)	<0,001
Lęk społeczny	2,40 (0,43)	1,56 (0,32)	2,53 (0,48)	1,03 (0,24)	<0,001
Lęk somatyczny	2,16 (0,52)	1,23 (0,21)	2,77 (0,53)	0,879 (0,11)	<0,001
Objawy żołądkowo-jelitowe	1,06 (0,19)	0,860 (0,11)	1,23 (0,27)	0,992 (0,20)	0,461
Objawy somatyczne	1,16 (0,21)	0,433 (0,14)	0,961 (0,26)	0,501 (0,13)	<0,001
Zaburzenia libido (ze strony narządów płciowych)	2,33 (0,43)	1,23 (0,24)	2,56 (0,56)	2,10 (0,46)	<0,001
Hipochondria	0,766 (0,23)	0,490 (0,18)	0,839 (0,24)	0,401 (0,16)	<0,001
Obniżenie masy ciała	1,103 (0,27)	0,533 (0,16)	1,26 (0,31)	0,660 (0,13)	0,333
Krytycyzm (wgląd)	0,533 (0,14)	0,336 (0,11)	0,931 (0,35)	0,762 (0,27)	0,093
Wynik w skali CGI-2					
CGI-2	-	1,29 (0,41)	-	1,46 (0,43)	0,389

^wartości podane w publikacji referencyjnej. *w ocenie nie brano pod uwagę pozycji 18-21 w tej skali.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 20-60 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą** w następujących aspektach skali HAMD-21: spowolnieniu, ogólnych objawach somatycznych oraz funkcjach seksualnych, natomiast **istotnie statystycznie (p<0,05) mniejszą poprawą** w zakresie pobudzenia, lęku społecznego i somatycznego i hipochondrii, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 20-60 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie:**

- zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD-21; w tym w podskalach oceniających nasilenie obniżenia nastroju, poczucia winy, tendencji samobójczych, zaburzeń snu, pracy i aktywności złożonej, objawów żołądkowo-jelitowych, zmiany masy ciała, krytycyzmu (wglądu);
- ogólnej poprawy stanu pacjenta w skali CGI-2; w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź na leczenie zaobserwowano u około 60% chorych w obu grupach [17].

Duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę vs sertralina w dawce 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12/ 15 tygodni - badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy SSRI (citalopramem, fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Kryterium włączenia pacjentów do badania był wynik w skali PHQ-9 wynoszący co najmniej 16 punktów, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia dużych zaburzeń depresyjnych. Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę (1x30 mg) lub 60 mg/dobę (1x60 mg); pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę w pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza ostateczna dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę (1x dziennie); finalnie średnia dawka wynosiła 70,8 mg/dobę. Sertralina podawano w dawce 50-200 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 109 mg/dobę. Badanie ukończyło 73,1% pacjentów z grupy leczonej duloksetyną i 73,9% z grupy leczonej sertralina.

Wyniki dla komparatorów (SSRI) przedstawiono łącznie dla większości raportowanych punktów końcowych. Oddzielnie wyniki dla porównania duloksetyny z fluoksetyną, paroksetyną i sertralina przedstawiono jedynie dla odsetka pacjentów z remisją choroby, brakiem skuteczności leczenia, utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych [20]-[22].

Odpowiedź na leczenie i remisja choroby

Remisję choroby definiowano jako całkowity wynik w skali HAMD-17 wynoszący ≤ 7 punktów i ≤ 5 punktów w skali QIDS-SR, natomiast odpowiedź na leczenie definiowano jako $\geq 50\%$ poprawę wyniku w skali QIDS-SR oraz całkowitego wyniku w skali HAMD-17 [20].

Tabela 69. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=bd	Grupa kontrolna Sertralina 50-200 mg/dobę N=bd	Wartość p*
Odsetek pacjentów z remisją choroby w skali QIDS-SR	36%	32%	-
Odsetek pacjentów z remisją choroby w skali HAMD-17	53%	44%	-

*wartość poddana w publikacji referencyjnej; Bd – brak danych; wyniki dla komparatora przedstawiono w ramach analizy wrażliwości - nie przedstawiono precyzyjnych danych na temat liczby pacjentów uwzględnionych w analizie tego punktu końcowego w publikacji referencyjnej.

Stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiąże się z 36% prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby w skali QIDS-SR i 53% w skali HAMD-17, natomiast w czasie terapii sertralina w dawce 50-200 mg/dobę odpowiednio 32% i 44%, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Brak skuteczności leczenia

Tabela 70. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Sertralina 50- 200 mg/dobę N=119	Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania z powodu braku skuteczności leczenia – n (%)	3 (0,81%*)	0 (0%*)	3,76 [0,27; 53,06]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu z sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic w zakresie** ryzyka przerwania uczestnictwa w badaniu z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

BADANIA PRZEPROWADZONE W POPULACJI PACJENTÓW Z DEPRESJĄ POUJAROWĄ

Badanie Karaiskos i wsp. 2012 [18] – okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni

Celem badania było porównanie duloksetyny z lekami z grupy SSRI (citalopramem i sertralina), w leczeniu pacjentów z depresją poudarową, lękiem i zmęczeniem (nie podano informacji na temat nasilenia choroby). Początkowa dawka duloksetyny wynosiła 30 mg/dobę i była zwiększana do 60-120 mg/dobę (2x30 mg lub 2x60 mg; średnia dawka dobową 99 mg). Sertralina podawano w dawce 50-200 mg/dobę; finalnie średnia dawka wynosiła 126 mg/dobę. Nie przedstawiono danych na temat liczby chorych utraconych z badania; wyniki z zakresu skuteczności podano prawdopodobnie dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów [18].

Ocena nasilenia objawów choroby i zmęczenia

Tabela 71. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z depresją poudarową – końcowe wyniki w skalach HAMD, HAMA, FSS, po okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni* [18].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 30-120 mg/dobę N=20	Grupa kontrolna Sertralina 50-200 mg/dobę N=20	WMD [95% CI]**	Wartość p
Wynik końcowy w skali HAMD; średnia (SD)	3,4 (1,5)	4,2 (1,7)	-0,8 [-1,79; 0,19]	>0,05** >0,05^
Wynik końcowy w skali HAMA	4,3 (1,7)	8,7 (1,5)	-4,4 [-5,39; -3,41]	<0,05** <0,01^
Wynik końcowy w skali FSS	3,7 (1,1)	4,0 (1,4)	-0,3 [-1,08; 0,48]	>0,05** >0,05^

*w tabeli przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji;** wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 30-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05) większą** redukcją nasilenia lęku w skali HAMA, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 30-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (p>0,05) w zakresie** zmniejszenia nasilenia objawów choroby w skali HAMD oraz zmęczenia w skali FSS.

Duloksetyna 60-90 mg/dobę vs sertralina 50-150 mg/dobę - okres obserwacji 12 tygodni - badanie Tzavellas i wsp. 2010 [19]

Celem badania było porównanie efektów działania duloksetyny i sertraliny w populacji pacjentów z depresją poudarową (nie podano informacji na temat nasilenia choroby). Duloksetyna stosowana była w dawce 60-90 mg/dobę, natomiast sertralina w dawce 50-150 mg/dobę. Nie przedstawiono danych na temat liczby chorych utraconych z badania jak również liczby pacjentów, dla których wyniki uwzględniono w analizie skuteczności [19].

Tabela 72. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z depresją poudarową – końcowe wyniki w skali HAMD po okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [19].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-90 mg/dobę N=bd	Grupa kontrolna Sertralina 50-150 mg/dobę N=bd	WMD [95% CI]*	Wartość p [^]
Wynik końcowy w skali HAMD; średnia (bd)	3,3 (3,7)	7,3 (4,7)	-4	<0,000

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej; ^wartości podane w publikacji referencyjnej. bd –brak danych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 60-90 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-150 mg/dobę, **wiąże się istotnie statystycznie (p<0,05) większą poprawą** objawów depresji w skali HAMD, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

5.4.2. ANALIZA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DULOKSETYNY W PORÓWNANIU Z SERTRALINĄ W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

Duloksetyna 20-60 mg/dobę vs sertralina 50-200 mg/dobę - okres leczenia i obserwacji 6 tygodni - badanie Mowla i wsp. 2016 [17]

Tabela 73. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [17].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 20-60 mg/dobę N=31	Grupa kontrolna Sertralina 50- 200 mg/dobę N=32	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych – n (%)	5 (16,1%)*	4 (12,5%)*	1,29 [0,41; 4,12]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 20-60 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie (p>0,05) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.

W referencji [17] przedstawiono jedynie informację, że do zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii w grupie leczonej duloksetyną należały: utrata apetytu, zaburzenia żołądkowe oraz zaburzenia seksualne, natomiast w grupie stosującej sertralina utrata apetytu, zaburzenia żołądkowe oraz zawroty głowy (bez podania liczby pacjentów, którzy doświadczyli tych zdarzeń niepożądanych).

Duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę vs sertralina w dawce 50-200 mg/dobę – okres leczenia i obserwacji 12/ 15 tygodni - badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla 372 pacjentów z grupy badanej oraz 378 chorych z grupy kontrolnej, co wskazuje na analizę ITT. Wyodrębnione wyniki dla sertraliny przedstawiono w odniesieniu do utraty z badania, utraty z powodu zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla 119 chorych [20]-[22].

Tabela 74. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Sertralina 50-200 mg/dobę N=119	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Utrata z badania ogółem – n (%)	100 (26,9%*)	31 (26,1%)*	1,03 [0,74; 1,47]	>0,05	-
Utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - n (%)	22 (5,9%*)	4 (3,4%)	1,76 [0,66; 4,83]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p>0,05$) różnic** w zakresie ryzyka utraty z badania oraz utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Tabela 75. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [22].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60-120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Sertralina 50-200 mg/dobę N=119	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Ciężkie zdarzenia niepożądane – n (%)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (1,08%)	2 (1,68%)	0,64 [0,14; 2,97]	>0,05	-
Złamanie kości piszczelowej	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,74 [0,04; 362,77]	>0,05	-
Złamanie kręgosłupa szyjnego	0 (0%)	1 (0,84%)	Peto OR=0,02 [0,0002; 1,56]	>0,05	-
Padaczka skroniowa	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,74 [0,04; 362,77]	>0,05	-
Myśli samobójcze	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,74 [0,04; 362,77]	>0,05	-
Kamica nerkowa	1 (0,27%)	0 (0%)	Peto OR=3,74 [0,04; 362,77]	>0,05	-

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 60- 120 mg/dobę N=372	Grupa kontrolna Sertralina 50- 200 mg/dobę N=119	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
Stres pourazowy	0 (0%)	1 (0,84%)	Peto OR=0,02 [0,0002; 1,56]	>0,05	-
Zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, z wyłączeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)					
Zdarzenia niepożądane ogółem	277 (74,6%)	86 (72,27%)	1,03 [0,92; 1,18]	>0,05	-
Zaparcie	33 (8,87%)	3 (2,52%)	3,52 [1,19; 10,72]	<0,05	NNH=15 [9; 80]
Biegunka	36 (9,68%)	18 (15,13%)	0,64 [0,38; 1,09]	>0,05	-
Suchość w ustach	66 (17,74%)	13 (10,92%)	1,62 [0,95; 2,85]	>0,05	-
Nudności	63 (16,94%)	15 (12,61%)	1,34 [0,81; 2,28]	>0,05	-
Zmęczenie	27 (7,26%)	3 (2,52%)	2,88 [0,96; 8,85]	>0,05	-
Zawroty głowy	23 (6,18%)	7 (5,88%)	1,05 [0,48; 2,36]	>0,05	-
Ból głowy	55 (14,78%)	16 (13,45%)	1,10 [0,67; 1,85]	>0,05	-
Senność	27 (7,26%)	3 (2,52%)	2,88 [0,96; 8,85]	>0,05	-
Bezsenna	25 (6,72%)	4 (3,36%)	2,00 [0,75; 5,44]	>0,05	-
Potliwość	12 (3,23%)	6 (5,04%)	0,64 [0,26; 1,62]	>0,05	-

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zaparcia**, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNH wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę zamiast leczenia sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, spowoduje że u 1 pacjenta na 15 wystąpi zaparcie, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: złamania kości piszczelowej, złamania kręgosłupa szyjnego, padaczki skroniowej, myśli samobójczych, kamicy nerkowej czy stresu pourazowego;
- zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym: biegunki, suchości w ustach, nudności, zmęczenia, zawrotów głowy, bólu głowy, senności, bezsenności, potliwości;

w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni.

BADANIA PRZEPROWADZONE W POPULACJI PACJENTÓW Z DEPRESJĄ POUДАРOWĄ

Badanie Karaiskos i wsp. 2012 [18] – okres leczenia i obserwacji: 12 tygodni

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów [18].

Tabela 76. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z depresją poudarową – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [18].

Punkt końcowy	Grupa badana Duloksetyna 30- 120 mg/dobę N=20	Grupa kontrolna Sertralina 50- 200 mg/dobę N=20	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Nudności – n (%)	3 (15%)	5 (25%)	0,60 [0,17; 1,99]	>0,05	-
Senność – n (%)	3 (15%)	3 (15%)	1,00 [0,25; 3,94]	>0,05	-
Bezsenna – n (%)	1 (5%)	4 (20%)	0,25 [0,04; 1,49]	>0,05	-
Zawroty głowy – n (%)	2 (10%)	0 (0%)	Peto OR=7,79 [0,47; 129,11]	>0,05	-
Suchość w ustach – n (%)	2 (10%)	3 (15%)	0,67 [0,14; 3,04]	>0,05	-
Ból głowy – n (%)	2 (10%)	0 (0%)	Peto OR=7,79 [0,47; 129,11]	>0,05	-
Biegunka – n (%)	0 (0%)	4 (20%)	Peto OR=0,11 [0,01; 0,88]	<0,05	NNT=5 [3; 53]

*wartości obliczone przez Autorów Analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 30-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) niższym ryzykiem wystąpienia biegunki**, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Biorąc pod uwagę parametr NNT wykazano, że stosowanie duloksetyny w dawce 30-120 mg/dobę zamiast leczenia sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, spowoduje, że u 1 pacjenta na 5 nie wystąpi biegunka, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z depresją poudarową duloksetyny w dawce 30-120 mg/dobę, w porównaniu sertralina w dawce 50-200 mg/dobę, **wiąże się z brakiem istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic** w zakresie ryzyka wystąpienia nudności, senności, bezsenności, zawrotów głowy, suchości w ustach, bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni.

Duloksetyna 60-90 mg/dobę vs sertralina 50-150 mg/dobę - okres obserwacji 12 tygodni - badanie Tzavellas i wsp. 2010 [19]

W publikacji nie podano danych liczbowych dotyczących zdarzeń niepożądanych, podkreślono jedynie, że nie zaobserwowano w tym zakresie istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów z depresją poudarową stosującą duloksetynę w dawce 60-90 mg/dobę, a sertralinę w dawce 50-150 mg/dobę [19].

6. BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

6.1. WSTĘP DO OMÓWIENIA BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 7 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 10 publikacjach): 1 badanie kliniczno-kontrolne [23]-[24] oraz 6 retrospektywnych badań kohortowych [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], [33].

Charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski z ww. badań o niższej wiarygodności znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania (rozdz. 14.4 i 14.5), natomiast podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione poniżej.

6.2. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Celem badania klinicznego Matsumoto i wsp. 2014 [23]-[24], przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem, było porównanie duloksetyny stosowanej w dawce 40 i 60 mg/dobę z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, w populacji pacjentów z depresją poudarową. Z uwagi na to, że badanie opisano jedynie na podstawie abstraktu, w którym przedstawiono szczerkowe dane dotyczące metodyki, jego wiarygodność w skali NOS oceniono jako niską. Wyniki przeprowadzonego porównania wykazały, że duloksetyna stosowana w dawce 60 mg/dobę jest skuteczniejsza od paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w leczeniu depresji poudarowej, zmniejsza nasilenia bólu odczuwanego przez pacjentów, a oba leki cechują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa.

Wszystkie retrospektywne badania kohortowe [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], za wyjątkiem [33], które zostały uwzględnione w niniejszej analizie były oparte na danych uzyskanych z baz danych prowadzonych przez duże komercyjne towarzystwa ubezpieczeń zdrowotnych w USA. Badanie [33] opierało się na wynikach raportowanych u pacjentów leczonych w pojedynczym ośrodku klinicznym we Włoszech. W związku z powyższym, wyniki przedstawione w ramach ww. badań, uwzględniających bardzo liczne kohorty pacjentów, w dużym stopniu odzwierciedlają postępowanie i efekty leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Wiarygodność badań kohortowych [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32] w skali NOS została oceniona na wysoką lub umiarkowanie wysoką w przypadku badania [33].

W badaniu Chen i wsp. 2010 [25], Liu i wsp. 2011 [26] porównywano wskaźnik *adherence* (definiowany jako zakres, do jakiego zachowanie pacjenta pozostaje zgodne z zaakceptowanymi przez lekarza zleceniami medycznymi w odniesieniu do przyjmowania leków) oraz *persistence* (wytrwałość w

realizacji schematu dawkowania, parametr określający długość okresu, w którym pacjent nadal realizuje przepisaną terapię) w kohortach pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny tj. duloksetynę lub wenlafaksynę XR (ang. *extended release*; o przedłużonym uwalnianiu), selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) – escitalopram lub ogólnie – generyczne preparaty z grupy SSRI. Wyniki przeprowadzonych porównań wskazały, że najwyższy wskaźnik *adherence*, jak i najdłuższy wskaźnik *persistence* wykazują chorzy stosujący duloksetynę, a różnica względem wenlafaksyny XR, jak i SSRI była istotna statystycznie. W badaniu wykazano również, że czynniki takie jak: wiek ≥ 36 lat, nadmierna senność, zaburzenia lękowe oraz wcześniejsze stosowanie leków przeciwdepresyjnych wpływa na wzrost stopnia *adherence* i *persistence*, natomiast współistniejące schorzenia z przewlekłym bólem lub uzależnienie od alkoholu obniżało analizowane parametry określające stopień stosowania się chorych do zaleceń lekarskich/rygoru terapii.

Podobne wyniki raportowano w innym badaniu retrospektywnym opisanym na podstawie 2 abstraktów Liu i wsp. 2010 [29]-[30]. Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, którzy rozpoczęli terapię za pomocą duloksetyny, istotnie dłużej „trwali” w leczeniu niż chorzy, którzy poddani zostali terapii wenlafaksyną XR. Kontynuowanie zaordynowanego leczenia (*persistence*) przez okres >3 miesięcy wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji na oddziałach psychiatrycznych, hospitalizacji niepsychiatrycznej, jak i wizyt na oddziałach ratunkowych.

Parametry *adherence* oraz *persistence* w czasie stosowania duloksetyny lub wenlafaksyny XR u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oceniano również w badaniu Wang i wsp. 2011 [31]-[32]. W niniejszej retrospektywnej analizie uwzględniono chorych z MDD oraz współistniejącymi przewlekłymi schorzeniami przebiegającymi z bólem, tj. fibromialgią, neurologicznymi objawami cukrzycy, chorobą zwyrodnieniową stawów, bólem dolnej części pleców lub bólem głowy. Również w tej populacji chorych stosowanie duloksetyny wiązało się z istotnie statystycznie wyższym wskaźnikiem *adherence* oraz dłuższym *persistence* niż w przypadku leczenia wenlafaksyną XR. Raportowane wyniki były zbieżne zarówno przed, jak i po adjustacji (dostosowaniu) danych względem czynników dotyczących wyjściowej charakterystyki pacjentów.

W obserwacyjnych badaniach kohortowych Xue i wsp. 2012 [27], Xue i wsp. 2011 [28] oceniano ryzyko wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko hepatotoksyczności w czasie leczenia duloksetyną w porównaniu do terapii wenlafaksyną, terapii lekami z grupy SSRI (łącznie), jak i względem kohorty pacjentów z depresją ale nie poddanych leczeniu farmakologicznemu oraz kohorty osób zdrowych.

W badaniu Xue i wsp. 2012 [27] wykazano brak istotnych statystycznie różnic między stosowaniem duloksetyny, wenlafaksyny lub SSRI w zakresie ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych, łącznie, jak i poszczególnych, takich jak. m.in.: ostrego zawału mięśnia sercowego,

zgonu sercowego, przełomu nadciśnieniowego, arytmii lub konieczności rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. Mimo, że wyniki niniejszego badania wskazują, że stosowanie duloksetyny nie wiąże się ze wzrostem ryzyka jakiegokolwiek toksyczności kardiologicznej, wynik porównania względem kohorty osób zdrowych sugeruje, że same zaburzenia depresyjne zwiększają ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Obserwacje z badania Xue i wsp. 2011 [28] wskazały, że stosowanie duloksetyny nie wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnej hepatotoksyczności, w tym ostrej niewydolności wątroby lub zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem, niemniej w trakcie terapii raportowano zwiększoną częstość mniej poważnych działań niepożądanych, takich jak np. zapalenie wątroby lub wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W porównaniu z wenlafaksyną, duloksetyna wiązała się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych; z kolei porównanie duloksetyny względem SSRI lub braku leczenia farmakologicznego wskazało na brak istotnych statystycznie różnic.

W jednoośrodkowym badaniu obserwacyjnym Buoli i wsp. 2015 [33], przeprowadzonym w grupie 150 pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, którzy poddani byli długotrwałemu leczeniu podtrzymującemu za pomocą leków przeciwdepresyjnych różnych klas, w tym duloksetyny (N=10), oceniano skuteczność terapii w kontekście ryzyka przerwania leczenia oraz wystąpienia nawrotu choroby. Przeprowadzona analiza wykazała, że największą skuteczność w leczeniu podtrzymującym wykazuje duloksetyna, której stosowanie wiązało się także z najniższą częstością przerywania terapii. W odniesieniu do tolerancji stosowanych terapii, nie obserwowano istotnych różnic między różnymi, analizowanymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Podsumowując, wyniki uwzględnionych retrospektywnych badań kohortowych wskazują na przewagę duloksetyny względem wenlafaksyny, jak i leków z grupy SSRI (analizowanych łącznie) w odniesieniu do wyższych parametrów *adherence* i *persistence* określających stopień stosowania się chorych do zaleceń lekarskich/ reżimu terapii i które mają istotne znaczenie w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych. Ponadto, w 2 dużych badaniach obserwacyjnych wykazano, że stosowanie duloksetyny nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym, a także hepatotoksyczności o poważnym przebiegu.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA DULOKSETYNY

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania duloksetyny (Depratal®), przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań/zdarzeń niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych (opracowaniach wtórnych) oraz w opracowaniach niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej, w tym uwzględniających pacjentów stosujących analizowaną interwencję niezależnie od zarejestrowanego wskazania (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia bezpieczeństwa stosowania duloksetyny przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada* (HC),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*.

7.1. DANE Z CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO I RAPORTÓW O DZIAŁANIACH NIEPOŻĄDANYCH

Dodatkową analizę bezpieczeństwa duloksetyny przeprowadzono w oparciu o: dane z ChPL Depratal® [34], Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) dla produktów zawierających duloksetynę [35], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla duloksetyny [36], dokumentów opublikowanych na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [37]-[39], *Health Canada* [40]-[43] oraz *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* [44]-[45], jak również w oparciu o informacje podane na stronie URPLW MiPB [46] i *Trip Database* [47].

Charakterystyka Produktu Leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe 30 mg lub 60 mg) [34]

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Depratal® były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Jednak większość najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono objawy niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Objawy niepożądane pogrupowano według częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko

(<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 77. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania duloksetyny [34].

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie krtani		
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcja anafilaktyczna Zespół nadwrażliwości	
Zaburzenia endokrynologiczne				Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów chorych na cukrzycę)	Odwodnienie Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) ⁶	
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna noc Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu Nietypowe sny	Samobójcze myśli ^{5,7} Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Samobójcze zachowania ^{5,7} Stan pobudzenia maniakalnego Omamy Agresja i gniew ⁴	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Senność	Zawroty głowy Letarg Drżenie Parestezja	Drgawki kloniczne mięśni Akatyzyja ⁷ Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Dyskineza Zespół niespokojnych nóg Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy ⁶ Drgawki ¹ Niepokój psychoruchowy ⁶ Objawy pozapiramidowe ⁶	
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia widzenia	Jaskra	
Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy w uszach ¹	Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika Ból ucha		
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	Tachykardia Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków		
Zaburzenia naczyniowe		Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³ Nagłe zaczerwienienie twarzy	Omdlenia ² Nadciśnienie tętnicze ^{3,7} Niedociśnienie ortostatyczne ² Uczucie zimna w kończynach	Przełom nadciśnieniowy ^{3,6}	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Suchość w jamie ustnej	Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Nieprzyjemny oddech Mikroskopowe zapalenie jelita grubego ⁹	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zapalenie wątroby ³ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby ⁶ Żółtaczka ⁶	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Wrażliwość na światło Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona ⁶ Obrzęk naczyńioruchowy ⁶	Zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy Kurcze mięśni	Sztwywność mięśni Drżenie mięśni	Szczękoscisk	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Częstomocz	Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Oddawanie moczu w nocy Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia erekcji Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja	Krwotok w obrębie dróg rodnych Zaburzenia menstruacyjne Zaburzenia seksualne Ból jąder	Objawy menopauzy Mlekotok Hiperprolaktynemia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Upadki ⁸ Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej ⁷ Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze Zmęczenie Uczucie gorąca Zaburzenia chodu		
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbędnie często	Rzadko	Bardzo rzadko
			kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia potasu we krwi		

¹Drgawki i szumy w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia.

²Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia.

³Patrz opisane poniżej „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”

⁴Przypadki agresji i przejawów gniewu zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zakończeniu leczenia.

⁵Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz opisane poniżej „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

⁶Częstość występowania działań niepożądanych, których nie obserwowano podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo, oszacowana na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

⁷Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.

⁸Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

⁹Szacunkowa częstość na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów odstawienia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja lub wrażenie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia sennie), zmęczenie, senna, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędniaka.

Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów z grupy SSRI oraz SNRI, objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego, kiedy kontynuacja leczenia duloksetyną nie jest już konieczna.

W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano duloksetynę u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA1c był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA1c w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leczonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów.

Skorygowany odstęp QT u pacjentów leczonych duloksetyną nie różnił się od obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w pomiarach QT, PR, QRS i QTcB u pacjentów leczonych duloksetyną i pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież

Łącznie 509 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz 241 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi było leczonych duloksetyną w badaniach klinicznych. Ogólnie profil działań niepożądanych po zastosowaniu duloksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Łącznie u 467 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży początkowo losowo przyporządkowanych do grupy otrzymującej duloksetynę w badaniach klinicznych odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 0,1 kg po 10 tygodniach w porównaniu z obserwowanym zwiększeniem o średnio 0,9 kg u 353 pacjentów, którym podawano placebo. Następnie, po okresie przedłużenia badania trwającym od czterech do sześciu miesięcy u pacjentów zazwyczaj obserwowano tendencję do odzyskiwania ich przewidywanej percentylowej masy początkowej, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych dobranych pod względem wieku i płci rówieśników.

W trwających do 9 miesięcy badaniach, u dzieci i młodzieży leczonych duloksetyną obserwowano mniejszy o 1% całkowity średni wzrost na siatce centylowej (mniejszy o 2% u dzieci w wieku od 7 do 11 lat i większy o 0,3% u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Epizody manii i napady padaczkowe

Produkt leczniczy Depratal® należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.

Rozszerzenie źrenic (mydriaza)

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny. Dlatego należy zachować ostrożność zalecając produkt leczniczy Depratal® pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca

U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia metabolizmu. U

pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego. U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu.

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych leków serotoninergicznych, zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leków przeciwpsychotycznych lub innych antagonistów dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotoninergiczną.

Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jeśli jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków serotoninergicznych, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotoninergiczną i (lub) dopaminergiczną, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki.

Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Depratal® z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane.

Samobójstwo

Duże zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe uogólnione: Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, chęci samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy stanu pacjenta. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy dokładnie obserwować

pacjentów do czasu uzyskania znaczącej poprawy ich stanu. Ogólnie, doświadczenia kliniczne pokazują, że ryzyko popełnienia samobójstw przez pacjentów może się zwiększać we wczesnym okresie poprawy ich stanu. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt Depratal®, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadach i u pacjentów, u których występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Meta-analiza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia.

Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwowania i niezwłocznego zgłaszania do lekarza przypadków pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych, lub niecodziennych zmian w zachowaniu.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), zanotowano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili przypadków wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu leczniczego Depratal® nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) były częściej obserwowane u dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli, ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie kontrolować czy u pacjenta nie

występują objawy zachowań samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Krwotok

Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym duloksetynę. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.

Hiponatremia

Podczas stosowania produktu Depratal® zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki ze zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.

Przerwanie leczenia

Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia. Podczas badań klinicznych objawy niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych produktem Depratal® i u 23% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu, a także od tempa zmniejszania dawki.

Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę

produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań pacjenta.

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Depratal® w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku.

Akatyzja, niepokój psychoruchowy

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę

Duloksetyna jest stosowana pod innymi nazwami handlowymi w różnych wskazaniach (w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej, leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów leczniczych.

Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>10-krotnie przekraczające górną granicę normy), zapalenie wątroby i żółtaczkę. Większość z tych zdarzeń wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby występowało głównie na poziomie hepatocytów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania duloksetyny u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.

Cukier

Tabletki dojelitowe Depratal® zawierają cukier prasowalny, w tym sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) lub w okresie przynajmniej 14 dni po przerwaniu leczenia IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia produktu Depratal® przed rozpoczęciem stosowania IMAO.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Depratal® i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid. Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nioselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych produktem Depratal®.

Inhibitory CYP1A2: Ponieważ duloksetyna jest metabolizowana przez CYP1A2, jednoczesne stosowanie duloksetyny i silnych inhibitorów CYP1A2 może spowodować zwiększenie stężenia duloksetyny. Fluwoksamina (w dawce 100 mg raz na dobę), silny inhibitor CYP1A2, zmniejszała pozorny klirens osoczowy duloksetyny o około 77% i zwiększała pole pod krzywą AUC_{0-t} sześciokrotnie. Z tego powodu nie należy podawać produktu Depratal® w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina.

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN): Z wyjątkiem przypadków opisanych w niniejszym punkcie, nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Z tego powodu zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu Depratal® z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Substancje działające na receptory serotoninergiczne: W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Depratal® i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. klomipraminy i amitryptyliny, IMAO, takich jak moklobemid lub linezolid, produktów leczniczych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu.

Wpływ duloksetyny na inne produkty lecznicze:

Leki metabolizowane przez CYP1A2: Jednoczesne stosowanie duloksetyny (60 mg dwa razy na dobę) nie wpływało istotnie na farmakokinetykę teofiliny, substratu enzymu CYP1A2.

Leki metabolizowane przez CYP2D6: Duloksetyna jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6. Po podaniu duloksetyny w dawce 60 mg dwa razy na dobę i pojedynczej dawki dezypraminy, substratu CYP2D6, pole pod krzywą AUC dezypraminy zwiększyło się trzykrotnie. Jednoczesne podawanie duloksetyny (40 mg dwa razy na dobę) zwiększa pole pod krzywą AUC tolterodyny (podawanej w dawce 2 mg dwa razy na dobę) w stanie równowagi o 71%, lecz nie wpływa na farmakokinetykę jej aktywnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu Depratal® z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), w szczególności gdy mają wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol).

Doustne środki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe: Wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie pobudza katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo*.

Przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne produkty lecznicze: Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. *International Normalized Ratio*) w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjentów duloksetyny i warfaryny. Natomiast skojarzone stosowanie duloksetyny i warfaryny w ustalonych warunkach, u zdrowych ochotników, podczas klinicznego badania farmakologicznego nie powodowało klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej, oraz w farmakokinetyce R- lub S-warfaryny.

Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę

Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H2: Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i magnez lub duloksetyny z famotydyną nie wpływało w sposób istotny na szybkość ani na stopień wchłaniania duloksetyny po doustnym podaniu dawki 40 mg.

Substancje zwiększające aktywność CYP1A2: Analizy farmakokinetyczne wykazały, że u osób palących stężenie duloksetyny w osoczu jest prawie o 50% mniejsze niż u osób niepalących.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

W badaniach na zwierzętach stosowanie duloksetyny nie miało wpływu na płodność samców, natomiast u samic skutki były widoczne tylko w przypadku stosowania dawek, które powodowały toksyczność u matek.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania duloksetyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku, gdy poziom narażenia układowego (pole pod krzywą AUC) duloksetyny był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna.

Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. *persistent pulmonary hypertension in the newborn*, PPHN). Chociaż brak badań oceniających związek PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę związany z tym mechanizm działania (zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotonergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Objawy odstawienia duloksetyny mogą obejmować hipotonię, drżenie, drżączkę, trudności w karmieniu, zaburzenia oddechowe i drgawki. Większość przypadków obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu.

Produkt leczniczy Depratal® można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają zagrożenie dla płodu. Kobiетom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia zajmą w ciążę bądź zamierzają zajść w ciążę.

Karmienie piersią

W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które podczas laktacji nie karmiły dzieci piersią, stwierdzono że duloksetyna bardzo słabo przenika do mleka kobiecego. Szacowana dawka dobowa w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki. Nie zaleca się stosowania produktu Depratal® w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania produktu Depratal® może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby w razie wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.

Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przedawkowania samej duloksetyny lub duloksetyny przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, gdy dawka duloksetyny wynosiła 5400 mg. Wystąpiło kilka przypadków śmiertelnych, głównie po przedawkowaniu kilku produktów leczniczych, lecz także po przyjęciu samej duloksetyny w dawce około 1000 mg. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania (samej duloksetyny lub przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi) to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy, drgawki, wymioty i tachykardia.

Nie jest znane swoiste antidotum na duloksetynę, lecz jeśli wystąpi zespół serotoninowy należy rozważyć zastosowanie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu lub u pacjentów, u których wystąpiły objawy. Podanie węgla aktywnego może być pomocne w celu zmniejszenia wchłaniania. Objętość dystrybucji duloksetyny jest duża, dlatego jest mało prawdopodobne, że wymuszona diureza, hemoperfuzja i transfuzja wymienna będą korzystne.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Depratal® z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO).

Choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby.

Nie należy stosować produktu Depratal® w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia produktem Depratal® u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

EPAR Cymbalta®, Duloxetine Mylan® [35]

Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem duloksetyny (obserwowane u więcej niż 1 pacjenta na 10) to: nudności, ból głowy, suchość w ustach, senność i zawroty głowy. Większość z działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, występowały one na początku leczenia i zmniejszały swoje nasilenie podczas dalszego leczenia. Duloksetyny nie należy podawać osobom, u których może występować nadwrażliwość na lek lub którykolwiek składnik preparatu. Duloksetyny nie należy stosować w połączeniu z inhibitorami monoaminoooksydazy (inna grupa leków przeciwdepresyjnych), fluwoksaminą, a także ciprofloksacyną lub enoksacyną (rodzaje antybiotyków). Duloksetyny nie należy także stosować u pacjentów z niektórymi typami chorób wątroby, jak również u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem, ze względu na ryzyko przełomu nadciśnieniowego (nagły, niebezpieczny wzrost ciśnienia tętniczego). Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, u pacjentów przyjmujących duloksetynę, obserwowano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych, szczególnie w okresie kilku pierwszych tygodni leczenia depresji. Pacjenci przyjmujący duloksetynę, u których w jakimkolwiek momencie wystąpią niepokojące myśli lub przeżycia, powinni niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi [35].

Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (ang. *risk management plan*; RMP) dla duloksetyny (produkt leczniczy Duloxetine Mylan®) [36]

Do najważniejszego ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny, EMA zakwalifikowała: zaburzenia funkcjonowania wątroby, myśli lub próby samobójcze, hiperglikemię, zespół Stevensa-Johnsona oraz krwawienia z przewodu pokarmowego (żołądka i jelit). Inne potencjalne zagrożenia, jakie towarzyszą stosowaniu duloksetyny obejmują: zaburzenia funkcji nerek oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe (szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych). Jak dotąd, brak jest wystarczających danych pozwalających na ocenę bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w czasie ciąży (brak wyników prospektywnych badań) oraz stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku.

FDA, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb i URPLW MiPB, Food and Drug Administration (FDA)

W ulotce dla pacjenta opracowanej przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), do najczęstszych ($\geq 5\%$ i występujących co najmniej dwukrotnie częściej niż w grupie placebo), zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas stosowania duloksetyny zaliczono: nudności, suchość w ustach, senność, zaparcia, spadek apetytu i nadmierną potliwość. Inne ważne działania niepożądane występujące podczas leczenia duloksetyną obejmują: zaburzenia funkcji wątroby, niedociśnienie ortostatyczne, upadki i omdlenia, zespół serotoninowy (szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków wpływających na przekaźnictwo serotoninergetyczne), nietypowe krwawienia,

poważne reakcje skórne (w tym rumień wielopostaciowy i zespół Stevensa-Johnsona), skutki odstawienia leku (w postaci zawrotów lub głowy, nudności, biegunki, parestezji, drażliwości, wymiotów, bezsenności, lęku, nadmiernego pocenia się i zmęczenia), epizody manii/ hipomanii lub napadów padaczkowych u pacjentów z historią tych zdarzeń w wywiadzie, jaskrę zamykającego się kąta przesączania, wzrost ciśnienia krwi, hiponatremię, hiperglikemię (szczególnie u pacjentów z cukrzycą), zatrzymanie moczu [37].

Na stronie FDA, zidentyfikowano również informacje dotyczące potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych (w tym duloksetyny, fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wenlafaksyny), uzyskane na podstawie raportów ang. *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*, pochodzących z okresu lipiec-wrzesień 2017 roku. Zgłoszone działania niepożądane są obecnie oceniane przez FDA, pod kątem konieczności podjęcia działań regulacyjnych [38].

Na stronie FDA odnaleziono również raporty z 2007 roku, dotyczące oceny bezpieczeństwa duloksetyny po wprowadzeniu leku do obrotu. Odszukano raport ang. *Division of Medication Errors and Technical Support (DMETS)*, w którym opisano przypadki otwarcia przez pacjentów kapsułek dojelitowych produktu leczniczego Cymbalta[®], w celu przyjęcia mniejszej dawki leku. Skutkowały one pieczeniem przełyku oraz innymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, a także podniesieniem ciśnienia krwi i wystąpieniem zespołu serotoninowego u niektórych chorych. Zidentyfikowano również przypadki pomylenia produktu leczniczego Cymbalta[®] z innym lekiem dostępnym w podobnym opakowaniu. W celu uniknięcia powyższych zdarzeń, zalecono poinformowanie pracowników służby zdrowia o przypadkach takich pomyłek oraz uwzględnienie w ChPL i ulotce dla pacjenta dodatkowego ostrzeżenia o skutkach potencjalnego otwarcia kapsułki produktu leczniczego Cymbalta[®] przed połknięciem [39]. Drugi z raportów dotyczył ryzyka wystąpienia krwawień podczas stosowania duloksetyny. Przeprowadzony przegląd literatury wskazuje na zwiększone ryzyko krwawień w wyniku stosowania duloksetyny i wenlafaksyny. W związku z powyższym, zalecono uwzględnienie w ChPL i ulotce dla pacjenta ostrzeżenia o możliwym wystąpieniu krwawień podczas leczenia duloksetyną oraz wenlafaksyną, jak również informacji o możliwości wystąpienia trombocytopenii i zaburzeń płytek krwi podczas terapii duloksetyną. Zalecono również uwzględnienie informacji dotyczącej interakcji z warfaryną i lekami wpływającymi na hemostazę (leki przeciwzakrzepowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) [39]. W tym miejscu należy podkreślić, że obecna ChPL Depratal[®] i Cymbalta[®], uwzględniają powyższe informacje [34], [37].

Health Canada (HC)

Na stronie *Health Canada*, zidentyfikowano raport bezpieczeństwa z 2014 roku, dotyczący możliwego związku pomiędzy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych (m. in. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny, wenlafaksyny i duloksetyny), a występowaniem jaskry zamykającego się kąta przesączania

(wynikającej z wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego) [40]. Raport pochodzący z 2016 roku, potwierdził związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączenia, nie wykazano jednak różnic pomiędzy poszczególnymi antydepresantami w odniesieniu do analizowanego działania niepożądanego. W związku z powyższym, *Health Canada* rekomenduje uwzględnienie ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączenia podczas leczenia, w ChPL wszystkich leków przeciwdepresyjnych [41]. W tym miejscu należy podkreślić, że obecna ChPL Depratal® i Cymbalta®, uwzględniają powyższe informacje [34], [37].

Na stronie *Health Canada* odszukano również wyniki badania przeprowadzonego przez ang. *Canadian Network for Observational Drug Effect Studies* (CNODES), dotyczącego oceny ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów poddanych terapii SNRI, w porównaniu do leczenia SSRI [42]. Uaktualniona wersja tego badania, obejmująca 641 184 pacjentów rozpoczynających terapię SNRI (duloksetyną, wenlafaksyną, deswenlafaksyną) oraz 3 222 313 chorych rozpoczynających terapię SSRI (citalopramem, escitalopramem, fluoksetyną, fluwoksaminą, paroksetyną lub sertralina), została opublikowana w artykule z 2015 roku. W analizie uwzględniono pacjentów zarejestrowanych w bazie CNODES w Kanadzie oraz w bazach w Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii. Wyniki badania nie wykazały zwiększonego ryzyka hospitalizacji pacjentów z powodu ostrego uszkodzenia nerek podczas terapii SNRI względem SSRI (RR=0,97; [95%CI: 0,94; 1,01]). Pośród analizowanych leków z grupy SNRI, wenlafaksyna i deswenlafaksyna nie zwiększały ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek (RR dla obydwu leków zbiorczo wyniosło 0,96; [95% CI: 0,92; 1,00]), raportowano natomiast 16% wzrost ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w wyniku stosowania duloksetyny. Obserwowane dla duloksetyny wyniki nie były jednak istotne statystycznie, a wykazany wzrost ryzyka był prawdopodobnie związany z faktem, że duloksetyna jest najczęściej wybieranym lekiem z grupy SNRI u pacjentów z współistniejącą cukrzycą, u których istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji nerek [43].

Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Zidentyfikowano raport dotyczący 3 przypadków doznań podobnych do wstrząsów elektrycznych (ang. *electric shock-like sensations*), które z medycznego punktu widzenia mogą być kwalifikowane jako parestezje w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i które wystąpiły po zaprzestaniu leczenia duloksetyną oraz 3 przypadki, w których powyższe zdarzenia niepożądane obserwowano w momencie rozpoczęcia terapii duloksetyną. Ogółem raportowano 5 przypadków wystąpienia doznań podobnych do wstrząsów elektrycznych, podczas lub po przerwaniu terapii duloksetyną (u jednego chorego zdarzenia te wystąpiły zarówno w trakcie terapii jak i w sytuacji pominięcia dawki leku). Powyższe dane wskazują na zidentyfikowanie potencjalnego, nowego ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny [44]. W poniższej tabeli zestawiono raporty dotyczące działań niepożądanych

występujących podczas terapii duloksetyną (bez względu na wskazanie), zgłoszone do ang. *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* i *VigiBase*. *VigiBase* jest ogólnosiwiatową bazą WHO, zbierającą raporty dotyczące potencjalnych działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu ponad 100 000 różnych produktów medycznych w ponad 120 krajach [45].

Tabela 78. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia duloksetyną, zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* i WHO [45].

Klasyfikacja układów i narządów		Raporty zgłoszone do:	
		<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*</i>	WHO
Ogólna liczba zgłoszonych raportów		382	58 619
Raporty dotyczące ciężkich działań niepożądanych		141	brak danych
Raporty dotyczące:	krwi i układu limfatycznego	2	525
	serca	19	2 792
	wad wrodzonych i zaburzeń genetycznych	brak danych	167
	ucha i błędnika	8	4 294
	układu hormonalnego	8	531
	oka	26	3 425
	żołądka i jelit	120	16 691
	zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania	119	23 656
	wątroby i dróg żółciowych	5	1 236
	układu immunologicznego	2	1 469
	infekcji i zarażeń pasożytniczych	2	1 966
	zranień i zatruc	12	10 333
	zaburzeń w badaniach diagnostycznych	43	8 159
	metabolizmu i odżywiania	42	3 710
	układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	28	5 774
	nowotworów	2	516
	układu nerwowego	178	23 526
	ciąży i okresu okołoporodowego	2	323
	problemów z produktem leczniczym	brak danych	915
	zaburzeń psychiatrycznych	183	22 502
	nerek i dróg moczowych	27	2 436
	układy rozrodczego i piersi	24	1 375
	układu oddechowego i klatki piersiowej	15	3 043
skóry i tkanki podskórnej	57	8 145	
zaburzeń funkcjonowania społecznego	1	1 168	
procedur chirurgicznych i medycznych	5	1 201	
zaburzeń naczyniowych	28	2 973	

*do 11 lipca 2017 roku.

URPLWMIPB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zidentyfikowano najnowsze zalecenia dla podmiotów odpowiedzialnych. Na podstawie decyzji PBAC, która ogłoszona została 1 października 2018 roku, konieczne jest wprowadzenie nowej treści informacji o produkcie leczniczym zawierającym duloksetynę, dotyczącej ryzyka wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc:

- ChPL – rozdz. 4.8. Działania niepożądane
 - Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
 - Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
 - Częstość występowania „rzadko”: śródmiąższowa choroba płuc* (*Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo) oraz
 - Częstość występowania „rzadko”: eozyfilowe zapalenie płuc** (**Szacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu; nie obserwowane podczas badań klinicznych z kontrolą placebo).
- ulotka dla pacjenta - rozdz. 4. Możliwe działania niepożądane
 - Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów)
 - Kaszel, świsty oddechowe i duszność, z mogącą wystąpić jednocześnie gorączką

Termin złożenia zmiany upływa 1 grudnia 2018 roku [46].

Zidentyfikowano również informację zamieszczoną na stronie *Trip Database*, pochodzącą z roku 2013 i dotyczącą wyboru leków przeciwdepresyjnych u kobiet w ciąży i karmiących. Leki z grupy SSRI takie jak paroksetyna i sertralina mogą być bezpiecznie stosowane u kobiet karmiących. Zarówno duloksetyna jak i wenlafaksyna nie są zalecane w I linii leczenia depresji u kobiet karmiących [47].

7.2. DANE Z PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH I METAANALIZ

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono przeglądy systematyczne i metaanalizy dotyczące konkretnych aspektów związanych z terapią duloksetyną, przeprowadzonych również w szerokiej populacji pacjentów stosujących ten lek, niezależnie od wskazania (nie ograniczono się jedynie do dużych zaburzeń depresyjnych) oraz roku publikacji (włączano opracowania opublikowane również przed 2008 rokiem). Finalnie w niniejszym rozdziale uwzględniono 13 przeglądów systematycznych i 1 metaanalizę.

Tabela 79. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych/meta-analiz dotyczących aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania duloksetyny.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Metaanaliza			
Cappetta i wsp. 2018 [48] Ocena w skali AMSTAR: 7 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena ryzyka wystąpienia uczucia suchości w ustach podczas terapii lekami przeciwdepresyjnymi II generacji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> chorzy z depresją/ zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed</i>, do czerwca 2016 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> podwójnie zamaskowane badania RCT (opisane w formie pełnotekstowej), dotyczące zastosowania leków przeciwdepresyjnych II generacji w porównaniu do placebo, w leczeniu pacjentów z depresją/ zaburzeniami lękowymi lub zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi. Wykluczano badania, typu przerwania leczenia (ang. <i>discontinuation studies</i>), analizy wtórne, badania bez grupy kontrolnej placebo, badania przeprowadzone w schemacie skrzyżowanym oraz w których stosowano dodatkowe leczenie lub terapię behawioralną.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne II generacji, w tym m. in. duloksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina.</p>	<p>Do metaanalizy zakwalifikowano ostatecznie 99 badań, w których 20 868 dorosłych pacjentów było poddanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Uwzględniając wyniki dla interwencji wnioskowanej i komparatorów, wśród leków z grupy SSRI, paroksetyna i fluoksetyna istotnie statystycznie względem placebo zwiększały ryzyko wystąpienia suchości w ustach, odpowiednio: RR=1,98 [95%CI: 1,42; 2,78] i RR=1,64 [95%CI: 1,20; 2,23]. Wynik raportowany dla sertraliny był nieistotny statystycznie: RR=1,48 [95%CI: 0,94; 2,32]. W grupie SNRI, zarówno duloksetyna jak i wenlafaksyna znacząco statystycznie względem placebo zwiększały ryzyko wystąpienia suchości w ustach, odpowiednio: RR=1,98 [95%CI: 1,54; 2,53] i RR=2,67 [95%CI: 2,21; 3,24].</p> <p>Suchość w ustach jest jednym z częściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas terapii przeciwdepresyjnej, mogących przyczynić się do zwiększenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia. Wyniki metaanalizy wskazują na większe ryzyko wystąpienia tego zdarzenia/ działania niepożądanego podczas terapii lekami z grupy SNRI niż SSRI, a najwyższe ryzyko spośród wszystkich analizowanych preparatów raportowano w przypadku stosowania wenlafaksyny.</p>
Przeglądy systematyczne			
Fava i wsp. 2018 [49] Ocena w skali AMSTAR: 6 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena występowania objawów odstawienia, po zaprzestaniu stosowania SNRI.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> chorzy z zaburzeniami nastroju lub zaburzeniami lękowymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed (Medline)</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Web of Science</i>, do czerwca 2017 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> pełnotekstowe publikacje opisujące przypadki wystąpienia objawów odstawienia po redukcji dawki lub</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 61 publikacji (w tym 28 badań RCT), w których raportowano przypadki wystąpienia objawów odstawienia, w wyniku przerwania terapii SNRI.</p> <p>Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że efekty odstawienia mogą wystąpić po zakończeniu terapii każdym z leków z grupy SNRI. Zarówno wyniki badań RCT jak i badań otwartych, wskazują że najwyższe prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych objawów raportowano po zakończeniu leczenia wenlafaksyną (23-78%), dla duloksetyny prawdopodobieństwo to mieściło się w granicach od 6% do</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>zakończeniu stosowania SNRI, opublikowane w języku angielskim. Wykluczano badania, w których lek z grupy SNRI stosowano w kombinacji z innymi lekami.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki z grupy SNRI, w tym m. in. duloksetyna i wenlafaksyna.</p>	<p>55%.</p> <p>Wyniki badań RCT wskazują natomiast na istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia objawów odstawienia po zakończeniu leczenia wenlafaksyną względem placebo. Leczenie duloksetyną nie prowadziło do znaczącego zwiększenia ryzyka wystąpienia objawów odstawienia po zakończeniu terapii, w porównaniu do placebo, w większości zidentyfikowanych badań RCT.</p> <p>Z uwagi na występowanie objawów odstawienia po zaprzestaniu terapii lekami z grupy SNRI, autorzy opracowania sugerują nie stosowanie ich w leczeniu I linii zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych. Spośród analizowanej grupy leków, największe ryzyko wystąpienia powyższych objawów związane jest ze stosowaniem wenlafaksyny.</p>
<p>Steinert i wsp. 2018 [50] Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena ryzyka występowania napadów padaczkowych podczas leczenia przeciwdepresyjnego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> chorzy z depresją oraz chorzy z innymi zaburzeniami/ chorobami.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> (Medline), do listopada 2015 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> pełnotekstowe publikacje opisujące przypadki napadów padaczkowych związanych ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, uzupełnione o wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych. Wykluczano opisy przypadków, w których stosowano terapię skojarzoną, opisy przypadków zatruc, w sytuacji gdy dostępne były badania przeprowadzone na większych grupach chorych, badania dotyczące stosowania elektrowstrząsów, opisy przypadków, w których napady padaczkowe były wtórnym wynikiem innego zaburzenia (np. zespołu serotoninowego) oraz badania, w których wyniki raportowano dla klas substancji a nie pojedynczych leków.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki</p>	<p>Do przeglądu zakwalifikowano ostatecznie 164 publikacje, jednak metaanaliza wyników nie była możliwa, ze względu na dużą heterogeniczność zidentyfikowanych badań. Wyniki przeglądu wskazują na niewielkie ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych w wyniku leczenia duloksetyną i fluoksetyną, podczas gdy stosowanie wenlafaksyny, sertraliny i paroksetyny wiąże się z niskim do umiarkowanego (>0,1% w przypadku stosowania zalecanych dawek) prawdopodobieństwem wystąpienia objawów padaczkowych. Wyniki opracowania wskazują, że leczenie przeciwdepresyjne (w tym duloksetyną) jest bezpieczne w zakresie ryzyka wystąpienia napadów padaczkowych i może być zalecane również w populacji pacjentów z współistniejącą padaczką.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		przeciwdepresyjne, w tym m. in. duloksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina.	
Lassen i wsp. 2016 [51] Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena wpływu ekspozycji na wenlafaksynę i duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży, na ryzyko wystąpienia poważnych wad wrodzonych u płodu.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> kobiety w ciąży.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed (Medline)</i> oraz <i>EMBASE (Excerpta Medica, Elsevier; Ovid)</i>, do końca kwietnia 2015 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> pełnotekstowe publikacje dotyczące zastosowania duloksetyny i wenlafaksyny w pierwszym trymestrze ciąży, opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna i wenlafaksyna.</p>	<p>W wyniku przeglądu zidentyfikowano 14 publikacji dotyczących stosowania duloksetyny i wenlafaksyny w pierwszym trymestrze ciąży (8 badań kohortowych oraz 6 raportów przypadków/ serii przypadków). W żadnym z opisów przypadków nie raportowano wystąpienia poważnych zaburzeń rozwojowych/ wad wrodzonych, u dzieci matek przyjmujących duloksetynę lub wenlafaksynę.</p> <p>Oszacowane na podstawie badań kohortowych ryzyko wystąpienia nieprawidłowości rozwojowych u dzieci matek przyjmujących duloksetynę i wenlafaksynę wyniosło odpowiednio: 3,36% (RR=1,12 [95% CI: 0,92; 1,35]) oraz 2,40% (RR=0,80 [95% CI: 0,46; 1,29]). Powyższe wyniki sugerują brak zwiększenia ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych u dzieci matek przyjmujących duloksetynę lub wenlafaksynę w pierwszym trymestrze ciąży.</p>
Nezafati i wsp. 2015 [52] Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena ryzyka występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych podczas leczenia przeciwdepresyjnego.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z chorobami serca stosujący leki przeciwdepresyjne.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, Index Copernicus, CINAHL</i>, do grudnia 2014 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> pełnotekstowe publikacje dotyczące stosowania leków przeciwdepresyjnych wśród pacjentów z chorobami serca, uzupełnione o wyniki badań prowadzonych na modelach zwierzęcych oraz wyniki zidentyfikowanych metaanaliz. Uwzględniano tylko badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p>Wykluczano abstrakty, publikacje nieanglojęzyczne oraz przeglądy systematyczne bez metaanalizy.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne, w tym m. in. duloksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna,</p>	<p>Do przeglądu zakwalifikowano ostatecznie 40 publikacji, w tym 15 badań RCT. Wyniki zidentyfikowanych badań pozwalają na podział leków przeciwdepresyjnych na 3 grupy w zależności od ich wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Pierwszą grupę stanowią leki z grupy SSRI (m. in. fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina), które uznane zostały za najbezpieczniejsze, a nawet wpływające protekcyjnie na funkcje komór oraz układ przewodzący serca. Drugą grupę stanowią SNRI (m. in. duloksetyna, wenlafaksyna), wobec których nie wykazano negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Trzecia grupa leków (do której należą: TCA, SARI i NaSSA) wykazuje niekorzystny wpływ na funkcję serca, stabilność hemodynamiczną i tętno.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna jest lekiem przeciwdepresyjnym bezpiecznym w zakresie ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Orsolini i wsp. 2015 [53] Ocena w skali AMSTAR: 6 punktów	<u>Cel przeglądu:</u> ocena bezpieczeństwa terapii inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny w populacji kobiet karmiących. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> kobiety karmiące.	paroksetyna oraz sertralina. <u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed (Medline)</i> , do lutego 2014 r. <u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> publikacje dotyczące zastosowania SSRI lub SNRI u kobiet karmiących, raportujące wyniki oceny wpływu stosowanych leków na rozwój karmionych mlekiem matki niemowląt w okresie do 6 miesięcy od urodzenia i później. <u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (m. in. fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) lub SNRI (m. in. duloksetyna, wenlafaksyna).	W przeglądzie systematycznym uwzględniono 104 badania, w tym 3 badania w których łącznie oceniano 8 niemowląt eksponowanych na duloksetynę. We wszystkich 3 badaniach duloksetyna była wykrywana w mleku matki w stężeniu 4-120 mg/ml, natomiast tylko w jednym badaniu została wykryta również w osoczu niemowlęcia. W 6 z 8 przypadków raportowano zawroty głowy, nudności i zmęczenie u niemowląt karmionych mlekiem matki przez 12 tygodni. Średnia dawka leku u matek karmiących wynosiła 40-60 mg/dobę. Wyniki przeglądu wskazują, że najbezpieczniejszymi lekami przeciwdepresyjnymi wobec kobiet karmiących są: paroksetyna i sertralina; stąd powinny być one stosowane jako leczenie I linii w tej grupie kobiet z depresją. Dane dotyczące stosowania duloksetyny podczas karmienia piersią są ograniczone i nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków.
Bitter i wsp. 2011 [54] Ocena w skali AMSTAR: 3 punkty	<u>Cel przeglądu:</u> ocena profilu bezpieczeństwa terapii duloksetyną. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z depresją.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed (Medline)</i> , do grudnia 2010. <u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> publikacje dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji stosowania duloksetyny, ChPL dla produktów leczniczych zawierających duloksetynę. <u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna.	Działania niepożądane raportowane podczas stosowania duloksetyny charakteryzowały się łagodnym do umiarkowanego nasileniem. Najczęściej występowały: zaburzenia funkcji seksualnych, nudności, ból głowy, suchość w ustach, senność i zawroty głowy. Podczas terapii obserwowano również wzrost aktywności enzymów wątrobowych, podniesienie tętna i tachykardię. Nie wykazano zwiększonego ryzyka popełnienia samobójstwa lub prób/ myśli samobójczych podczas leczenia duloksetyną w porównaniu z placebo. Nie raportowano także wpływu duloksetyny na metabolizm glukozy, a zmiany masy ciała podczas leczenia były nieznaczne. W celu uniknięcia objawów odstawienia zalecane jest zmniejszanie dawki leku przez 2 tygodnie przed zakończeniem terapii. Podsumowując, profil bezpieczeństwa stosowania duloksetyny jest korzystny, a lek może być bezpiecznie stosowany w populacji ogólnej jak również u pacjentów w podeszłym wieku i z chorobami współtowarzyszącymi.
Madhusoodanan i wsp. 2010 [55] Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty	<u>Cel przeglądu:</u> ocena ryzyka występowania objawów pozapiramidowych podczas leczenia przeciwdepresyjnego.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed, Ovid, MEDLINE, PsychINFO i Cochrane Library</i> oraz raporty dotyczące działań niepożądane zgłoszone do bazy AERS (ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>) podlegającej FDA, w latach 2005-2008.	W wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych zidentyfikowano po jednym przypadku występowania objawów pozapiramidowych podczas leczenia duloksetyną, nefazodonem i bupropionem, 3 przypadki podczas leczenia escitalopramem i 4 podczas leczenia citalopramem. Wśród 89 przypadków występowania objawów pozapiramidowych zgłoszonych do bazy FDA, 66%

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci stosujący leki przeciwdepresyjne.</p>	<p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> podano kryteria włączenia jedynie dla raportów zgłaszanych do FDA AERS: przypadki objawów pozapiramidowych podczas leczenia przeciwdepresyjnego, zgłaszane przez lekarzy w okresie lipiec 2005-marzec 2008. Wykluczano przypadki, w których pacjenci stosowali równocześnie leki psychotropowe.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne: duloksetyna, escitalopram, nefazodon, bupropion i citalopram.</p>	<p>wystąpiło podczas leczenia duloksetyną, 10% podczas terapii sertralina, 7% podczas leczenia escitalopramem, a 6% podczas terapii bupropionem. Autorzy opracowania podkreślają, że wysoki odsetek pacjentów leczonych duloksetyną wśród przypadków zgłoszonych objawów pozapiramidowych podczas leczenia przeciwdepresyjnego może być wynikiem różnych czynników zakłócających i nie oznacza, że duloksetyna charakteryzuje się gorszym od pozostałych leków profilem bezpieczeństwa w zakresie analizowanego punktu końcowego.</p> <p>Podsumowując, wyniki analizy wskazują, że objawy pozapiramidowe występują podczas terapii lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas, nie są związane z dawką leku i mogą wystąpić zarówno podczas krótkiego jak i długiego okresu stosowania.</p>
<p>Tuccori i wsp. 2009 [56] Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych wpływających na przebieg ciąży serotonergiczne, w czasie ciąży.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> kobiety w ciąży.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE i PsychINFO, do kwietnia 2009 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> badania obserwacyjne i metaanalizy oceniające bezpieczeństwo matek i niemowląt po ekspozycji na leki przeciwdepresyjne w ciąży. Włączano także opisy przypadków dotyczące ekspozycji płodu na konkretny lek przeciwdepresyjny. Wykluczano badania zaprezentowane jedynie w postaci abstraktów.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (m. in. fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) lub SNRI (m. in. duloksetyna, wenlafaksyna).</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań, które dotyczyłyby ryzyka wystąpienia wad rozwojowych u dzieci, poddanych ekspozycji na duloksetynę w czasie ciąży. Odszukano 18 raportów przypadków, w których przedstawiono opisy 25 przypadków nieprawidłowości w zachowaniu niemowląt po urodzeniu: w 11 przypadkach matki stosowały paroksetynę, w 7 fluoksetynę, w 2 sertralina, w 2 citalopram oraz po 1 przypadku stosowania wenlafaksyny, mirtazapiny i duloksetyny. W bazie WHO zbierającej informacje o zdarzeniach niepożądanych, zidentyfikowano 93 przypadki drgawek lub zaburzeń zachowania u niemowląt, których matki przyjmowały leki z grupy SSRI podczas ciąży. W prawie 2/3 przypadków stosowanym lekiem była paroksetyna, w pozostałych przypadkach fluoksetyna, sertralina i citalopram.</p> <p>Podsumowując, wpływ leków przeciwdepresyjnych na płód jest słabo poznany, stąd powinny być one stosowane z dużą ostrożnością w czasie ciąży.</p>
<p>Schweitzer i wsp. 2009 [57] Ocena w skali</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena ryzyka występowania zaburzeń seksualnych podczas leczenia</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, PsychINFO i EMBASE.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u></p>	<p>Zaburzenia seksualne podczas terapii przeciwdepresyjnej stanowią ważny problem i często są przyczyną niestosowania przez pacjentów zalecanego schematu dawkowania. Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że stosowanie</p>

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
AMSTAR: 5 punktów	przeciwdepresyjnego. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	podwójnie zamaskowane, randomizowane badania kliniczne, w których bezpośrednio porównywano ze sobą leki przeciwdepresyjne. <u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne, w tym z grupy SSRI (m. in. fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) lub SNRI (m. in. duloksetyna, wenlafaksyna).	duloksetyna wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzeń seksualnych, w porównaniu do leków z grupy SSRI. Powyższe różnice obserwowano w początkowej fazie leczenia, ale nie podczas długotrwałego leczenia. Ryzyko względne wystąpienia zaburzeń seksualnych względem placebo wynosiło: RR=1,6 dla duloksetyny i RR=2,1 dla paroksetyny. Autorzy opracowania podkreślają ograniczoną liczbę wiarygodnych danych dotyczących porównania bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków przeciwdepresyjnych, w zakresie wpływu na funkcje seksualne.
Taylor i wsp. 2008 [58] Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów	<u>Cel przeglądu:</u> ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na układ sercowo-naczyniowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z depresją.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed (MEDLINE), EMBASE</i> do 2008 roku. <u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> badania dotyczące wpływu leczenia przeciwdepresyjnego na układ sercowo-naczyniowy, preferowano opublikowane metaanalizy. <u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne, w tym m. in. duloksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina.	Leki przeciwdepresyjne z poszczególnych klas w różny sposób wpływają na układ sercowo-naczyniowy. Trójpierścieniowe antydepresanty charakteryzuje wysoka kardiotoxyczność w przypadku przedawkowania, mogą one dodatkowo prowadzić do rozwoju choroby sercowo-naczyniowej lub pogarszać jej przebieg. Stosowanie duloksetyny, wenlafaksyny i reboksetyny może prowadzić do niewielkiego wzrostu ciśnienia krwi, stąd leki te nie są zlecane wobec chorych z nadciśnieniem. Pozostałe leki przeciwdepresyjne wydają się mieć neutralny lub nawet korzystny wpływ na schorzenia sercowo-naczyniowe. Wobec chorych po przebyłym zawałe serca bezpieczną opcją terapeutyczną jest: sertralina, fluoksetyna, citalopram, bupropion i mirtazapina, natomiast wobec pacjentów z chorobą wieńcową serca paraoksetyna i citalopram.
Wernicke i wsp. 2007 [59] Ocena w skali AMSTAR: 3 punkty	<u>Cel przeglądu:</u> ocena bezpieczeństwa duloksetyny w aspekcie wpływu na układ sercowo-naczyniowy. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci leczeni duloksetyną.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>PubMed</i> do grudnia 2005 roku. <u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> randomizowane, kontrolowane placebo badania kliniczne w których oceniano efektywność duloksetyny. <u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna.	Spośród 42 zidentyfikowanych badań RCT, 15 dotyczyło stosowania duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych. Wyniki przeglądu wskazują, że duloksetyna stosowana w różnych wskazaniach i w szerokim zakresie dawek jest bezpieczną opcją terapeutyczną w zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych sercowo-naczyniowych podczas leczenia duloksetyną jest znikome, chociaż autorzy badania podkreślają, że czas stosowania leku w większości badań był stosunkowo krótki (do 56 dni terapii). W badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z epizodami dużej depresji, leczony duloksetyną przez okres do 1. roku, początkowe zmiany ciśnienia krwi ulegały stabilizacji w trakcie dłuższej terapii. Podsumowując, duloksetyna jest lekiem bezpiecznym w zakresie wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Referencja	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>McIntyre i wsp. 2006 [60] Ocena w skali AMSTAR: 3 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena wpływu stosowania leków przeciwdepresyjnych na homeostazę lipidową.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci m. in. z zaburzeniami depresyjnymi, lękowymi, cukrzycą, otyłością oraz zdrowi ochotnicy.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Medline</i>, do marca 2006 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> publikacje dotyczące wpływu stosowania leków przeciwdepresyjnych na gospodarkę lipidową, również badania przedkliniczne prowadzone w modelach zwierzęcych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne, w tym m. in. duloksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina.</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że leki przeciwdepresyjne prowadzące do zwiększenia masy ciała (TCA, mirtazapina) mają również niekorzystny wpływ na poziom lipidów w osoczu (trójglicerydów i LDL cholesterolu). Natomiast leki nie powodujące wzrostu masy ciała (m. in. duloksetyna, wenlafaksyna), w niewielkim stopniu wpływają na homeostazę lipidową. Podsumowując, nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu duloksetyny na gospodarkę lipidową leczonych pacjentów.</p>
<p>McIntyre i wsp. 2006 [61] Ocena w skali AMSTAR: 3 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena wpływu stosowania leków przeciwdepresyjnych na homeostazę węglowodanową i wrażliwość na insulinę.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci m. in. z zaburzeniami depresyjnymi, cukrzycą i otyłością.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Medline</i>, do października 2005 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> publikacje dotyczące wpływu stosowania leków przeciwdepresyjnych na gospodarkę węglowodanową, również badania przedkliniczne prowadzone na modelach zwierzęcych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne, w tym m. in. duloksetyna, wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina.</p>	<p>Wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że leki niektóre leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (np. fluoksetyna) zmniejszają hiperglikemię, normalizują poziom glukozy we krwi i zwiększają wrażliwość komórek na insulinę. Natomiast leki z grupy SNRI (m. in. duloksetyna, wenlafaksyna), nie wpływają znacząco na gospodarkę węglowodanową. Podsumowując, nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu duloksetyny na metabolizm glukozy leczonych pacjentów.</p>

FDA – ang. *Food and Drug Administration*; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków; LDL – ang. *Low-Density Lipoprotein*; lipoproteina niskiej gęstości. RCT – ang. *Randomized Controlled Trial*, randomizowane badanie kliniczne; NaSSA – ang. *Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants*; noradrenergiczne i specyficzne serotoninericzne leki przeciwdepresyjne; SARI - *Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors*; inhibitory wychwytu serotoniny, blokujące receptor serotoninowy 5HT₂; SNRI - ang. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*; inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny; SSRI - ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*; selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; TCA - ang. *Tricyclic Antidepressants*; trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; WHO – ang. *World Health Organization*, Światowa Organizacja ds. Zdrowia.

7.3. PODSUMOWANIE DODATKOWEJ OCENY PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu epizodów dużej depresji i innych schorzeń wskazują, że jest to lek o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi podczas terapii duloksetyną zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Większość z tych zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia [34], [54].

Inne istotne, ale zwykle rzadko występujące działania niepożądane obejmowały zaburzenia funkcji wątroby, niedociśnienie ortostacyjne, upadki i omdlenia, zespół serotoninowy, nietypowe krwawienia, poważne reakcje skórne, skutki odstawienia leku, epizody manii/ hipomanii lub napadów padaczkowych u pacjentów z historią tych zdarzeń w wywiadzie, jaskrę z zamkniętym kątem przesączania, wzrost ciśnienia krwi, hiponatremię, hiperglikemię (szczególnie u pacjentów z cukrzycą), zatrzymanie moczu [34], [37], [38], [39], [40], [41].

W przypadku stosowania duloksetyny, jak również innych leków przeciwdepresyjnych, przerwanie leczenia może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia leku, takich jak: zawroty głowy, zaburzenia czucia, zaburzenia snu, zmęczenie, senność, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drzenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędniaka. Objawy te zwykle są łagodne i przemijające, jednak w celu zmniejszenia ryzyka ich wystąpienia zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki leku przez około 2 tygodnie przed zakończeniem jego stosowania [34], [54]. Wyniki zidentyfikowanego przeglądu systematycznego wskazują, że ryzyko wystąpienia objawów odstawienia po zakończeniu leczenia duloksetyną mieściło się w granicach od 6% do 55% i w badaniach randomizowanych nie było istotnie statystycznie wyższe niż w grupach placebo [49].

Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych oraz ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem, z uwagi na możliwość wystąpienia/nasilenia powyższych efektów w trakcie terapii. W raporcie *Health Canada* z 2016 roku wykazano związek pomiędzy stosowaniem leków przeciwdepresyjnych, a zwiększonym ryzykiem wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączania, nie wykazano jednak różnic pomiędzy poszczególnymi antydepresantami w odniesieniu do analizowanego działania niepożądanego [41].

W przypadku leczenia duloksetyną, podobnie jak podczas terapii innymi lekami przeciwdepresyjnymi, pacjentów z zaburzeniami psychiatrycznymi (w tym depresją) należy monitorować pod względem

ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych. Lek może powodować również niewielkie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i zwiększenie częstości akcji serca oraz znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i hiponatremię (niedobór sodu). Z tego powodu duloksetyny nie należy stosować u pacjentów z niektórymi typami chorób wątroby, jak również u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek, a także rozpoczynać leczenia u pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem, ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego [34], [35], [36], [58]. Nie wykazano jednak niekorzystnego wpływu terapii duloksetyną na układ sercowo-naczyniowy [52], [59].

Obserwowano również występowanie objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym duloksetynę [34], [36]. Podczas terapii duloksetyną raportowano również przypadki wystąpienia zespołu serotoninowego, potencjalnie zagrażającego życiu. Do objawów zespołu serotoninowego należą m. in. zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego występowało szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznych.

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania duloksetyny u kobiet w ciąży [34], [36], [56], jednak wyniki opublikowanego w 2016 roku przeglądu systematycznego sugerują brak zwiększenia ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych u dzieci matek przyjmujących duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży [51]. Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotonergiczne, u noworodków których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Z uwagi na brak wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jej stosowania w tym okresie. Opisy przypadków wskazują, że duloksetyna bardzo słabo, ale jednak przenika do mleka kobiecego [47], [53].

Informacje zgłoszone do *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* i WHO, wskazują, że najczęściej podczas leczenia duloksetyną raportowano: zaburzenia psychiatryczne i ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony żołądka i jelit oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania [45].

Duloksetyny nie należy stosować w połączeniu z inhibitorami monoaminooksydazy, fluwoksaminą, a także ciprofloksacyną lub enoksacyną (rodzaje antybiotyków) [35].

Wyniki zidentyfikowanej metaanalizy potwierdzają znamienne statystycznie względem placebo zwiększenie ryzyka wystąpienia suchości ustach podczas leczenia duloksetyną, które było jednak

niższe w porównaniu do terapii wenlafaksyną [48]. Wykazano, że krótkotrwałe stosowanie duloksetyny wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzeń seksualnych, w porównaniu do leków z grupy SSRI [57].

Stosowanie duloksetyny nie wiąże się ze zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia napadów padaczkowych, stąd lek może być zalecany również w populacji pacjentów z współistniejącą padaczką [50]. Niewątpliwą zaletą terapii duloksetyną jest brak znamienego wpływu leku na metabolizm glukozy i wrażliwość komórek na insulinę, co przyczynia się do jedynie nieznacznych zmian masy ciała pacjentów podczas terapii [61]. Lek nie wykazuje też wpływu na gospodarkę lipidową chorych [60]. W przypadku wielu innych leków przeciwdepresyjnych, znaczne zmiany masy ciała stanowią istotne działanie niepożądane terapii przeciwdepresyjnej. Z uwagi na akceptowalny profil bezpieczeństwa, duloksetyna może być bezpiecznie stosowana w populacji ogólnej jak również u pacjentów w podeszłym wieku i z chorobami współtowarzyszącymi [54].

8. OPACOWANIA (BADANIA) WTÓRNE

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano:

- 9 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: Aurilio i wsp. 2015 [64], Ball i wsp. 2013 [66], Clayton i wsp. 2010 [72], Del Casale i wsp. 2012 [73], Dhillon 2013 [75], Dolder i wsp. 2010 [77], Mancini i wsp. 2009 [89], Mukai i wsp. 2009 [91], Zerjav i wsp. 2009 [103];
- 33 przeglądy systematyczne z metaanalizą: AHRQ 2011 [62], AHRQ 2012 [63], Ball i wsp. 2011 [65], Baune i wsp. 2018 [67], Bradley i wsp. 2013 [68], Cipriani i wsp. 2018 [69], Cipriani i wsp. 2009 [70], Cipriani i wsp. 2012 [71], Deng i wsp. 2018 [74], Dold i wsp. 2017 [76], Cipriani i wsp. 2009 [78], Gartlehner i wsp. 2008 [79], Gartlehner i wsp. 2009 [80], Gartlehner i wsp. 2008 [81], Girardi i wsp. 2009 [82], Gueorguieva i wsp. 2017 [83], Hansen i wsp. 2008 [84], Khoo i wsp. 2015 [85], Krebs i wsp. 2008 [86], Lee i wsp. 2018 [87], Magni i wsp. 2013 [88], Monden i wsp. 2018 [90], Nelson i wsp. 2008 [92], Purgato i wsp. 2014 [93], Ramsberg i wsp. 2012 [94], Rosenblat i wsp. 2015 [95], Sarkar i wsp. 2014 [96], Schueler i wsp. 2011 [97], Spielmans 2008 [98], Sun i wsp. 2017 [99], Thaler i wsp. 2012 [100], Tham i wsp. 2016 [101], Thorlund i wsp. 2015 [102].

Z uwagi na to, że większość przeglądów systematycznych nie odnosiła się do ciężkości nasilenia depresji, w niniejszej analizie uwzględniono opracowania dotyczące szerokiej populacji chorych z zaburzeniami depresyjnymi.

Ocenę metodologii przeglądów systematycznych dokonaną w skali AMSTAR przedstawiono w rozdziale 14.11, natomiast szczegółowe omówienie wyników i wniosków z opracowań wtórnych zaprezentowano w rozdziale 14.6.

8.1. PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPACOWAŃ WTÓRNYCH

Przeprowadzona analiza wyników i wniosków ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych wykazała, że:

- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wanlafaksyny, co oceniano za pomocą wskaźnika odpowiedzi na leczenie (AHRQ 2011 [62], Cipriani i wsp. 2018 [69], Cipriani i wsp. 2009 [70], Cipriani i wsp. 2012 [71], Cipriani i wsp. 2009b [78], Deng i wsp. 2018 [74], Gartlehner i wsp. 2008 [79], Hansen i wsp. 2008 [84], Khoo i wsp. 2015 [85], Magni i wsp. 2013 [88], Purgato i wsp. 2014 [93], Thorlund i wsp. 2015 [102]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wanlafaksyny, co oceniano za pomocą wskaźnika remisji choroby (Cipriani i wsp. 2018 [69], Cipriani i wsp. 2012 [71], Hansen i wsp. 2008 [84], Khoo i wsp. 2015 [85], Purgato i wsp. 2014 [93], Ramsberg i wsp. 2012 [94]),
- duloksetyna wykazuje istotną statystycznie przewagę względem fluoksetyny w zakresie

prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (Cipriani i wsp. 2018 [69], Thorlund i wsp. 2012 [102]),

- duloksetyna wykazuje istotną statystycznie przewagę względem fluoksetyny w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby (Cipriani i wsp. 2018 [69], Ramsberg i wsp. 2012 [94]),
- duloksetyna wykazuje istotnie statystycznie mniejszą skuteczność względem wenlafaksyny w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie (Cipriani i wsp. 2009 [70], Khoo i wsp. 2015 [85]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność do paroksetyny w zakresie redukcji nasilenia dolegliwości bólowych (Krebs i wsp. 2008 [86], Spielmans 2008 [98], Thaler i wsp. 2012 [100]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wanlafaksyny w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów depresji ocenianych w skali punktowej (HDRS, MADRS, HAMD) (Cipriani i wsp. 2018 [69], Cipriani i wsp. 2012 [71], Khoo i wsp. 2015 [85], Sarkar i wsp. 2014 [96]),
- duloksetyna wykazuje istotną statystycznie przewagę względem fluoksetyny i sertraliny w odniesieniu do redukcji nasilenia objawów depresji ocenianych w skali punktowej (Cipriani i wsp. 2018 [69], Khoo i wsp. 2015 [85], Sun i wsp. 2017 [99]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do fluoksetyny i sertraliny w odniesieniu do poprawy funkcji poznawczych ocenianych w teście DSST (Braune i wsp. 2018 [67]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wanlafaksyny w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn (Cipriani i wsp. 2009 [70], Cipriani i wsp. 2012 [71], Cipriani i wsp. 2009b [78], Magni i wsp. 2013 [88], Purgato i wsp. 2014 [93]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wanlafaksyny w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności leczenia (Cipriani i wsp. 2018 [69], Cipriani i wsp. 2012 [71], Cipriani i wsp. 2009b [78], Magni i wsp. 2013 [88]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wanlafaksyny w zakresie ryzyka wycofania z powodu działań niepożądanych (Cipriani i wsp. 2009 [70], Cipriani i wsp. 2012 [71], Cipriani i wsp. 2009b [78], Magni i wsp. 2013 [88]),
- duloksetyna wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa do wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wanlafaksyny w zakresie ryzyka wystąpienia zawrotów głowy (Thorlund i wsp. 2015 [102]),
- duloksetyna wykazuje porównywalny profil bezpieczeństwa do fluoksetyny, paroksetyny i wanlafaksyny w zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 działania niepożądanego (Cipriani i

wsp. 2012 [71]), a także wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w porównaniu do paroksetyny (Purgato i wsp. 2014 [93]),

- duloksetyna wykazuje istotnie większe ryzyko wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn w porównaniu do fluoksetyny (Cipriani i wsp. 2018 [69]),
- duloksetyna wykazuje istotnie większe ryzyko wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn oraz z powodu działań niepożądanych w porównaniu do wenlafaksyny (Cipriani i wsp. 2012 [71]),
- duloksetyna wykazuje istotnie większe ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych porównaniu do fluoksetyny (Cipriani i wsp. 2018 [69], Khoo i wsp. 2015 [85]).

Ponadto, w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych, raportowano, że:

- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do leków z grupy SSRI (dane skumulowane), co mierzono za pomocą wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika remisji choroby (Schueler i wsp. 2011 [97]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do leków z grupy SSRI (dane skumulowane), w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn (Gartlehner i wsp. 2009 [80], Gartlehner i wsp. 2008b [81]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do leków z grupy SSRI (dane skumulowane), w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu nieskuteczności leczenia (AHRQ 2011 [62], Gartlehner i wsp. 2009 [80]),
- duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność kliniczną do leków z grupy SSRI (dane skumulowane), w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (Gartlehner i wsp. 2008b [81]),
- duloksetyna wykazuje istotnie większe ryzyko wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn w porównaniu do leków z grupy SSRI (dane skumulowane) (AHRQ 2011 [62]),
- duloksetyna wykazuje istotnie większe ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu do leków z grupy SSRI (dane skumulowane) (AHRQ 2011 [62], Gartlehner i wsp. 2009 [80], Schueler i wsp. 2011 [97]).

W odniesieniu do innych aspektów związanych z zastosowaniem duloksetyny, w odnalezionych opracowaniach wtórnych uwzględniających badania kliniczne porównujące interwencję wnioskowaną względem placebo, wykazano ponadto:

- zmniejszenie nasilenia objawów bólowych, jak i nasilenia zaburzeń depresyjnych w czasie terapii duloksetyną u pacjentów z depresją i współistniejącymi dolegliwościami bólowymi (Aurilio i wsp. 2015 [64], Ball i wsp. 2011 [65], Ball i wsp. 2013 [66], Krebs i wsp. 2008 [86]), a także u chorych z zaburzeniami depresyjnymi w starszym wieku (Del Casale i wsp. 2012 [73], Dhillon 2013 [75], Dolder i wsp. 2010 [77], Mancini i wsp. 2009 [89], Mukai i wsp. 2009 [91], Nelson i wsp. 2008 [92], Tham i wsp. 2016 [101]),
- poprawę funkcji poznawczych u starszych pacjentów (Dhillon 2013, [75] Mancini i wsp. 2009 [89]),

Mukai i wsp. 2009 [91]), a także w ogólnej populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (Baune i wsp. 2018 [67], Rosenblat i wsp. 2015 [95]) [różnice istotne klinicznie nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej],

- brakiem istotnej statystycznie różnicy między skutecznością duloksetyny w zwiększonej dawce względem duloksetyny podawanej w dawce standardowej w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów depresji ocenianych w skali HAMD (Dold i wsp. 2017 [76]).

Odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych opracowaniach wtórnych [62]-[103], które dotyczyły zastosowania duloksetyny w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, spełniające predefiniowane kryteria włączenia w niniejszej analizie klinicznej.

Przeglądy systematyczne uwzględnione w niniejszym opracowaniu cechowały się zróżnicowaną jakością ocenianą za pomocą skali AMSTAR: od 2 punktów (Monden i wsp. 2018 [90], Zerjav i wsp. 2009 [103]) i 4 punktów (Aurilio i wsp. 2015 [64], Ball i wsp. 2011 [65], Ball i wsp. 2013 [66], Clayton i wsp. 2010 [72], Gueorguieva i wsp. 2017 [83], Spielmans 2008 [98]) oznaczających niską jakość przeglądów systematycznych; od 5-8 punktów (Bradley i wsp. 2013 [68], Cipriani i wsp. 2009 [70], Del Casale i wsp. 2012 [73], Dhillon 2013 [75], Dolder i wsp. 2010 [77], Lee i wsp. 2018 [87], Mancini i wsp. 2009 [89], Mukai i wsp. 2009 [91], Ramsberg i wsp. 2012 [94], Thorlund i wsp. 2015 [102]) oznaczających umiarkowaną jakość przeglądów systematycznych; od 9 do maksymalnych 11 punktów (AHRQ 2011 [62], AHRQ 2012 [63], Baune i wsp. 2018 [67], Cipriani i wsp. 2018 [69], Cipriani i wsp. 2012 [71], Cipriani i wsp. 2009b [78], Deng i wsp. 2018 [74], Dold i wsp. 2017 [76], Gartlehner i wsp. 2008 [79], Gartlehner i wsp. 2009 [80], Gartlehner i wsp. 2008 [81], Girardi i wsp. 2009 [82], Hansen i wsp. 2008 [84], Khoo i wsp. 2015 [85], Krebs i wsp. 2008 [86], Magni i wsp. 2013 [88], Nelson i wsp. 2008 [92], Purgato i wsp. 2014 [93], Rosenblat i wsp. 2015 [95], Sarkar i wsp. 2014 [96], Schueler i wsp. 2011 [97], Sun i wsp. 2017 [99], Thaler i wsp. 2012 [100], Tham i wsp. 2016 [101]) oznaczających wysoką jakość przeglądów systematycznych.

Podsumowując, mimo pewnych rozbieżności wynikających m.in. ze zróżnicowanych metod analitycznych zastosowanych w odnalezionych opracowaniach wtórnych (porównania bezpośrednie oparte na wynikach pojedynczych badań lub metaanalizach, a także porównania pośrednie metodą metaanalizy sieciowej), raportowane wyniki wskazują ogólnie na porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny względem wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych.

9. DYSKUSJA

Depresja jest poważnym zaburzeniem psychicznym, objawiającym się głównie obniżeniem nastroju, zmniejszeniem energii, aktywności oraz zainteresowań, często uniemożliwiającym prawidłowe funkcjonowanie na co dzień [314], [324]. Niekiedy towarzyszy mu obniżenie odczuwania przyjemności w związku z wykonywaniem czynności, które wcześniej ją sprawiały [324]. Do kategorii dużej depresji należą przypadki, w których występują epizody (okresy) trwające nie krócej niż 2 tygodnie, z co najmniej 5 objawami psychicznymi lub somatycznymi [324].

Depresja stanowi istotny problem społeczny oraz ekonomiczny [313], z uwagi na to, że znajduje się w czołówce najczęściej występujących chorób na świecie według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [313]. Według WHO na świecie w 2015 roku depresja dotknęła 4,4% społeczeństwa, a liczba żyjących chorych wynosiła 322 mln, w tym do 1,5 mln osób w Polsce [214]. Na podstawie przeprowadzonego w 2012 r. badania „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska”, stwierdzono, że u 3% mieszkańców Rzeczypospolitej Polskiej w wieku produkcyjnym, wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden duży epizod depresyjny o dowolnym nasileniu, co przekłada się na liczbę 766 tys. przypadków [323]. Z uwagi na to, że około 50% chorych na depresję ma myśli samobójcze, 30% podejmuje próby samobójcze, a ostatecznie 15% popełnia samobójstwo [322], depresję można uznać za chorobę zagrażającą życiu. Stąd też niezwykle istotne jest prawidłowe zdiagnozowanie choroby oraz szybkie rozpoczęcie skutecznej terapii.

Celem niniejszej analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, u których występują ciężkie/duże epizody depresji (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10).

Duloksetyna pod względem mechanizmu działania należy do grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt [34].

Duloksetyna, po raz pierwszy w postaci preparatu Cymbalta®, uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w grudniu 2004 roku [327], a w Stanach Zjednoczonych, decyzją Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), w sierpniu 2004 roku [328], co oznacza, że jest stosunkowo długo stosowana w leczeniu. W Stanach Zjednoczonych preparat ten został

bardzo dobrze przyjęty przez lekarzy oraz pacjentów i w 2013 roku był zapisywany blisko 3-krotnie częściej niż inny lek z grupy SNRI – wenlafaksyna [326].

Aktualnie w Polsce duloksetyna zarejestrowana jest w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych uogólnionych oraz leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej [34]; przy czym żadne z wymienionych wskazań nie jest objęte refundacją. Na uwagę zasługuje fakt, że wskazania do stosowania duloksetyny w Unii Europejskiej są węższe niż w Stanach Zjednoczonych, gdzie oprócz leczenia dużych zaburzeń depresyjnych, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej i zaburzeń lękowych uogólnionych obejmują one także leczenie fibromialgii oraz bólów mięśniowo-szkieletowych [328]. Produkt leczniczy Depratal®, będący preparatem generycznym zawierającym duloksetynę, został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej (NAR) w Polsce, dnia 27.06.2017 roku [34].

Skuteczność duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych jak i ich nawrotów udokumentowano w licznych badaniach klinicznych [325]. W porównaniu z placebo, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17, jak również zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie i remisji choroby [34]. W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom depresji pacjenci stosujący duloksetynę w dawce 60 mg/dobę, u których wystąpiła odpowiedź na 12-tygodniowe leczenie ostrych epizodów, doświadczali istotnie statystycznie mniej nawrotów choroby, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Częstość nawrotów podczas 6-miesięcznego podwójnie zaślepionego okresu obserwacyjnego wynosiła 17% w grupie pacjentów leczonych duloksetyną i 29% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Z kolei w trwającym 52 tygodnie podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, u pacjentów z nawracającym dużym zaburzeniem depresyjnym otrzymującymi duloksetynę, obserwowano znaczące wydłużenie okresu bezobjawowego w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. U wszystkich chorych biorących wcześniej udział w fazie otwartej badania (od 28 do 34 tygodni) uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną w dawce od 60 do 120 mg/dobę [34].

Duloksetyna jest ponadto szczególnie interesującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z depresją i towarzyszącymi objawami bólowymi oraz lękowymi, czy chorych w wieku podeszłym. W analizach *post-hoc* do randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych wykazano efektywność duloksetyny w leczeniu objawów lękowych u chorych z depresją, chorych z mniej nasilonymi objawami depresji, a także w populacji seniorów (>65. roku życia). Co interesujące, u pacjentów w podeszłym wieku duloksetyna okazała się nie tylko skuteczna w zmniejszaniu objawów depresji ale również powodowała redukcję nasilenia bólu oraz zmniejszała nasilenie dysfunkcji poznawczych [325].

Wszystkie powyższe dane świadczą o wysokiej skuteczności klinicznej duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, przekładającej się na ugruntowaną pozycję tego leku na rynku farmaceutycznym.

Porównanie efektywności klinicznej duloksetyny w niniejszej analizie przeprowadzono względem:

- wenlafaksyny, będącej podstawowym komparatorem, ze względu na taki sam mechanizm działania (SNRI), wytyczne praktyki klinicznej i finansowanie ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu,
- oraz fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny, stanowiących dodatkowe komparatory ze względu na częściowo podobny mechanizm działania (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SSRI), finansowanie ze środków publicznych w Polsce oraz fakt, że leki te są rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej jako terapia najczęściej stosowana i odpowiednia dla większości pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi [308].

W niniejszej analizie zidentyfikowano i uwzględniono łącznie 14 randomizowanych badań klinicznych, zawierających bezpośrednie porównania duloksetyny z komparatorami (wenlafaksyną, fluoksetyną, paroksetyną lub sertralina): [1], [2], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17], [18], [19], [20]-[22] oraz 7 badań o niższej wiarygodności: 1 badanie kliniczno-kontrolne [23]-[24] oraz 6 retrospektywnych badań kohortowych [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], [33].

Wszystkie randomizowane badania kliniczne [1], [2], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17], [18], [19], [20]-[22] zostały przeprowadzone w układzie grup równoległych. Przeważająca większość zidentyfikowanych badań była podwójnie zaślepią [3]-[5], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17] [18], natomiast badania [1], [2], [6], [20]-[22] miały charakter otwarty, a w badaniu [19] nie przedstawiono danych na temat zamaskowania. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego przeprowadzona z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration wykazała: niskie ryzyko w przypadku badań [7]-[8], [14], [17], niejasne/niskie ryzyko dla badań [3]-[5], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16], niejasne/wysokie ryzyko w przypadku badań [1], [6], [18], [19], natomiast wysokie ryzyko dla badań [2], [19].

Wiarygodność badania kliniczno-kontrolnego [23]-[24], przeprowadzonego z podwójnym zamaskowaniem, oceniono w skali NOS jako niską z uwagi na to, że zostało opisane jedynie na podstawie abstraktu, w którym przedstawiono szczerkowe dane dotyczące metodyki. Z kolei wiarygodność badań kohortowych [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32] w skali NOS została oceniona na wysoką lub umiarkowanie wysoką w przypadku badania [33].

Populację pacjentów w badaniach RCT [1], [2], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17], [20]-[22] stanowili dorośli chorzy z dużymi zaburzeniami depresyjnymi; natomiast w badaniach [18], [19] chorzy z depresją poudarową (nie sprecyzowano, że były to duże zaburzenia depresyjne). Biorąc pod uwagę, że duże zaburzenia depresyjne często ujawniają się u pacjentów po udarze, można przewidywać, że w badaniach [18], [19] większość chorych mogła spełniać ten warunek [329]. W badaniach [6], [17] oraz [18], [19] nie przedstawiono danych na temat stopnia

nasilenia depresji, natomiast w referencjach [1], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16] kryterium włączenia był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, a w [20]-[22] ≥ 16 punktów w skali PHQ-9, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia choroby. Z kolei do badań [2], [3]-[5] i [14] rekrutowano pacjentów z wynikiem w skali HAMD wynoszącym kolejno ≥ 18 punktów i ≥ 20 punktów, co wskazuje na ciężką depresję.

Spośród badań o niższej wiarygodności, w badaniu [23]-[24] brali udział pacjenci z depresją poudarową, w [25]-[26], [29]-[30], [31]-[32], [33] z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, a w [27], [28] z bliżej niezdefiniowaną depresją.

Dodatkowo kryteria włączenia do badań [7]-[8], [15]-[16] oraz [20]-[22] zakładały uwzględnienie pacjentów z depresją niepsychotyczną czyli zgodnie z przyjętymi w niniejszej Analizie założeniami kwalifikującą się pod rozpoznanie F32-2/F33-2 wg klasyfikacji ICD-10.

Na podstawie wyżej wymienionych informacji można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach randomizowanych [1], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16], [17], [20]-[22] uwzględnionych w ramach niniejszej analizy jest szersza od wnioskowanej, natomiast w badaniach [2], [3]-[5] i [14] w wysokim stopniu odpowiada populacji wskazanej we wniosku (ciężkie MDD), a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko. Z kolei populacja pacjentów zrekrutowanych w badaniach RCT [18], [19] oraz nRCT [23]-[24] w niejasnym stopniu odpowiada populacji wnioskowanej natomiast w pozostałych badaniach o niższej wiarygodności [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], [33] – w umiarkowanym stopniu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Depratal®, w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca duloksetyny wynosi 60 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach terapii. Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie, należy rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 do 120 mg na dobę [34]. W ulotce dla pacjenta dodatkowo podano informację, że lekarz dobiera odpowiednie dawkowanie dla pacjenta [330].

W przypadku komparatorów zalecane dobowe dawki wynoszą:

- dla wenlafaksyny: 75 mg do maksymalnie 375 mg/dobę [318];
- dla fluoksetyny: 20 mg/dobę do 60 mg/dobę [315];
- dla paroksetyny: 20 mg/dobę do 50 mg/dobę [316], [317];
- dla sertraliny: 50 mg/dobę do 200 mg/dobę [319].

W zidentyfikowanych i uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badaniach randomizowanych [1], [2], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17], [18], [19], [20]-[22] duloksetyna stosowana była w zakresie dawek od 20 mg/dobę do 120 mg/dobę. W przypadku badań [1], [2], [6], [7]-[8], [14], [17], [18] początkowe dobowe dawki analizowanej interwencji były niższe od zalecanych w ChPL Depratal[®], przy czym w czasie terapii były one sukcesywnie zwiększane do rekomendowanych dawek dobowych mieszczących się w przedziale 60-120 mg/dobę. W badaniu [17] średnia dobowa dawka duloksetyny wynosiła 55 mg/dobę, co zapewne jest wynikiem rozpoczęcia terapii od dawki 20 mg/dobę; należy przy tym zaznaczyć, że docelową dawką analizowanej interwencji było 60 mg/dobę. Taka strategia dawkowania była najprawdopodobniej związana z chęcią łagodniejszego wdrożenia leczenia. W badaniach [3]-[5], [19], [20]-[22] dawkowanie duloksetyny rozpoczynano od rekomendowanego pułapu 60 mg/dobę, a dawka mogła być zwiększana w zależności od odpowiedzi pacjenta na terapię do maksymalnie 120 mg/dobę, co jest zgodne z zaleceniami. Z kolei w badaniach [9]-[11], [12], [13], [15]-[16] pacjenci przyjmowali analizowaną interwencję w stałych niezmiennych dawkach dobowych, zgodnych z ChPL Depratal[®]. W przypadku badań, w ramach których oceniano dodatkowo duloksetynę w dawce dobowej niezgodnej z zalecaną, nie brano pod uwagę wyników z takich ramion.

Leki stanowiące komparatory w powyższych badaniach [1], [2], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17], [18], [19] były również stosowane zgodnie z zalecanymi dawkami dobowymi przedstawionymi w ChPL dla wenlafaksyny [318]; fluoksetyny [315]; paroksetyny oraz sertraliny [319], za wyjątkiem badania [20]-[22], w którym fluoksetyna stosowana była w przedziale dawek 20-80 mg/dobę, którego górna granica przekraczała rekomendowaną dawkę 60 mg/dobę.

W przypadku badań o niższej wiarygodności, w referencji [23]-[24] podano, że duloksetyna stosowana była w stałej dawce 60 mg/dobę natomiast w badaniu [33] w średniej dawce 65,5 mg/dobę. W pozostałych badaniach [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32] nie przedstawiono informacji na temat dawkowania duloksetyny i komparatorów, przy czym biorąc pod uwagę, że zostały one przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, można przypuszczać, że zakres stosowanych dawek analizowanych interwencji był zgodny z rekomendowanym.

Zatem, reprezentatywność ocenianej interwencji w randomizowanych badaniach [3]-[5], [19], [20]-[22], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16] oceniono jako wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej duloksetyny w dawkach dobowych zgodnych z zalecanymi w ChPL Depratal[®], natomiast w badaniach [1], [2], [6], [7]-[8], [14], [17], [18] na umiarkowanie wysoką, ze względu na testowanie w początkowym okresie terapii leku w niższych dawkach dobowych od rekomendowanych. W przypadku badań o niższej wiarygodności, stopień zgodności dawkowania duloksetyny z rekomendowanym oceniono

wysoko w badaniach [23]-[24] oraz [33], natomiast jako niejasny w publikacjach [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32].

Na podstawie powyższych informacji można więc stwierdzić, że prawdopodobieństwo uzyskania określonego efektu leczenia w praktyce do obserwowanego w uwzględnionej próbie klinicznej jest duże, ze względu na stosunkowo wysoką/umiarkowanie wysoką reprezentatywność populacji i interwencji.

Długość okresu leczenia i obserwacji była zróżnicowana w zidentyfikowanych randomizowanych badaniach klinicznych. W opracowaniach [1], [2], [7]-[8], [9]- [11], [14], [15]-[16], [17] wynosił on od 6-8 tygodni, co odpowiada orientacyjnie ostrej fazie leczenia, mającej na celu jak najszybszą redukcję nasilenia objawów choroby. W badaniach [3]-[5], [6], [18], [19], [20], [21] okres leczenia wynosił od >8 tygodni do 16 tygodni, natomiast w referencjach [12] i [13] był najdłuższy i obejmował 8-tygodniową ostrą fazę leczenia oraz 6-miesięczną, nierandomizowaną, przedłużoną fazę terapii. Biorąc pod uwagę, że zgodnie z ChPL Depratal® [34] uzyskanie odpowiedzi na leczenie następuje już po 2-4 tygodniach leczenia, czas trwania terapii we wszystkich włączonych badaniach wydaje się być wystarczający do oceny efektów leczenia, w czasie jego ostrej fazy. Jednakże zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej [332], [333] u pacjentów z depresją, którzy osiągnęli remisję zaleca się kontynuację terapii lekiem przeciwdepresyjnym przez co najmniej 6 miesięcy w stałej, wcześniej skutecznej dawce w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu. U pacjentów z dużym ryzykiem kolejnych epizodów depresji leczonych farmakologicznie, zaleca się kontynuację terapii podtrzymującej przez co najmniej 12 miesięcy. Biorąc pod uwagę powyższe rekomendacje, jedynie badania [12] i [13] w pełni obejmowały przedłużoną fazę leczenia, mającą na celu utrzymanie odpowiedzi na leczenie, a badania [3]-[5], [6], [18], [19], [20], [21] – częściowo obejmowały przedłużoną fazę terapii.

W randomizowanych badaniach klinicznych, stanowiących podstawę niniejszej analizy przebieg depresji oceniano z zastosowaniem specyficznych skal służących do określenia nasilenia objawów choroby, m.in. HAMD, MADRS, CGI-S, SSI, nasilenia współtowarzyszących objawów lękowych – HAMA, oceny stanu klinicznego pacjenta: CGI-I, PGI-I. Określano również prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowanej najczęściej jako $\geq 50\%$ lub $>50\%$ redukcję całkowitego wyniku w skali HAMD względem wartości początkowych czy remisji choroby, określanej jako uzyskanie wyniku w skali HAMD ≤ 7 w czasie leczenia. W analizie profilu bezpieczeństwa oceniano przede wszystkim ryzyko wystąpienia poszczególnych działań/zdarzeń niepożądanych – ogółem, ciężkich, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych. Wszystkie wymienione punkty końcowe, zarówno z zakresu skuteczności jak i bezpieczeństwa pozwalają na właściwą ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Głównym komparatorem dla analizowanej opcji terapeutycznej w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi była wenlafaksyna, która podobnie jak duloksetyna jest preparatem z grupy SNRI. Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit są inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, natomiast w wyższych dawkach lek jest też słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy [318], [331]. Wenlafaksyna stosowana jest w leczeniu zaburzeń depresyjnych od 1993 roku w Stanach Zjednoczonych, a od 1999 roku również w Polsce [331].

Wyniki uwzględnionych w niniejszej analizie randomizowanych badań klinicznych [1], [2], [3]-[5], wskazują, że duloksetyna stosowana w dawkach 40-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, o co najmniej umiarkowanym [1] lub ciężkim nasileniu [2], [3]-[5], do wenlafaksyny stosowanej w dawce 75-225 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną w redukcji nasilenia objawów depresji w skali HAMD, MARDS oraz CGI-S jak również nasilenia lęku w skali HAMA. Oba leki w podobnym stopniu powodują poprawę stanu pacjenta w skalach PGI-I czy CGI-I oraz są równie skuteczne w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Co istotne, analiza wskaźnika GBR, będącego wypadkową skuteczności klinicznej (mierzonej prawdopodobieństwem uzyskania remisji choroby) oraz bezpieczeństwa (mierzonego ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych) nie wykazała różnic pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną [3].

Podobna skuteczność duloksetyny i wenlafaksyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, oceniana w skalach HAMD czy mierzona szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby znajduje potwierdzenie w wynikach przeglądów systematycznych [103], [62], [69], [71], [79], [94], niezależnie od zastosowanej metody agregacji danych (metaanaliza, metaanaliza sieciowa).

Pod względem profilu bezpieczeństwa stosowanie duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, natomiast większym ryzykiem utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu [3]-[5]. Z kolei w przypadku stosowania duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę względem wenlafaksyny w dawce 75-225 nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu [1] i [2] czy ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu [2], co wskazuje na pewne różnice pomiędzy badaniami [1], [2] oraz [3]-[5]. Rozbieżności w zakresie ryzyka utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych są widoczne również w wynikach przeglądów systematycznych. W opracowaniu z metaanalizą sieciową [69] nie wykazano istotnych różnic pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną w zakresie wycofania z udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast w publikacji z metaanalizą [71] oraz [85] z metaanalizą sieciową, różnica względem wenlafaksyny była statystycznie istotna na niekorzyść duloksetyny. Co ciekawe w

badaniach o niższej wiarygodności [25]-[26], [29]-[30], [31]-[32] przeprowadzonych w warunkach w rzeczywistej praktyce klinicznej raportowano wyższy wskaźnik *adherence* i *persistence* dla duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną XR, co może pośrednio świadczyć, o tym, że pacjenci leczeni analizowaną interwencją nie przerywają leczenia częściej od pacjentów stosujących komparator.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w grupach leczonych duloksetyną i wenlafaksyną należały: ból głowy, niestrawność, zawroty głowy, senność, nudności, zaparcia i suchość w ustach. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych charakteryzowała się łagodnym do umiarkowanego stopniem nasilenia i ustępowała samoistnie [1]. Przeprowadzona w referencji [3] analiza wykazała, że stosowanie w populacji pacjentów z MDD duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic (względem wartości początkowych) w zakresie zmiany pulsu, ciśnienia krwi czy masy ciała. Podobne zależności pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną o przedłużonym uwalnianiu wykazano również w retrospektywnym badaniu kohortowym [27], w którym nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwojema lekami w zakresie ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych łącznie, jak i poszczególnych, takich jak m.in.: ostrego zawału mięśnia sercowego, zgonu sercowego, przełomu nadciśnieniowego, arytmii lub konieczności rewaskularyzacji naczyń wieńcowych.

Wyniki badań laboratoryjnych, w tym parametrów hematologicznych, biochemicznych i elektrokardiograficznych nie uległy istotnej statystycznie zmianie zarówno w grupie leczonej duloksetyną jak i wenlafaksyną w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, względem wartości początkowych [2]. Również w badaniu [3] nie stwierdzono istotnych różnic w odsetku pacjentów z nieprawidłowymi wysokimi lub niskimi wartościami dla testowanych parametrów laboratoryjnych (w tym testów czynnościowych wątroby) w dowolnym momencie, do 12 tygodni leczenia. Wyniki z badań randomizowanych pokrywają się z rezultatami retrospektywnego badania kohortowego [28], w którym wykazano, że stosowanie duloksetyny nie wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem wystąpienia poważnej hepatotoksyczności, w tym ostrej niewydolności wątroby lub zdarzeń niepożądanych zakończonych zgonem, niemniej w trakcie terapii raportowano zwiększoną częstość mniej poważnych działań niepożądanych, takich jak np. zapalenie wątroby lub wzrost aktywności enzymów wątrobowych.

W niniejszej analizie dodatkowo do grona komparatorów włączono stosowanie fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny, czyli refundowanych technologii lekowych o zbliżonym mechanizmie działania (SSRI) i wysokim stopniu wykorzystania w Polsce [308].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające efekty stosowania duloksetyny z porównaniem z fluoksetyną, przeprowadzone w populacji dorosłych pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu: [6], [7]-[8] [20]-[22]. W analizowanych badaniach wykazano, że duloksetyna stosowana w

dawkach 40-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych do fluoksetyny stosowanej w dawce 20-80 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a fluoksetyną w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji ocenianej w skalach HAMD-17, MADRS, CGI-S, poprawy stanu klinicznego pacjentów ocenianego za pomocą skal PGI-I, CGI-I, oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie [7]-[8]. Wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę duloksetyny w dawce 60-120 mg nad fluoksetyną w dawce 20 mg/dobę w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby [7] oraz duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę nad fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę w aspekcie zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-24 oraz prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji choroby [6].

W ramach porównania duloksetyny z kolejnym dodatkowym komparatorem - paroksetyną, zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi: [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16] oraz [20]-[22]. Okres leczenia/obserwacji wynosił od 8 tygodni [9]-[11], [14], [15]-[16] do 8 miesięcy (8 tygodni ostrej fazy leczenia + 6 miesięcy nierandomizowanej fazy przedłużonej) [12], [13], a więc był stosunkowo długi. Z uwagi na podobne kryteria włączenia pacjentów, dawkowanie duloksetyny i paroksetyny, długość okresu obserwacji oraz definicje ocenianych punktów końcowych możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników powyższych badań dla ostrej (8 tygodni) oraz przedłużonej (do 6 miesięcy) fazy leczenia.

Niezależnie od zastosowanego dawkowania duloksetyny i długości okresu leczenia/obserwacji wykazano, że duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w porównaniu do paroksetyny stosowanej w dawce 20-50 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a paroksetyną w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji w skalach HAMD-17, MADRS, SSI, lęku w skali HAMA, poprawy codziennego funkcjonowania w skali SDS i stanu klinicznego pacjentów w skali CGI-S. Duloksetyna w podobnym stopniu jak paroksetyna poprawiała jakość życia pacjentów oraz wpływała na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [20]-[22]. Wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę duloksetyny w dawce 80 mg nad paroksetyną w dawce 20 mg/dobę w zakresie poprawy stanu klinicznego w skali PGI-I w czasie ostrej fazy leczenia (8 tygodni) [12], [13]. Na podstawie wyników testu Cochran Q nie stwierdzono statystycznie istotnej heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań, zatem wnioskowanie o braku różnic pomiędzy duloksetyną a paroksetyną oparte jest na mocnych dowodach naukowych.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano również 4 randomizowane badania kliniczne oceniające efekty działania duloksetyny z porównaniem z sertralina, przeprowadzone w populacji pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu: [17], [20]-[22], [18] oraz [19]. Zaobserwowano, że duloksetyna stosowana w dawkach 20-120 mg/dobę

charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w porównaniu do sertraliny stosowanej w dawce 50-200 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a sertralina w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17, poprawy stanu klinicznego pacjentów ocenianego za pomocą skali CGI jak również prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby [17], [20]-[22].

Ponadto uzyskane wyniki świadczą, że terapia duloksetyną może przynosić istotnie większe korzyści niż sertralina, w leczeniu specyficznych subpopulacji pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Analiza wyników badań [18], [19] przeprowadzonych w populacji pacjentów z depresją poudarową wykazała, że duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę w większym stopniu niż sertralina w dawce 50-200 mg/dobę obniża nasilenie objawów depresji w skali HAMD oraz lęku w skali HAMA.

Reasumując, rezultaty randomizowanych badań klinicznych świadczą o porównywalnej skuteczności klinicznej duloksetyny w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia, względem refundowanych i najczęściej stosowanych w Polsce preparatów z grupy SSRI: fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny. Uzyskane wyniki są spójne z wnioskami ze zidentyfikowanych przeglądów systematycznych. W licznych opracowaniach wykazano, że stosowanie duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną, paroksetyną czy sertralina wiąże się z podobną szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby jak również zmniejszeniem nasilenia objawów choroby ocenianych w skali HAMD lub MADRS [62], [69], [70], [71], [78], [74], [79], [84], [93], [94].

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a fluoksetyną w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania w powodu zdarzeń niepożądanych [6], [7]-[8], [20]-[22]. Również ryzyko wystąpienia suchości w ustach, bólu głowy, bezsenności, senności, potliwości, astenii, zawrotów głowy, kataru, biegunki, nudności, zaparcia, jądłowstrętu, a więc zdarzeń niepożądanych, typowych dla większości leków przeciwdepresyjnych, było porównywalne dla obu preparatów [6], [7]-[8]. Zaobserwowano jedynie liczbowo częstsze występowanie nudności w grupie leczonej fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę w porównaniu do duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę [6], natomiast rzadsze występowanie bólu stawów w grupie leczonej duloksetyną w dawce 60-120 mg/dobę względem fluoksetyny w dawce 20-80 mg/dobę [20]-[22]. Jak zaznaczono w publikacji [6], obserwowane zdarzenia niepożądane charakteryzowały się stopniem nasilenia łagodnym do umiarkowanego, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa zarówno duloksetyny jak i fluoksetyny.

Analiza aspektów związanych z bezpieczeństwem duloksetyny względem paroksetyny wykazała pewne rozbieżności pomiędzy zidentyfikowanymi badaniami, wynikające prawdopodobnie z zastosowanych

dawk leków bądź długości okresu leczenia i obserwacji [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [20]-[22]. Stosowanie duloksetyny w dawce 60 mg/dobę w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezwiązanych z zastosowanym leczeniem w ocenie lekarza), natomiast porównywalnym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych czy utraty z badania z ich powodu. Z kolei terapia duloksetyną w dawce 80 i 120 mg/dobę wiąże się z brakiem znamiennych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w ostrej fazie leczenia, a w dawce 80 mg/dobę również w przedłużonej fazie leczenia. Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale w podobnym stopniu do paroksetyny w dawce 20 mg/dobę prowadzi do przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w przedłużonej fazie leczenia (do 6 miesięcy). Obserwowane różnice w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych mogą wynikać z różnic w sposobie dawkowania analizowanych leków – zastosowania duloksetyny w stałej, maksymalnej dozwolonej dawce 120 mg/dobę, natomiast paroksetyny w minimalnej rekomendowanej dawce 20 mg/dobę. Porównanie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich jak i prowadzących do utraty z badania, nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej pomiędzy duloksetyną w dawce 60-120 mg/dobę a paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [20]-[22]. Wykazano ponadto większe ryzyko wystąpienia palpacji czy nudności w wyniku stosowania duloksetyny [14], [15]. Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic we wpływie obu leków na parametry hematologiczne czy wyniki testów wątrobowych [14], [15]. Obie interwencje w podobnym stopniu wpływają na funkcje seksualne oraz nie zwiększają ryzyka wystąpienia zaburzeń funkcji seksualnych w czasie leczenia, o czym świadczy brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy nimi, w wynikach w skali ASEX [12], [13], zarówno w ostrej jak i przedłużonej fazie leczenia. W ostrej fazie leczenia wykazano istotne przyspieszenie pulsu oraz skrócenie odcinka QT w wyniku stosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę i 120 mg/dobę, w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, co może świadczyć o jej silniejszym wpływie na parametry kardiologiczne [12] [13]. Należy przy tym zaznaczyć, że w badaniach kontrolowanych placebo nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w pomiarach odcinków/załamków/odstępów QT, PR, QRS i QTcB w badaniu elektrokardiograficznym u pacjentów leczonych duloksetyną [34]. Wyniki przeglądu systematycznego opartego na 40 publikacjach [52] wskazują, że duloksetyna, podobnie jak inne preparaty z grupy SNRI nie wykazuje negatywnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy pacjentów.

Profil bezpieczeństwa duloksetyny i sertraliny nie różnił się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również utraty z badania z tego powodu [17], [20]-[22]. W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych analizowane leki w podobnym stopniu wpływały na ryzyko wystąpienia typowych dla antydepresantów zdarzeń niepożądanych, tj. biegunki, suchości w ustach, nudności, zmęczenia, zawrotów głowy, bólu głowy, senności, bezsenności, potliwości, za wyjątkiem zaparcia, którego częściej doświadczali chorzy leczeni

duloksetyną [20]-[22]. Również w populacji pacjentów z depresją poudarową bezpieczeństwo obu leków było porównywalne [18], [19], z wyłączeniem biegunki, którą raportowano z niższą częstością w czasie terapii duloksetyną [18].

Generalnie profil bezpieczeństwa określony na podstawie zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych był porównywalny pomiędzy duloksetyną a dodatkowymi komparatorami tj. preparatami z grupy SSRI - fluoksetyną, paroksetyną czy sertralina, które zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej uchodzą za najlepsze leki pierwszego wyboru w leczeniu zaburzeń depresyjnych, odpowiednie dla większości pacjentów i najlepiej tolerowane [332], [333], [334]. Zbliżony profil bezpieczeństwa duloksetyny względem fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny, w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu zdarzeń/działań niepożądanych wykazano również w przeglądach systematycznych [70], [71], [78], [88], a w zakresie ryzyka wystąpienia co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego w porównaniu do fluoksetyny i paroksetyny w opracowaniu [71]. Badania przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na brak istotnych różnic między stosowaniem duloksetyny jak i preparatów z grupy SSRI w zakresie ryzyka wystąpienia sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych [27] czy hepatotoksyczności [28]. Z kolei wyniki zidentyfikowanych badań w przeglądzie systematycznym wskazują [57], że stosowanie duloksetyny wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaburzeń seksualnych, w porównaniu do leków z grupy SSRI. Powyższe różnice obserwowano jednakże w początkowej fazie leczenia, ale nie podczas długotrwałej terapii.

Podsumowując, duloksetyna będąca inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) jest lekiem skutecznym, dobrze tolerowanym i sprawdzonym w wieloletniej praktyce klinicznej na świecie, w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych. Lek ten wykazuje co najmniej podobną skuteczność kliniczną do innego preparatu z grupy SNRI, wenlafaksyny oraz leków z grupy SSRI - fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny, mierzoną redukcją nasilenia objawów chorobowych, poprawą stanu pacjenta oraz szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Profil bezpieczeństwa duloksetyny na ogół jest porównywalny do komparatorów, a raportowane zdarzenia niepożądane typowe dla leków przeciwdepresyjnych. Biorąc pod uwagę, że depresja, w szczególności o ciężkim nasileniu, jest chorobą w istotny sposób obniżającą jakość życia, produktywność pacjentów, generującą wysokie koszty ekonomiczne oraz zwiększającą ryzyko samobójstwa, zapewnienie pacjentom odpowiedniej, skutecznej i dobrze tolerowanej terapii ma niezwykle istotne znaczenie. Przy uwzględnieniu indywidualnych potrzeb chorych duloksetyna może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywną opcję terapeutyczną dla wenlafaksyny oraz fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny, w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych o co najmniej umiarkowanym nasileniu.

10. OGRANICZENIA ANALIZY KLINICZNEJ

Ograniczenia analizy klinicznej

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować mając na uwadze istnienie poniżej opisanych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania niniejszej analizy klinicznej. Niemniej jednak warto zaznaczyć, że wyniki przedstawione w ramach niniejszego opracowania stanowią najlepsze dostępne dane z zakresu efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

Podstawowe ograniczenia, które mogą wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków są następujące:

- stosowanie w badaniach zróżnicowanych sposobów dawkowania duloksetyny i komparatorów (stałych, niezmiennych dawek dobowych lub dostosowywanie indywidualnie dawkowania dla pacjenta, w zależności od uzyskanych efektów terapii) – niemniej jednak takie strategie są dozwolone zarówno w ChPL analizowanej interwencji i komparatorów, jak również wytycznych praktyki klinicznej;
- z uwagi na różnice w sposobie przeprowadzenia badań, dawkowania duloksetyny, postać farmaceutyczną wenlafaksyny oraz sposób przedstawienia wyników, przeprowadzenie metaanalizy wyników badań Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] z badaniami Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2] było niemożliwe;
- z uwagi na różne okresy obserwacji (8-16 tygodni), sposoby dawkowania duloksetyny i fluoksetyny oraz różnice w definiowaniu punktów końcowych, przeprowadzenie metaanalizy wyników badań Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20] było niemożliwe;
- z uwagi na różne okresy obserwacji (6-12/15 tygodni), sposoby dawkowania duloksetyny, definicje i sposoby przedstawienia wyników jak również zdefiniowanie populacji uwzględnionych pacjentów, przeprowadzenie metaanalizy wyników badań Mowla i wsp. 2016 [17], Martinez i wsp. 2011 [20]-[22], Karaiskos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19] było niemożliwe;
- w większości zidentyfikowanych randomizowanych badań klinicznych [1], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [15]-[16] kryterium włączenia był wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów, a w [20]-[22] ≥ 16 punktów w skali PHQ-9, co świadczy o co najmniej umiarkowanym stopniu nasilenia depresji, co oznacza, że populacja pacjentów w tych opracowaniach była szersza od wnioskowanej;
- w badaniach [7]-[8], [15]-[16] oraz [20]-[22], w kryteriach włączenia zawężono populację do pacjentów z depresją niepsychotyczną.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej

Ograniczenia badań RCT dotyczących porównania duloksetyny względem komparatorów:

- stosunkowo krótki okres leczenia/obserwacji (≤ 8 tygodni): badanie Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2]; Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]; Wang i wsp. 2015 [14], Lee i wsp. 2007 [15]-[16]; Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11]; Mowla i wsp. 2016 [17]; Karaikos i wsp. 2012 [18];
- ze względu na prawie identyczną metodologię badań, daty, sposób raportowania danych, można przypuszcza że pacjenci opisani w Badyal i wsp. 2006 [2] mogli zostać również uwzględnieni w publikacji Patel i wsp. 2011 [1], dodatkowo obydwie te badania przeprowadzono jedynie w populacji indyjskiej;
- stosunkowo niewielkie liczebności pacjentów w grupie badanej i kontrolnej (< 100): badanie Badyal i wsp. 2006 [2], Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]; Sah i wsp. 2010 [6]; Mowla i wsp. 2016 [17]; Tzavellas i wsp. 2010 [19];
- badania otwarte: Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2], Sah i wsp. 2010 [6]; Karaikos i wsp. 2012 [18], Tzavellas i wsp. 2010 [19]; Martinez i wsp. 2011 [20]-[22];
- badanie opisane jedynie na podstawie abstraktu: Tzavellas i wsp. 2010 [19];
- badania przeprowadzone u pacjentów z depresją poudarową - Karaikos i wsp. 2012 [18], Tzavellas i wsp. 2010 [19];
- badania Patel i wsp. 2011 [1] i Badyal i wsp. 2006 [2] - początkowa dawka duloksetyny wynosiła 40 mg/dobę, a więc była niższa od zalecanej w ChPL Depratal® (duloksetyna); z czasem dawka była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę, w zależności od potrzeb pacjenta;
- badanie Badyal i wsp. 2006 [2] – wyniki z zakresu skuteczności klinicznej (wyniki w skali HAMD-17, MADRS, CGI-S oraz CGI-I) przedstawione jedynie w formie graficznej, uniemożliwiającej precyzyjne odczytanie wartości liczbowych w poszczególnych punktach czasowych;
- publikacja Perahia i wsp. 2008 [3]-[5] – opisano wyniki dla dwóch identycznych badań dotyczących porównania duloksetyny z wenlafaksyną w populacji pacjentów z MDD; brak odrębnego przedstawienia danych dla obu uwzględnionych badań; w przypadku porównania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę z wenlafaksyną w dawce 75 mg/dobę brak informacji na temat liczebności grupy kontrolnej uniemożliwił obliczenie parametrów NNT/NNH dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii;
- badanie Sah i wsp. 2010 [6] - początkowa dawka duloksetyny wynosiła 20 mg/dobę, a więc była niższa od zalecanej w ChPL Depratal® (duloksetyna); z czasem dawka była zwiększana do maksymalnie 60 mg/dobę, w zależności od potrzeb pacjenta; badanie przeprowadzone jedynie w populacji indyjskiej;
- badanie Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] – głównym celem badania było porównanie duloksetyny względem placebo; fluoksetyna stanowiła dodatkową grupę kontrolną w związku z czym w publikacji nie przeprowadzono analizy statystycznej dla większości punktów końcowych dotyczących porównania duloksetyny względem fluoksetyny; ponadto nie przedstawiono miary

- rozrzutu wyników (SE, SD, CI) dla ciągłych punktów końcowych, stąd też nie było możliwe przeprowadzenie obliczeń statystycznych dla tego porównania przez Autorów niniejszej analizy;
- badanie Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] – początkowa dawka duloksetyny wynosiła 40 mg/dobę, a więc była niższa od zalecanej w ChPL Depratal® (duloksetyna); z czasem dawka była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę (75,7% chorych finalnie było leczonych tą dawką), a więc najwyższej zgodnej z ChPL Depratal®, podczas gdy fluoksetyna była podawana w stałej, minimalnej rekomendowanej w ChPL Seronil® (fluoksetyna) dawce 20 mg/dobę;
 - badanie Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11] – brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników niniejszego badania z wynikami badań Detke i wsp. 2004 [12] i Perahia i wsp. 2006 [13], z uwagi na odmienny sposób przedstawienia wyników dla tych samych punktów końcowych dotyczących skuteczności – HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I (zmiana wyników względem placebo vs zmiana względem wartości początkowych);
 - badania Detke i wsp. 2004 [12] i Perahia i wsp. 2006 [13] – brak możliwości przeprowadzenia porównania wyników w skali SSI oraz nasilenia bólu w skali VAS dla grupy badanej i komparatora z uwagi na brak danych liczbowych w publikacjach referencyjnych; przedłużone fazy leczenia (6 miesięcy) w obu badaniach były nierandomizowane, a przeprowadzenie metaanalizy danych dla tego okresu leczenia było możliwe jedynie odniesieniu do punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem;
 - badania Wang i wsp. 2015 [14] i Lee i wsp. 2007 [15]-[16] – brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy dla wyników z zakresu skuteczności klinicznej (w skali HAMD-17, HAMA, CGI-S, VAS) ze względu na odmienny sposób raportowania danych dla tych punktów końcowych: zmiana względem wartości początkowej vs średni końcowy wynik; badania przeprowadzone jedynie w populacji chińskiej;
 - badanie Mowla i wsp. 2016 [17] - początkowa dawka duloksetyny wynosiła 20 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 20 mg/dobę, do maksymalnie 60 mg/dobę (średnio 55 mg/dobę) – jedynie górny zakres stosowanej dawki odpowiada minimalnej zalecanej dawce w ChPL Depratal®; badanie przeprowadzone jedynie w populacji irańskiej;
 - badanie Martinez i wsp. 2011 [20]-[22] – większość wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla wszystkich preparatów z grupy SSRI (citalopramu, fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny) w porównaniu do duloksetyny;
 - w badaniach Karaiskos i wsp. 2012 [18] i Tzavellas i wsp. 2010 [19] nie podano liczby pacjentów, uwzględnionych podczas ostatecznej analizy wyników dotyczących nasilenia objawów depresji w skali HAMD, jak również nie sprecyzowano rodzaju skali HAMD (17 czy 21 elementowa); istnieje prawdopodobieństwo, że publikacja Tzavellas i wsp. 2010 [19] jest abstraktem z początkowymi wynikami badania Karaiskos i wsp. 2012 [18]; jednakże ze względu na różne liczebności pacjentów w grupach oraz nieznaczne różnice w metodyce, obie referencje zostały przedstawione jako osobne badania;
 - badanie Karaiskos i wsp. 2012 [18] - przeprowadzone jedynie w populacji greckiej.

Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:

- badanie Matsumoto i wsp. 2014 [23]-[24] – opisane jedynie na podstawie abstraktu; przeprowadzone w populacji pacjentów z depresją poudarową; bardzo nieliczne wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; brak danych na temat długości okresu obserwacji/leczenia oraz liczebności pacjentów w grupie badanej i kontrolnej;
- badania o niższej wiarygodności włączone do niniejszej analizy klinicznej [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], [33] miały charakter retrospektywny i były badaniami kohortowymi,
- badanie [29]-[30] dostępne jest tylko w postaci 2 abstraktów, na podstawie których niemożliwy był szczegółowy opis charakterystyki wyjściowej pacjentów,
- w badaniach [25]-[26], [29]-[30], [31]-[32] analizowano tylko stopień stosowania się do zaleceń lekarskich/ rygoru zaordynowanej terapii za pomocą takich parametrów jak *adherence* oraz *persistence*, z kolei w badaniach [27], [28] oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub hepatotoksyczności w czasie stosowania duloksetyny,
- wszystkie badania, za wyjątkiem [33] oparte były na danych uzyskanych retrospektywnie z dużych baz danych prowadzonych przez komercyjne towarzystwa ubezpieczeń zdrowotnych; badanie [33] oparte było na wynikach uzyskanych z 1 ośrodka klinicznego,
- w badaniach [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32] duloksetynę porównywano tylko z wenlafaksyną (lub także z escitalopramem), a dodatkowo w badaniach [25]-[26], [27], [28] zastosowano porównanie względem całej grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI łącznie); w uwzględnionych badaniach obserwacyjnych nie przeprowadzono więc oceny efektów klinicznych duloksetyny w porównaniu do 3 pozostałych wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny,
- za wyjątkiem badania [33], w żadnym z uwzględnionych badań retrospektywnych nie podano informacji o dawkowaniu duloksetyny ani komparatorów,
- w jednoośrodkowym badaniu [33], duloksetyna stanowiła jedynie 6,7% wszystkich stosowanych i analizowanych leków przeciwdepresyjnych; ponadto w badaniu nie przeprowadzono dokładnych analiz porównawczych, stąd też nie podano wyników dla porównania duloksetyny względem wybranych komparatorów tj. fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny lub wenlafaksyny (lub też nie przeprowadzano takich porównań),
- w badaniach [27], [28], [31]-[32], porównywane kohorty nie były pierwotnie dobrze zbilansowane pod względem cech demograficznych i klinicznych; w ramach przeprowadzonych analiz posługiwano się odpowiednimi technikami „dostosowania” kohort.

Włączone do niniejszej analizy badania stanowiły jedyne dostępne dane dla ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach

referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

- I.** Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, u których występują ciężkie/duże epizody depresji (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10). Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem podstawowego komparatora, którym jest wenlafaksyna z uwagi na taki sam mechanizm działania (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; SNRI) i takie samo miejsce w wytycznych postępowania terapeutycznego z pacjentami z analizowanej populacji. Dodatkowo do grona dodatkowych komparatorów włączono stosowanie fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny, czyli refundowanych technologii lekowych o zbliżonym mechanizmie działania (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny; SSRI) i wysokim wykorzystaniu w Polsce.
- II.** Zidentyfikowano łącznie 14 randomizowanych badań klinicznych uwzględniających porównanie duloksetyny względem komparatorów: wenlafaksyny (podstawowego komparatora), fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny (dodatkowych komparatorów).
- III.** Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [1], [2], [3]-[5], wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 40-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych o co najmniej umiarkowanym [1] lub ciężkim nasileniu [2], [3]-[5], do wenlafaksyny stosowanej w dawce 75-225 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji, lęku oraz poprawy stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD, MADRS, CGI-S, HAMA, PGI-I, CGI-I oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Stosowanie duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu z wenlafaksyną w dawce 75-225 mg/dobę, natomiast większym ryzykiem utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniu [3]-[5]. Z kolei w przypadku stosowania duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę względem wenlafaksyny w dawce 75-225 nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu [1] i [2] czy ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu [2]. Należy przy tym zaznaczyć, że globalna ocena stosunku korzyści do ryzyka (ang. *Global Risk-Benefit*; GBR) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną.
- IV.** Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [6], [7]-[8], [20]-[22], wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 40-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych o co najmniej umiarkowanym nasileniu, do

fluoksetyny stosowanej w dawce 20-80 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a fluoksetyną w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji oraz poprawy stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD-17, MADRS, CGI-S, PGI-I, CGI-I, oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę nad fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania remisji choroby oraz duloksetyny w dawce 40-60 mg/dobę nad fluoksetyną w dawce 20-60 mg/dobę w aspekcie zmniejszenia nasilenia objawów depresji w skali HAMD-24 oraz prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obydwoema lekami w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz utraty z badania w powodu zdarzeń niepożądanych.

- V.** Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [20]-[22] przeprowadzonych w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 60-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w porównaniu do paroksetyny stosowanej w dawce 20-50 mg/dobę, niezależnie od długości okresu leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a paroksetyną w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji, lęku oraz poprawy codziennego funkcjonowania i stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD-17, MADRS, SSI, HAMA, CGI-S, CGI-I, SDS jak również jakości życia w skali QLDS oraz prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby. Wykazano natomiast znamienne statystycznie przewagę duloksetyny w dawce 80 mg nad paroksetyną w dawce 20 mg/dobę w zakresie poprawy stanu klinicznego pacjentów w skali PGI-I w czasie ostrej fazy leczenia (8 tygodni). Stosowanie duloksetyny w dawce 60 mg/dobę w porównaniu z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (niezwiązanych z zastosowanym leczeniem), natomiast porównywalnym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych czy utraty z badania z ich powodu. Z kolei terapia duloksetyną w dawce 80 i 120 mg/dobę wiąże się z brakiem znamienych różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych czy przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych zarówno w ostrej fazie leczenia, a w dawce 80 mg/dobę w przedłużonej fazie leczenia, w porównaniu do paroksetyny. Duloksetyna w dawce 120 mg/dobę zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale w podobnym stopniu do paroksetyny w dawce 20 mg/dobę prowadzi do przerwania udziału w badaniu z powodu zdarzeń niepożądanych w przedłużonej fazie leczenia (do 6 miesięcy). Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich jak i prowadzących do utraty z badania, nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej pomiędzy duloksetyną w dawce 60-120 mg/dobę, a paroksetyną w dawce 20-50 mg/dobę.

VI. Analiza przeprowadzona na podstawie wyników badań RCT [17], [20]-[22] w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o co najmniej umiarkowanym nasileniu wykazała, że duloksetyna stosowana w dawkach 20-120 mg/dobę charakteryzuje się podobną skutecznością kliniczną w porównaniu do sertraliny stosowanej w dawce 50-200 mg/dobę. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy duloksetyną a sertralina w zmniejszeniu nasilenia objawów depresji oraz poprawy stanu klinicznego pacjentów, ocenianych za pomocą skal HAMD-17, CGI. Profil bezpieczeństwa obu leków nie różnił się istotnie pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również utraty z badania z tego powodu. Analiza wyników badań [18], [19] przeprowadzonych w populacji pacjentów z depresją poudarową wykazała, że duloksetyna w dawce 60-120 mg/dobę w większym stopniu niż sertralina w dawce 50-200 mg/dobę obniża nasilenie objawów depresji w skali HAMD oraz lęku w skali HAMA, a oba leki charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa.

VII. Wyniki i wnioski z badań o niższej wiarygodności uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej wskazują na wysoki stopień przestrzegania zaleceń lekarskich w czasie stosowania duloksetyny oraz niskie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i hepatotoksyczności. Również publikacje uwzględnione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa potwierdzają korzystny i dobrze udokumentowany profil bezpieczeństwa duloksetyny. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w czasie terapii duloksetyną zalicza się nudności, bóle głowy, suchość w ustach, senność lub bezsenność, zmęczenie, zaparcia lub biegunki, zawroty głowy, a więc zdarzenia niepożądane typowe dla większości obecnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych.

VIII. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny względem wybranych komparatorów tj. wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych.

IX. Podsumowując, wyniki zidentyfikowanych badań wskazują, że duloksetyna jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o co najmniej umiarkowanym nasileniu. Duloksetyna charakteryzuje się co najmniej podobną skutecznością w porównaniu zarówno do wenlafaksyny, będącej podstawowym komparatorem jak i fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny, stanowiących dodatkowe komparatory. Pomimo raportowania w niektórych badaniach większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w niektórych badaniach dotyczących porównania z paroksetyną, nie powodowały one zazwyczaj zwiększonego ryzyka przerwania leczenia duloksetyną. Profil bezpieczeństwa duloksetyny jest akceptowalny, dobrze poznany w toku wieloletnich

badan i typowy dla wspólnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa oraz zalecaną w wytycznych praktyki klinicznej możliwość indywidualnego doboru terapii do potrzeb pacjenta, duloksetyna, będąca preparatem należącym do grupy SNRI, stanowi ważną alternatywę w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w stosunku do wenlafaksyny jak również leków z grupy SSRI – fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny.

12. BIBLIOGRAFIA

A. Badania randomizowane dotyczące porównania z komparatorami

Duloksetyna vs wenlafaksyna

- [1] Patel DM, Mehta HR, Shah SK, Srivastava AA. An open label randomized, comparative, parallel group, multicentric clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Duloxetine compared to Venlafaxine in patients with major depression. *Pharma Science Monitor: an International Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011; 2 (2):126-140.
- [2] Badyal DK, Khosla PP, Deswal RS i wsp. Safety and efficacy of duloxetine versus venlafaxine in major depression in Indian patients. *JK Science* 2006; 8: 195-199.
- [3] Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2008;42(1):22-34.
- [4] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00067912?term=duloxetine&draw=20&rank=181> (listopad 2018)
- [5] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00071695?term=duloxetine&draw=20&rank=187> (listopad 2018)

Duloksetyna vs fluoksetyna

- [6] Sah RK, Rehan HS, Sadanandan Unni KE i wsp. A comparison of duloxetine hydrochloride with fluoxetine hydrochloride in major depressive disorders: a pilot study. *Health* 2010; 2(6): 620-662.
- [7] Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(3):225-231.
- [8] Demitrack MA, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y. Efficacy and safety of duloxetine treatment of major depression. 154th annual meeting of the american psychiatric association; 2001 may 5-10; New Orleans; 2001; NR535. [abstrakt]

Duloksetyna vs paroksetyna

- [9] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *Journal of clinical psychopharmacology* 2004;24(4): 389-399.
- [10] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine Versus Paroxetine in the Treatment of Depression. *American Psychiatric Association Annual Meeting 2002, Philadelphia*; 113-114 [abstrakt]
- [11] Mallinckrodt C, Goldstein DJ, Lu Y i wsp. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *European neuropsychopharmacology* 2002; 12: Suppl 3: 214. [abstrakt] [https://www.europeanneuropsychopharmacology.com/article/S0924-977X\(02\)80231-0/abstract](https://www.europeanneuropsychopharmacology.com/article/S0924-977X(02)80231-0/abstract)
- [12] Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14:457-470.
- [13] Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 2006; 21:367-378.
- [14] Wang Z, Xu X, Tan Q i wsp. Treatment of major depressive disorders with generic duloxetine and paroxetine: a multi-centered, double-blind, double-dummy, randomized controlled clinical trial. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2015;27(4):228-236.
- [15] Lee P, Shu L, Xu X, et al. Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2007; 61: 295-307.
- [16] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00489775?term=duloxetine&draw=14> (listopad 2018)

Duloksetyna vs sertralina

- [17] Mowla A, Dastgheib SA, Razeghian Jahromi L. Comparing the Effects of Sertraline with Duloxetine for Depression Severity and Symptoms: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig.* 2016;36(7):539-543.

- [18] Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K i wsp. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(3):349-353.
- [19] Tzavellas E, Karaiskos D, Spengos K i wsp. Duloxetine versus sertaline in the treatment of post-stroke depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2010: 20 Suppl 3,S387. [abstrakt]

Duloksetyna vs sertralina vs paroksetyna vs fluoksetyna

- [20] Martinez JM, Katon W, Greist JH i wsp. A pragmatic 12-week, randomized trial of duloxetine versus generic selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of adult outpatients in a moderate-to-severe depressive episode. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(1):17-26.
- [21] Houston JP, Zou W, Aris V i wsp. Evaluation of genetic models for response in a randomized clinical trial of duloxetine in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2012;200(1):63-5.
- [22] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00666757?term=duloxetine&cond=depression&rank=24> (listopad 2018)

B. Badania o niższej wiarygodności w których uwzględniono porównania z komparatorami

- [23] Matsumoto S, Shimodozono M, Noma T, Kawahira K. A comparative study of duloxetine and paroxetine in Japanese patients with poststroke depression. *Brain Injury* 2014;28:5-6: 738. [abstrakt] <https://ibia.conference-services.net/reports/template/onetextabstract.xml?xsl=template/onetextabstract.xml&conferenceID=3754&abstractID=787743> (listopad 2018)
- [24] Matsumoto S, Shimodozono M. A comparative study of duloxetine and paroxetine in japanese patients with post-stroke depression. *Stroke* 2014; 45 SUPPL. 1. [abstrakt] https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/str.45.suppl_1.tp121 (listopad 2018)
- [25] Chen Y, Liu X, Faries D i wsp. Adherence and persistence with medication therapy in patients with major depressive disorder: A real-world comparison of branded antidepressants and generic SSRIs. *Value in Health* 2010; 13(3):A115-A116. [abstrakt]
- [26] Liu X, Chen Y, Faries DE. Adherence and persistence with branded antidepressants and generic SSRIs among managed care patients with major depressive disorder. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011 3:1; 63-72.
- [27] Xue F, Strombom I, Turnbull B i wsp. Treatment with duloxetine in adults and the incidence of cardiovascular events. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(1):23-30.
- [28] Xue F, Strombom I, Turnbull B i wsp. Duloxetine for depression and the incidence of hepatic events in adults. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(4):517-522.
- [29] Liu X, Tepper P, Mullins C i wsp. Association of medication persistence and health care utilization in high-cost patients with major depressive disorder treated with duloxetine or venlafaxine XR. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2010 16(7):520-521. [abstrakt]
- [30] Liu X, Tepper P, Mullins CD i wsp. Association of medication persistence and health-care utilization in high-cost patients with major depressive disorder treated with duloxetine or venlafaxine XR. *Value in Health* 2010; 13(7):A555. [abstrakt]
- [31] Wang J, Liu X, Mullins D. Treatment adherence and persistence with branded antidepressants among patients with major depressive disorder and painful chronic diseases. 163 Annual Meeting of American Psychiatric Association 2010; 85-86. [abstrakt]
- [32] Wang J, Liu X, Mullins CD. Treatment adherence and persistence with duloxetine, venlafaxine XR, and escitalopram among patients with major depressive disorder and chronic pain-related diseases. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1303-13.
- [33] Buoli M, Cumerlato Melter C, Caldiroli A i wsp. Are antidepressants equally effective in the long-term treatment of major depressive disorder? *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(1):21-27.

C. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

- [34] Charakterystyka Produktu Leczniczego Depratal® 30 mg, 60 mg.

EMA

[35] EPAR Summary https://www.ema.europa.eu/documents/overview/duloxetine-mylan-epar-summary-public_pl.pdf,
https://www.ema.europa.eu/documents/overview/cymbalta-epar-summary-public_pl.pdf (listopad 2018)

[36] https://www.ema.europa.eu/documents/rmp-summary/duloxetine-mylan-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf,
(listopad 2018)

FDA

[37] Cymbalta® (duloksetyna). Ulotka dla pacjentów.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021427s050lbl.pdf (listopad 2018)

[38] <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm592379.htm>
(listopad 2018)

[39] <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103457.htm>
(listopad 2018)

HC

[40] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/new.html>
(listopad 2018)

[41] <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-hormone-replacement-therapy-estrogenic-progestogenic-agents-selective-estrogen-receptor-modulators-serms-assessing-potential.html> (listopad 2018)

[42] <http://www.cih-irsc.gc.ca/e/49224.html> (listopad 2018)

[43] Renoux C, Lix LM, Patenaude V i wsp. Canadian Network of Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors and the Risk of AKI: A Cohort Study of Eight Administrative Databases and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(10):1716-1722.

LAREB

[44] https://databankws.lareb.nl/Downloads/kwb_2011_2_dulox.pdf (listopad 2018)

[45] <https://www.lareb.nl/en/databank/Result?formGroup=&atc=N06AX21&drug=CYMBALTA+%28DULOXETINE%29>
(listopad 2018)

URPLWmiPB

[46] <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/zalecenia-dla-podmiot%C3%B3w-odpowiedzialnych> (listopad 2018)

Inne

[47] <https://www.tripdatabase.com/answers/7221-Do-you-have-any-updated-advice-on-the-use-of-antidepressants-in-pregnancy---esp-fluoxe> (listopad 2018)

Przeglądy systematyczne, meta-analizy dotyczące konkretnych aspektów związanych z bezpieczeństwem terapii duloksetyną

[48] Cappetta K, Beyer C, Johnson JA, Bloch MH. Meta-analysis: Risk of dry mouth with second generation antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2018;84:282-293.

[49] Fava GA, Benasi G, Lucente M i wsp. Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: Systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2018;87(4):195-203.

[50] Steinert T, Fröscher W. Epileptic Seizures Under Antidepressive Drug Treatment: Systematic Review. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(4):121-135.

[51] Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;118(1):32-36.

[52] Nezafati MH, Vojdanparast M, Nezafati P. Antidepressants and cardiovascular adverse events: A narrative review. *ARYA Atherosclerosis* 2015;11(5):295-304.

[53] Orsolini L, Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30(1):4-20.

[54] Bitter I, Filipovits D, Czobor P. Adverse reactions to duloxetine in depression. *Expert Opin Drug Saf.* 2011;10(6):839-850.

[55] Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants--a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry.* 2010;22(3):148-156.

- [56] Tuccori M, Testi A, Antonioli L i wsp. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther.* 2009;1426-1453.
- [57] Schweitzer I, Maguire K, Ng C. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(9):795-808.
- [58] Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(6):434-442.
- [59] Wernicke J, Lledó A, Raskin J I i wsp. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf.* 2007;30(5):437-455.
- [60] McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on lipid homeostasis: a cardiac safety concern? *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(4):523-537.
- [61] McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(1):157-168.

D. Opracowania wtórne – przeglądy systematyczne

- [62] AHRQ. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. *Comparative Effectiveness Review*, 2011, Number 46. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/antidepressants-update_research.pdf (listopad 2018)
- [63] AHRQ. Treatment for Depression After Unsatisfactory Response to SSRIs. *Comparative Effectiveness Review*. 2012, Number 62. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/depression-treatment-ssri_research.pdf (listopad 2018)
- [64] Aurilio C, Pace MC, Passavanti MB. Chronic pain pharmacological treatment in patients with depressive disorders. *African Journal of Psychiatry (South Africa)* 2015;18(5):Article Number 1000307.
- [65] Ball SG, Desai D, Spann ME i wsp. Efficacy of duloxetine on painful physical symptoms in major depressive disorder for patients with clinically significant painful physical symptoms at baseline: A meta-analysis of 11 double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2011;13:6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3304689/> (listopad 2018)
- [66] Ball SG, Desai D, Zhang Q i wsp. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in major depressive disorder: A review with expert commentary. *Drugs in Context* 2013 Article Number 212245.
- [67] Baune BT, Brignone M, Larsen KG i wsp. 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2018;21(2): 97-107.
- [68] Bradley AJ, Lenox-Smith AJ. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J Psychopharmacol.* 2013;27(8):740-758.
- [69] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357-1366.
- [70] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i wsp. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9665):746-758.
- [71] Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA i wsp. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD006533.
- [72] Clayton AH, Ninan PT. Depression or menopause? Presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2010;12:1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882813/> (listopad 2018)
- [73] Del Casale A, Girardi P, Brugnoli R i wsp. Duloxetine in the treatment of elderly people with major depressive disorder. *Riv Psichiatr.* 2012;47(6):479-488.

- [74] Deng L, Qiu S, Yang Y i wsp. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for post-stroke depression: A network meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(34):23718-23728.
- [75] Dhillon S. Duloxetine: a review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging*. 2013;30(1):59-79
- [76] Dold M, Bartova L, Rupprecht R, Kasper S. Dose Escalation of Antidepressants in Unipolar Depression: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom*. 2017;86(5):283-291.
- [77] Dolder C, Nelson M, Stump A. Pharmacological and clinical profile of newer antidepressants: implications for the treatment of elderly patients. *Drugs Aging*. 2010;27(8):625-640.
- [78] Cipriani A, Brambilla P, Furukawa TA i wsp. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;4 Article Number CD004185.
- [79] Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA i wsp. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;149(10):734-750.
- [80] Gartlehner G, Thaler K, Hansen RA i wsp. The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32(12):1159-1173.
- [81] Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA i wsp. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety*. 2008; 31(10): 851-865.
- [82] Girardi P, Pompili M, Innamorati M i wsp. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(3):177-190.
- [83] Gueorguieva R, Chekroud AM, Krystal JH. Trajectories of relapse in randomised, placebo-controlled trials of treatment discontinuation in major depressive disorder: an individual patient-level data meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 2017;4(3):230-237.
- [84] Hansen R, Gaynes B, Thieda P i wsp. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv*. 2008;59(10):1121-1130.
- [85] Khoo AL, Zhou HJ, Teng M i wsp. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. 2015;29(8):695-712.
- [86] Krebs EE, Gaynes BN, Gartlehner G i wsp. Treating the physical symptoms of depression with second-generation antidepressants: a systematic review and metaanalysis. *Psychosomatics*. 2008;49(3):191-198.
- [87] Lee Y, Rosenblat JD, Lee J i wsp. Efficacy of antidepressants on measures of workplace functioning in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;227:406-415.
- [88] Magni LR, Purgato M, Gastaldon C i wsp. Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD004185.
- [89] Mancini M, Gianni W, Rossi A, Amore M. Duloxetine in the management of elderly patients with major depressive disorder: an analysis of published data. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(5):847-860.
- [90] Monden R, Roest AM, van Ravenzwaaij D i wsp. 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. *Journal of Affective Disorders* 2018; 235:393-398.
- [91] Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. *Clin Ther*. 2009;31(5):945-961.
- [92] Nelson J C, Delucchi K, Schneider L S. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2008; 16(7): 558-567
- [93] Purgato M, Papola D, Gastaldon C i wsp. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;4 Article Number CD006531.
- [94] Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One*. 2012;7(8):e42003. doi:10.1371/journal.pone.0042003.

- [95] Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(2). pii: pyv082. doi:10.1093/ijnp/pyv082
- [96] Sarkar S, Grover S. A systematic review and meta-analysis of trials of treatment of depression from India. *Indian Journal of Psychiatry* 2014;56(1):29-38.
- [97] Schueler YB, Koesters M, Wieseler B i wsp. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(4):247-265.
- [98] Spielmans GI. Duloxetine does not relieve painful physical symptoms in depression: a meta-analysis. *Psychother Psychosom.* 2008;77(1):12-16.
- [99] Sun Y, Liang Y, Jiao Y i wsp. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(8):e016499.
- [100] Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M i wsp. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. *Depress Anxiety.* 2012;29(6):495-505.
- [101] Tham A, Jonsson U, Andersson G i wsp. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;205:1-12.
- [102] Thorlund K, Druyts E, Wu P i wsp. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(5):1002-1009.
- [103] Zerjav S, Tse G, Scott MJW. Review of duloxetine and venlafaxine in depression. *Canadian Pharmacists Journal* 2009;142(3):144-152.

E. Badania nieopublikowane

- [104] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01074151?term=duloxetine&draw=4&rank=26> (listopad 2018)
- [105] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00136383?term=duloxetine&draw=19&rank=177> (listopad 2018)
- [106] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00200902?term=duloxetine&draw=27> (listopad 2018)
- [107] <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796132?term=duloxetine&draw=28&rank=267> (listopad 2018)
- [108] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-004509-29/FR> (listopad 2018)
- [109] <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-011893-13/NL> (listopad 2018)

F. Badania wyłączone z analizy efektywności klinicznej

Wykluczone wtórne:

Brak konkretnych wyników dotyczących oceny duloksetyny

- [110] Thase ME, Murck H, Post A. Clinical relevance of disturbances of sleep and vigilance in major depressive disorder: A review. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2010 12:6.
- [111] Cipriani A, La Ferla, Furukawa TA i wsp. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.

Spulowana analiza wyników z dwóch badań uwzględniających porównanie duloksetyny z komparatorem, niebędąca przeglądem systematycznym – nieodpowiednia forma publikacji - abstrakt

- [112] Lenox-Smith A, Kelin K, Brnabic A. Efficacy of duloxetine vs venlafaxine - An updated non-inferiority analysis in major depressive disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2011;15(SUPPL. 2):30.

Spulowane analizy wyników badań (analizy zbior[113]cze) uwzględniające jedynie porównanie duloksetyny z placebo

- [113] Harada E, Shirakawa O, Sato Y i wsp. Treatment discontinuation and tolerability as a function of dose and titration of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2016, 12, 89-97.
- [114] Tran Pierre V, Lu Yili, Detke Michael J i wsp. Evaluation of duloxetine in the treatment of depression. 155th annual meeting of the american psychiatric association; 2002 May 18-23rd; Philadelphia 2002.
- [115] Detke M, Goldstein D, Lu Y i wsp. Duloxetine improves the painful physical symptoms associated with depression.

International journal of neuropsychopharmacology (abstracts of the 23rd congress of the collegium internationale neuro-psychopharmacologicum, June 23-27 2002, Montreal, Canada), 2002; 5; Suppl 1: S205.

- [116] Shelton RC, Andorn AC, Mallinckrodt CH i wsp. Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(6):348-355.
- [117] Stewart DE, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and tolerability in male and female patients. *J Affect Disord.* 2006;94(1-3):183-189.
- [118] Mallinckrodt CH, Raskin J, Wohlreich MM i wsp. The efficacy of duloxetine: a comprehensive summary of results from MMRM and LOCF_ANCOVA in eight clinical trials. *BMC Psychiatry.* 2004;8(4):26.

Brak wyodrębnienia wyników dla duloksetyny lub komparatorów

- [119] Sheehan DV, Mancini M, Wang J i wsp. Assessment of functional outcomes by Sheehan Disability Scale in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol.* 2016;31(1):53-63.
- [120] Henssler J, Kurschus M, Franklin J i wsp. Long-term acute-phase treatment with antidepressants, 8 weeks and beyond: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2018; 79(1):60-68.
- [121] Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N i wsp. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1660-1668.
- [122] Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C i wsp. Switching the antidepressant after nonresponse in adults with major depression: A systematic literature search and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry* 2018;79(1):11-18.
- [123] Rink L, Braun C, Bschor T, Henssler J i wsp. Dose increase versus unchanged continuation of antidepressants after initial antidepressant treatment failure in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2018;79(3) Article Number 17r11693.
- [124] Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(2):1771-88.
- [125] Furukawa TA, Maruo K, Noma H i wsp. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2018 137(6):450-458.

Brak porównania duloksetyny z wybranymi komparatorami/brak badań dla duloksetyny

- [126] Wagner G, Schultes MT, Titscher V i wsp. 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. *J Affect Disord.* 2018;228:1-12.
- [127] Rayner L, Price A, Evans A i wsp. Antidepressants for depression in physically ill people. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010 3:CD007503. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2006:1(CD003491).
- [128] Werneke U, Northey S, Bhugra D. Antidepressants and sexual dysfunction. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(6):384-397.
- [129] Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother.* 2013;47(1):75-89.
- [130] AHRQ. Evidence Report/Technology Assessment. Antidepressant Treatment of Depression During Pregnancy and the Postpartum Period. 2014; Number 216.
- [131] Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 3;(12):CD010682
- [132] Molyneaux E, Telesia LA, Henshaw C i wsp. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 2018:4 Article Number CD004363
- [133] Arroll B., Elley C.R., Fishman T i wsp. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009:3 Article Number CD007954
- [134] Ostuzzi G., Matcham F., Dauchy S i wsp. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 2018:4 Article Number CD011006

- [135] Eshun-Wilson I., Siegfried N., Akena D.H i wsp. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018 2018:1 Article Number CD008525
- [136] Rodin G, Lloyd G, Katz M, Green E, Mackay J A, Wong R K, Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. The treatment of depression in cancer patients: a systematic review. Supportive Care in Cancer. 2007; 15(2): 123-136.
- [137] Sobów T. SSRI and SNRI antidepressants in the treatment of old age depression: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Postepy Psychiatrii i Neurologii 2007 16:4 (281-290)
- [138] Wilkinson P, Izmeth Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD006727.
- [139] Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P i wsp. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD003382.
- Nieadekwatna populacja pacjentów z depresją (depresja sezonowa; lub zaburzenia lękowe zw współtowarzyszącą depresją)*
- [140] Thaler K, Delivuk M, Chapman A i wsp. Second-generation antidepressants for seasonal affective disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(12):CD008591. doi: 10.1002/14651858.CD008591.pub2
- [141] Mancini M, Perna G, Rossi A, Petralia A. Use of duloxetine in patients with an anxiety disorder, or with comorbid anxiety and major depressive disorder: a review of the literature. Expert Opin Pharmacother. 2010;11(7):1167-1181.
- Nieodpowiednia forma publikacji – notatka/ komentarz*
- [142] Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: Meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. Journal of Urology 2006 175:4 (1433-1434).
- [143] IsHak WW, Naghdechi L. Are sertraline, paroxetine and duloxetine the most effective antidepressants for use in depressed adults over 60 years? Evid Based Ment Health. 2016;19(4):e26.
- [144] Budenholzer B. Review: In major depressive disorder, antidepressant drugs improve short-term response compared with placebo. Annals of Internal Medicine. 2018; 168:12 (JC67-).
- Nieadekwatny problem decyzyjny – przegląd dotyczący farmakokinetyki, farmakodynamiki różnych leków przeciwdepresyjnych*
- [145] Mandrioli R, Protti M, Mercolini L. New-Generation, Non-SSRI Antidepressants: Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. Part 1: SNRIs, SMSs, SARIs. Curr Med Chem. 2018;25(7):772-792.
- Nieadekwatny problem decyzyjny*
- [146] Dodd S, Schacht A, Kelin K i wsp. Nocebo effects in the treatment of major depression: results from an individual study participant-level meta-analysis of the placebo arm of duloxetine clinical trials. J Clin Psychiatry. 2015;76(6):702-711.
- [147] Ogawa Y, Furukawa TA, Takeshima N i wsp. Efficacy of antidepressants over placebo is similar in two-armed versus three-armed or more-armed randomized placebo-controlled trials. International Clinical Psychopharmacology. 2018; 33(2):66-72.
- Brak dostępu do pełnego tekstu*
- [148] Chen C, Xu WP, Huang Y i wsp. Efficacy and safety of duloxetine versus paroxetine for adults' depression: a meta-analysis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2012; 12(3): 320-325.
- [149] Monteleone F, Caputo M, Tecce MF i wsp. Duloxetine in the treatment of depression: an overview. Cent Nerv Syst Agents Med Chem. 2011;11(3):174-183.
- Nieadekwatny problem decyzyjny – ocena wyników uzyskanych w grupach stosujących placebo w badaniach dla duloksetyny i wenlafaksyny*
- [150] Breilmann J, Furukawa TA, Becker T, Koesters M. Differences in the placebo response in duloxetine and venlafaxine trials. Acta Psychiatrica Scandinavica 2018;137(6):472-480.
- Protokół do planowanego przeglądu systematycznego*
- [151] Furukawa TA, Salanti G, Atkinson LZ i wsp. 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.

- [152] Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence-based Practice Center Systematic Review Protocol. Adverse Effects of First-line Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/ehc-depression-research-protocol.pdf>.

Opracowania wtórne/analizy zbiorcze, nie będące przeglądami systematycznymi

- [153] Barros BR, Schacht A, Happich M i wsp. Impact of pretreatment with antidepressants on the efficacy of duloxetine in terms of mood symptoms and functioning: An analysis of 15 pooled major depressive disorder studies. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2014 16:5.
- [154] Štuhec M. Excessive sweating induced by interaction between agomelatine and duloxetine hydrochloride: case report and review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(17-18):703-706.
- [155] Vey EL, Kovelman I. Adverse events, toxicity and post-mortem data on duloxetine: case reports and literature survey. *J Forensic Leg Med.* 2010;17(4):175-185.
- [156] Patil AS, Kuller JA, Rhee EH. Antidepressants in pregnancy: a review of commonly prescribed medications. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(12):777-787.
- [157] Chekroud AM, Gueorguieva R, Krumholz HM i wsp. Reevaluating the Efficacy and Predictability of Antidepressant Treatments: A Symptom Clustering Approach. *JAMA Psychiatry.* 2017 Apr 1;74(4):370-378. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863470/>
- [158] Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ, Pritchett YL, Brannan SK, Detke MJ. Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(3):161-169.
- [159] Thase ME. Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(2):58-85. https://www.medscape.org/viewarticle/578077_2
- [160] Norman TR, Olver JS. Continuation treatment of major depressive disorder: is there a case for duloxetine? *Drug Des Devel Ther.* 2010;4:19-31.
- [161] Schacht A, Gorwood P, Boyce P i wsp. Depression symptom clusters and their predictive value for treatment outcomes: results from an individual patient data meta-analysis of duloxetine trials. *J Psychiatr Res.* 2014;53:54-61.
- [162] Taylor D, Lenox-Smith A, Bradley A. A review of the suitability of duloxetine and venlafaxine for use in patients with depression in primary care with a focus on cardiovascular safety, suicide and mortality due to antidepressant overdose. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology.* 2013; 3(3):151-161.
- [163] Goldstein DJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2007 3(2): 193-209.
- [164] Brecht S, Kajdasz D, Ball S, Thase ME. Clinical impact of duloxetine treatment on sleep in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(6):317-324.
- [165] Acharya N, Rosen AS, Polzer JP i wsp. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(6):587-594.
- [166] Stone M, Laughren T, Jones ML i wsp. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: Analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ (Online)* 2009; 339(7718):431-434.
- [167] Wise TN, Perahia DGS, Pangallo BA i wsp. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: Analyses of 10 clinical studies. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2006;8(5):269-278.
- [168] Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2005;89(1-3):207-212.
- [169] Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH i wsp. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(6):686-692.
- [170] Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH i wsp. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. *Clin Ther.* 2004;26(9):1446-1455.
- [171] Sharma T, Guski LS, Freund N, Göttsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ.* 2016;352:i65. doi: 10.1136/bmj.i65.
- [172] Maund E, Tendal B, Hróbjartsson A i wsp. Coding of adverse events of suicidality in clinical study reports of duloxetine for the treatment of major depressive disorder: descriptive study. *BMJ.* 2014;348:g3555. doi:10.1136/bmj.g3555

- [173] Maund E, Tendal B, Hróbjartsson A i wsp. Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications. *BMJ*. 2014;348:g3510. doi: 10.1136/bmj.g3510.
- [174] Brunton S, Wang F, Edwards SB i wsp. Profile of adverse events with duloxetine treatment: a pooled analysis of placebo-controlled studies. *Drug Saf*. 2010;33(5):393-407.
- [175] Thase ME, Tran PV, Wiltse C i wsp. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):132-140.
- [176] Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, et al.: A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):175-184.
- Wcześniejsze wersje nowszych przeglądów systematycznych/metaanaliz*
- [177] Cipriani A, Furukawa TA, Veronese A i wsp. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007:2 Article Number CD006531.
- [178] Nose M, Cipriani A, Furukawa TA i wsp. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007:2 Article Number CD006533.
- Przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, spulowane analizy (analizy zbiorcze) opublikowane przed 2008 rokiem*
- [179] Perahia D, Pritchett YL, Lee TC, Tran PF. Comparing duloxetine and venlafaxine in the treatment of major depressive disorder using a global benefit-risk approach. 45th annual NCDEU (new clinical drug evaluation unit) meeting; 2005 June 6 - 9; Boca Raton, 2005; 113.
- [180] Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP i wsp. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychobiology*. 2007;56(2-3):73-85.
- [181] Wise TN. Efficacy, tolerability, and safety of duloxetine. *CNS Spectr*. 2005;10(12 Suppl 19):10-11.
- [182] Wernicke JF, Gahimer J, Yalcin I i wsp. Safety and adverse event profile of duloxetine. *Expert Opin Drug Saf*. 2005;4(6):987-993.
- [183] Ballesteros J, Callado LF, Gutiérrez M. An independent meta-analysis using summary data for clinical response, remission, and discontinuation for any reason from the 6 pivotal phase III randomized clinical trials of duloxetine in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(2):219-221.
- [184] Barkin RL, Barkin S. The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. *Am J Ther*. 2005 Sep-Oct;12(5):431-438.
- [185] Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP i wsp. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Curr Pharm Des*. 2005;11(12):1475-1493.
- [186] Kirwin JL, Gören JL. Duloxetine: a dual serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor for treatment of major depressive disorder. *Pharmacotherapy*. 2005;25(3):396-410.
- [187] Rabasseda X. Duloxetine: a new serotonin/noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(9):773-790.
- [188] Schatzberg AF. Efficacy and tolerability of duloxetine, a novel dual reuptake inhibitor, in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 13:30-37.
- [189] [No authors listed]. Duloxetine: new indication. Depression and diabetic neuropathy: too many adverse effects. *Prescrire Int*. 2006 Oct;15(85):168-172.
- [190] Filteau MJ, Leblanc J, Gravel P. The new dual-action antidepressant, duloxetine: A review of the literature. *Today's Therapeutic Trends* 2003 21(3):277-293.
- [191] Nelson JC, Lu Pritchett Y, Martynov O i wsp. The Safety and Tolerability of Duloxetine Compared With Paroxetine and Placebo: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(4):212-219.
- [192] Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN i wsp. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*. 2005;143(6):415-426.
- [193] Dugan SE, Fuller MA. Duloxetine: a dual reuptake inhibitor. *Ann Pharmacother*. 2004;38(12):2078-2085.

- [194] Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P i wsp. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(6):323-329.
- [195] Gupta S, Nihalani N, Masand P. Duloxetine: review of its pharmacology, and therapeutic use in depression and other psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19(2):125-132.
- [196] Lewis-Fernández R, Blanco C, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and efficacy in U.S. Hispanic and majority Caucasian patients. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(9):1379-1390.
- [197] Eckert L, Lançon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry.* 2006;6:30.
- [198] Vis P M, Van Baardewijk M, Einarson T R, et al. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a metaanalysis of randomized clinical trials (Structured abstract); *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 1798-1807.
- [199] Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson T R. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Current Medical Research and Opinion* 2006; 22(9): 1825-1837.
- [200] Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ i wsp. Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparisons as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(6):672-676.
- [201] Cowen PJ, Ogilvie AD, Gama J i wsp. Efficacy, safety and tolerability of duloxetine 60 mg once daily in major depression. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(3):345-56.
- [202] Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2007;21(7):581-609.
- [203] Papakostas GI, Thase ME, Fava M i wsp. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1217-1227.
- [204] Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther.* 2005;27(8):1126-1143.

Badania pierwotne – wykluczone

Nieodpowiedni język publikacji – chiński

- [205] Yuan Y-B, Huang X-B, Shu L i wsp. Duloxetine versus paroxetine in the treatment of major depressive disorder: a randomized double-blind multicentre controlled study. *Chinese Journal of New Drugs* 2011 20:4 (334-338).
- [206] Hao X-N, Yang F-D, Kuang H-W i wsp. Duloxetine hydrochloride enteric tablets in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, and positive drug parallel controlled clinical trial. *Chinese Journal of New Drugs* 2014 23:23(2767-2771 and 2780).
- [207] Li Y, Zhang S-L, Zhu J i wsp. Impact of duloxetine on depression and anxiety in patients with ankylosing spondylitis: a case-control study. *National Medical Journal of China* 2013 93:13 (966-969).

Nieadekwatny problem decyzyjny

- [208] Mencacci C, Chiesa A, di Nasso E i wsp. A preliminary investigation of clinical and demographic predictors of improvement to duloxetine treatment in patients with premenstrual dysphoric disorder and comorbid major depression. *Clinical Neuropsychiatry* 2010 7:4 (149-155).

Nieadekwatny problem decyzyjny – związek pomiędzy profilem genetycznym a odpowiedzią na terapię duloksetyną

- [209] Perlis RH, Fijal B, Adams DH i wsp. Variation in catechol-O-methyltransferase is associated with duloxetine response in a clinical trial for major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):785-91.

Nieodpowiedni sposób raportowania wyników – brak oddzielnych wyników dla ocenianych interwencji (wszystkie komparatory zbiorczo)

- [210] Androne FT, Candea C, Alboaie AF, Patrascu M. Evaluation of cognitive functioning during antidepressant treatment in young patients with severe major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2016 26 SUPPL. 1 (S60-S61).
- [211] Kuga A, Tsuji T, Hayashi S i wsp. An observational study of duloxetine versus SSRI monotherapy in Japanese patients with major depressive disorder: Subgroup analyses of treatment effectiveness for pain, depressive symptoms, and quality of life. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017 13 (2115-2124).
- [212] Diomedes M, Rossi C, Di Legge S i wsp. Effectiveness of duloxetine in patients with depression after acute cerebral ischemia: preliminary results from an observational study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2010; 29 Suppl 2:294.

Nieadekwatna populacja – populacja mieszana pacjentów z zaburzeniami lęgowymi i depresyjnymi

- [213] Sathyanarayana Rao TS, Shivanand Manohar J, Raman R i wsp. The prospective, 24-week assessment of cost-efficacy of and compliance to antidepressant medications in a rural setting (PACECAR) study. *Indian Journal of Psychiatry* 2017 59:2 (157-163).

Badanie jednoramienne

- [214] Englisch S, Knopf U, Scharnholtz B i wsp. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol.* 2009;23(8):875-82.

Nieadekwatna populacja/interwencja – pacjenci z depresją poudarową, stosujący duloksetynę profilaktycznie

- [215] Zhang LS, Hu XY, Yao LY i wsp. Prophylactic effects of duloxetine on post-stroke depression symptoms: an open single-blind trial. *Eur Neurol.* 2013;69(6):336-43.

Nieadekwatne punkty końcowe, populacja mieszana MDD + epizody paniki

- [216] Lai CH, Wu YT. Duloxetine's modest short-term influences in subcortical structures of first episode drug-naïve patients with major depressive disorder and panic disorder. *Psychiatry Res.* 2011;194(2):157-62.

Opracowanie wtórne, spulowana analiza wyników z badań dotyczących porównania z placebo, nie oparta na PS

- [217] Burt VK, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in women ages 40 to 55 years. *Psychosomatics.* 2005;46(4):345-354.

Analizy post-hoc do badań RCT porównujących duloksetynę vs placebo

- [218] Kelen K, Berk M, Spann M i wsp. Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: post hoc analyses from a recurrence prevention study. *Int J Clin Pract.* 2010;64(6):719-726.
- [219] Fava M, Wiltse C, Walker D i wsp. Predictors of relapse in a study of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2009;113(3):263-271.

Nieadekwatny komparator - duloksetyna vs placebo

- [220] Wang F, Wohlreich MM, Detke MJ. Effect of duloxetine on sexual functioning during treatment of MDD. 157th annual meeting of the American Psychiatric Association; 2004 May 1-6; New York, 2004, NR818.
- [221] Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, et al. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *International journal of clinical practice* 2007; 61: 1283-1293.
- [222] Brecht S, Courtecuisse C, Debievre C i wsp. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 1707-1716.
- [223] Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH i wsp. Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: treatment outcomes in patients with comorbid arthritis. *Psychosomatics.* 2009;50(4):402-412.
- [224] Perahia DG, Gilaberte I, Wang F i wsp. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry.* 2006;188:346-353.
- [225] Montejo AL, Perahia DG, Spann ME i wsp. Sexual function during long-term duloxetine treatment in patients with recurrent major depressive disorder. *J Sex Med.* 2011;8(3):773-782.
- [226] Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB i wsp. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2005; 39: 43-53.

- [227] Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ i wsp. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):32-38.

Nieadekwatny komparator - duloksetyna vs placebo vs desvenlafaksyna

- [228] Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J i wsp. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies. *Clin Ther.* 2009;31:1405-1423.

Nieadekwatny komparator –wyniki przedstawione łącznie dla różnych antydepresantów

- [229] Shi L, Liu J, Zhao Y. Comparative effectiveness in pain-related outcomes and health care utilizations between veterans with major depressive disorder treated with duloxetine and other antidepressants: a retrospective propensity score-matched comparison. *Pain Pract.* 2012;12(5):374-81.

Nieadekwatny komparator - duloksetyna vs terapia behawioralna

- [230] Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V i wsp. Effects of Patient Preferences on Outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PREdict) Study. *Am J Psychiatry.* 2017;174(6):546-556.

Nieadekwatny komparator – duloksetyna vs duloksetyna+interwencja telefoniczna

- [231] Perahia DG, Quail D, Gandhi P i wsp. A randomized, controlled trial of duloxetine alone vs. duloxetine plus a telephone intervention in the treatment of depression. *Journal of affective disorders* 2008; 108: 33-41.

Nieadekwatny komparator – brak porównania z aktywnym komparatorem - badania RCT, porównujące różne dawki duloksetyny

- [232] Brecht S, Desai D, Marechal ES i wsp. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg and 120 mg daily in patients hospitalized for severe depression: a double-blind randomized trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(8):1086-1094.
- [233] Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL i wsp. A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(9):1383-1392.

Nieadekwatny komparator

- [234] Wohlreich MM, Martinez JM, Mallinckrodt CH i wsp. An open-label study of duloxetine for the treatment of major depressive disorder: comparison of switching versus initiating treatment approaches. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005; 25: 552-560.
- [235] Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG i wsp. Immediate switching of antidepressant therapy: results from a clinical trial of duloxetine. *Ann Clin Psychiatry.* 2005;17(4):259-268.
- [236] Petersen T, Perlis RH, Ticknor C i wsp. Efficacy of duloxetine for the treatment of depression: relationship to most recent antidepressant trial. *Psychopharmacol Bull.* 2008;41(1):34-45.
- [237] Liu X, Gelwicks S, Faries DE, Able SL. Initial duloxetine prescription dose and treatment adherence and persistence in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(6):315-322.

Badania jednoramienne

- [238] Bassetti R, Bosi MF, Colombo A i wsp. Duloxetine in the treatment of depression comorbid with anxiety: A pilot study with 12-month outcomes. *European Neuropsychopharmacology* 2009;19(SUPPL. 3):S411-S412.
- [239] Lai C.-H. Observational study of the impact of short-term duloxetine treatment on body weight in patients with major depressive disorder: A Taiwanese perspective. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2010 12:1.
- [240] Rodriguez Calvin JL. Duloxetine: Treatment of depressive patients in a consulting department. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2011;15(SUPPL. 2):35-36
- [241] Tudor C, Cantemir A, Grigorescu G i wsp. Efficacy and safety of duloxetine in patients with melancholic depression. *European Neuropsychopharmacology* 2011;21(SUPPL. 3): S388.
- [242] Zavoianu M, Cantemir A, Tudor C, Grigorescu G. Efficacy of duloxetine in perimenopausal women with depressive and vasomotor symptoms. *European Neuropsychopharmacology* 2011; 21(SUPPL. 3):S397.
- [243] Lewis-Fernández R, Lam P, Lucak S i wsp. An Open-Label Pilot Study of Duloxetine in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(6):710-715.

- [244] Solaro C, Bergamaschi R, Rezzani C i wsp. Duloxetine is effective in treating depression in multiple sclerosis patients: an open-label multicenter study. *Clin Neuropharmacol.* 2013;36(4):114-116.
- [245] Freeman MP, Hirschberg AM, Wang B i wsp. Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition. *Maturitas.* 2013;75(2):170-174.
- [246] Kaneda Y. Neurocognitive function in patients with major depressive disorder during duloxetine treatment. *International Medical Journal* 2017; 24(2):177-178.
- [247] Rovera C, Mauri MC, Bertin E i wsp. Duloxetine in elderly major depression disorder: effectiveness and drug plasma level evaluation. *Hum Psychopharmacol.* 2016;31(5):349-355.
- [248] Berk M, du Plessis AD, Birkett M, Richardt D. An open-label study of duloxetine hydrochloride, a mixed serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, in patients with DSM-III-R major depressive disorder. Lilly Duloxetine Depression Study Group. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(3):137-140.
- [249] Volpe FM. An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2008; 69(9):1449-1454.
- [250] Joffe H, Soares CN, Petrillo LF, et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):943-950.
- [251] Karp JF, Whyte EM, Lenze EJ, et al. Rescue pharmacotherapy with duloxetine for selective serotonin reuptake inhibitor nonresponders in late-life depression: outcome and tolerability. *J Clin Psychiatry.* 2008 Mar;69(3):457-63.
- [252] Kim H, Lee K. Effect of duloxetine on chronic tension-type headache in patients with major depressive disorder. *American Psychiatric Association Meeting Hawaii 2011*; 294-295. [abstrakt]
- [253] Kim H., Lee K.J. Effect of duloxetine on chronic tension-type headache in patients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2012; 15(SUPPL. 1):148-149.
- [254] Stewart JW, Deliyannides DA, McGrath PJ. Is duloxetine effective treatment for depression with atypical features? *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(6):333-336.
- [255] Mikoteit T, Beck J, Eckert A i wsp. High baseline BDNF serum levels and early psychopathological improvement are predictive of treatment outcome in major depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(15):2955-2965.
- [256] Englisch S, Knopf U, Scharnholz B i wsp. Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol.* 2009;23(8):875-882.
- [257] Koran LM, Aboujaoude EN, Gamel NN. Duloxetine treatment of dysthymia and double depression: an open-label trial. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(5):761-765.
- [258] Kluge M, Schüssler P, Steiger A i wsp. Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(8):527-531.
- [259] Hellerstein DJ, Hunnicutt-Ferguson K, Stewart JW i wsp. Do social functioning and symptoms improve with continuation antidepressant treatment of persistent depressive disorder? An observational study. *Journal of Affective Disorders* 2017; 210: 258-264.
- [260] Wohlreich MM, Wiltse CG, Desai D i wsp. Duloxetine in practice-based clinical settings: Assessing effects on the emotional and physical symptoms of depression in an open-label, multicenter study. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2007;9(4):271-279.
- [261] Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A i wsp. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. *Depression and anxiety*, 2007; 24: 41-52.
- [262] Dunner DL, Wilson M, Fava M i wsp. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depression and anxiety* 2008; 25: E1-8.
- [263] Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 Oct;64(10):1237-1244.
- [264] Schneider E, Hegerl U, Linden M i wsp. Early pain response associated with better outcome in emotional symptoms in depressive patients treated with duloxetine. *European Neuropsychopharmacology* 2009;19(SUPPL. 3):S418.
- [265] Schneider E, Linden M, Weigmann H i wsp. Early reduction in painful physical symptoms is associated with improvements in long-term depression outcomes in patients treated with duloxetine. *BMC Psychiatry.* 2011;11:150.

- [266] Nasso ED, Chiesa A, Serretti A i wsp. Clinical and demographic predictors of improvement during duloxetine treatment in patients with major depression: an open-label study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(6):385-405.
- [267] Sagman D, McIntosh D, Lee MS i wsp. Attributes of response in depressed patients switched to treatment with duloxetine. *Int J Clin Pract.* 2011;65(1):73-81.
- [268] Sheehan DV, Chokka PR, Granger RE i wsp. Clinical and functional outcomes in patients with major depressive disorder and painful physical symptoms switched to treatment with duloxetine. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26(3):242-251.
- [269] Able SL, Cui Z, Shen W. Duloxetine treatment adherence across mental health and chronic pain conditions. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2014;6(1):75-81.
- [270] Able S, Cui Z, Shen W. Medication adherence and persistence in patients treated with duloxetine. *Value in Health;* 2012; 15(4):A94.
- [271] Hudson JI, Perahia DG, Gilaberte I. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an open-label study. *BMC Psychiatry* (2007) 7:43.
- [272] Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, et al. Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatr.* 2004 Dec 7;4:11.
- [273] Arnold LM, Meyers AL, Sunderajan P i wsp. The effect of pain on outcomes in a trial of duloxetine treatment of major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2008;20(4):187-193.
- [274] Bonuccelli U, Meco G, Fabbrini G i wsp. A non-comparative assessment of tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of depressed patients with Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(16):2269-2280.

Nieadekwatny cel badania, brak wyników dotyczących skuteczności - porównanie decyzji dotyczących wyboru duloksetyny w leczeniu depresji

- [275] Ajel K, Bhogal K, Baldwin D. Prescribing of the antidepressant duloxetine: Can local clinical audit findings facilitate medicines management decisions? *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2008;12(2):156-159.
- Analizy post-hoc do badań niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy*
- [276] Irene R, Luis MA, Helena DC i wsp. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitors in non- or partial responders: Results from a Spanish sample. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2009; 13(2):100-108.
- [277] Fava M, Martinez JM, Greist J i wsp. The efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of anxious versus non-anxious depression: a post-hoc analysis of an open-label outpatient study. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19(3):187-95.
- [278] Perlis RH, Fijal B, Dharia S i wsp. Failure to replicate genetic associations with antidepressant treatment response in duloxetine-treated patients. *Biol Psychiatry.* 2010 Jun 1;67(11):1110-1113.

Badanie jednoramienne, nieadekwatny cel badania

- [279] Sueki A, Suzuki E, Takahashi H, Ishigooka J. Does early improvement in depressive symptoms predict subsequent remission in patients with depression who are treated with duloxetine? *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2016;12: 1269-1273.

Nieadekwatna populacja – badanie RCT, porównanie: duloksetyna vs wenlafaksyna vs mirtazapina w populacji pacjentów z podwójną diagnozą zaburzeń depresyjnych oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych

- [280] Landabaso-Vázquez MA, Iraurgi-Castillo I, Jiménez-Lerma JM i wsp. Depressive symptomatology and response to treatment with antidepressants in patients with a dual diagnosis. *Addictive Disorders and their Treatment* 2014; 13(3): 125-132.

Nieadekwatny cel badania – określenie czynników predykcyjnych związanych z odpowiedzią na terapię duloksetyną

- [281] Howland RH, Wilson MG, Kornstein SG i wsp. Factors predicting reduced antidepressant response: experience with the SNRI duloxetine in patients with major depression. *Ann Clin Psychiatry.* 2008;20(4):209-218.
- [282] Gelwicks S, Faries DE, Liu X. Predictors of duloxetine treatment persistence for patients with major depressive disorder. *Health Outcomes Research in Medicine* 2011; 2(1):e3-e13.
- [283] Slabbert FN, Harvey BH, Brink CB, Lubbe MS. The impact of HIV/AIDS on compliance with antidepressant treatment in major depressive disorder: A prospective study in a South African private healthcare cohort. *AIDS Res Ther.* 2015;12:9

- [284] Slabbert N, Lubbe M, Harvey B, Brink T. Compliance to antidepressant treatment in HIV/AIDS and non-HIV/AIDS patients. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 2014; 115(SUPPL. 1):64.

Nieadekwatny cel badania – porównanie danych demograficznych i historii choroby pacjentów leczonych duloksetyną i wenlafaksyną

- [285] Ye W, Zhao Y, Robinson RL i wsp. Treatment patterns associated with Duloxetine and Venlafaxine use for Major Depressive Disorder. *BMC Psychiatry*. 2011;11:19.

Nieadekwatny cel badania, brak porównania z odpowiednim komparatorem

- [286] Fava M, Detke MJ, Balestrieri M i wsp. Management of depression relapse: re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *Journal of psychiatric research*. 2006; 40(4): 328-336.

- [287] Perahia DG, Quail D, Desai D, Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *Journal of clinical psychiatry* 2008; 69: 95-105.

Nieadekwatne punkty końcowe – ocena trzeciorzędowych, mniej istotnych klinicznie punktów końcowych

- [288] Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Atake K. Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol level and the response to antidepressants. *European neuropsychopharmacology. Conference: 29th european college of neuropsychopharmacology congress, ECNP 2016. Austria*. 2016; 26; S455-S456.

- [289] Wang Y, Jia Y, Chen X i wsp. Hippocampal N-acetylaspartate and morning cortisol levels in drug-naive, first-episode patients with major depressive disorder: effects of treatment. *J Psychopharmacol*. 2012;26(11):1463-70.

Nieadekwatne punkty końcowe – brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny

- [290] Shields W, Youngberg P, Lee J. Long-term comparative effectiveness and safety of duloxetine vs venlafaxine XR in veterans with major depressive disorder. *Journal of Pharmacy Practice* 2011; 24(2):274-275.

Brak wyodrębnienia wyników dla duloksetyny lub komparatorów

- [291] Hong J, Novick D, Montgomery W i wsp. Real-world outcomes in patients with depression treated with duloxetine or a selective serotonin reuptake inhibitor in East Asia. *Asia Pac Psychiatry*. 2016;8(1):51-59.

- [292] Dueñas H, Lee A, Brnabic AJ, i wsp. Frequency of treatment-emergent sexual dysfunction and treatment effectiveness during SSRI or duloxetine therapy: 8-week data from a 6-month observational study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2011;15(2):80-90.

Nieadekwatna populacja - duloksetyna stosowana w populacji ogólnej pacjentów (brak wydzielonych danych dla pacjentów z MDD)

- [293] Härmak L, van Puijenbroek E, van Grootheest K. Intensive monitoring of duloxetine: results of a web-based intensive monitoring study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(2):209-215.

- [294] Gahr M, Zeiss R, Lang D i wsp. Association between haemorrhages and treatment with selective and non-selective serotonergic antidepressants: Possible implications of quantitative signal detection. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):257-263. Friedrich ME, Akimova E, Huf W i wsp. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(4). pii: pyv126. doi: 10.1093/ijnp/pyv126.

- [295] Etmnan M, Sodhi M, Procyshyn RM, Guo M, Carleton BC. Risk of hair loss with different antidepressants: a comparative retrospective cohort study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(1):44-48.

- [296] Härmak L, Van Puijenbroek E, Van Grootheest K. Intensive monitoring of duloxetine, results from a web-based intensive monitoring study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2012;21(SUPPL. 3):448.

- [297] Jacob J, Albert DG, Hoyte C, Heard K. The safety of duloxetine in overdose: A poison center review. *Clinical Toxicology* 2012 50:4 (311-)

- [298] Darracq MA, Clark AK, Qian L, Cantrell FL. A poison center retrospective review of duloxetine-exposed patients. *Clinical Toxicology* 2012 50:7 (686-).

- [299] Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH i wsp. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008;43(1):70-75.

- [300] Tan S, Le Beller C, Coudoré F i wsp. Suicidality and selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors: Analysis of the French pharmacovigilance database. *Drug Safety* 2011 34:10 (1009-1010).

Badania pierwotne – nieadekwatna populacja pacjenci uzależnieni od alkoholu

- [301] Vasile D, Vasiliu O, Mangalagiu AG i wsp. Comparative analysis of dual serotonergic and noradrenergic antidepressants in double depression with alcohol dependence. *European Psychiatry* 2012 27 SUPPL. 1.

Badania pierwotne – brak dostępu do pełnego tekstu

- [302] Higuchi T, Murasaki M, Kamijima K. Clinical evaluation of duloxetine in the treatment of major depressive disorder placebo and paroxetine controlled double-blind comparative study. *Japanese journal of clinical psychopharmacology* 2009; 12:1613-1634.

G. Publikacje wykorzystane w części opisowej

- [303] Wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; www.aotm.gov.pl (listopad 2018)
- [304] Wytyczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org (listopad 2018)
- [305] Collaboration Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*. 2011.03. wersja 5.1.0.
- [306] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (listopad 2018)
- [307] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna*. 2008.
- [308] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Depratal® opracowana przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o., Sp. Komandytowa.
- [309] Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (listopad 2018)
- [310] Shea BJ, Hamel C, Wells GA i wsp. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62: 1013.
- [311] Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA i wsp. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 10.
- [312] Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Program zapobiegania depresji w Polsce na lata 2016-2020. Warszawa 2016 (aktualizacja 2018).
- [313] World Federation of Mental Health. Depression: A global crisis. World Mental Health Day , October 2012. http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf (listopad 2018).
- [314] Osińska M, Kazberuk A, Celińska-Janowicz K i wsp. Depresja – choroba cywilizacyjna XXI wieku. *Geriatrics* 2017; 11:123-129.
- [315] Charakterystyka Produktu Leczniczego Seronil® (fluoksetyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Seronil_10mg_tabl_powl.pdf (listopad 2018).
- [316] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xetanor® (paroksetyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/Xetanor_tablpowl_20mg.pdf (listopad 2018).
- [317] Charakterystyka Produktu Leczniczego Paroxetine Aurobindo® http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Paroxetine_Aurobindo_tabl_20mg.pdf (listopad 2018).
- [318] Charakterystyka Produktu Leczniczego Venlectine® (wenlafaksyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/Venlectine_kapstwarde_3dawki.pdf (listopad 2018).
- [319] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zotal® (sertralina) http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Zotal_tab_powl_50.pdf (listopad 2018).
- [320] Komunikaty DGL NFZ dotyczące wartości refundacji leków. www.nfz.gov.pl; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (listopad 2018).
- [321] WHO DDD/ATC Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (listopad 2018).
- [322] Jarema [Red]. Depresja w praktyce lekarza rodzinnego. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2016.

- [323] Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Program zapobiegania depresji w Polsce na lata 2016-2020. Warszawa 2016 (aktualizacja 2018).
- [324] Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwots M (red.). The Merck manual. Podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008.
- [325] Sobów T. Właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne duloksetyny. *Psychiatr. Psychol. Kin.* 2015; 15(4): 195-201.
- [326] Łoza B. Dlaczego warto wybrać duloksetynę? *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2017;9(1):6-11.
- [327] EMA, information about Cymbalta <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cymbalta> (listopad 2018)
- [328] FDA, information about Cymbalta <https://www.drugs.com/history/cymbalta.html> (listopad 2018)
- [329] Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(2):198-206. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23385849> (listopad 2018)
- [330] Depratal® 30, 60 mg – ulotka dla pacjenta.
- [331] Gorostowicz A, Siwek M. Wenlafaksyna – właściwości farmakologiczne i zastosowanie w praktyce klinicznej. *Medycyna Faktów* 2018, 11: 1-4.
- [332] Piotrowski P, Gondek TM, Rymaszewska J i wsp. Guidelines of the Polish Psychiatric Association – Wrocław Division, the Polish Society of Family Medicine and the College of Family Physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. *Family Medicine & Primary Care Review* 2017; 19(3): 335–346.
- [333] Wytyczne https://wytyczne.org/wp-content/uploads/2018/09/WYTYCZNE-DEPRESJA_05.10.2018_NIL_konsultacje.pdf (listopad 2018)
- [334] Malhi GS, Bassett D, Boyce P i wsp. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015; 49(12):1-185.
- [335] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku. https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b (listopad 2018).
- [336] Lim GY, Tam WW, Lu Y i wsp. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports* (2018) 8:2861.
- [337] Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 119–138.

13. SPIS TABEL, SCHEMATÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Chorobowość dużych epizodów depresyjnych (definiowanych na podstawie kryteriów DMS-IV/ <i>Composite International Diagnostic Interview</i>) w 18 krajach, biorących udział w ankiecie przeprowadzonej przez WHO [337].	49
Tabela 2. Rozpowszechnienie (%) dużych i małych zaburzeń depresyjnych w populacji dorosłych Polaków, na podstawie badania EZOP [312].	50
Tabela 3. Udział w sprzedaży i kwoty refundacji dla poszczególnych substancji czynnych stanowiących komparatory dla duloksetyny [320], [321].	51
Tabela 4. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej (badania pierwotne, w tym badania o niższej wiarygodności, opracowania (badania) wtórne, badania nieopublikowane, dodatkowe publikacje oceniające bezpieczeństwo), dotyczących stosowania duloksetyny (produktu leczniczego Depratal®) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	54
Tabela 5. Opis i porównanie metodyki badań Patel i wsp. 2011 [1], Badyal i wsp. 2006 [2] oraz Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]. ..	61
Tabela 6. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].	64
Tabela 7. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1], [2].	65
Tabela 8. Dyspozycja pacjentów w II i III etapie badań I i II (łącznie) w grupie stosującej duloksetynę w porównaniu z wenlafaksyną [3].	67
Tabela 9. Definicja poszczególnych kategorii GBR oraz wagi dla poszczególnych kategorii [3].	69
Tabela 10. Zbiórny odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach GBR [3].	69
Tabela 11. Wyniki GBR [3].	70
Tabela 12. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 6 i 12 tygodni [3].	71
Tabela 13. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, w czasie III etapu badania [3].	72
Tabela 14. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – utrata pacjentów z badania ogółem oraz utrata z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].	73
Tabela 15. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – poszczególne zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [1].	74
Tabela 16. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [2].	74
Tabela 17. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiany parametrów badań laboratoryjnych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni, względem wartości początkowych [2].	75
Tabela 18. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup w II bądź II/III etapie badania [3].	76
Tabela 19. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –odsetek pacjentów z długotrwałym przekroczeniem prawidłowych wartości ciśnienia krwi#, w II bądź II/III etapie badania (6 tygodni oraz 12 tygodni) [3].	79

Tabela 20. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną stosowaną w dawce 75 mg/dobę w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi zaobserwowanymi w czasie leczenia w II bądź II/III etapie badania (6 tygodni oraz 12 tygodni)* [3].	82
Tabela 21. Opis i porównanie metodyki badań Sah i wsp. 2010 [6], Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].	85
Tabela 22. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana wyników* w skalach HAMD-17, HAMA, MADRS, CGI-S, CGI-I względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].	88
Tabela 23. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].	90
Tabela 24. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].	90
Tabela 25. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].	92
Tabela 26. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].	92
Tabela 27. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wyniki w skalach HAMD-24 po okresie obserwacji wynoszącym do 16 tygodni [6].	93
Tabela 28. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [6].	93
Tabela 29. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].	94
Tabela 30. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – średnia zmiana pulsu, ciśnienia krwi, masy ciała oraz indeksu ASEX względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni [7].	95
Tabela 31. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].	97
Tabela 32. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [22].	97
Tabela 33. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z fluoksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni [6].	99
Tabela 34. Opis i porównanie metodyki badań Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11], Detke i wsp. 2004 [12] oraz Perahia i wsp. 2006 [13].	103
Tabela 35. Opis i porównanie metodyki badań: Wang i wsp. 2015 [14], Lee i wsp. 2007 [15]-[16] oraz Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].	105
Tabela 36. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, VAS-PI, SDS względem wartości początkowych [14] lub średni wynik [15] po okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).	110
Tabela 37. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji 8 tygodni [14], [15]. ..	113
Tabela 38. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, stosujących inne leki oprócz ocenianych, w okresie obserwacji 8 tygodni [14].	114

Tabela 39. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I, QLDS względem wartości początkowych [9] lub placebo [12], [13], w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia).....	115
Tabela 40. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana nasilenia bólu oceniana w wizualnej skali analogowej (VAS) względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9]......	118
Tabela 41. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13].	120
Tabela 42. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13].	121
Tabela 43. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I w czasie przedłużonej fazy leczenia (6 miesięcy)^ [13].....	122
Tabela 44. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie^, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13].....	123
Tabela 45. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13].	124
Tabela 46. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13]......	124
Tabela 47. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie i remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13].	126
Tabela 48. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi –zmiana wyników w skali HAMD-17, MADRS, HAMA, CGI-S, PGI-I w czasie przedłużonej fazy leczenia (6 miesięcy)^ [13].....	128
Tabela 49. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z utrzymującą się odpowiedzią na leczenie^, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13]......	129
Tabela 50. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [13].	129
Tabela 51. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].	130
Tabela 52. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].	131
Tabela 53. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane^, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [14], [15].....	132
Tabela 54. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych i masy ciała względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia)** [15].	135

Tabela 55. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane [^] , w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13]. ..	136
Tabela 56. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [9], [12], [13]. ..	139
Tabela 57. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].	142
Tabela 58. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13]. ..	144
Tabela 59. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13]. ..	146
Tabela 60. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane [^] , w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13]. ..	147
Tabela 61. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni (ostra faza leczenia) [12], [13]. ..	149
Tabela 62. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13].	152
Tabela 63. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zmiana parametrów życiowych, wyników badania elektrokardiograficznego i masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13]. ..	154
Tabela 64. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – nieprawidłowości w wynikach badania elektrokardiograficznego, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza leczenia) [12], [13]. ..	156
Tabela 65. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20]. ..	157
Tabela 66. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z paroksetyną w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [22]. ..	157
Tabela 67. Opis i porównanie metodyki badań Mowla i wsp. 2016 [17], Martinez i wsp. 2011 [20]-[22], Karaiskos i wsp. 2012 [18] oraz Tzavellas i wsp. 2010 [19]. ..	162
Tabela 68. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wyniki w skalach HAMD-21*, oraz CGI-2, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [17]. ..	165
Tabela 69. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów z remisją choroby, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20]. ..	167
Tabela 70. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – odsetek pacjentów utraconych z badania z powodu braku skuteczności leczenia, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20]. ..	168
Tabela 71. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z depresją poudarową – końcowe wyniki w skalach HAMD, HAMA, FSS, po okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni* [18]. ..	169
Tabela 72. Skuteczność kliniczna duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z depresją poudarową – końcowe wyniki w skali HAMD po okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [19]. ..	170
Tabela 73. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni [17]. ..	170

Tabela 74. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [20].	171
Tabela 75. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane odnotowane z częstością $\geq 5\%$ w którejkolwiek z grup, w okresie obserwacji wynoszącym do 15 tygodni [22].	171
Tabela 76. Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w porównaniu z sertralina w populacji pacjentów z depresją poudarową – zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni [18].	173
Tabela 77. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania duloksetyny [34].	179
Tabela 78. Raporty dotyczące działań niepożądanych występujących podczas leczenia duloksetyną, zgłoszone do <i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i> i WHO [45].	194
Tabela 79. Metody przeprowadzenia i wyniki przeglądów systematycznych/meta-analiz dotyczących aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania duloksetyny.	196
Tabela 80. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.	264
Tabela 81. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> oraz <i>Cochrane</i> , dla zastosowania produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (data ostatniego wyszukiwania: 08.11.2018 roku).	265
Tabela 82. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (data ostatniego wyszukiwania: 08.11.2018 roku).	266
Tabela 83. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.	272
Tabela 84. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania duloksetyny w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	274
Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Patel i wsp. 2011 [1].	290
Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Badyal i wsp. 2006 [2].	290
Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]*.	291
Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sah i wsp. 2010 [6].	291
Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8].	292
Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Goldstein i wsp. 2004* [9]-[11].	293
Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Detke i wsp. 2004* [12].	293
Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Perahia i wsp. 2006 [13].	294
Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Wang i wsp. 2015 [14].	294
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lee i wsp. 2007 [15]-[16].	295
Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o Mowla 2016 i wsp. [17].	295
Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Karaiskos i wsp. 2012 [18].	296
Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Tzavellas i wsp. 2010 [19].	296
Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].	296
Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Chen i wsp. 2010 [25], Liu i wsp. 2011[26].	297
Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Xue i wsp. 2012 [27].	298
Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Xue i wsp. 2011 [28].	299
Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Wang i wsp. 2010 [31], Wang i wsp. 2011 [32].	301
Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Buoli i wsp. 2015 [33].	301
Tabela 104. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa duloksetyny.	303
Tabela 105. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie duloksetyny w leczeniu pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi.	311

Tabela 106. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.	349
Tabela 107. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Patel i wsp. 2011 [1].	407
Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Badyal i wsp. 2006 [2].	407
Tabela 109. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]*.	408
Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Sah i wsp. 2010 [6].	408
Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8].	409
Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11].	409
Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Detke i wsp. 2004 [12].	410
Tabela 114. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Perahia i wsp. 2006 [13].	410
Tabela 115. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Wang i wsp. 2015 [14].	411
Tabela 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lee i wsp. 2007 [15]-[16].	411
Tabela 117. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o Mowla i wsp. 2016 [17].	412
Tabela 118. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Karaiskos i wsp. 2012 [18].	412
Tabela 119. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Tzavellas i wsp. 2010 [19].	413
Tabela 120. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].	413
Tabela 121. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [23]-[24].	415
Tabela 122. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [25]-[26], [27].	416
Tabela 123. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [28], [29]-[30].	416
Tabela 124. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [31]-[32], [33].	418
Tabela 125. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Capetta i wsp. 2018, Fava i wsp. 2018, Steinert i wsp. 2018, Lassen i wsp. 2016.	419
Tabela 126. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Nezafati i wsp. 2015, Orsolini i wsp. 2015, Bitter i wsp. 2011, Madhusoodnan i wsp. 2010.	420
Tabela 127. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Tuccori i wsp. 2009, Schweitzer i wsp. 2009, Taylor i wsp. 2008, Wernicke i wsp. 2007.	422
Tabela 128. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: McIntrye i wsp. 2006a, McIntrye i wsp. 2006b.	424
Tabela 129. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: AHRQ 2011, AHRQ 2012, Aurilio i wsp. 2015, Ball i wsp. 2011.	425
Tabela 130. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Ball i wsp. 2013, Baune i wsp. 2018, Bradley i wsp. 2013, Cipriani i wsp. 2018.	427
Tabela 131. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Cipriani i wsp. 2009, Cipriani i wsp. 2012, Clayton i wsp. 2010, Del Casale i wsp. 2012.	429
Tabela 132. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Deng i wsp. 2018, Dhillon 2013, Dold i wsp. 2017, Dolder i wsp. 2010.	430
Tabela 133. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Cipriani i wsp. 2009, Gartlehner i wsp. 2008, Gartlehner i wsp. 2009, Gartlehner i wsp. 2008b.	432
Tabela 134. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Girardi i wsp. 2009, Gueorguieva i wsp. 2017, Hansen i wsp. 2008, Khoo i wsp. 2015.	434
Tabela 135. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Krebs i wsp. 2008, Lee i wsp. 2018, Magni i wsp. 2013, Mancini i wsp. 2009.	435

Tabela 136. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Monden i wsp 2018, Mukai i wsp 2009, Nelson i wsp 2008, Purgato i wsp 2014.	437
Tabela 140. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.	444
Tabela 141. Klasyfikacja doniesień naukowych*.	446
Tabela 142. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [305].	446
Tabela 143. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.	447
Tabela 144. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [309].	448
Tabela 145. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [310], [311].	448
Tabela 146. Formularz ekstrakcji danych z badań.	449

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	268
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.	270

Spis rysunków

Rysunek 1. Etapy badań I i II, opisanych w publikacji Perahia i wsp. 2008 [3], podane wraz z dawkowaniem duloksetyny i wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu.	67
Rysunek 2. Interpretacja wyniku GBR.	69
Rysunek 3. Metaanaliza wyników badania [1] (stratum 1) oraz [2] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę względem wenlafaksyny w dawce 75-225 mg/dobę –prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.	352
Rysunek 4. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (populacja ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	352
Rysunek 5. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby (populacja ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	353
Rysunek 6. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata z badania z powodu braku skuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	353
Rysunek 7. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	354
Rysunek 8. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali lęku/somatyzacji, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	354
Rysunek 9. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. czynnika podstawowego, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	355

Rysunek 10. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali Maiera, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	355
Rysunek 11. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dotyczącej spowolnienia, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	356
Rysunek 12. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dotyczącej snu, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	356
Rysunek 13. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	357
Rysunek 14. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	357
Rysunek 15. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali CGI-S, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	358
Rysunek 16. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – wynik w skali PGI-I, po okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	358
Rysunek 17. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	359
Rysunek 18. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	359
Rysunek 19. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	360
Rysunek 20. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	360
Rysunek 21. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – ryzyko utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	361
Rysunek 22. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	361
Rysunek 23. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali lęku/somatyzacji względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	362
Rysunek 24. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. czynnika podstawowego względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	362

Rysunek 25. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali Maiera względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	363
Rysunek 26. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali spowolnienia względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	363
Rysunek 27. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali snu względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	364
Rysunek 28. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku w skali MADRS względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	364
Rysunek 29. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku w skali HAMA względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	365
Rysunek 30. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	365
Rysunek 31. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – wynik w skali PGI-I, po okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	366
Rysunek 32. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	366
Rysunek 33. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	367
Rysunek 34. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	367
Rysunek 35. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	368
Rysunek 36. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	368
Rysunek 37. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	369
Rysunek 38. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	369
Rysunek 39. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – jakiegokolwiek zdarzenia zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	370

Rysunek 40. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nudności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	370
Rysunek 41. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia suchości w ustach, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	371
Rysunek 42. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zaparcia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	371
Rysunek 43. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia obniżenia apetytu, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	372
Rysunek 44. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	372
Rysunek 45. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia senności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	373
Rysunek 46. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zmęczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	373
Rysunek 47. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	374
Rysunek 48. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	374
Rysunek 49. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	375
Rysunek 50. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zaparcia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	375
Rysunek 51. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia suchości w ustach, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	376
Rysunek 52. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1) oraz [12] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nadmiernej potliwości, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	376
Rysunek 53. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia senności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	377
Rysunek 54. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nudności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	377

Rysunek 55. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	378
Rysunek 56. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	378
Rysunek 57. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	379
Rysunek 58. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	379
Rysunek 59. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	380
Rysunek 60. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; ryzyko stałego zwiększenia ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	380
Rysunek 61. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinta QT, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	381
Rysunek 62. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	381
Rysunek 63. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinta QTcF w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	382
Rysunek 64. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	382
Rysunek 65. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	383
Rysunek 66. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	383
Rysunek 67. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	384
Rysunek 68. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	384
Rysunek 69. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	385

Rysunek 70. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia lęku, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	385
Rysunek 71. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia infekcji wirusowej, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	386
Rysunek 72. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	386
Rysunek 73. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	387
Rysunek 74. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	387
Rysunek 75. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QT, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	388
Rysunek 76. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	388
Rysunek 77. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcF, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	389
Rysunek 78. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	389
Rysunek 79. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	390
Rysunek 80. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	390
Rysunek 81. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	391
Rysunek 82. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	391
Rysunek 83. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zaparcia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	392
Rysunek 84. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia suchości w ustach, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	392

Rysunek 85. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia senności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	393
Rysunek 86. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nudności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	393
Rysunek 87. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	394
Rysunek 88. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	394
Rysunek 89. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	395
Rysunek 90. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	395
Rysunek 91. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	396
Rysunek 92. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko stałego zwiększenia ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	396
Rysunek 93. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QT, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	397
Rysunek 94. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	397
Rysunek 95. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcF w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.....	398
Rysunek 96. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.	398
Rysunek 97. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).	399
Rysunek 98. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; ryzyko zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).	399
Rysunek 99. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).	400

Rysunek 100. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	400
Rysunek 101. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	401
Rysunek 102. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia lęku, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	401
Rysunek 103. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia infekcji wirusowej, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	402
Rysunek 104. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).....	402
Rysunek 105. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	403
Rysunek 106. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	403
Rysunek 107. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko stałego zwiększenia ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).	404
Rysunek 108. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QT, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	404
Rysunek 109. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	405
Rysunek 110. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcF, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania)	405
Rysunek 111. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).	406
Rysunek 112. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).	406

14. ANEKS

14.1. PRZEGLĄD MEDYCZNYCH BAZ DANYCH

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Przeszukanie baz danych przeprowadzono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [303] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań [306]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (ang. *Medical Subject Reading*) oraz Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych AND oraz OR (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle dwie osoby (██████████ ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – ██████████). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 96%. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 30.10-08.11.2018 (data ostatniego przeszukania: 08.11.2018 roku). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Health Technology Assessment Database* oraz *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) w celu odnalezienia

opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dotyczących duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®, tabletki dojelitowe) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, w tym o ciężkim nasileniu.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przebiegów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych) oraz pierwotnych badań klinicznych.

Przeprowadzono szeroką strategię wyszukiwania, tzn. nie zastosowano zawężenia do ciężkości nasilenia objawów choroby oraz nie uwzględniono słów kluczowych dla komparatorów czy limitów związanych z rodzajem punktów końcowych - badania spełniające zdefiniowane w tym zakresie kryteria wyodrębniano na etapie selekcji zidentyfikowanych publikacji.

Tabela 80. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukania medycznych baz danych w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych dla zastosowania produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.

Słowa kluczowe	
Problem zdrowotny (populacja)	<i>Depressive Disorders OR Depressive Disorder OR Depressive Neurosis OR Depressive Neuroses OR Endogenous Depression OR Endogenous Depressions OR Depressive Syndrome OR Depressive Syndromes OR Depression OR Neurotic Depression OR Neurotic Depressions OR Melancholia OR Melancholias OR Unipolar Depression OR Unipolar Depressions OR MDD OR Major Depressive Disorder OR Major Depressive Disorder OR Involutional Psychoses OR Involutional Psychosis OR Involutional Paraphrenia OR Involutional Paraphrenias</i>
AND	
Interwencja wnioskowana – duloksetyna (produkt leczniczy Depratal®)	<i>Duloxetine OR Depratal OR Cymbalta OR LY 248686 OR LY-248686 OR LY248686 OR LY 227942 OR LY-227942 OR LY227942 OR ariclaim OR duzela OR xeristar OR yentreve OR Dulsevia OR Dutilox</i>
AND	
Interwencje opcjonalne (komparatory) - wenlafaksyna - fluoksetyna - paroksetyna - sertralina	<i>Nie stosowano ograniczeń do rodzaju komparatorów – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości oraz wszystkich działaniach niepożądanych (ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy). Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności klinicznej.</i>
AND	
Metodyka badania [opracowania (badania) wtórne]	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews; Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic Review; Baza Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Technology Assessment ("word variations have been searched").</i>
Metodyka badania [pierwotne badania kliniczne]	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; Baza Embase: Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; Baza Cochrane: Cochrane Central Register of Controlled Trials ("word variations have been searched").</i>
AND	
Język	<i>English, Polish</i>

Strategia i wyniki wyszukiwania zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 81. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w bazach: PubMed, Embase oraz Cochrane, dla zastosowania produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (data ostatniego wyszukiwania: 08.11.2018 roku).

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskrytory	Wynik		
		PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³
Problem zdrowotny (populacja)				
#1	<i>(Depressive Disorders) OR (Depressive Disorder) OR (Depressive Neurosis) OR (Depressive Neuroses)^{1,3}</i> <i>depressive AND disorders OR (depressive AND disorder) OR (depressive AND neurosis) OR (depressive AND neuroses)²</i>	134 628	89 165	28 259
#2	<i>(Endogenous Depression) OR (Endogenous Depressions) OR (Depressive Syndrome) OR (Depressive Syndromes)^{1,3}</i> <i>endogenous AND depression OR (endogenous AND depressions) OR (depressive AND syndrome) OR (depressive AND syndromes)²</i>	128 867	107 876	9 102
#3	<i>Depression OR (Neurotic Depression) OR (Neurotic Depressions) OR Melancholia OR Melancholias^{1,3}</i> <i>depression OR (neurotic AND depression) OR (neurotic AND depressions) OR melancholia OR melancholias²</i>	401 038	614 086	63 703
#4	<i>(Unipolar Depression) OR (Unipolar Depressions)^{1,3}</i> <i>unipolar AND depression OR (unipolar AND depressions)²</i>	123 164	7 604	921
#5	<i>MDD OR (Major Depressive Disorders) OR (Major Depressive Disorder)^{1,3}</i> <i>mdd OR (major AND depressive AND disorders) OR (major AND depressive AND disorder)²</i>	124 086	59 228	15 007
#6	<i>(Involutional Psychoses) OR (Involutional Psychosis) OR (Involutional Paraphrenia) OR (Involutional Paraphrenias)^{1,3}</i> <i>involutional AND psychoses OR (involutional AND psychosis) OR (involutional AND paraphrenia) OR (involutional AND paraphrenias)²</i>	47 558	392	8
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	406 345	625 338	58 111
Interwencja wnioskowana (duloksetyna)				
#8	<i>Duloxetine OR Depratal OR Cymbalta^{1,3}</i> <i>duloxetine OR depratal OR cymbalta²</i>	2 406	10 009	1109
#9	<i>(LY 248686) OR (LY-248686) OR (LY248686)^{1,3}</i> <i>ly AND 248686 OR 'ly 248686' OR ly248686²</i>	1 522	33	6
#10	<i>(LY 227942) OR (LY-227942) OR (LY227942)^{1,3}</i> <i>ly AND 227942 OR 'ly 227942' OR ly227942²</i>	1 521	4	0
#11	<i>ariclaïm OR duzela OR xeristar OR yentreve OR Dulsevia OR Dutilox^{1,3}</i> <i>ariclaïm OR duzela OR xeristar OR yentreve OR dulsevia OR dutilox²</i>	4	108	1
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	2 406	10 009	1 109
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – opracowania wtórne				
#13	#7 AND #12	1 044	5 025	615
#14	#13*	260	123	98
#15	#14^	236	111	-
Interwencja wnioskowana + problem zdrowotny – badania pierwotne				
#16	#7 AND #12	1 044	5 025	615
#17	#16**	295	1784	494
#18	#17^	277	1552	-

*zastosowane filtry dla opracowań (badań) wtórnych: baza PubMed = Humans, Meta-Analysis, Systematic Reviews, Review; baza Embase = Humans, Meta-Analysis, Systematic Review AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database, Word variations have been searched;

** zastosowane filtry dla pierwotnych badań klinicznych: baza PubMed = Humans, Clinical Trial, Clinical Study, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Observational study; baza Embase = Humans AND [embase]/lim NOT [medline]/lim; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched;

^język: English, Polish

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opracowań wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych, a następnie selekcji odnalezionych publikacji na podstawie tytułów, abstraktów oraz pełnych tekstów zidentyfikowano randomizowane oraz nierandomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektów klinicznych (skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa) duloksetyny w bezpośrednim porównaniu do wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

14.1.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH ORAZ PIERWOTNYCH BADAŃ KLINICZNYCH W INNYCH, DODATKOWYCH BAZACH

Przeprowadzono przeszukiwanie dodatkowych naukowych baz danych (innych niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących duloksetyny (produkt leczniczy Depratal[®], tabletki dojelitowe) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Ponadto, przeszukano medyczne serwisy internetowe w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych, następujących organizacji: *American Psychiatric Association*, *European Psychiatric Association* oraz Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, a także rejestry badań klinicznych. Strategia i wyniki wyszukiwania w dodatkowych bazach zostały zaprezentowane poniżej.

Tabela 82. Strategia i wyniki wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych w innych bazach danych, dla zastosowania produktu leczniczego Depratal[®] (duloksetyna) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (data ostatniego wyszukiwania: 08.11.2018 roku).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
Opracowania (badania) wtórne			
Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	#1	<i>duloxetine</i>	61
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	#1	<i>duloxetine AND depression</i>	83
European Medicines Agency (EMA)	#1	<i>duloxetine</i>	451
Food and Drug Administration (FDA)	#1	<i>duloxetine</i>	122
Health Canada (HC)	#1	<i>duloxetine</i>	66
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)	#1	<i>duloxetine</i>	0
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	#1	<i>duloxetine</i>	27
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	#1	<i>duloxetine</i>	13
National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme (NIHR HTA)	#1	<i>duloxetine</i>	1
Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb	#1	<i>duloxetine</i>	3
The Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)	#1	<i>duloxetine</i>	1
The Uppsala Monitoring Centre	#1	<i>duloxetine</i>	3
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB)	#1	<i>duloxetineum</i>	0
	#2	<i>duloksetyna</i>	1
Badania pierwotne			
Trip Database	#1	<i>duloxetine AND depression</i>	840
U.S. National of Health; www.clinicaltrials.gov	#1	<i>duloxetine</i>	310

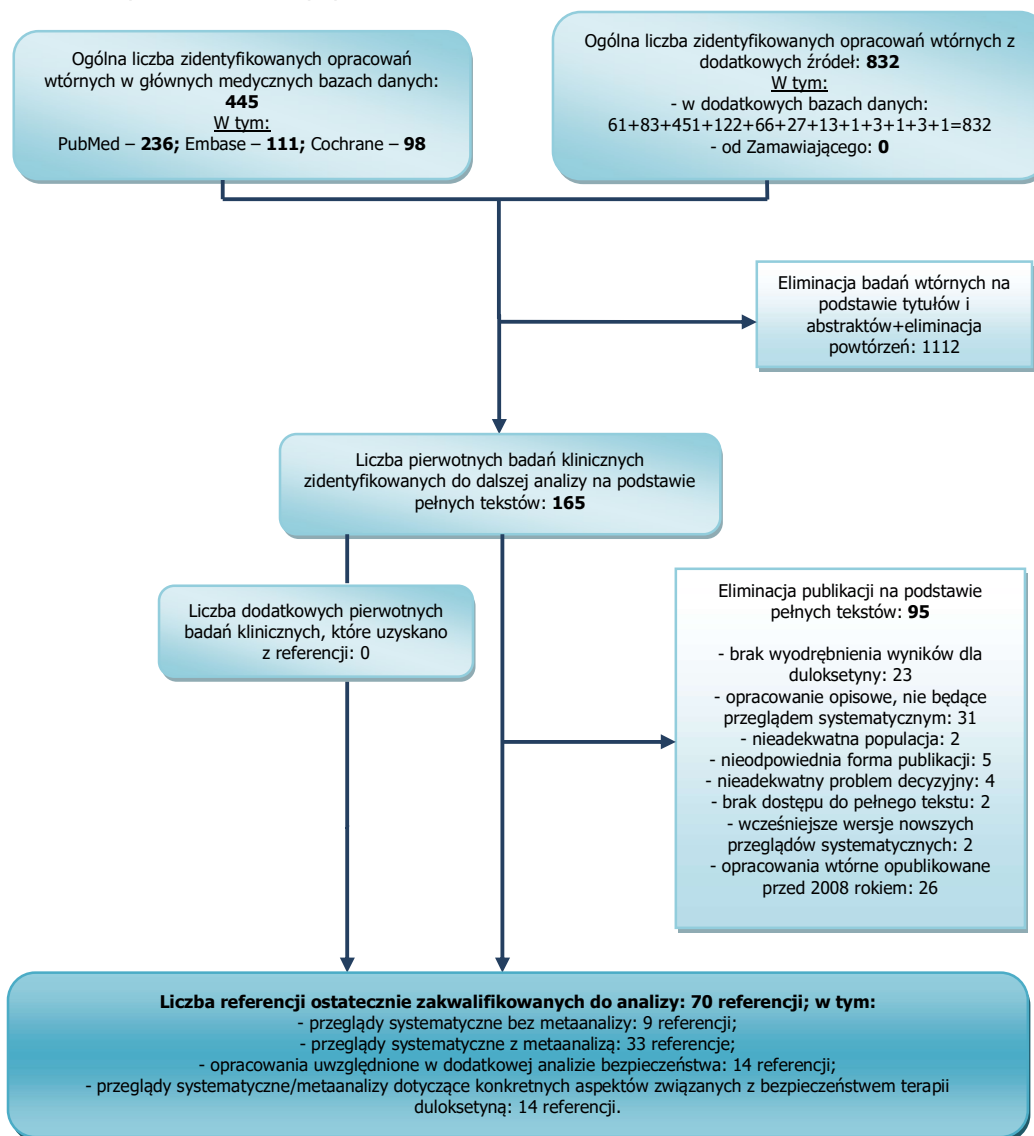
Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
EU Clinical Trials Register; www.clinicaltrialsregister.eu	# 1	<i>duloxetine</i>	84
American Psychiatric Association; https://www.psychiatry.org/	# 1	<i>duloxetine</i>	76
European Psychiatric Association; https://www.europsy.net/	# 1	<i>duloxetine</i>	0
Polskie Towarzystwo Psychiatryczne; www.psychiatria.org.pl	Przeszukanie ręczne	<i>duloksetyna</i>	0
Eli Lilly https://www.lillytrialguide.com/en-US	Przeszukanie ręczne (ongoing and completed trials)	<i>duloxetine</i>	1

Podsumowanie: W wyniku przeszukania dodatkowych baz danych odnaleziono opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne kwalifikujące się do uwzględnienia w ramach niniejszej analizy klinicznej.

14.1.3. WYNIKI PRZEGLĄDU MEDYCZNYCH BAZ DANYCH (DIAGRAMY PRISMA)

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilka tysięcy publikacji (w tym powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/ pierwotnych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących efektywności klinicznej duloksetyny. Poniżej przedstawiono schemat (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych/ opracowań (badań) wtórnych) oraz materiały przesłane przez Zamawiającego niniejsze opracowanie.

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych dla duloksetyny



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

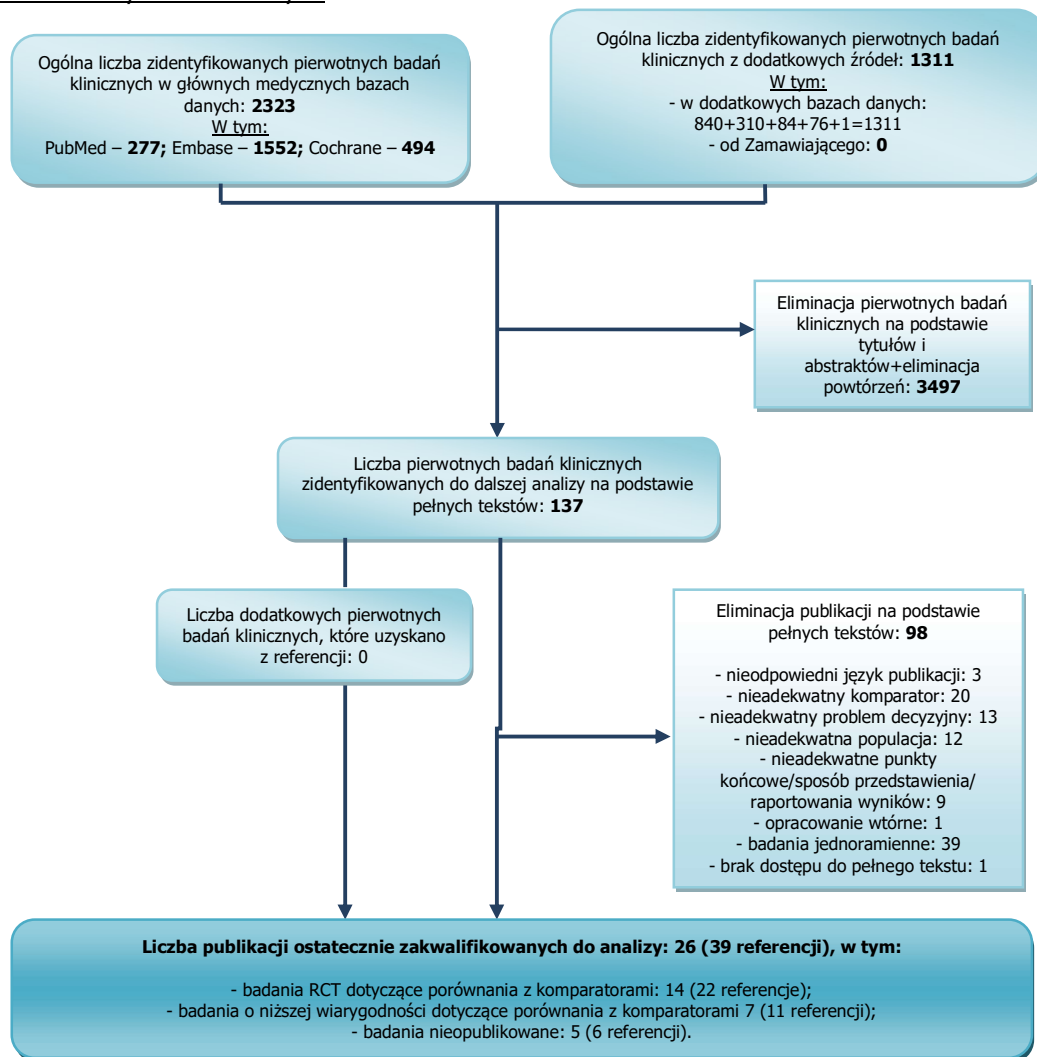
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 9 przeglądów systematycznych bez metaanalizy [64], [66], [72], [73], [75], [77], [89], [91], [103];
- 33 przeglądy systematyczne z metaanalizą: [62], [63], [65], [67], [68], [69], [70], [71], [74],

[76], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [90], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100], [101], [102];

- 14 referencji uwzględnionych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa: Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) Depratal® [34], Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (EPAR) dla produktów zawierających duloksetynę [35], podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla duloksetyny [36], dokumenty opublikowane na stronie Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [37]-[39], Health Canada [40]-[43], Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb [44]-[45], informacje podane na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) [46] i Trip Database [47],
- 14 opracowań wtórnych uwzględnionych w dodatkowej analizie bezpieczeństwa: 1 metaanalizę [48] oraz 13 przeglądów systematycznych, dotyczących konkretnych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania duloksetyny [49]-[61].

Diagram PRISMA dotyczący wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w 3 głównych bazach oraz w bazach dodatkowych – duloksetyna



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów odnalezionych badań pierwotnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. W wyniku wyszukiwania odnaleziono:

- 14 randomizowanych badań klinicznych, zawierających bezpośrednie porównanie duloksetyny z komparatorami (wenlafaksyną, fluoksetyną, paroksetyną lub sertralina): [1], [2], [3]-[5], [6], [7]-[8], [9]-[11], [12], [13], [14], [15]-[16], [17], [18], [19], [20]-[22];
- 7 badań o niższej wiarygodności: 1 badanie kliniczno-kontrolne [23]-[24] oraz 6 retrospektywnych badań kohortowych [25]-[26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], [33];
- 5 badań nieopublikowanych [104], [105], [106], [107]-[108], [109].

14.2. TABELARYCZNE ZESTAWIENIE PUBLIKACJI WYKLUCZONYCH Z ANALIZY KLINICZNEJ

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wiarygodne, opublikowane badania kliniczne dotyczące zastosowania produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, w tym o ciężkim nasileniu.

W analizie nie brano pod uwagę:

- badań dotyczących porównania duloksetyny z lekami, które nie stanowią komparatorów w analizowanym wskazaniu; (tj. innymi niż wenlafaksyna, paroksetyna, sertralina i fluoksetyna) – np. placebo, psychoterapia itp.;
- badań, w których duloksetyna była stosowana w skojarzeniu z innymi lekami psychotropowymi, których ocena skuteczności stanowiła przedmiot danego badania;
- badań dotyczących tylko porównania dawek/sposobów podania duloksetyny;
- badań jednoramiennych, opisów przypadków (z uwagi na to, że przedmiotem niniejszej analizy jest porównanie duloksetyny z aktywnymi komparatorami);
- badań, w których populację stanowili pacjenci ze schorzeniami psychicznymi, innymi niż MDD lub MDD, której przyczyną było uzależnienie od alkoholu/substancji aktywnych;
- badań, w których oceniano jedynie trzeciorzędowe, nieistotne klinicznie punkty końcowe;
- badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej (<18 roku życia);
- badań oceniających właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne;
- badań przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach;
- badań przeprowadzonych z zastosowaniem modeli zwierzęcych;
- badań oceniających efektywność kosztową;
- badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro*;
- opracowań wtórnych (przeглядów systematycznych) opublikowanych jedynie w postaci abstraktów lub abstraktów do opublikowanych w postaci pełnotekstowej przeглядów systematycznych;
- opracowań wtórnych (metaanaliz, analiz zbiorczych), nie będących przeглядami systematycznymi;
- przeглядów systematycznych opublikowanych przed 2008 rokiem (z uwagi na identyfikację dużej liczby przeглядów systematycznych o wysokiej wiarygodności zdecydowano się na przedstawienie w ramach niniejszej analizy jedynie najnowszych opracowań opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat).

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 83. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej w oparciu o pełne teksty.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Opracowania wtórne	
Brak konkretnych wyników dotyczących oceny duloksetyny	[110], [111]
Spulowana analiza wyników z dwóch badań uwzględniających porównanie duloksetyny z komparatorem, niebędąca przeglądem systematycznym – nieodpowiednia forma publikacji - abstrakt	[112]
Spulowane analizy wyników badań (analizy zbiorcze), niebędące przeglądami systematycznymi	[113]-[118]
Brak wyodrębnienia wyników dla duloksetyny lub komparatorów, opracowania niesystematyczne	[119]-[125]
Brak porównania duloksetyny z wybranymi komparatorami/brak badań dla duloksetyny, opracowania niesystematyczne	[126]-[139]
Nieadekwatna populacja pacjentów z depresją (depresja sezonowa; lub zaburzenia lękowe z współtowarzystającą depresją)	[140]-[141]
Nieodpowiednia forma publikacji – notatka/ komentarz	[142]-[144]
Nieadekwatny problem decyzyjny	[145]-[147], [150]
Brak dostępu do pełnego tekstu	[148]-[149]
Protokół do planowanego przeglądu systematycznego	[151]-[152]
Opracowania wtórne/analizy zbiorcze, nie będące przeglądami systematycznymi	[153]-[176]
Wcześniejsze wersje nowszych przeglądów systematycznych/metaanaliz	[177]-[178]
Przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, spulowane analizy (analizy zbiorcze) opublikowane przed 2008 rokiem	[179]-[204]
Badania pierwotne	
Nieodpowiedni język publikacji – chiński	[205]-[207]
Nieadekwatny problem decyzyjny - ocena klinicznych i demograficznych czynników prognostycznych związanych z leczeniem duloksetyny u pacjentek z przedmiesiączkowymi zaburzeniami dysforycznymi i współistniejącą depresją	[208]
Nieadekwatny problem decyzyjny – związek pomiędzy profilem genetycznym a odpowiedzią na terapię duloksetyną	[209]
Nieodpowiedni sposób raportowania wyników – brak oddzielnych wyników dla ocenianych interwencji (wszystkie komparatory zbiorczo)	[210]-[212]
Nieadekwatna populacja – populacja mieszana pacjentów z zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi	[213]
Badanie jednoramienne	[214]
Nieadekwatna populacja/interwencja – pacjenci z depresją poudarową, stosujący duloksetynę profilaktycznie	[215]
Nieadekwatne punkty końcowe, populacja mieszana MDD + epizody paniki	[216]
Opracowanie wtórne, spulowana analiza wyników z badań dotyczących porównania z placebo, nie oparta na przeglądzie systematycznym	[217]
Analizy post-hoc do badań RCT porównujących duloksetynę vs placebo	[218]-[219]
Nieadekwatny komparator - duloksetyna vs placebo	[220]-[227]
Nieadekwatny komparator - duloksetyna vs placebo vs deswenlafaksyna	[228]
Nieadekwatny komparator –wyniki przedstawione łącznie dla różnych antydepresantów	[229]
Nieadekwatny komparator - duloksetyna vs terapia behawioralna	[230]
Nieadekwatny komparator – duloksetyna vs duloksetyna+interwencja telefoniczna	[231]
Nieadekwatny komparator – brak porównania z aktywnym komparatorem - badania RCT, porównujące różne dawki duloksetyny	[232]-[233]
Nieadekwatny komparator	[234]-[237]
Badania jednoramienne	[238]-[274]
Nieadekwatny cel badania, brak wyników dotyczących skuteczności - porównanie decyzji dotyczących wyboru duloksetyny w leczeniu depresji	[275]-[278]
Badanie jednoramienne, nieadekwatny cel badania	[279]

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Nieadekwatna populacja – badanie RCT, porównanie: duloksetyna vs wenlafaksyna vs mirtazapina w populacji pacjentów z podwójną diagnozą zaburzeń depresyjnych oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych	[280]
Nieadekwatny cel badania – określenie czynników predykcyjnych związanych z odpowiedzią na terapię duloksetyną	[281]-[284]
Nieadekwatny cel badania – porównanie danych demograficznych i historii choroby pacjentów leczonych duloksetyną i wenlafaksyną	[285]
Nieadekwatny cel badania, brak porównania z odpowiednim komparatorem	[286]-[287]
Nieadekwatne punkty końcowe – ocena trzeciorzędowych, mniej istotnych klinicznie punktów końcowych	[288]-[289]
Nieadekwatne punkty końcowe – brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny	[290]
Brak wyodrębnienia wyników dla duloksetyny lub komparatorów	[291]-[292]
Nieadekwatna populacja - duloksetyna stosowana w populacji ogólnej pacjentów (brak wydzielonych danych dla pacjentów z MDD)	[293]-[300]
Nieadekwatna populacja pacjenci uzależnieni od alkoholu	[301]
Badania pierwotne – brak dostępu do pełnego tekstu	[302]

14.3. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Depratal® (duloksetyna), a także ChPL Venlectine® (wenlafaksyna), ChPL Seronil® (fluoksetyna), ChPL Xetanor® (paroksetyna) oraz Zotral® (sertralina) zostały szczegółowo przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA OTM Sp. z o.o. Spółka komandytowa [308].

14.4. CHARAKTERYSTYKI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ (ANG. CRITICAL APPRAISAL) ORAZ CHARAKTERYSTYKI WYJŚCIOWE POPULACJI PACJENTÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W TYCH BADANIACH

Tabela 84. Charakterystyka badań z randomizacją oraz badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania duloksetyny w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
Randomizowane badania kliniczne						
Patel i wsp. 2011 [1]	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (13 ośrodków w Indiach), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: czerwiec 2003-kwiecień 2005.</p> <p>Sponsor: <i>Torrent Pharmaceuticals Ltd., Ahmedabad.</i></p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne/wysokie.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=228.</p> <p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N=117. <u>Grupa kontrolna:</u> wenlafaksyna, N=111.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - duloksetyna: 40-120 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 40 mg/dobę [2x20 mg]; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 80 mg/dobę [2x40 mg], a w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do 120 mg/dobę [2x60 mg]); - wenlafaksyna: 75-225 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 75 mg/dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 150 mg/dobę; w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do 225 mg/dobę).</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>	<p>Z okresu obserwacji utracono 5 (4,3%) pacjentów z grupy stosującej duloksetynę oraz 5 (4,5%) pacjentów leczonych wenlafaksyną.</p> <p>Badania nie ukończyło 18 (15,4%) pacjentów z grupy leczonej duloksetyną oraz 12 (10,8%) chorych z grupy stosującej wenlafaksynę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17; - nasilenie objawów depresji w skali Montgomery-Asberg (MADR); - ocena nasilenia objawów depresji w skali CGI-S, - ocena skuteczności leczenia w skali CGI-I; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; - ocena rodzaju odpowiedzi na leczenie przez lekarza; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV lub ICD-10; - wiek 18-65 lat; - wynik w skali Hamiltona (HAMD-17) wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji; - nowo-zdiagnozowani pacjenci, chorzy wcześniej nieodpowiadający na leczenie, z częściową odpowiedzią na terapię lub nietolerujący wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - występujące aktualnie lub w przeszłości istotne klinicznie schorzenia (lub istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych), choroba dwubiegunowa lub schizofrenia; - napady padaczkowe lub aktualna/w przeszłości diagnoza jądłowstrętu psychicznego; - chroniczne w przeszłości/zachowania samobójcze, współistniejące istotne schorzenia lub zaburzenie systemowe związane z wątrobą lub nerkami; - terapia litem w ciągu poprzedzającego miesiąca, uzależnienie od alkoholu lub substancji;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie aktualnie cymetydyny, warfaryny, tryptofanu lub IMAO; - w przeszłości alergia na duloksetynę i wenlafaksynę; brak odpowiedzi na wenlafaksynę; - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu 4 tygodni; - kobiety w ciąży, karmiące piersią, w wieku rozrodczym, ale nie stosujące środków antykoncepcyjnych lub planujące potomstwo.
Badyal i wsp. 2006 [2]	<p>Badanie eksperymentalne, jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Indiach), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: grant badawczy z <i>Torrent Pharmaceuticals Limited, Ahmedabad, India</i> (producenta duloksetyny i wenlafaksyny).</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=26.</p> <p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N=13. <u>Grupa kontrolna:</u> wenlafaksyna, N=13.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 40-120 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 40 mg/dobę [2x20 mg]; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 80 mg/dobę [2x40 mg], a w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do 120 mg/dobę [2x60 mg]) - wenlafaksyna: 75-225 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 75 mg/dobę; w przypadku braku odpowiedzi na leczenie po 2 tygodniach dawkę zwiększano do 150 mg/dobę; w przypadku dalszego braku odpowiedzi na leczenie po 2 kolejnych tygodniach dawkę zwiększano maksymalnie do 225 mg/dobę). 	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 6 tygodni.</p>	<p>Brak danych na temat pacjentów utraconych z okresu obserwacji jak i chorych, którzy nie ukończyli badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17; - nasilenie objawów depresji w skali Montgomery-Asberg (MADRS); - ocena nasilenia objawów depresji w skali CGI-S; - ocena skuteczności leczenia w skali CGI-I; - odsetek pacjentów z remisją choroby; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; - liczba wizyt w placówkach służby zdrowia; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV; - wiek 18-75 lat; - wynik w skali Hamiltona (HAMD-17) wynoszący >18 punktów w momencie rekrutacji; - nowo-zdiagnozowani pacjenci, chorzy wcześniej nieodpowiadający na leczenie, z częściową odpowiedzią na terapię lub nietolerujący wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z tendencjami samobójczymi, zaburzeniami schizofektywnymi lub chorobą dwubiegunową, napadami padaczkowymi, uzależnieni od alkoholu lub innych substancji; - pacjenci z współistniejącą istotną chorobą lub dysfunkcją systemową wątroby lub nerek; - stosowanie aktualnie cymetydyny, warfaryny, tryptofanu lub IMAO; - w przeszłości alergia na duloksetynę i wenlafaksynę; - kobiety w okresie laktacji i pacjenci niestosujący środków antykoncepcyjnych lub planujący potomstwo.
Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]	W referencji przedstawiono wyniki dwóch identycznych	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=667 (badanie I i	<u>Okres leczenia/obserwacji:</u>	<u>Etap badania II</u> - 9 (2,7%)	- globalna ocena korzyści i ryzyka (ang. <i>global benefit-</i>	<u>Kryteria włączenia do badania I i II:</u> - pacjenci obu płci z dużymi zaburzeniami

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>badań (I i II).</p> <p>Badania eksperymentalne, wieloośrodkowe (badanie I: 35 międzynarodowych ośrodków, badanie II: 32 międzynarodowe ośrodki), podwójnie zaślepione, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – non-inferiority; a dla głównego punktu końcowego, czyli oceny GBR – superiority.</i>)</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania I, II: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim.</i></p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego badania I i II: niejasne/niskie.</p>	<p>II łącznie).</p> <p><u>Grupa badana (badanie I i II łącznie):</u> duloksetyna, N=330. <u>Grupa kontrolna (badanie I i II łącznie):</u> wenlafaksyna, N=337.</p> <p><u>Schemat leczenia – badanie I</u> - duloksetyna: 60 mg/dobę; podczas III etapu badania dopuszczalne zwiększenie dawki do 90 mg/dobę (30 mg rano i 60 mg wieczorem) lub 120 mg/dobę (2x60 mg); - wenlafaksyna (o przedłużonym uwalnianiu): 75 mg/dobę przez pierwsze 2 tygodnie, następnie 150 mg/dobę, w III etapie badania za zgodą lekarza dawka mogła być zwiększona do 225 mg/dobę (1x dziennie) w zależności od odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Niedozwolone było zmniejszanie dawek stosowanych leków w czasie etapu II i III badania. W IV etapie badania dawki były stopniowo zmniejszane z zachowaniem podwójnego zaślepienia.</p> <p><u>Schemat leczenia – badanie II:</u> - identyczny sposób dawkowania ocenianych leków, za wyjątkiem włączenia trzeciego ramienia badania, w którym pacjenci stosowali wenlafaksynę w dawce 75 mg/dobę przez cały czas trwania II etapu badania. Dawkę tę można było zwiększyć do 150 mg/dobę lub 225 mg/dobę podczas III etapu badania.</p>	<p>15 tygodni/16 tygodni:</p> <p>- I faza badania: 3-9 dni (bez leczenia) - II faza badania: 6 tygodni; - III faza badania: 6 tygodni; - IV faza badania: 3 tygodnie.</p>	<p>pacjentów leczonych duloksetyną oraz 15 (4,5%) z grupy leczonej wenlafaksyną utraconych z okresu obserwacji.</p> <p>- 79 (23,9%) pacjentów leczonych duloksetyną oraz 59 (17,5%) leczonych wenlafaksyną nie ukończyło badania.</p> <p><u>Etap badania II /III:</u></p> <p>- 17 (5,2%) pacjentów leczonych duloksetyną oraz 18 (5,3%) z grupy leczonej wenlafaksyną utraconych z okresu obserwacji.</p> <p>- 116 (35,2%) pacjentów leczonych duloksetyną oraz 86 (25,5%) leczonych wenlafaksyną nie ukończyło badania.</p>	<p><i>risk</i>; GBR) pozwalająca na równoczesną ocenę zarówno skuteczności, jak i profilu bezpieczeństwa;</p> <p>- nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17; - nasilenie leku w skali HAMA; - ocena skuteczności leczenia w skali PGI-I; - ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S; - czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie i remisji choroby; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, remisją choroby; - profil bezpieczeństwa.</p>	<p>depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV; diagnoza potwierdzona przy zastosowaniu <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI); - wiek ≥ 18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 18 punktów w czasie kwalifikacji; - w przeszłości co najmniej jeden epizod dużych zaburzeń depresyjnych; - pisemna zgoda na udział w badaniu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- pierwotna diagnoza jednobiegunowych zaburzeń nastroju innych niż MDD, w tym dystymii, zaburzeń lękowych, w ciągu poprzedzającego roku; - w przeszłości diagnoza choroby dwubiegunowej, schizofrenii lub innych schorzeń psychiatrycznych; - w czasie trwania aktualnego epizodu MDD brak odpowiedzi na co najmniej 2 odpowiednie kursy terapii antydepresyjnej lub spełnienie w ocenie lekarza kryteriów depresji odpornej na leczenie; - w przeszłości brak odpowiedzi na wenlafaksynę, wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu lub jakiegokolwiek inny SNRI; - wysokie ryzyko samobójstwa w ocenie lekarza lub wynik w skali HAMD-17 dla pozycji 3 wynoszący co najmniej 3 punkty, wskazujący na myśli, zamiary lub skłonności samobójcze; - uzależnienie lub nadużywanie substancji w przeszłości, zgodnie z kryteriami DSM-VI.</p>
Sah i wsp. 2010 [6]	Badanie eksperymentalne, jednośrodkowe (ośrodek	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=66.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 16	Brak danych na temat utraty	- nasilenie objawów depresji w skali HAMD-24;	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci obu płci, z dużymi zaburzeniami

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>kliniczny w Indiach), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N= 30 (ostatecznie uwzględniona liczba pacjentów).</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> fluoksetyna, N=30 (ostatecznie uwzględniona liczba pacjentów).</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 40-60 mg/dobę; - fluoksetyna: 20-60 mg/dobę, <p>Dawki były indywidualnie dostosowywane do potrzeb pacjentów.</p>	<p>tygodni leczenia/długości okresu obserwacji nie sprecyzowano (co najmniej 16 tygodni).</p>	<p>pacjentów z okresu obserwacji.</p> <p>Badania nie ukończyło łącznie 6 pacjentów (9%); brak danych na temat przyczyny przerwania udziału w badaniu, jak również w której z grup byli leczeni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - odstępek pacjentów z remisją choroby; - odstępek pacjentów z nawrotem choroby; - profil bezpieczeństwa. 	<p>depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów ICD-10 DCR, w warunkach ambulatoryjnych;</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-65 lat; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie w ciągu 2 tygodni poprzedzających włączenie do badania: psychozy lub choroby dwubiegunowej, uzależnienia od substancji; - stosowanie leków psychoaktywnych; - ciężkie schorzenia medyczne, wysokie ryzyko samobójstwa wymagające hospitalizacji pacjenta; - kobiety w ciąży lub karmiące piersią.
<p>Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Eli Lilly and Company.</i></p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=173.</p> <p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N=70.</p> <p><u>Grupa kontrolna I:</u> fluoksetyna, N=33;</p> <p><u>Grupa kontrolna II:</u> placebo, N=70.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 40-120 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 40 mg/dobę i była zwiększana do maksymalnie 120 mg/dobę, w postaci dwóch dawek po 60 mg, dawka 120 mg/dobę mogła zostać uzyskana najszybciej po 3 tygodniach leczenia); - fluoksetyna: 20 mg/dobę; - placebo. <p>Dawki duloksetyny były indywidualnie dostosowywane do potrzeb pacjentów w sposób zaślepiony, przez lekarzy wykorzystujących system</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 8 tygodni/ 9 tygodni.</p>	<p>Z okresu obserwacji utracono 1 (1,4%) pacjenta z grupy leczonej duloksetyną i 2 (6,1%) chorych z grupy stosującej fluoksetynę.</p> <p>Badania nie ukończyło 24 (34,3%) pacjentów z grupy leczonej duloksetyną oraz 12 (36,4%) chorych z grupy stosującej fluoksetynę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17; - nasilenie objawów depresji w skali Montgomery-Asberg (MADRS); - ocena skuteczności leczenia w skali CGI, PGI; - nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA); - odstępek pacjentów z remisją choroby; - odstępek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi, niepsychotycznymi zaburzeniami depresyjnymi zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV; - diagnoza dużych zaburzeń depresyjnych potwierdzona przy zastosowaniu <i>Mini-International Neuropsychiatric Interview</i>; - wiek 18-65 lat; - wynik w skali CGI-S wynoszący co najmniej 4 (umiarkowany) w czasie 1. wizyty i wynik w skali HAMD-17 w ocenie klinicysty wynoszący co najmniej 15 punktów na wizycie 1. i 2; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotna diagnoza, zgodnie z kryteriami DMS-IV, innej choroby niż duże zaburzenie drepresyjne lub zaburzenie lękowe w ciągu roku poprzedzającego udział w badaniu, za wyjątkiem specyficznych fobii; - uzależnienie od alkoholu lub innej substancji w ciągu roku poprzedzającego udział w badaniu; - pozytywny wynik testu na obecność

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
		telefoniczny.				narkotyków w momencie kwalifikacji do badania; - nieskuteczna terapia bieżącego epizodu depresji przy zastosowaniu 2 lub więcej leków przeciwdepresyjnych.
Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11]	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (19 ośrodków w Stanach Zjednoczonych), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Eli Lilly and Company</i>.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne/niskie.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=353.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> duloksetyna 40 mg/dobę, N= 86; <u>Grupa badana II:</u> duloksetyna 80 mg/dobę, N=91; <u>Grupa kontrolna I:</u> paroksetyna, N=87; <u>Grupa kontrolna II:</u> placebo, N=89.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - duloksetyna 40 mg/dobę (2x20 mg); - duloksetyna 80 mg/dobę (2x40 mg); - paroksetyna: 20 mg/dobę.</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować leki przeciwbólowe dostępne jedynie bez recepty.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 8 tygodni + faza odstawienia leczenia.</p>	<p><u>Ostra faza leczenia:</u> z okresu obserwacji utracono 3 (3,3%) pacjentów z grupy stosującej duloksetynę w dawce 80 mg/dobę oraz 7 (8%) pacjentów z grupy stosującej paroksetynę.</p> <p>Badania nie ukończyło 38 (41,8%) pacjentów z grupy leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę oraz 38 (43,7%) chorych z grupy stosującej paroksetynę.</p> <p><u>Faza odstawienia leczenia:</u> z okresu obserwacji nie utracono żadnego pacjenta z grupy stosującej paroksetynę oraz 1 pacjenta z grupy stosującej duloksetynę w</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz poszczególnych podskalach HAMD-17; - nasilenie objawów depresji w skali Montgomery-Asberg (MADRS); - ocena skuteczności leczenia w skali PGI-I; - ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S; - nasilenie objawów depresji/łęku w skali Hamiltona (HAMA); - ocena nasilenia bólu w skali VAS; - ocena jakości życia w skali QLDS; - odsetek pacjentów z remisją choroby; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; - liczba wizyt w placówkach służby zdrowia; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV, potwierdzonymi przy zastosowaniu <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI); - wiek ≥ 18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji, ogólny stan pacjenta (umiarkowany) wynoszący co najmniej 4 punkty w skali CGI-S; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotna diagnoza innych zaburzeń niż duże zaburzenia depresyjne lub zaburzenia lękowe w ciągu roku poprzedzającego rekrutację do badania; - wcześniejsza diagnoza zaburzeń dwubiegunowych, psychozy, zaburzeń schizofrenicznych; - nadużywanie lub uzależnienie od substancji w ciągu poprzedzającego roku lub pozytywny wynik testu na obecność narkotyków w moczu; - brak odpowiedzi na co najmniej dwie wcześniejsze terapie przeciwdepresyjne (trwające co najmniej 4 tygodnie), w czasie których leki stosowano w zakresie dawek terapeutycznych, podczas bieżącego epizodu MDD.

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				dawce 80 mg/dobę.		
Detke i wsp. 2004 [12]	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (brak danych na temat liczby ośrodków), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Eli Lilly and Company</i>.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne/niskie.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=367.</p> <p><u>Ostra faza leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> duloksetyna 80 mg/dobę, N= 95; <u>Grupa badana II:</u> duloksetyna 120 mg/dobę, N=93; <u>Grupa kontrolna I:</u> paroksetyna, N=86; <u>Grupa kontrolna II:</u> placebo, N=93.</p> <p><u>Przedłużona faza leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> duloksetyna 80 mg/dobę, N= 70; <u>Grupa badana II:</u> duloksetyna 120 mg/dobę, N=75; <u>Grupa kontrolna I:</u> paroksetyna, N=70; <u>Grupa kontrolna II:</u> placebo, N=58.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - duloksetyna 80 mg/dobę (2x40 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni do 80 mg/dobę - 2x40 mg); - duloksetyna 120 mg/dobę (2x60 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni, następnie 80 mg/dobę - 2x40 mg przez 3 dni aż do 120 mg/dobę - 2x60 mg); - paroksetyna: 20 mg/dobę.</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować leki przeciwbólowe dostępne jedynie bez recepty.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 8 tygodni leczenia ostrej fazy, następnie 6-miesięczna kontynuacja leczenia.</p>	<p><u>Ostra faza leczenia:</u> Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji.</p> <p>Badania nie ukończyło 12,6% pacjentów z grupy leczonej duloksetyną w dawce 80 mg/dobę, 9,7% pacjentów z grupy leczonej duloksetyną w dawce 120 mg/dobę oraz 11,6% chorych z grupy stosującej paroksetynę.</p> <p><u>Faza przedłużona:</u> Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji.</p> <p>Badania nie ukończyło ogółem 52 (19%) pacjentów – brak danych co do odsetka pacjentów, którzy przerwali udział w</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz poszczególnych podskalach HAMD-17; - nasilenie objawów depresji w skali Montgomery-Asberg (MADRS); - ocena skuteczności leczenia w skali CGI-S, PGI-I; - nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA); - ocena nasilenia bólu w skali VAS; - nasilenie objawów choroby w skali SSI; - nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS; - odsetek pacjentów z remisją choroby; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; - czas do utraty odpowiedzi na leczenie (dla pacjentów uczestniczących w przedłużonej fazie badania) - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV, potwierdzonymi przy zastosowaniu <i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i>; - wiek ≥ 18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji, ogólny stan pacjenta (umiarkowany) wynoszący co najmniej 4 punkty w skali CGI-S. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotna diagnoza innych zaburzeń jednobiegunowych niż duże zaburzenia depresyjne lub zaburzenia lękowe w ciągu roku poprzedzającego rekrutację do badania; - wcześniejsza diagnoza zaburzeń dwubiegunowych, psychozy, zaburzeń schizofrenicznych; - brak odpowiedzi na co najmniej dwie wcześniejsze terapie przeciwdepresyjne (trwające co najmniej 4 tygodnie), w czasie których leki stosowano w zakresie dawek terapeutycznych, podczas bieżącego epizodu MDD; - nadużywanie lub uzależnienie od substancji w ciągu poprzedzającego roku lub pozytywny wynik testu na obecność narkotyków w moczu; - wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa; - poważne schorzenie medyczne (sercowo-naczyniowe, wątrobowe, nefrologiczne, oddechowe, hematologiczne, endokrynne, neurologiczne lub istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				badaniu dla poszczególnych grup.		
Perahia i wsp. 2006 [13]	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (22 ośrodki w Bułgarii, Chorwacji, Węgrzech, Polsce, Rumunii, Rosji i Słowacji), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – superiority względem placebo; non-inferiority względem paroksetyny</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: brak danych.</p> <p>Sponsor: <i>Eli Lilly and Boehringer Ingelheim</i>.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=392.</p> <p><u>Ostra faza leczenia:</u> <u>Grupa badana I:</u> duloksetyna 80 mg/dobę, N= 93; <u>Grupa badana II:</u> duloksetyna 120 mg/dobę, N=103 <u>Grupa kontrolna I:</u> paroksetyna, N=97; <u>Grupa kontrolna II:</u> placebo, N=99.</p> <p>Przedłużona faza leczenia: <u>Grupa badana I:</u> duloksetyna 80 mg/dobę, N= 71; <u>Grupa badana II:</u> duloksetyna 120 mg/dobę, N=81; <u>Grupa kontrolna I:</u> paroksetyna, N=70; <u>Grupa kontrolna II:</u> placebo, N=71.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - duloksetyna 80 mg/dobę (2x40 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni do 80 mg/dobę - 2x40 mg); - duloksetyna 120 mg/dobę (2x60 mg; dawka zwiększana stopniowo od 40 mg/dobę - 2x20 mg przez 3 dni, następnie 80 mg/dobę - 2x40 mg przez 3 dni aż do 120 mg/dobę - 2x60 mg); - paroksetyna: 20 mg/dobę.</p> <p>Pacjenci mogli przyjmować leki przeciwbólowe dostępne jedynie bez recepty.</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 8 tygodni leczenia ostrej fazy, następnie 6-miesięczna kontynuacja leczenia.</p>	<p><u>Ostra faza leczenia:</u> z okresu obserwacji nie utracono żadnego pacjenta (0%) z grup stosujących duloksetynę (80, 120 mg/dobę), natomiast w grupie leczonej paroksetyną z okresu obserwacji utracono 3 (3%) pacjentów.</p> <p>Badania nie ukończyło 10 (9,7%) oraz 13 (12,6%) pacjentów z grup leczonych duloksetyną odpowiednio w dawce 80 mg/dobę i 120 mg/dobę oraz 11 (11,3%) chorych z grupy stosującej paroksetynę.</p> <p><u>Faza przedłużona:</u> z okresu obserwacji utracono 1 (1,4%) oraz 1 (1,2%) pacjenta z grup stosujących</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz poszczególnych podskalach HAMD-17; - nasilenie objawów depresji w skali Montgomery-Asberg (MADRS); - ocena skuteczności leczenia w skali CGI-S, PGI-I; - nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA); - ocena nasilenie bólu w skali VAS; - nasilenie objawów choroby w skali SSI; - nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS; - odsetek pacjentów z remisją choroby; - odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; - czas do utraty odpowiedzi na leczenie; - utrzymanie odpowiedzi na leczenie; - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV, potwierdzonymi przy zastosowaniu <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI); - wiek \geq18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji, ogólny stan pacjenta (umiarkowany) wynoszący co najmniej 5 punkty w skali CGI-S. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwotna diagnoza innych zaburzeń jednobiegunowych niż duże zaburzenia depresyjne lub zaburzenia lękowe w ciągu roku poprzedzającego rekrutację do badania; - wcześniejsza diagnoza zaburzeń dwubiegunowych, psychozy, zaburzeń schizofrenicznych; - brak odpowiedzi na co najmniej dwie wcześniejsze terapie przeciwdepresyjne (trwające co najmniej 4 tygodnie), w czasie których leki stosowano w zakresie dawek terapeutycznych podczas bieżącego epizodu MDD; - wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa; - uzależnienie od substancji w ciągu poprzedzającego roku lub pozytywny wynik testu na obecność narkotyków w moczu; - poważne schorzenie medyczne (sercowo-naczyniowe, wątrobowe, nefrologiczne, oddechowe, hematologiczne, endokrynne, neurologiczne lub istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych).

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
				<p>duloksetynę w dawce odpowiednio 80 mg/dobę i 120 mg/dobę oraz żadnego (0%) chorego z grupy leczonej paroksetyną.</p> <p>Badania nie ukończyło 13 (18,3%) oraz 19 (23,5%) pacjentów z grup leczonych duloksetyną w dawce odpowiednio 80 mg/dobę i 120 mg/dobę oraz 9 (12,9%) chorych z grupy stosującej paroksetynę.</p>		
<p>Wang i wsp. 2015 [14]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (8 ośrodków klinicznych w Chinach), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – non-inferiority</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełontekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: wrzesień 2009 – wrzesień 2010.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=299.</p> <p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N=149. <u>Grupa kontrolna I:</u> paroksetyna, N=150.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> - duloksetyna 40-60 mg/dobę: 40 mg/dobę (rano, w postaci dwóch tabletek+1 tabletką placebo) przez pierwszy tydzień, następnie od 2. do 8. tygodnia 60 mg/dobę (w postaci 3 tabletek+1 tabletką placebo); - paroksetyna: 20 mg/dobę (1</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 8 tygodni.</p>	<p>Z okresu obserwacji utracono 1 (0,7%) pacjenta z grupy leczonej duloksetyną i 3 (2%) chorych z grupy stosującej paroksetynę.</p> <p>Badania nie ukończyło 32 (21,5%) pacjentów z grupy leczonej duloksetyną oraz 29 (19,3%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17; - nasilenie objawów depresji w skali Montgomery-Asberg (MADRS); - ocena nasilenia objawów choroby w skali CGI-S, - nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA); - ocena nasilenia bólu w skali VAS-PI; - nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS; - odsetek pacjentów z remisją choroby; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV; - wiek 18-65 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 20 punktów w momencie rekrutacji, z depresyjnym nastrojem o nasileniu co najmniej 2 (w skali 0-4); nasilenie objawów choroby wynoszące co najmniej 4 punkty w skali CGI-S (w skali 1-7). - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jakiegokolwiek inne współistniejące schorzenia jednobiegunowe, myśli samobójcze lub próby samobójcze, przewlekła choroba fizyczna;

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Sponsor: <i>Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd.</i></p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p>tabletki +2 tabletki placebo) przez pierwszy tydzień, następnie od 2. do 8. tygodnia 20 mg/dobę (1 tabletki + 3 tabletki placebo).</p> <p>W czasie uczestnictwa w badaniu dozwolone było stosowanie konwencjonalnych leków na bezsenność (zolpidem, zopiklon, zaleplon) oraz leków stosowanych w chorobach fizycznych. Czas trwania terapii takimi lekami oraz ich dawkowanie było szczegółowo odnotowywane. Nie dozwolone było stosowania leków antypsychotycznych, przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych, przeciwmaniakalnych, systemowej psychoterapii (takiej jak terapia kognitywna i behawioralna) i zmodyfikowanej terapii elektrowstrząsami.</p>		<p>chorych z grupy stosującej paroksetynę.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - stosowanie się do zaleceń lekarza; - profil bezpieczeństwa. 	<ul style="list-style-type: none"> - w przeszłości epilepsja, zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe lub jaskra z zamkniętym kątem przesączania; - nadużywanie środków psychoaktywnych w poprzednim roku; gwałtowne i często powtarzające się epizody depresji; alergia na duloksetynę lub paroksetynę; w przeszłości, poważna alergia na leki; - kobiety w ciąży, karmiące piersią lub w wieku rozrodczym nie stosujące skutecznych metod antykoncepcyjnych; - poziom enzymów wątrobowych dwukrotnie przekraczający górną granicę normy; - udział w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni; - stosowanie inhibitorów monoaminoooksydazy 4 tygodnie przed randomizacją; - zakończenie terapii lekami psychotropowymi (z wyjątkiem leków nasennych) mniej niż pięć okresów ich półtrwania przed randomizacją; - wcześniejszy brak odpowiedzi na terapię duloksetyną lub paroksetyną; - terapia elektrowstrząsami w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - niezdolność do dostosowania się do terapii lub występowanie innych czynników, które w ocenie lekarza uniemożliwiają rekrutację do udziału w badaniu.
<p>Lee i wsp. 2007 [15]-[16]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, wieloośrodkowe (20 ośrodków w Chinach, Korei, Brazylii i Tajwanie), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>), grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>podejście do testowanej hipotezy – non-inferiority</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania:</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=478.</p> <p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N= 238.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> paroksetyna, N=240.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u> <u>Etap I badania</u> - okres skriningu i wymywania (ang. <i>washout</i>) przed rozpoczęciem badania. <u>Etap II badania (faza randomizowana):</u> - duloksetyna: 60 mg/dobę;</p>	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 8 tygodni + 6-10 dniowy okres redukcji stosowanych dawek leków, w celu minimalizacji objawów odstawiennych.</p>	<p>Z okresu obserwacji utracono 4 (1,7%) pacjentów z grupy leczonej duloksetyną i 3 (1,3%) chorych z grupy stosującej paroksetynę.</p> <p>Badania nie ukończyło 72 (30,3%) pacjentów z grupy leczonej</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz poszczególnych podskalach HAMD-17; - ocena skuteczności leczenia w skali CGI-S, PGI-I; - nasilenie objawów depresji/lęku w skali Hamiltona (HAMA); - ocena nasilenia bólu w skali VAS; - nasilenie objawów choroby w skali SSI; - odsetek pacjentów z remisją choroby; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci obu płci, z dużymi, niepsychotycznymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV (pojedynczy epizod lub nawracająca depresja); - wiek ≥ 18 lat; - wynik w skali HAMD-17 wynoszący co najmniej 15 punktów w momencie rekrutacji (depresja o umiarkowanym nasileniu), ogólny stan pacjenta wynoszący co najmniej 4 punkty w skali CGI-S (w skali 1-7); - kobiety niebędące w ciąży; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	17 lutego 2004-12 czerwca 2005. Sponsor: <i>Eli Lilly and Boehringer Ingelheim</i> . Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie/niejasne.	- paroksetyna: 20 mg/dobę. <u>Etap III badania:</u> - okres zmniejszania dawek stosowanych leków, w celu zminimalizowania objawów odstawiennych. Za zgodą lekarza, pacjenci, którzy nie tolerowali początkowej dawki leków, mogli zmniejszyć dawkę duloksetyny do 30 mg/dobę a paroksetyny do 10 mg/dobę w czasie 2 tygodni ostrej fazy leczenia, ale po tym okresie leki musiały być podawane w standardowych dawkach (duloksetyna 60 mg/dobę, paroksetyna 20 mg/dobę). W czasie uczestnictwa w badaniu niedozwolone było stosowanie leków wpływających na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (za wyjątkiem epizodycznego stosowania benzodiazepiny), leków przeciwbólowych. Dozwolone było natomiast stosowanie leków obniżających ciśnienie krwi oraz leków nasercowych, jedynie w przypadku, gdy były przyjmowane przez pacjenta w ustabilizowanych dawkach przez co najmniej 3 miesiące poprzedzające udział w badaniu i leczenie miało być kontynuowane podczas udziału w badaniu.		duloksetyna oraz 57 (23,8%) chorych z grupy stosującej paroksetynę.	- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie; - profil bezpieczeństwa.	- diagnoza innych zaburzeń niż duże zaburzenia depresyjne, wcześniejsza diagnoza zaburzeń psychiatrycznych, dystymii w ciągu ostatnich 2 lat; pierwotna diagnoza zaburzeń lękowych w ciągu ostatniego roku; zaburzenia dwubiegunowe, które mogłyby wpłynąć na przestrzeganie protokołu badania; - w przeszłości uzależnienie od substancji, brak odpowiedzi na leczenie obecnego epizodu depresji lub wcześniejszych dwóch lub więcej epizodów, pomimo zastosowania odpowiedniej terapii przeciwdepresyjnej; - w przeszłości brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź na terapię paroksetyną; - pacjenci z wysokim ryzykiem popełnienia samobójstwa; - poważne schorzenia medyczne, w przeszłości zaburzenia czynności wątroby; - aktywna żółtaczka lub pozytywny wynik testu na obecność powierzchniowych antygenów wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub C (HCAb); - poziom aminotransferaz wątrobowych co najmniej dwukrotnie przewyższający górną granicę normy; - terapia elektrowstrząsami w ciągu ostatniego roku; - psychoterapia, terapia światłem lub fototerapia w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia badania; - stosowanie niedozwolonych leków lub nieprawidłowe stężenie hormonów stymulujących tarczycę.
Mowla i wsp. 2016 [17]	Badanie eksperymentalne, jednoośrodkowe (ośrodek kliniczny w Iranie), z randomizacją i podwójnym zamaskowaniem, grupami	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=63. <u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N=31.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 6 tygodni.	Nie utracono pacjentów z okresu obserwacji.	- nasilenie objawów depresji w skali HAMD-21; - ocena skuteczności leczenia w skali CGI-2 (ang. <i>Clinical Global</i>)	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi przez certyfikowanego psychiatrę na podstawie kryteriów DSM-V-TR, wersji klinicznej (SCID-

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: rekrutacja pacjentów grudzień 2013-grudzień 2014.</p> <p>Sponsor: badanie finansowane przez prorektora ds. Badań Shiraz University of Medical Sciences; numer grantu 93-01-34-8919.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niskie.</p>	<p><u>Grupa kontrolna:</u> sertralina, N=32.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 20-60 mg/dobę; średnia dawka 55 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 20 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 20 mg/dobę, do maksymalnie 60 mg/dobę) - sertralina 50-200 mg/dobę, średnio 146 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 50 mg/dobę i co tydzień była zwiększana o 50 mg/dobę do maksymalnie 200 mg/dobę). <p>Nie zwiększano dawki stosowanych leków w przypadku nietolerancji zastosowanego leczenia lub wystąpienia odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Interwencje psychologiczne nie były dozwolone w czasie uczestnictwa w badaniu.</p>		<p>Badania nie ukończyło łącznie 9 pacjentów (14%): 5 (16%) w grupie leczonej duloksetyną i 4 (13%) w grupie leczonej sertralina.</p>	<p><i>Improvement</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - profil bezpieczeństwa. 	<p>I);</p> <ul style="list-style-type: none"> - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne jednobiegunowe lub dwubiegunowe schorzenia psychiatryczne; - istotne schorzenia medyczne (sercowo-naczyniowe, pulmonologiczne, nefrologiczne lub żołądkowo-jelitowe); - ciąża; - uzależnienie od alkoholu lub innych substancji.
<p>Karaiskos i wsp. 2012 [18]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, jednośrodkowe (ośrodek w Grecji), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego:</p>	<p>Pacjenci z depresją poudarową, N=60.</p> <p><u>Grupa badana:</u> duloksetyna, N=20.</p> <p><u>Grupa kontrolna I:</u> sertralina, N=20.</p> <p><u>Grupa kontrolna II:</u> citalopram, N=20.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna: 30-120 mg/dobę (30-60 mg x2 dobowe); średnia dawka 99 mg/dobę (początkowa dawka wynosiła 30 mg/dobę i była zwiększana do 60-120 mg/dobę) - sertralina 50-200 mg/dobę, średnio 126 mg/dobę. 	<p><u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> 3 miesiące (12 tygodni).</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji jak i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD; - nasilenie lęku w skali HAMA; - nasilenia zmęczenia w skali FSS (ang. <i>Fatigue Severity Scale</i>); - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci, którzy doświadczyli udaru niedokrwienego lub wylewu krwi do mózgu, a następnie depresji; - diagnoza pierwszego udaru w ciągu ostatnich 12 miesięcy w oparciu o historię choroby, wyniki badania fizykalnego oraz rezonansu magnetycznego; - diagnoza depresji poudarowej zgodnie z kryteriami dla zaburzeń nastroju, epizodu depresji DSM-IV; - brak poważnych deficytów w zakresie rozumowania, pojmowania; - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przeszłości duże schorzenie psychiatryczne w ciągu 5 lat poprzedzających udar;

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	niejasne/wysokie.					<ul style="list-style-type: none"> - schorzenie o podłożu miażdżycowym (np. zawał), angioplastyka lub założenie bypassu w przeszłości; - inne istotne schorzenia medyczne (np. ciężka choroba serca, płuc, wątroby, nerek, układu endokrynnego lub metaboliczna); - degeneracyjna, postępująca choroba neurologiczna (np. demencja, stwardnienie rozsiane, wodorogłowie); - ciężkie upośledzenie funkcji poznawczych – wynik <24 punkty w <i>Mini-Mental State Exam</i>.
<p>Tzavellas i wsp. 2010 [19] (istnieje prawdopodobieństwo, że publikacja jest abstraktem z początkowymi wynikami badania Karaiskos i wsp. 2012 [18]; jednakże ze względu na różne liczebności pacjentów w grupach oraz nieznaczne różnice w metodyce, została przedstawiona jako osobne badanie)</p>	<p>Badanie eksperymentalne, (brak danych na temat liczby ośrodków), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy</i>).</p> <p>Opublikowane w postaci abstraktu.</p> <p>Czas trwania badania: Brak danych.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: wysokie.</p>	<p>Pacjenci z depresją poudarową, N=30.</p> <p>Grupa badana: duloksetyna, N=15.</p> <p>Grupa kontrolna: sertralina, N=15.</p> <p>Schemat leczenia: - duloksetyna: 60-90 mg/dobę; - sertralina: 50-150 mg/dobę.</p>	<p>Okres leczenia/ obserwacji: 3 miesiące (12 tygodni).</p>	<p>Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji jak i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-21; - profil bezpieczeństwa. 	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z depresją poudarową.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - brak danych.</p>
<p>Martinez i wsp. 2011 [20]-[22]</p>	<p>Badanie eksperymentalne, IV fazy, wieloośrodkowe (72 ośrodki), otwarte, z randomizacją i grupami równoległymi, typu IIA[^] (<i>brak danych na temat podejścia do testowanej hipotezy; na podstawie sposobu kalkulacji próby – prawdopodobnie superiority</i>).</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, N=750.</p> <p>Grupa badana: duloksetyna, N=372.</p> <p>Grupa kontrolna: SSRI N=378 (w tym citalopram N=157; fluoksetyna N=57; paroksetyna N=45; sertralina N=119).</p> <p>Schemat leczenia: - duloksetyna: początkowa dawka</p>	<p>Okres leczenia/ obserwacji: 1 tydzień fazy przesiewowej + 12 tygodni ostrej fazy leczenia + opcjonalnie 2 tygodnie fazy, w czasie której dawka leku była zmniejszana – ogółem 15 tygodni obserwacji,</p>	<p>Z okresu obserwacji utracono 39 (10,5%) pacjentów z grupy stosującej duloksetynę, natomiast w podgrupach stosujących wybrane komparatory:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali QIDS-SR (ang. <i>16-item Inventory of Depressive Symptomatology</i>); - nasilenie objawów depresji w skali HAMD-17 oraz podskalach HAMD: melancholii Becha (0-22 punkty); Maiera (0-24 punkty); lęku (0-18 punktów); spowolnienia (0- 	<p>Kryteria włączenia: - dorośli pacjenci z niepsychotycznymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zdiagnozowanymi na podstawie kryteriów DSM-IV-TR;</p> <ul style="list-style-type: none"> - wynik w skali PHQ-9 co najmniej 16 i wskazujący co najmniej umiarkowane nasilenie depresji w czasie 1. wizyty; - wynik w skali QIDS-SR co najmniej 20, wskazujący na ciężką depresję w czasie 1. i 2. wizyty; - zgoda na stosowanie odpowiednich metod antykoncepcyjnych w przypadku kobiet w

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p><u>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</u></p> <p>Czas trwania badania: maj 2008-marzec 2009.</p> <p>Sponsor: <i>Lilly USA LLC, Indianapolis, Indiana, USA.</i></p> <p>Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego: niejasne/wysokie.</p>	<p>wynosiła 30 mg/dobę [1x30 mg] lub 60 mg/dobę [1x60 mg]; pacjentom którzy rozpoczęli terapię od dawki 30 mg/dobę zwiększano dawkę do 60 mg/dobę w pierwszym tygodniu terapii; w zależności od decyzji lekarza ostateczna dawka duloksetyny powinna mieścić się w przedziale 60-120 mg/dobę [1x dziennie];</p> <p>- SSRI: citalopram 20-40 mg/dobę; fluoksetyna 20-80 mg/dobę; paroksetyna 20-50 mg/dobę; sertralina 50-200 mg/dobę.</p>		<p>- fluoksetynę 3 chorych (5,3%);</p> <p>- paroksetynę – 4 chorych (8,9%);</p> <p>- sertralinę – 14 chorych (11,8%).</p> <p>Badania nie ukończyło 100 (26,9%) pacjentów z grupy leczonej duloksetyną natomiast w podgrupach stosujących wybrane komparatory:</p> <p>- fluoksetynę – 13 chorych (22,8%);</p> <p>- paroksetynę – 12 chorych (26,1%);</p> <p>- sertralinę – 31 chorych (26,1%).</p>	<p>14 punktów) oraz snu (0-6 punktów);</p> <p>- nasilenie bólu w skali BPI;</p> <p>- nasilenie zaburzeń funkcjonowania w życiu codziennym w skali SDS;</p> <p>- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie;</p> <p>- odsetek pacjentów z remisją choroby;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>	<p>wieku rozrodczym oraz negatywny wynik testu ciążowego w momencie przystąpienia do udziału w badaniu;</p> <p>- pacjenci stosujący bupropion, citalopram, sertralinę, paroksetynę, escitalopram lub wanlafaksynę dopuszczeni do udziału w badaniu, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w ocenie lekarza; w przypadku, gdy lekarz zezwolił na zmianę terapii na oceniany w badaniu RCT lek, z uwzględnieniem aspektów bezpieczeństwa;</p> <p>- stosowanie benzodiazepiny ze względu na lęki lub bezsenność jak również leków nasennych było dozwolone, gdy pacjent stosował ustabilizowane, umiarkowane dawki (takie same dawki co najmniej przez 3 dni w tygodniu) przez co najmniej 2 poprzedzające tygodnie (stosowanie różnych benzodiazepin nie było dozwolone).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- w przeszłości brak odpowiedzi na duloksetynę, stosowaną z powodu MDD (definiowane jako stosowanie co najmniej 60 mg/dobę przez minimum 4 tygodnie);</p> <p>- brak odpowiedzi na leczenie w przypadku bieżącego epizodu depresyjnego, na co najmniej 2 kursy odpowiedniej terapii antydepresyjnej (odpowiednie dawki leków przez co najmniej 4 tygodnie) w ocenie lekarza;</p> <p>- w przeszłości choroba dwubiegunowa, pierwotne zaburzenia psychiatryczne, zaburzenia kognitywne lub zaburzenia obsesyjno-kompulsywne;</p> <p>- aktualna diagnoza (w ciągu ostatnich 6 miesięcy) schorzeń jednobiegunowych – paniki, stresu pourazowego, zespołu lęku uogólnionego, fobii społecznej, dystymii lub zaburzeń jedzenia i spożywania alkoholu;</p> <p>- w przeszłości samookaleczenie; wysokie ryzyko samobójstwa w ocenie lekarza;</p> <p>- aktualnie poważne, niestabilizowane schorzenie medyczne lub istotne klinicznie</p>

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						<p>nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych; umiarkowana do ciężkiej demencja; upośledzenie umysłowe, nadużywanie lub uzależnienie od substancji w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub pozytywny wynik testu na obecność substancji, od której pacjent jest uzależniony;</p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia elektrowstrząsami; przeczaskowa stymulacja magnetyczna lub stymulacja nerwu błędnego w ciągu ostatniego roku; - nieprawidłowy poziom hormonów tarczycy; - niekontrolowana jaskra z zamkniętym kątem przesączania; - ostre uszkodzenie lub marskość wątroby; - schyłkowa niewydolność nerek, przeszczep nerki w przeszłości, aktualnie konieczność przeprowadzania dializ lub ciężkie zaburzenia czynności nerek; - rozpoczęcie psychoterapii w ciągu 6 tygodni poprzedzających udział w badaniu lub w czasie uczestnictwa w badaniu; - zaprzestanie lub zmiana psychoterapii po rozpoczęciu udziału w badaniu.
Badania o niższej wiarygodności						
Matsumoto i wsp. 2014 [23]-[24]	<p>Badanie eksperymentalne, brak danych na temat randomizacji, liczby ośrodków, kontrolowane i z podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi, typu IIC[^] (podejście do testowanej hipotezy – non-inferiority).</p> <p><u>Opublikowane w postaci abstraktów.</u></p> <p>Czas trwania badania: Brak danych.</p>	<p>Pacjenci z depresją poudarową, N=brak danych.</p> <p><u>Grupa badana I:</u> duloksetyna 40 mg/dobę, N= brak danych. <u>Grupa badana II:</u> duloksetyna 60 mg/dobę, N= brak danych. <u>Grupa kontrolna:</u> paroksetyna, N=brak danych.</p> <p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duloksetyna 40 mg/dobę; - duloksetyna 60 mg/dobę; - paroksetyna: 20 mg/dobę. 	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> brak danych.	Brak danych na temat utraty pacjentów z okresu obserwacji jak i liczby chorych, którzy nie ukończyli badania.	<ul style="list-style-type: none"> - nasilenie objawów depresji w skali HAMD (ang. <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>); - ocena nasilenia bólu, - profil bezpieczeństwa. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z Japonii, z depresją poudarową. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak danych.

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	Sponsor: Brak danych. Ocena w skali NOS: niska.					
Chen i wsp. 2010 [25], Liu i wsp. 2011 [26]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, typu IIID [^] . Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej i abstraktu. Czas trwania badania: Nie dotyczy. Sponsor: Eli Lilly and Company. Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi w wieku od 18 do 64 lat, N=44 026. Kohorta badana: duloksetyna, N=7 567. Kohorty kontrolne: wenlafaksyna XR, N=6 106; escitalopram, N=10 239; generyczne SSRI, N=20 114. Schemat leczenia: - brak danych.	<u>Okres leczenia/ obserwacji</u> : nie dotyczy/ 1 rok.	Nie dotyczy.	- stopień adherence, - stopień persistence.	<u>Kryteria włączenia</u> : - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych w okresie od 1 roku do 1 miesiąca przed rozpoczęciem leczenia, - rozpoczęcie leczenia za pomocą duloksetyny, wenlafaksyny XR, escitalopramem lub generycznymi SSRI w 2006 roku, - brak stosowania (brak recept) tych samych leków w czasie poprzednich 3 miesięcy, - wiek: 18-64 lata, - posiadanie komercyjnego ubezpieczenia zdrowotnego. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - nie dotyczy.
Xue i wsp. 2012 [27]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, typu IIID [^] . Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Czas trwania badania: Nie dotyczy. Sponsor: Ingenix i3 Drug Safety oraz Eli Lilly. Ocena w skali NOS: wysoka.	Pacjenci z rozpoznaniem depresji. Kohorta badana: duloksetyna, N=21 457. Kohorty kontrolne: wenlafaksyna, N=27 443; SSRI, N=137 477; TCA, N=6919; brak leczenia, N=239 877. Schemat leczenia: - brak danych.	<u>Okres leczenia/ obserwacji</u> : nie dotyczy/ 1 rok.	Nie dotyczy.	- ryzyko wystąpienia zdarzeń/ działań niepożądanych o charakterze sercowo-naczyniowym.	<u>Kryteria włączenia</u> : - wiek ≥18 lat, - rozpoznanie depresji, - rozpoczęcie leczenia za pomocą duloksetyny, wenlafaksyny, SSRI lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w okresie od 1 VIII 2004 do 1 VIII 2006 roku, - dla 2 dodatkowych kohort kontrolnych: rozpoznanie depresji i brak leczenia farmakologicznego w czasie poprzednich 12 miesięcy (I) oraz brak rozpoznania depresji (II); - posiadanie komercyjnego ubezpieczenia zdrowotnego. <u>Kryteria wykluczenia</u> : - nie dotyczy.
Xue i wsp. 2011 [28]	Badanie obserwacyjne, retrospektywne, typu IIID [^] . Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.	Pacjenci z rozpoznaniem depresji. Kohorta badana: duloksetyna, N=21 457. Kohorty kontrolne: wenlafaksyna, N=27 443; nefazodon, N=325; SSRI, N=137 477; TCA, N=6 919;	<u>Okres leczenia/ obserwacji</u> : nie dotyczy/ 1 rok.	Nie dotyczy.	- ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności (jakichkolwiek zdarzeń/ działań niepożądanych związanych z funkcją wątroby).	<u>Kryteria włączenia</u> : - wiek ≥18 lat, - rozpoznanie depresji, - rozpoczęcie leczenia za pomocą duloksetyny, wenlafaksyny, nefazodonu, SSRI lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w okresie od VIII 2004 do VIII 2006 roku,

Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
	<p>Czas trwania badania: Nie dotyczy.</p> <p>Sponsor: Ingenix i3 Drug Safety oraz Eli Lilly.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>brak leczenia, N=239 877.</p> <p>Schemat leczenia: - brak danych.</p>				<p>- dla 2 dodatkowych kohort kontrolnych: rozpoznanie depresji i brak leczenia farmakologicznego w czasie poprzednich 12 miesięcy (I) oraz brak rozpoznania depresji (II);</p> <p>- posiadanie komercyjnego ubezpieczenia zdrowotnego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.</p>
Liu i wsp. 2010 [29]-[30]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, typu IIID[^].</p> <p>Częściowo opublikowane w postaci abstraktów.</p> <p>Czas trwania badania: Nie dotyczy.</p> <p>Sponsor: Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi w wieku od 18 do 64 lat, N=8 177 (w tym chorzy tzw. „wysoko-kosztowi”, N=5 093).</p> <p>Kohorta badana: duloksetyna, N=1 714. Kohorta kontrolna: wenlafaksyna XR, N=1 714.</p> <p>Schemat leczenia: - brak danych.</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> nie dotyczy/ 1 rok.	Nie dotyczy.	<p>- stopień persistence, - zależność między wskaźnikiem persistence a częstością hospitalizacji lub/i wizyt na oddziałach ratunkowych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych, - rozpoczęcie leczenia za pomocą duloksetyny lub wenlafaksyny XR w 2006 roku, - brak stosowania (brak recept) ww. leków w czasie poprzednich 12 miesięcy, - wiek: 18-64 lata, - posiadanie komercyjnego ubezpieczenia zdrowotnego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.</p>
Wang i wsp. 2010 [31], Wang i wsp. 2011 [32]	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, typu IIID[^].</p> <p>Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej.</p> <p>Czas trwania badania: Nie dotyczy.</p> <p>Sponsor: Eli Lilly and Company.</p> <p>Ocena w skali NOS: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz przewlekłymi dolegliwościami bólowymi, N=15 523.</p> <p>Kohorta badana: duloksetyna, N=6 500. Kohorty kontrolne: wenlafaksyna XR, N=3 405; escitalopram, N=5 618.</p> <p>Schemat leczenia: - brak danych.</p>	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> nie dotyczy/ 6 miesięcy.	Nie dotyczy.	<p>- stopień adherence, - stopień persistence.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych w okresie od 1 roku do 1 miesiąca przed rozpoczęciem leczenia, - rozpoznanie przewlekłych chorób przebiegających z bólem; fibromialgii, neurologicznych objawów cukrzycy, choroby zwyrodnieniowej stawów, bólu dolnego odcinka pleców raz bólu głowy, - rozpoczęcie leczenia za pomocą duloksetyny, wenlafaksyny XR lub escitalopramu w okresie od 1 VII 2006 roku do 30 VI 2007 roku, - brak stosowania (brak recept) ww. leków w czasie poprzednich 3 miesięcy, - wiek: 18-64 lata,</p>

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Referencja	Typ badania	Populacja i schemat leczenia	Okres leczenia i obserwacji	Osoby utracone z okresu leczenia i obserwacji/ lub które nie ukończyły badania	Najważniejsze oceniane punkty końcowe	Kryteria włączenia i wykluczenia z badania
						- posiadanie komercyjnego ubezpieczenia zdrowotnego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - nie dotyczy.
Buoli i wsp. 2015 [33]	Badanie jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, typu IIID [^] . Opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej. Czas trwania badania: 1990-2012. Sponsor: brak danych. Ocena w skali NOS: umiarkowanie wysoka.	Pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi poddani leczeniu podtrzymującemu, N=150. Kohorta badana: duloksetyna, N=10. Kohorty kontrolne: wenlafaksyna, N=12; fluoksetyna, N=13, paroksetyna, N=23; sertralina, N=14; i inne (escitalopram, citalopram, mirtazapina, klomipramina, fluwoksamina, amitryptylina, bupropion). Schemat leczenia: - duloksetyna w średniej dawce 65,50 (SD=15,890) mg/dobę.	<u>Okres leczenia/ obserwacji:</u> nie dotyczy/ 2 lata.	Nie dotyczy.	- przerwanie leczenia z jakichkolwiek przyczyn, w tym z powodu: nawrotu choroby, hospitalizacji lub działań niepożądanych, - stopień „trwania” (survival) w zalecanej terapii, - ryzyko nawrotu w zależności od różnych czynników.	<u>Kryteria włączenia:</u> - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych, - monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi, - kliniczna remisja od 3 miesięcy. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie leków przeciwdrgawkowych, litu lub innych terapii oddziałujących na psychopatologię choroby, - stosowanie substancji psychoaktywnych, w tym interferonu lub kortyzonu, - zaburzenia współistniejące z objawami psychiatrycznymi, w tym także demencje lub niedoczynność tarczycy.

[^] Modyfikacja AOTMiT na podstawie: Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. CRD report #4, University of York, York 1996; HAMD – skala do oceny nasilenia objawów depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*); CGI – skala do ogólnej oceny skuteczności leczenia (ang. *Clinical Global Improvement*).

Tabela 85. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Patel i wsp. 2011 [1].

Cecha		Duloksetyna N=117	Wenlafaksyna N=111	Łącznie N=228
Płeć – n (%)	męska	59 (50,42%)	50 (45,05%)	109 (47,80%)
	żeńska	58 (49,57%)	61 (54,95%)	119 (52,19%)
Wiek; średnia (SD) [lata]		40,13 (12,32)	36,79 (12,42)	-
Komentarz		Pacjenci z obu grup porównywalni pod względem cech demograficznych.		

Tabela 86. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Badyal i wsp. 2006 [2].

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Duloksetyna N=13	Wenlafaksyna N=13
Płeć – n (%)	męska	9 (69,2%)*	8 (61,5%)*
	żeńską	4 (30,8%)*	5 (38,5%)*
Wiek; średnia (SE) [lata]		41 (10)	43 (10)
Czas trwania choroby; mediana [miesiące]		19	14
Pacjenci nowozdiagnozowani – n (%)		12 (92,3%)*	12 (92,3%)*
Pacjenci nietolerujący przepisanych wcześniej antydepresantów – n (%)		0	0
Pacjenci z częściową odpowiedzią lub z brakiem odpowiedzi na przepisane wcześniej antydepresanty – n (%)		1 (7,7%)*	1 (7,7%)*
Wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)		26,73 (2,5)	28,7 (2,25)
Komentarz		Pacjenci z obu grup porównywalni pod względem cech demograficznych.	

*wartości obliczone przez Autorów analizy na podstawie danych z publikacji referencyjnej.

Tabela 87. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]*.

Cecha		Duloksetyna N=330	Wenlafaksyna N=337	Wartość p [^]
Płeć – %	męska	30,3%	34,7%	0,230
	żeńską	69,7%	65,3%	
Wiek; średnia (SD) [lata]		43,3 (12,8)	41,6 (12,3)	0,007
Rasa - %	Afrykańska	4,2%	5,0%	0,496
	Kaukaska	91,2%	91,4%	
	Hiszpańska	2,7%	2,4%	
	Inna	1,8%	1,2%	
Wiek w momencie pierwszego epizodu depresji; średnia (SD) [lata]		30,9 (13,4)	28,8 (12,2)	0,036
Liczba wcześniejszych epizodów; średnia (SD)		4,8 (10,7)	4,8 (11,0)	0,933
Czas trwania aktualnego epizodu choroby; średnia (SD) [tygodnie]		33,0 (48,5)	32,3 (41,6)	0,782
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)		22,7 (3,7)	22,7 (3,4)	0,970
Komentarz		Grupy stosunkowo dobrze zbalansowane pod względem ocenianych cech za wyjątkiem: wieku (pacjenci leczeni duloksetyną byli ogólnie starsi jak również starsi w momencie wystąpienia pierwszego epizodu choroby od leczonych wenlafaksyną).		

*charakterystyka przedstawiona łącznie dla pacjentów z badania I i II; wartości podane w publikacji referencyjnej.

Tabela 88. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Sah i wsp. 2010 [6].

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha		Duloksetyna N=30*	Fluoksetyna N=30*
Płeć – n (%)	męska	6 (20,0%)	12 (40,0%)
	żeńską	24 (80,0%)	18 (60,0%)
Wiek; średnia (SE) [lata]		32,50 (2,01)	34,06 (1,76)
Stan cywilny – n (%)	Żonaty/zamężna	20 (66,66%)	20 (66,66%)
	Kawaler/panna	8 (26,6%)	5 (16,6%)
	Rozwiedziony/rozwiedziona	2 (6,6%)	5 (16,6%)
Wynik w skali HAMD-24; średnia (SE)		17,70 (0,08)	17,46 (0,13)
Komentarz	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i biosocjalnych. Wyjściowa masa ciała, puls, ciśnienie krwi oraz parametry badań biochemicznych w obu grupach były wyrównane.		

*w publikacji referencyjnej przedstawiono dane wyjściowe jedynie dla pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Tabela 89. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8].

Cecha		Duloksetyna N=70	Fluoksetyna N=30
Płeć – n (%)	Męska	26 (37,1%)	14 (42,4%)
	Żeńska	44 (62,9%)	19 (57,6%)
Wiek; średnia (SD) [lata]		42,3 (10,8)	39,7 (10,5)
Rasa – n (%)	Biała	62 (88,6%)	24 (72,7%)
	Afroamerykańska	3 (4,3%)	4 (12,1%)
	Inna	5 (7,1%)	5 (15,1%)
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)		18,4 (4,0)	17,9 (4,3)
Całkowity wynik w skali MADRS; średnia (SD)		22,9 (6,1)	22,6 (6,9)
Całkowity wynik w skali CGI-S; średnia (SD)		4,2 (0,6)	4,1 (0,6)
Całkowity wynik w skali HAMA; średnia (SD)		14,2 (4,2)	15,5 (5,8)
Wynik dla podskal HAMD-17; średnia (SD)	Lęku	5,4 (2,0)	5,5 (2,2)
	Czynnika podstawowego [ang. <i>core factor</i>]	7,5 (2,6)	7,5 (2,3)
	Spowolnienia	7,2 (2,0)	6,8 (1,9)
	Maiera	9,1 (3,0)	9,3 (2,5)
	Snu	3,5 (1,7)	2,6 (1,7)
Współczynnik ASEX, do oceny funkcjonowania seksualnego [ang. <i>Arizona Sexual Experience Scale</i>]; średnia (SD)	Mężczyźni	16,7 (5,2)	16,1 (4,3)
	Kobiety	19,3 (3,6)	19,7 (3,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		83,6 (20,0)	78,5 (17,8)
Puls; średnia (SD) [uderzenia na minutę]		78,8 (10,4)	79,7 (10,6)
Ciśnienie skurczowe; średnia (SD) [mmHg]		121,8 (13,2)	118,8 (11,8)

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Cecha	Duloksetyna N=70	Fluoksetyna N=30
Ciśnienie rozkurczowe; średnia (SD) [mmHg]	79,5 (8,7)	78,1 (8,8)
Komentarz	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych oraz nasilenia depresji.	

Tabela 90. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Goldstein i wsp. 2004* [9]-[11].

Cecha	Duloksetyna 80 mg/dobę N=91	Paroksetyna N=87
Płeć żeńska – n (%)	56 (62%)	56 (64%)
Wiek; średnia (SD) [lata]	41 (12)	40 (11)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	82 (21)	89 (29)
Rasa– n (%)	Kaukaska	64 (74%)
	Hiszpańska	12 (14%)
	Afrykańska	9 (10%)
	Inna	2 (2%)
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)	17,86 (4,66)	17,83 (5,19)
Całkowity wynik w skali MADRS; średnia (SD)	22,23 (6,48)	23,29 (7,72)
Wynik w skali CGI-S; średnia (SD)	4,09 (0,51)	4,06 (0,65)
Wynik w skali HAMA; średnia (SD)	14,70 (4,83)	14,70 (6,00)
Całkowite nasilenie bólu w skali VAS; mediana (1. kwartyl; 3. kwartyl)	18,0 (6; 38)	15,0 (4; 35)
Nasilenie bólu w skali VAS po przebudzeniu; mediana (1. kwartyl; 3. kwartyl)	20,0 (7; 50)	15,0 (3; 55)
Komentarz	Nie odnotowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy grupami pod względem cech demograficznych.	

*w tabeli przedstawiono jedynie charakterystykę wyjściową pacjentów z grup będących przedmiotem niniejszej Analizy klinicznej.

Tabela 91. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Detke i wsp. 2004* [12].

Cecha	Duloksetyna 80 mg/dobę N=95	Duloksetyna 120 mg/dobę N=93	Paroksetyna N=86
Płeć żeńska – n (%)	70 (73,7%)	70 (75,3%)	58 (67,4%)
Wiek; średnia (SD) [lata]	43,1 (11,1)	44,7 (10,7)	42,0 (10,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	71,0 (14,8)	73,0 (18,0)	70,4 (15,0)
Rasa kaukaska – n (%)	95 (100%)	92 (98,9%)	86 (100%)
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)	19,9 (3,6)	20,2 (3,4)	20,3 (4,1)
Wynik w skali CGI-S; średnia (SD)	4,32 (0,61)	4,33 (0,66)	4,28 (0,68)
Całkowity wynik w skali MADRS; średnia (SD)	21,8 (5,8)	22,1 (6,1)	22,3 (6,2)

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha	Duloksetyna 80 mg/dobę N=95	Duloksetyna 120 mg/dobę N=93	Paroksetyna N=86
Całkowity wynik w skali HAMA; średnia (SD)	17,8 (5,5)	18,0 (5,4)	18,5 (5,5)
Całkowite nasilenie bólu w skali VAS; średnia (SD)	32,5 (26,0)	33,6 (28,4)	37,2 (27,2)
Komentarz	Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem cech demograficznych.		

*w tabeli przedstawiono jedynie charakterystykę wyjściową pacjentów z grup będących przedmiotem niniejszej Analizy klinicznej.

Tabela 92. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Perahia i wsp. 2006 [13].

Cecha	Duloksetyna 80 mg/dobę N=93	Duloksetyna 120 mg/dobę N=103	Paroksetyna N=97
Płeć żeńska – n (%)	62 (66,7%)	77 (74,8%)	69 (71,1%)
Wiek; średnia (SD) [lata]	46,5 (12,47)	44,0 (10,8)	45,8 (10,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	71,2 (14,2)	72,0 (17,0)	69,2 (13,2)
Rasa kaukaska – n (%)	93 (100%)	103 (100%)	97 (100%)
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)	20,6 (3,7)	21,4 (4,4)	21,0 (3,4)
Wynik w skali CGI-S; średnia (SD)	4,23 (0,67)	4,30 (0,65)	4,26 (0,58)
Całkowity wynik w skali MADRS; średnia (SD)	24,1 (5,9)	24,6 (6,4)	24,5 (5,2)
Całkowity wynik w skali HAMA; średnia (SD)	18,8 (4,4)	19,5 (5,7)	19,9 (5,1)
Całkowite nasilenie bólu w skali VAS; średnia (SD)	34,5 (26,6)	36,0 (25,9)	35,6 (25,3)
Komentarz	Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem cech demograficznych.		

Tabela 93. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Wang i wsp. 2015 [14].

Cecha	Duloksetyna N=146*	Paroksetyna N=150*	Statystyka**	Wartość p**
Płeć żeńska - n (%)	94 (64,4%)	79 (52,7%)	$\chi^2=4,18$	0,041
Wiek; średnia (SD) [lata]	37,4 (12,2)	38,5 (11,8)	t=0,79	0,428
Pochodzenie Han – n (%)	146 (100%)	147 (98,0%)	$\chi^2=0^a$	0,248
Masa ciała; średnia (SD) [kg]	59,7(9,1)	60,0 (9,6)	t=0,21	0,830
Wzrost, średnia (SD) [cm]	163,5 (7,2)	165,3 (8,0)	t=2,03	0,043
Wcześniejszy epizod depresji – n (%)	77 (52,7%)	76 (50,7%)	$\chi^2=1,15$	0,564
Obecny epizod depresyjny wywołany przez czynniki psychospołeczne – n (%)	95 (64,1%)	77 (51,3%)	$\chi^2=11,1$	0,025
Średni czas trwania obecnego epizodu; (SD) [miesiące]	7,9 (13,2)	6,3 (10,4)	0,32 ^b	0,580
Średni czas całkowitego trwania choroby; (SD) [miesiące]	37,4 (53,7)	30,7 (42,1)	0,35 ^b	0,552
Wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)	23,7 (3,0)	23,8 (3,1)	t=0,53	0,596
Wynik w skali MADRS; średnia (SD)	31,1 (5,7)	30,8 (5,2)	t=0,43	0,669

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Cecha	Duloksetyna N=146*	Paroksetyna N=150*	Statystyka**	Wartość p**
Wynik w skali HAMA; średnia (SD)	18,4 (5,4)	18,4 (5,3)	t=0,01	0,994
Wynik w skali VAS-PI; średnia (SD)	27,1 (24,8)	18,5 (19,4)	t=3,33	<0,001
Wynik w skali CGI-S; średnia (SD)	4,5 (0,6)	4,4 (0,6)	t=0,08	0,937
Wynik w skali SDS; średnia (SD)	22,3 (5,7)	21,3 (5,6)	t=1,53	0,128
Komentarz	W porównaniu do pacjentów z grupy stosującej paroksetynę, więcej pacjentów z grupy leczonej duloksetyną było płci żeńskiej, miało nieco niższy wzrost oraz wyższy wskaźnik bólu w skali VAS-PI.			

*w publikacji referencyjnej przedstawiono dane wyjściowe jedynie dla pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku; **wartości podane w publikacji referencyjnej; a) Dokładny test Fishera; b) Test rang Wilcoxon'a.

Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Lee i wsp. 2007 [15]-[16].

Cecha	Duloksetyna N=238	Paroksetyna N=240	Wartość p*
Płeć żeńska – n (%)	156 (65,5%)	177 (73,8%)	0,059
Wiek; średnia (SD) [lata]	39,0 (13,95)	38,0 (15,27)	0,334
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	60,2 (9,99)	58,3 (10,85)	0,042
Rasa – n (%)	Wschodnioazjatycka	216 (90,8%)	0,287
	Kaukaska	17 (7,1%)	
	Hiszpańska	2 (0,8%)	
	Zachodnioazjatycka	1 (0,4%)	
	Afrykańska	2 (0,8%)	
Wiek w momencie wystąpienia pierwszego epizodu depresji, średnia (SD) [lata]	35,7 (13,40)	34,5 (15,27)	0,248
Liczba wcześniejszych epizodów depresji, średnia (SD)	2,0 (1,30)	2,4 (2,25)	0,086
Czas trwania obecnego epizodu depresji, średnia (SD) [tygodnie]	36,9 (50,12)	34,0 (63,14)	0,525
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)	21,1 (4,12)	21,1 (4,04)	0,878
Całkowity wynik w skali CGI-S; średnia (SD)	4,4 (0,61)	4,5 (0,65)	0,166
Całkowite nasilenie bólu w skali VAS; średnia (SD)	34,7 (27,92)	33,6 (26,79)	0,662
Komentarz	W punkcie wyjściowym średnia masa ciała pacjentów z grupy leczonej duloksetyną była znacznie wyższa niż w grupie stosującej paroksetynę. Nie wykazano innych istotnych statystycznie różnic w cechach demograficznych, historii zaburzeń psychiatrycznych i nasileniu choroby pomiędzy obiema grupami.		

*wartość podana w publikacji referencyjnej.

Tabela 95. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania o Mowla 2016 i wsp. [17].

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha	Duloksetyna N=26*	Sertralina N=28*	Wszyscy pacjenci N=54*
Płeć żeńska – n (%)	(59,6%)	(60,2%)	(59,9%)
Wiek; średnia [lata] (zakres)	42,3 (21-56)	40,1 (19-54)	41,2 (19-56)
Wynik w skali HAMD-21; średnia (SD)	27,96 (3,7)	27,40 (3,9)	27,68 (4,0)
Komentarz	Grupy porównywalne pod względem płci, wieku oraz nasilenia depresji.		

*w publikacji referencyjnej przedstawiono dane wyjściowe jedynie dla pacjentów, którzy ukończyli badanie.

Tabela 96. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Karaiskos i wsp. 2012 [18].

Cecha	Duloksetyna N=20*	Sertralina N=20*
Wiek; średnia (SD) [lata]	51,1 (13,4)	52,4 (11,4)
Stan cywilny - n	Niezamężny/niezamężna	5
	Żonaty/zamężna	14
	Rozwiedziony/w separacji/wdowiec/wdowa	1
Liczba lat edukacji; średnia (SD)	11,1 (4,1)	9,6 (3,6)
Wynik w skali <i>Mini-Mental State Exam</i>; średnia (SD) [punkty]	28,1 (1,4)	28,2 (1,3)
Wynik w skali Rankina; średnia (SD) [punkty]	1,4 (0,5)	1,20 (0,67)
Komentarz	Grupy porównywalne pod względem cech demograficznych i nasilenia choroby.	

*w tabeli przedstawiono jedynie dane wyjściowe dla pacjentów z grupy leczonej duloksetyną i sertralina,

Tabela 97. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Tzavellas i wsp. 2010 [19].

Cecha	Duloksetyna N=15	Sertralina N=15
Płeć – n (%)	Męska	21 (70%)
	Żeńska	9 (30%)
Wiek; średnia (SD) [lata]	58,6 (10,1); mężczyźni: 64,6 (11,3) kobiety: 52,6 (8,7)	

Tabela 98. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].

Cecha	Duloksetyna N=372	SSRI* N=378
Płeć – n (%)	męska	119 (31,5%)
	żeńska	259 (68,5%)
Wiek; średnia (SD) [lata]	44,3 (13,0)	43,8 (13,1)

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Cecha		Duloksetyna N=372	SSRI* N=378
Rasa – n (%)	Kaukaska	231 (62,1%)	241 (63,9%)
	Afrykańska	76 (20,4%)	68 (18,0%)
	Hiszpańska	59 (15,9%)	52 (13,8%)
	Inna	6 (1,6%)	17 (4,3%)
Pacjenci z wcześniejszymi epizodami depresji – n (%)		305 (83,1%)	323 (86,8%)
Liczba wcześniejszych epizodów – średnia (SD)		6,7 (15,3)	5,1 (11,1)**
Czas od najnowszego epizodu depresji – średnia (SD) [miesiące]		11,8 (19,1)	11,9 (30,7)
Całkowity wynik w skali QIDS-SR; średnia (SD)		21,6 (1,7)	21,7 (1,7)
Całkowity wynik w skali HAMD-17; średnia (SD)		25,0 (4,4)	25,0 (4,24)
Nasilenie bólu w ciągu 24 godzin w skali BPI; średnia (SD)		2,6 (2,7)	3,0 (2,8)
Całkowity wynik w skali SDS; średnia (SD)		22,7 (5,5)	22,7 (6,1)
Komentarz		Pacjenci z obu grup porównywalni pod względem cech demograficznych oraz nasilenia choroby, za wyjątkiem liczby wcześniejszych epizodów depresji – chorzy stosujący duloksetynę mieli ich więcej niż pacjenci z grupy lecznej SSRI.	

*w badaniu przedstawiono charakterystykę wyjściową łącznie dla wszystkich komparatorów (citalopramu, fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny); **p<0,01 dla porównania między grupami.

W badaniu Matsumoto i wsp. 2014 [23]-[24] nie przedstawiono charakterystyki wyjściowej pacjentów.

Tabela 99. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Chen i wsp. 2010 [25], Liu i wsp. 2011[26] .

Cecha	Duloksetyna N=7 567	Wenlafaksyna N=6 106	Escitalopram N=10 239	Generyczne SSRI N= 20 114
Płeć żeńska – n (%)	75,1%	71,5%	69,7%	70,5%
Wiek; średnia [lata] (DS)	47,2 (10,6)	45,1 (11,9)	43,7 (12,4)	43,8 (12,4)
Region zamieszkania w USA – n (%)				
Północno-wschodni	8,8%	10,1%	10,2%	10,9%
Północno-centralny	30,7%	30,7%	31,7%	29,8%
Południowy	40,8%	35,9%	36,8%	31,2%
Zachodni	19,4%	22,8%	20,9%	27,6%
Nieznanym	0,3%	0,5%	0,4%	0,5%
Komentarz	W porównywanych kohortach dominowały kobiety, a średnia wieku wynosiła od 43,7 do 47,2 lat (p<0,0001). W każdej kohorcie, około 1/3 pacjentów była w wieku od 46 do 55 lat. Największy odsetek pacjentów w każdej z kohort pochodził z południa kraju (p<0,0001).			

Tabela 100. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Xue i wsp. 2012 [27].

Cecha	Duloksetyna N=21 457	Wenlafaksyna N=27 443	SSRI N=137 477	Brak leczenia* N=239 877
Płeć żeńska – n (%)	73,6%	71,4%	66,6%	59,4%
Przedział wiekowy – n (%)				
18-35	19,0%	29,6%	34,2%	33,9%
36-60	72,0%	63,9%	58,0%	58,1%
≥61	8,9%	6,5%	7,8%	8,0%
Schorzenia współistniejące neuropsychologiczne – n (%)				
Zaburzenia psychotyczne	42,1%	29,5%	22,4%	13,8%
ADHD	4,2%	2,9%	2,4%	1,9%
Nadużywanie/ uzależnienie od substancji psychoaktywnych	6,4%	5,8%	5,2%	3,7%
Palenie tytoniu	4,9%	4,7%	4,4%	3,3%
Próby samobójcze	0,6%	0,4%	0,3%	0,2%
Drgawki	1,0%	0,8%	0,7%	0,5%
Zaburzenia lękowe	41,6%	46,3%	46,8%	48,3%
Przewlekły ból	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Stresowe nietrzymanie moczu	1,3%	0,9%	0,7%	0,5%
Fibromialgia	16,7%	6,6%	4,7%	3,6%
Neuropatia cukrzycowa	1,8%	0,5%	0,5%	0,4%
Ból dolnej części pleców	18,4%	10,5%	8,9%	7,3%
Schorzenia współistniejące sercowo-naczyniowe – n (%)				
Udar	0,7%	0,5%	0,7%	0,5%
Zawał mięśnia sercowego	0,8%	0,7%	0,8%	0,6%
Dławica piersiowa	1,5%	1,0%	1,1%	0,9%
Niestabilna dławica/ ostry zespół wieńcowy	0,9%	0,7%	0,9%	0,7%
Hipercholesterolemia	11,4%	8,8%	8,1%	7,3%
Strukturalne nieprawidłowości serca	0,4%	0,3%	0,4%	0,3%
Zaburzenia przewodzenia sercowego	0,6%	0,4%	0,4%	0,4%
Obstrukcyjne nieprawidłowości pracy serca	0,4%	0,4%	0,5%	0,4%
Nadciśnienie tętnicze	28,2%	21,7%	21,8%	19,6%
Zastoinowa niewydolność serca	1,7%	1,0%	1,3%	1,1%
Przemijający atak niedokrwienny serca	1,0%	0,6%	0,7%	0,5%

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Cecha	Duloksetyna N=21 457	Wenlafaksyna N=27 443	SSRI N=137 477	Brak leczenia* N=239 877
Zaburzenia krzepnięcia	0,5%	0,5%	0,4%	0,3%
Stosowane leki – n (%)				
Bupropion	22,2%	13,3%	7,7%	-
Leki przeciwdrgawkowe	36,3%	18,7%	12,6%	5,4%
Leki anksjolityczne i sedatywne	53,1%	41,9%	38,6%	22,0%
Leki przeciwhistaminowe	27,5%	22,0%	18,6%	13,3%
Leki antypsychotyczne	12,2%	5,8%	3,5%	1,2%
Narkotyczne leki przeciwbólowe	54,6%	40,3%	35,8%	25,8%
Komentarz	Pacjenci, którzy rozpoczęli stosowanie duloksetyny (przed dostosowaniem) doświadczali więcej psychiatrycznych oraz kardiologicznych zaburzeń współistniejących niż chorzy w pozostałych kohortach.			

* chorzy z rozpoznaniem depresji, którzy w czasie poprzednich 12 miesięcy nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych.

Tabela 101. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Xue i wsp. 2011 [28].

Cecha	Duloksetyna N=21 457	Wenlafaksyna N=27 443	SSRI N=137 477	Brak leczenia* N=239 877
Płeć żeńska – n (%)	73,6%	71,4%	66,6%	59,4%
Przedział wiekowy – n (%)				
18-35	19,0%	29,6%	34,2%	33,9%
36-60	72,0%	63,9%	58,0%	58,1%
≥61	8,9%	6,5%	7,8%	8,0%
Schorzenia współistniejące neuropsychologiczne – n (%)				
Zaburzenia psychiczne	42,1%	29,5%	22,4%	13,8%
ADHD	4,2%	2,9%	2,4%	1,9%
Nadużywanie/ uzależnienie od substancji psychoaktywnych	6,4%	5,8%	5,2%	3,7%
Palenie tytoniu	4,9%	4,7%	4,4%	3,3%
Próby samobójcze	0,6%	0,4%	0,3%	0,2%
Drgawki	1,0%	0,8%	0,7%	0,5%
Zaburzenia lękowe	41,6%	46,3%	46,8%	48,3%
Przewlekły ból	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Stresowe nietrzymanie moczu	1,3%	0,9%	0,7%	0,5%
Fibromialgia	16,7%	6,6%	4,7%	3,6%
Neuropatia cukrzycowa	1,8%	0,5%	0,5%	0,4%
Ból dolnej części pleców	18,4%	10,5%	8,9%	7,3%
Schorzenia współistniejące związane z funkcjonowaniem wątroby – n (%)				

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowej populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha	Duloksetyna N=21 457	Wenlafaksyna N=27 443	SSRI N=137 477	Brak leczenia* N=239 877
Niewydolność wątroby	1,0%	0,8%	0,7%	0,5%
Wirusowe zapalenie wątroby typu B	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%
Wirusowe zapalenie wątroby typu C	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%
Nieprawidłowe wartości stężeń enzymów wątrobowych	1,2%	1,0%	0,8%	0,6%
Nieprawidłowe stężenie bilirubiny	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Zapalenie wątroby	1,4%	1,4%	1,2%	0,8%
Niealkoholowe stłuszczenie wątroby	0,6%	0,4%	0,3%	0,2%
Marskość wątroby	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%
Pierwotny lub przerzutowy nowotwór wątroby lub przewodów żółciowych	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
Stosowane leki – n (%)				
Bupropion	22,2%	13,3%	7,7%	-
Leki przeciwdrgawkowe	36,3%	18,7%	12,6%	5,4%
Leki anksjolityczne i sedatywne	53,1%	41,9%	38,6%	22,0%
Leki przeciwhistaminowe	27,5%	22,0%	18,6%	13,3%
Leki antypsychotyczne	12,2%	5,8%	3,5%	1,2%
Narkotyczne leki przeciwbólowe	54,6%	40,3%	35,8%	25,8%
Komentarz	Pacjenci, którzy rozpoczęli stosowanie duloksetyny (przed dostosowaniem) doświadczali więcej psychiatrycznych oraz fizycznych (ze strony wątroby) zaburzeń współistniejących niż chorzy w pozostałych kohortach.			

* chorzy z rozpoznaniem depresji, którzy w czasie poprzednich 12 miesięcy nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych,

W abstraktach dotyczących badania Liu i wsp., 2010 [29], [30] nie przedstawiono danych z zakresu charakterystyki wyjściowej pacjentów; za wyjątkiem informacji że w badaniu uwzględniono pacjentów w wieku od 18 do 64 lat, którzy nie otrzymywali recept na leczenie farmakologiczne w czasie poprzednich 6 miesięcy.

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Wang i wsp. 2010 [31], Wang i wsp. 2011 [32].

Cecha	Duloksetyna N= 6 500	Wenlafaksyna XR N= 3 405	Escitalopram N= 5 618
Wiek – średnia (SD)	47,97 (10,21)	46,02 (11,29)	45,40 (11,84)
Przedział wiekowy – n (%)			
18–29	373 (5,75%)	328 (9,64%)	655 (11,68%)
30–39	957 (14,74%)	599 (17,61%)	1034 (18,44%)
40–49	1885 (29,04%)	949 (27,90%)	1495 (26,66%)
50–59	2531 (38,99%)	1197 (35,19%)	1816 (32,38%)
60–64	746 (11,49%)	329 (9,67%)	608 (10,84%)
Schorzenia współistniejące neuropsychologiczne – n (%)			
Płeć męska – n (%)	1400 (21,57%)	795 (23,37%)	1480 (26,39%)
Liczba zaburzeń psychiatrycznych – średnia (SD)	0,96 (1,11)	1,05 (1,15)	0,95 (1,12)
Liczba leków na receptę – średnia (SD)	11,81 (6,49)	10,13 (6,15)	9,52 (6,07)
Wskaźnik CCI (Charlson Comorbidity Index)			
0	2964 (46,11)	1741 (51,62)	2864 (51,73)
1	1735 (26,99)	816 (24,19)	1357 (24,51)
2	819 (12,74)	426 (12,63)	647 (11,69)
>2	910 (14,16)	390 (11,56)	668 (12,07)
Komentarz	Pacjenci leczeni duloksetyną w większym stopniu przynależeli do starszych grup wiekowych, mieli większą średnią wieku (=47,97 lat) niż pacjenci otrzymujących wenlafaksynę XR lub escitalopram. Odsetek mężczyzn był niższy w kohorcie otrzymującej duloksetynę niż w pozostałych.		

Tabela 103. Charakterystyka wyjściowa populacji włączonej do badania Buoli i wsp. 2015 [33].

Cecha	Leki przeciwdepresyjne N=150 (w tym duloksetyna, N=10)	
Wiek; średnia (SD) [lata]	51,03 (13,83)	
Płeć – n (%)	męska	23,3%
	żeńska	76,7%
Status zatrudnienia – n (%)	Zatrudnienie	52,6%
	Brak zatrudnienia	18,7%
	Emerytura	20%
	Praca w domu / gospodyni domowa	8,7%
Status rodzinny – n (%)	Związek małżeński	48%
	Brak związku	23,3%
	Rozwiedziony/ w separacji	20%

14.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. *critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach



Cecha		Leki przeciwdepresyjne N=150 (w tym duloksetyna, N=10)
Wywiad rodzinny – n (%)	Wdowa/ wdowiec	8,7%
	Brak zaburzeń	58%
	Zaburzenia nastroju	21,3%
	Schizofrenia i inne zaburzenia psychotyczne	6,7%
	Zaburzenia lękowe	2%
	Próby samobójcze	4,7%
	Nadużywanie substancji psychoaktywnych	2%
	Brak danych	5,3%
Hospitalizacje – n (%)	Zaburzenia u więcej niż 1 krewnego	10,3%
	Brak	70,7%
Próby samobójcze – n (%)	≥1	29,3%
	Brak	85,3%
	≥1	14,7%
Zaburzenia osiowe typu I: przed wystąpieniem dużych zaburzeń depresyjnych/ po wystąpieniu dużych zaburzeń depresyjnych – n (%)		
	Brak	86%/ 78,7%
	Zaburzenia lękowe	8,6%/ 15,3%
	Hipochondria	1,3%/ 1,3%
	Zaburzenia odżywiania	2%/ 2%
	Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne	0,7%/ 0,7%
	Zaburzenia kontroli impulsów	0,7%/ 1,3%
	Zaburzenia snu	0,7%/ 0,7%
Nadużywanie substancje: przed wystąpieniem dużych zaburzeń depresyjnych/ po wystąpieniu dużych zaburzeń depresyjnych – n (%)		
	Brak	96%/ 88,7%
	Leki (benzodiazepiny)	0,7%/ 4%
	Alkohol	2%/ 5,3%
	Leki+ alkohol	1,3%/ 2%

14.5. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z BADAŃ O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

W wyniku przeprowadzonego przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 7 badań o niższej wiarygodności (opisanych w 11 referencjach): 1 badanie kliniczno-kontrolne [23]-[24] oraz 6 retrospektywnych badań kohortowych [25]- [26], [27], [28], [29]-[30], [31]-[32], [33].

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 104. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności dotyczących oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa duloksetyny.

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
Matsumoto 2014 i wsp. [23]-[24]	
<p>Badanie eksperymentalne, brak danych na temat liczby ośrodków, kontrolowane i z podwójnym zamaskowaniem, grupami równoległymi. Celem badania było porównanie duloksetyny w dawce 40 i 60 mg/dobę z paroksetyną w dawce 20 mg/dobę, w populacji pacjentów z depresją poudarową (rodzaj testowanej hipotezy: non-inferiority). Badanie opisano na podstawie abstraktów konferencyjnych, w których nie przedstawiono danych dotyczących długości okresu leczenia/obserwacji jak również liczebności pacjentów w grupie badanej i kontrolnej [23]-[24].</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Zmiana wyniku w skali HAMD-17 wynosiła -15,6 (SD=6,4) dla grupy leczonej duloksetyną w dawce 60 mg/dobę w porównaniu z -11,6 punkta (SD=6,2) w grupie leczonej paroksetyną w dawce 20 mg/dobę. Oszacowana różnica dla porównania między grupami z uwzględnieniem 95% przedziału ufności Dunnett'a wynosiła 4,2 [3,6; 4,8]. Wynik ten spełnił kryteria wyższej skuteczności duloksetyny nad paroksetyną, opartej na predefiniowanych założeniach autorów. Dodatkowo zaobserwowano, że stosowanie duloksetyny zmniejszyło nasilenie bólu odczuwanego przez pacjentów, natomiast taki efekt nie był odnotowany w grupie stosującej paroksetynę [23]-[24].</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem leczenia wynosiła 28% w grupie stosującej duloksetynę w dawce 60 mg/dobę i 30% w grupie przyjmującej paroksetynę w dawce 20 mg/dobę; różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie [23]-[24].</p>	<p>Podsumowując, duloksetyna w stosowana w dawce 60 mg/dobę jest skuteczniejsza od paroksetyny w dawce 20 mg/dobę w leczeniu depresji poudarowej.</p>
Chen i wsp. 2010 [25], Liu i wsp. 2011 [26]	
<p>Pojęcia, takie jak <i>adherence</i> (zakres, do jakiego zachowanie pacjenta pozostaje zgodne z zaakceptowanymi przez lekarza zleceniami medycznymi w odniesieniu do przyjmowania leków) oraz <i>persistence</i> (wytrwałość w realizacji schematu dawkowania, określająca długość okresu, w którym pacjent nadal realizuje przepisana terapię) są istotne w przypadku leczenia dużych zaburzeń depresyjnych. Celem niniejszego badania retrospektywnego, dostępnego w postaci abstraktu [25] oraz publikacji pełnotekstowej [26] było porównanie ww. parametrów w czasie stosowania 3 oryginalnych leków przeciwdepresyjnych: duloksetyny, wenlafaksyny XR oraz escitalopramu oraz generycznych leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie leczenia dużych zaburzeń depresyjnych.</p> <p>W badaniu uwzględniono łącznie 44 026 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat, których dane pozyskano z dużej bazy danych komercyjnego towarzystwa</p>	<p>Podsumowując, pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie za pomocą duloksetyny osiągają wyższy wskaźnik <i>adherence</i> tj. w większym stopniu stosują się do zaleceń lekarskich oraz uzyskują dłuższy wskaźnik <i>persistence</i> tj.</p>

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>ubezpieczeniowego, którzy rozpoczęli terapię za pomocą: duloksetyny (N=7 567), wenlafaksyny XR (N=6 106), escitalopramu (N=10 239) lub generycznych SSRI (N=20 114) w roku 2006. Chorzy, który stosowali te same analizowane leki przeciwdepresyjne w czasie 3 miesięcy przed datą rozpoczęcia badania byli wykluczeni.</p> <p><i>Adherence</i> definiowano jako wskaźnik „posiadania leku” - ang. <i>medication possession ratio</i> (MPR) wynoszący $\geq 0,8$. Parametr <i>persistence</i> definiowano jako czas trwania leczenia bez przerwy przekraczającej 15 dni w czasie 1 roku.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii, wskaźnik <i>adherence</i> był najwyższy w przypadku stosowania duloksetyny (48,7%), a następnie dla wenlafaksyny (45,9%), escitalopramu i generycznych SSRI (37,2%). Różnica między duloksetyną, a pozostałymi preparatami była statystycznie istotna. Po upływie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, stopień <i>adherence</i> uległ zmniejszeniu w każdej z analizowanych kohort.</p> <p>Wskaźnik <i>adherence</i> w czasie 1 roku od rozpoczęcia terapii pozostawał nadal istotnie statystycznie wyższy w przypadku pacjentów otrzymujących duloksetynę (38,1%) niż w przypadku leczenia za pomocą wenlafaksyny XR (34,0%), escitalopramu (25,4%) oraz generycznych SSRI (25,5%) [dla wszystkich $p < 0,01$]. Chorzy otrzymujący wenlafaksynę wykazywali istotnie statystycznie wyższy wskaźnik <i>adherence</i> niż w przypadku stosowania escitalopramu oraz generycznych SSRI, zarówno po 6, jak i 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ($p < 0,01$).</p> <p>Chorzy, którym zaordynowano duloksetynę przyjmowali lek przez dłuższy okres czasu (158,5 dni; SD=133,9; mediana= 5,0) niż pacjenci poddani terapii wenlafaksyną XR (149,6 dni; SD=129,9; mediana=90,0), escitalopramem (129,1 dni; SD=119,8; mediana=90) lub generycznymi SSRI (130,2 dni; SD=120,7; mediana=90,0) [dla wszystkich $p < 0,01$]. Przeprowadzone porównanie wykazało, że średni wskaźnik <i>persistence</i> był istotnie statystycznie dłuższy w przypadku stosowania duloksetyny względem terapii wenlafaksyną XR ($p < 0,001$), escitalopramem ($p < 0,001$) lub generycznymi SSRI ($p < 0,001$).</p> <p>W porównaniu z kohortą pacjentów otrzymujących escitalopram lub generyczne SSRI, stosowanie wenlafaksyny XR wiązało się z istotnie dłuższym wskaźnikiem <i>persistence</i> ($p < 0,001$). Czas trwania leczenia nie różnił się istotnie w kohorcie pacjentów otrzymujących escitalopram oraz generyczne preparaty z grupy SSRI.</p> <p>Po dostosowaniu wyników względem wyjściowej charakterystyki pacjentów, wcześniejszego leczenia oraz chorób współistniejących, najwyższy wskaźnik <i>adherence</i> oraz najdłuższy <i>persistence</i> wykazywała nadal duloksetyna w porównaniu z wenlafaksyną XR, escitalopramem oraz generycznymi SSRI.</p> <p>W porównaniu do generycznych SSRI, stosowanie duloksetyny wiązało się z istotnie niższym ryzykiem przerwania leczenia w czasie 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii (HR=0,81; 95% CI: 0,78; 0,83), a następnie względem wenlafaksyny (HR=0,85; 95% CI: 0,83; 0,88). Stosowanie escitalopramu wiązało się z takim samym prawdopodobieństwem przerwania leczenia jak w przypadku generycznych SSRI (HR=1,02; 95% CI: 1,00; 1,05).</p> <p>Do czynników związanych ze zmniejszonym prawdopodobieństwem przerwania leczenia należały: wiek ≥ 36 lat, nadmierna senność, zaburzenia lekowe, wcześniejsze stosowanie wenlafaksyny, escitalopramu lub innych antydepresantów, modafinilu, leków przeciwdrgawkowych oraz leków przeciwmigrenowych. Czynniki związane z podwyższonym prawdopodobieństwem przerwania leczenia obejmowały: przewlekłe bóle głowy, bóle dolnej części pleców, uzależnienie od alkoholu lub leków, a także wcześniejsze stosowanie benzodiazepin, amfetaminy oraz opioidów.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p>	<p>dłużej trwają w realizacji zaleconego schematu dawkowania, niż pacjenci otrzymujący wenlafaksynę XR, escitalopram lub generyczne preparaty z grupy SSRI. Autorzy publikacji postulują konieczność przeprowadzenia dalszych badań w celu oceny klinicznych oraz ekonomicznych korzyści wynikających z określonych parametrów <i>adherence</i> oraz <i>persistence</i> w czasie leczenia przeciwdepresyjnego.</p>
Xue i wsp. 2012 [27]	
<p>Celem niniejszego badania retrospektywnego była ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w odniesieniu do 2-letniego stosowania duloksetyny (2004–2006 rok) na podstawie danych uzyskanych z bazy danej prowadzonej przez duże komercyjne towarzystwo ubezpieczeniowe w USA. Do niniejszej analizy kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem depresji, którzy rozpoczęli farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne w czasie wcześniejszych 12 miesięcy za pomocą duloksetyny lub wybranych komparatorów tj. wenlafaksyny, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA), którzy stanowili kohortę 1. Kohortę 2. stanowili pacjenci z rozpoznaniem depresji ale niestosujący leczenia farmakologicznego w czasie zbierania danych oraz w trakcie poprzednich 12 miesięcy. Dodatkową, 3. kohortę stanowiły osoby zdrowe,</p>	<p>Wyniki niniejszego retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dużą populację pacjentów wskazują, że stosowanie duloksetyny nie jest związane ze wzrostem</p>

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa

Wnioski

Porównywane kohorty analizowano pod kątem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: ostry zawał serca, zgon z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, nagły zgon, przełom nadciśnieniowy, arytmia, rewaskularyzacja naczyń wieńcowych.

Zidentyfikowano łącznie 21 457 chorych leczonych duloksetyną, 27 443 – wenlafaksyną, 137 477 – lekami z grupy SSRI, 6 919 – trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz 239 877 pacjentów z depresją ale nie poddanych leczeniu farmakologicznemu. Wskaźnik osobo-lat we wszystkich kohortach wynosił w przybliżeniu 64 000 (z tym 17 386 osobo-lat w kohorcie 21 457 chorych, którzy rozpoczęli leczenie duloksetyną), u których raportowano łącznie 279 zdarzeń sercowo-naczyniowych.

ryzyka jakichkolwiek incydentów sercowo-naczyniowych w porównaniu do stosowania wenlafaksyny, leków z grupy SSRI czy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a nawet względem kohorty pacjentów z depresją ale nie poddanych leczeniu farmakologicznemu.

Wyniki porównania z kohortą osób bez rozpoznania depresji są zgodne z danymi literaturowymi wskazującymi, że zaburzenia depresyjne oraz schorzenia z nimi współistniejące wiążą się z wyższym ryzykiem zaburzeń kardiologicznych.

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Nie dotyczy.

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

W niniejszym rozdziale opisano tylko wyniki porównania duloksetyny z wenlafaksyną, z lekami z grupy SSRI oraz względem braku leczenia farmakologicznego u chorych z depresją. W poniżej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy z uwzględnieniem wskaźników częstości - IRR (ang. *Incidence risk ratio*).

Parametr	Porównanie	Osobo-lata	Liczba przypadków	IRR (95% CI)	IRR (95% CI) dostosowany*
Jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowe	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,789,2/ 11,695,1	49/ 48	0,99 (0,66; 1,47)	1,01 (0,68; 1,49)
	duloksetyna vs SSRI	8843,0/ 8816,6	47/ 41	0,87 (0,58; 1,33)	1,01 (0,66; 1,55)
	duloksetyna vs brak leczenia	3661,8/ 3411,2	22/ 17	0,83 (0,44; 1,56)	0,79 (0,41; 1,50)
Zgon związany z incydentami sercowo-naczyniowymi	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,808,3/ 11,722,0	9/ 11	1,23 (0,51; 2,97)	1,20 (0,49; 2,95)
	duloksetyna vs SSRI	8862,2/ 8831,0	7/ 10	1,43 (0,55; 3,77)	1,65 (0,61; 4,48)
	duloksetyna vs brak leczenia	3670,1/ 3414,6	3/ 8	2,87 (0,76; 10,80)	2,32 (0,60; 8,96)
Nagły zgon	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,808,3/ 11,722,0	0/ 0	na	na
	duloksetyna vs SSRI	8862,2/ 8831,0	0/ 0	na	na
	duloksetyna vs brak leczenia	3670,1/ 3414,6	0/ 0	na	na
Ostry zawał serca	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,801,6/ 11,710,5	12/ 15	1,26 (0,59; 2,69)	1,28 (0,60; 2,76)
	duloksetyna vs SSRI	8856,7/ 8828,9	10/ 7	0,70 (0,27; 1,84)	0,72 (0,27; 1,92)
	duloksetyna vs brak leczenia	3668,0/ 3413,7	5/ 3	0,64 (0,15; 2,70)	0,63 (0,15; 2,61)
Przełom nadciśnieniowy	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,808,3/ 11,718,3	0/ 4	na	na
	duloksetyna vs SSRI	8862,2/ 8831,0	0/ 1	na	na
	duloksetyna vs brak leczenia	3670,1/ 3414,0	0/ 2	na	na
Zatrzymanie akcji serca lub komorowe arytmie	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,808,3/ 11,722,0	2/ 0	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
	duloksetyna vs SSRI	8862,2/ 8830,6	2/ 2	1,00 (0,14; 7,12)	1,68 (0,19; 14,5)
	duloksetyna vs brak leczenia	3670,1/ 3414,6	2/ 0	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
Rewaskularyzacja naczyń	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,792,5/ 11,702,1	33/ 28	0,86 (0,52; 1,41)	0,85 (0,51; 1,42)
	duloksetyna vs SSRI	8846,6/ 8818,4	33/ 25	0,76 (0,45; 1,28)	0,90 (0,53; 1,52)

14.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa						Wnioski
wieńcowych	duloksetyna vs brak leczenia	3663,0/ 3411,9	15/ 6	0,43 (0,17; 1,11)	0,43 (0,17; 1,10)	
<p>IRR – ang. <i>incidence rate ratio</i>; na – nie do oszacowania ze względu na brak zdarzeń w grupie referencyjnej (pacjenci otrzymujący duloksetynę). *dostosowany do takich parametrów, jak: wiek, płeć, hipercholesterolemia, przedawkowanie, niepokój, podawanie bupropionu, liczna przyjmowanych leków kardiologicznych, liczba dni hospitalizacji.</p> <p>Wyniki analizy przeprowadzonej z zastosowaniem adjustowania (dostosowania) względem dodatkowych czynników wykazały, że wskaźniki częstości występowania jakichkolwiek incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów otrzymujących duloksetynę były porównywalne do wyników obserwowanych w innych kohortach poddanych leczeniu przeciwdepresyjnemu, w tym za pomocą wenlafaksyny lub SSRI, ale także w kohorcie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, ale nie otrzymującymi terapii farmakologicznej.</p> <p>Analiza, której wyniki zestawiono w powyższej tabeli była ograniczona do 90 pierwszych dni od daty uzyskiwania danych i obejmowała łącznie 87 zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym: 19 zgonów z powodów sercowych, 21 ostrych zawałów mięśnia sercowego, 4 przełomy nadciśnieniowe, 1 zatrzymanie akcji serca lub arytmie komorowe, a także 42 zabiegi rewaskularyzacji wieńcowych naczyń krwionośnych. W zakresie wskaźnika IRR nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) między kohortą chorych stosujących duloksetynę, a pozostałymi kohortami pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. W porównaniu z pacjentami leczonymi duloksetyną, u osób zdrowych raportowano niższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych łącznie (ale już nie dla poszczególnych incydentów) oraz konieczności rewaskularyzacji naczyń wieńcowych.</p>						
Xue i wsp. 2011 [28]						
<p>Celem niniejszego badania retrospektywnego była ocena ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności w czasie 2-letniego stosowania duloksetyny na podstawie danych uzyskanych z bazy danej prowadzonej przez duże komercyjne towarzystwo ubezpieczeniowe. Do niniejszej analizy kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem depresji, którzy rozpoczęli farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne w czasie wcześniejszych 12 miesięcy za pomocą duloksetyny lub wybranych komparatorów tj. wenlafaksyny, nefazodonu, selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA), którzy stanowili kohortę 1. Kohortę 2. stanowili pacjenci z rozpoznaniem depresji ale niestosujący leczenia farmakologicznego w czasie zbierania danych oraz w trakcie poprzednich 12 miesięcy. Dodatkową kohortę odniesienia stanowiły osoby zdrowe, bez zaburzeń depresyjnych.</p> <p>Porównywane kohorty analizowano pod kątem występowania wątrobowych zdarzeń niepożądanych, które obejmowały: kategorię potencjalnych, ciężkich zdarzeń (hepatotoksyczność zakończona zgonem oraz ostra niewydolność wątroby, w tym: piorunujące, nieinfekcyjne zapalenie wątroby, encefalopatia wątrobowa, śpiączka wątrobowa, konieczność przeszczepu wątroby lub przeszczepu nerek i wątroby), kategorię potencjalnych zdarzeń o mniej poważnym przebiegu (nekroza wątroby, toksyczne uszkodzenie wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, ostre zapalenie wątroby, żółtaczka, wodobrzusze, hepatektomia lub inne zabiegi w obrębie wątroby), a także kategorię prawdopodobnych zaburzeń funkcji wątroby (hiperbilirubinemia, wzrost stężenia AspAT/ AlAT > 500 u/l, wzrost całkowitej bilirubiny > 5 mg/dl, nabyty niedobór V czynnika krzepnięcia z powodu uszkodzenia wątroby, nabyta hypoprotrombinemia, INR $> 1,5$, czas protrombinowy $< 50\%$ lub niedobory czynników krzepnięcia indukowane lekami).</p> <p>Zidentyfikowano łącznie 21 457 chorych leczonych duloksetyną, 27 443 – wenlafaksyną, 325 – nefazodonem, 137 477 – lekami z grupy SSRI, 6 919 – trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz 239 877 pacjentów z depresją ale nie poddanych leczeniu farmakologicznemu. Do analizy włączono chorych stosujących duloksetynę, których porównywano z 14 883 pacjentami stosującymi wenlafaksynę, 11 843 chorymi stosującymi SSRI, 325 chorymi stosującymi nefazodon, 6 302 pacjentami stosującymi trójcykliczne leki przeciwdepresyjne oraz 4 467 pacjentami nieleczonymi. Wszystkich 21 457 pacjentów, którzy rozpoczęli terapię duloksetyną zestawiono także z osobami z kohorty bez zaburzeń depresyjnych.</p>						<p>Mimo, że stosowanie duloksetyny nie zwiększa ryzyka ostrej niewydolności wątroby ani ryzyka zgonu z powodu hepatotoksyczności, leczenie może sprzyjać wystąpieniu pewnych działań niepożądanych, takich jak, np. ostre zapalenie wątroby lub wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Chorych z wyjąciowymi zaburzeniami funkcji wątroby i poddanych leczeniu duloksetyną należy ściśle monitorować.</p>
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA						
Nie dotyczy.						
PROFIL BEZPIECZEŃSTWA						
W niniejszym rozdziale opisano tylko wyniki porównania duloksetyny z wenlafaksyną, z lekami z grupy SSRI oraz względem braku leczenia farmakologicznego						

<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>						Wnioski
u chorych z depresją. W poniżej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy z uwzględnieniem wskaźników częstości - IRR (ang. <i>Incidence risk ratio</i>).						
Parametr	Porównanie	Osobo-lata	Liczba przypadków	IRR (95% CI)	IRR (95% CI) dostosowany*	
Wszystkie zdarzenia wątrobowe	duloksetyna vs wenlafaksyna	11,801,7/ 11,721,1	14/ 5	0,36 (0,13; 1,00)	0,34 (0,12; 0,95)	
	duloksetyna vs SSRI	8858,0/ 8824,7	10/ 11	1,10 (0,47; 2,60)	1,08 (0,46; 2,57)	
	duloksetyna vs brak leczenia	3667,3/ 3412,9	5/ 3	0,64 (0,15; 2,70)	0,64 (0,15; 2,67)	
<p>IRR – ang. <i>incidence rate ratio</i>; *dostosowany do takich parametrów, jak: wiek, płeć, występowanie drgawek, obwodowe entezopatie, objawy dotyczące przewodu pokarmowego, pozytywny wynik dla zapalenia wątroby typu B oraz zakażenia wirusem HIV.</p> <p>W odniesieniu do częstości występowania jakichkolwiek wątrobowych zdarzeń niepożądanych, raportowano istotną statystycznie przewagę wenlafaksyny (IRR=0,34; 95% CI: 0,12; 0,95) oraz kohorty osób zdrowych (IRR =0,30; 95% CI: 0,10; 0,93) względem terapii duloksetyną. Zastosowanie duloksetyny wiązało się również z większym, nieistotnym statystycznie ryzykiem ciężkich uszkodzeń wątroby niż w przypadku leczenia wenlafaksyną (IRR=0,21; 95% CI: 0,04; 1,02). Nie wykazano istotnych różnic między duloksetyną, a lekami z grupy SSRI, a także nefazodonem, trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz brakiem leczenia farmakologicznego u chorych z depresją, w zakresie ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności, także o ciężkim przebiegu.</p> <p>Pacjenci leczeni duloksetyną, którzy doświadczyli poważnych incydentów wątrobowych, względem całej kohorty wykazywali wyjściowo podwyższone ryzyko: uszkodzenia/ niewydolności wątroby kohorty (18,2% vs 1,0%), zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (9,1% vs 0,2%), zapalenia wątroby (18,2% vs 1,4%), niealkoholowego stłuszczenia wątroby (18,2% vs 0,6%) oraz marskości (18,2% vs 0,2%).</p>						
Liu i wsp. 2010 [29], [30]						
<p>Celem niniejszego badania retrospektywnego, dostępnego tylko w postaci 2 abstraktów, była ocena zależności między parametrem <i>persistence</i> określającym długość czasu przyjmowania leków przeciwdepresyjnych w kontekście zaleceń lekarskich, a hospitalizacją oraz wizytami na oddziale ratunkowym/ ostrym dyżurze w kohorcie pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <p>W badaniu uwzględniono łącznie 8 177 pacjentów w wieku od 18 do 64 lat, których dane pozyskano z dużej bazy danych komercyjnego towarzystwa ubezpieczeniowego, którzy rozpoczęli leczenie za pomocą duloksetyny lub wenlafaksyny XR w 2006 roku. Pacjenci ci nie mieli zaordynowanych leków przeciwdepresyjnych w czasie poprzednich 6 miesięcy i mogli być monitorowani w okresie 12 miesięcy przed i po rozpoczęciu terapii.</p> <p>Pacjenci „wysoko-kosztowi” definiowani byli jako chorzy, których koszty leczenia w czasie poprzedniego roku były wyższe od całkowitych kosztów leczenia wszystkich pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (N=5 093).</p> <p>Po uwzględnieniu/ dostosowaniu obserwowanych czynników mogących wpływać na efekty leczenia, do analizy włączono 1 714 pacjentów poddanych leczeniu duloksetyną oraz 1 714 pacjentów otrzymujących wenlafaksynę XR. Parametr <i>persistence</i> definiowano jako czas trwania leczenia bez przerwy przekraczającej 15 dni w czasie 1 roku.</p>						
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA						
<p>W czasie 1 roku od rozpoczęcia terapii, pacjenci stosujący duloksetynę istotnie dłużej przyjmowali zalecone leczenie niż chorzy, który rozpoczęli terapię wenlafaksyną XR (119,5 vs 110,4 dni; p=0,047). Trwanie przy zaordynowanym leczeniu (<i>persistence</i>) >3 miesięcy wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji w ośrodku psychiatrycznym (OR=0,46; 95% CI: 0,37, 0,58), hospitalizacji niepsychiatrycznej (OR = 0,77; 95% CI: 0,64; 0,92) oraz istotnie niższym ryzykiem wizyt na oddziale ratunkowym (OR=0,69; 95% CI: 0,60; 0,79). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między stosowaniem duloksetyny i wenlafaksyny XR w zakresie częstości/ konieczności korzystania z opieki zdrowotnej. Obserwowane wyniki nie uległy istotnej zmianie po ich dostosowaniu względem czynników takich, jak: charakterystyka wyjściowa pacjentów, choroby współistniejące, wcześniejsze</p>						<p>Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że chorzy (generujący wysokie koszty leczenia) z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, którzy rozpoczynają leczenie duloksetyną dłużej stosują zaleconą terapię niż pacjenci otrzymujący wenlafaksynę XR. Przyjmowanie zaleconych leków >3 miesięcy wiąże się z istotną redukcją częstości hospitalizacji oraz wizyt na oddziałach ratunkowych.</p>

<u>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</u>	Wnioski
korzystanie z opieki zdrowotnej lub odrębne analizy w kohortach pacjentów leczonych duloksetyną lub wenlafaksyną XR. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.	
Wang i wsp. 2010 [31], 2011 [32]	
<p>Celem niniejszego badania retrospektywnego była ocena parametrów <i>adherence</i> oraz <i>persistence</i> u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz współistniejącymi przewlekłymi dolegliwościami bólowymi (w przebiegu m.in.: fibromialgii, cukrzycy z objawami neurologicznymi, choroby zwyrodnieniowej stawów, bólu dolnej części pleców oraz bólu głowy), w czasie stosowania duloksetyny, wenlafaksyny XR lub escitalopramu w rzeczywistej praktyce klinicznej.</p> <p>W badaniu uwzględniono łącznie 15 523 pacjentów, których dane pozyskano z dużej bazy danych komercyjnego towarzystwa ubezpieczeniowego, którzy rozpoczęli terapię za pomocą: duloksetyny (N=6 500), wenlafaksyny XR (N=3 405) lub escitalopramu (N=5 618) w okresie od stycznia 2006 do czerwca 2007 roku. Pacjenci byli monitorowani przez 6 miesięcy. Łącznie 2 588 chorych miało rozpoznanie fibromialgii, 399 – zaburzeń neurologicznych w przebiegu cukrzycy, 2966 – chorobę zwyrodnieniową stawów, 9301 – bóle pleców, a 6252 – bóle głowy.</p> <p><i>Adherence</i> definiowano jako wskaźnik „posiadania leku” - ang. <i>medication possession ratio</i> (MPR) wynoszący $\geq 0,8$ (80%). Parametr <i>persistence</i> definiowano jako czas trwania leczenia bez przerwy przekraczającej 30 dni lub odsetek chorych, którzy w sposób ciągły realizowali zapisane recepty w okresie 6 miesięcy.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Pacjenci otrzymujący duloksetynę wykazywali istotnie statystycznie wyższy wskaźnik <i>adherence</i> (46,03%) niż chorzy leczeni wenlafaksyną XR (42,94%; $p=0,0033$) lub escitalopramem (37,27%; $p<0,0001$); iloraz szans wyniósł odpowiednio: OR=0,88 (95% CI: 0,81; 0,96) oraz 0,66 (95% CI: 0,61; 0,72). Wyniki te wskazują, że pacjenci stosujący wenlafaksynę XR oraz escitalopram wykazują odpowiednio 12% oraz 34% mniejsze szanse stosowania się do rygoru terapii względem pacjentów otrzymujących duloksetynę.</p> <p>Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię duloksetyną wykazywali również istotnie statystycznie wyższy wskaźnik <i>persistence</i> (43,66%) niż chorzy w kohorcie otrzymującej wenlafaksynę XR (40,38%; $p=0,0017$) lub escitalopram (33,86; $p<0,0001$). Parametry OR wyniosły: 0,89 (95% CI: 0,81; 0,97; $p=0,006$) oraz 0,69 (95% CI: 0,64; 0,75; $p<0,0001$), odpowiednio dla porównania duloksetyny z wenlafaksyną XR oraz dla porównania duloksetyny z escitalopramem.</p> <p>W kohorcie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię duloksetyną obserwowano także dłuższy czas leczenia. Uwzględniając dozwoloną, maksymalnie 30-dniową przerwę, chorzy przyjmowali duloksetynę przez istotnie statystycznie dłuższy czas (117,82\pm66,33) niż pacjenci, którzy rozpoczęli stosowanie wenlafaksyny XR (114,24 \pm66,22; $p=0,009$) lub escitalopramu (105,73\pm66,33; $p<0,0001$).</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA Nie oceniano.</p>	<p>Wśród pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i przewlekłymi dolegliwościami bólowymi, przyjmowanie duloksetyny wiązało się z istotnie statystycznie większym stopniem stosowania się do rygoru zalecanej terapii, mierzonej za pomocą parametrów <i>adherence</i> i <i>persistence</i> w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia niż w przypadku przyjmowania wenlafaksyny XR lub escitalopramu.</p>
Buoli i wsp. 2015 [33]	
<p>Celem niniejszego badania obserwacyjnego było porównanie efektów długotrwałego, podtrzymującego leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. W badaniu analizowano wpływ leków przeciwdepresyjnych z różnych klas na takie parametry dotyczące kontynuacji leczenia, jak np.: brak przerwania leczenia w przypadku nawrotu, hospitalizacje, działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia itp. Analizę przeprowadzono na podstawie danych od 150 pacjentów uzyskanych z ośrodka klinicznego w latach 1990-2012, którzy poddani byli monoterapii za pomocą m.in.: duloksetyny (10; 6,7%), fluoksetyny (13; 8,7%), paroksetyny (23; 15,3%), sertraliny (14; 9,3%) lub wenlafaksyny (12; 8%), ale także: escitalopramu, citalopramu, mirtazapiny, klomipraminy, trazodonu, fluoksaminy, bupropionu lub amitryptyliny. W badaniu uwzględniono chorych, którzy uzyskali kliniczną remisję trwającą 3 miesiące. Okres obserwacji wyniósł 2 lata. Średni czas leczenia przeciwdepresyjnego wyniósł 16,3 \pm8,2 lata.</p> <p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</p> <p>Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie wyniósł łącznie 51,3%, w tym: z powodu nawrotu choroby – 39,1%, działań niepożądanych – 5,8% oraz</p>	<p>Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że duloksetyna oraz sertralina są bardziej skuteczne niż fluoksamina i bupropion w podtrzymującym leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych. Co istotne, duloksetyna wiązała się także z najniższym ryzykiem przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyn. Między</p>

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



<i>Ocena skuteczności klinicznej/ profilu bezpieczeństwa</i>	Wnioski
<p>koniczności hospitalizacji – 3,8%. W okresie obserwacji wynoszącym 2 lata, 48,7% chorych doświadczyło nawrotu dużych zaburzeń depresyjnych. W odniesieniu do stopnia „trwania” w zaordynowanym leczeniu, spośród wszystkich analizowanych leków przeciwdepresyjnych, stosowanie duloksetyny wiązało się z najwyższym wskaźnikiem przeżyć (80% chorych, czas przeżycia – 20,3 miesiące). Analogiczne parametry wynosiły: 46,2% dla fluoksetyny; 52,2% dla paroksetyny; 64,3% dla sertraliny oraz 50% dla wenlafaksyny. Najniższy wskaźnik obserwowano w przypadku stosowania bupropionu (0%, czas przeżycia – 9,2 miesiące) oraz fluwoksaminy (16,7% chorych, czas przeżycia – 11,419 miesięcy). Duloksetyna była istotnie statystycznie bardziej skuteczna niż fluwoksamina ($p < 0,05$) oraz bupropion ($p < 0,05$) w długotrwałym leczeniu podtrzymującym i wiązała się z najniższym ryzykiem przerwania terapii.</p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</p> <p>Z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych, z dalszej terapii zrezygnowało 5,8% chorych. Do działań niepożądanych najczęściej obserwowanych w badanej kohorcie pacjentów należały: senność (5,3%), nudności (4,7%) oraz zaburzenia funkcji seksualnych (3,3%); łącznie 3,3% pacjentów doświadczyło więcej niż 1 działania niepożądanego. Odsetek pacjentów, którzy nie raportowali żadnych zdarzeń niepożądanych wynosił 75,3%. Między analizowanymi preparatami nie wykazano istotnych różnic w zakresie tolerancji zastosowanego leczenia.</p>	<p>analizowanymi preparatami nie wykazano istotnych różnic w zakresie tolerancji leczenia.</p>

14.6. ANALIZA WYNIKÓW I WNIOSKÓW Z OPRACOWAŃ (BADAŃ) WTÓRNYCH

W tabeli poniżej przedstawiono metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych:

- 9 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: Aurilio i wsp. 2015 [64], Ball i wsp. 2013 [66], Clayton i wsp. 2010 [72], Del Casale i wsp. 2012 [73], Dhillon 2013 [75], Dolder i wsp. 2010 [77], Mancini i wsp. 2009 [89], Mukai i wsp. 2009 [91], Zerjav i wsp. 2009 [103];
- 33 przeglądów systematycznych z metaanalizą: AHRQ 2011 [62], AHRQ 2012 [63], Ball i wsp. 2011 [65], Baune i wsp. 2018 [67], Bradley i wsp. 2013 [68], Cipriani i wsp. 2018 [69], Cipriani i wsp. 2009 [70], Cipriani i wsp. 2012 [71], Deng i wsp. 2018 [74], Dold i wsp. 2017 [76], Cipriani i wsp. 2009 [78], Gartlehner i wsp. 2008 [79], Gartlehner i wsp. 2009 [80], Gartlehner i wsp. 2008 [81], Girardi i wsp. 2009 [82], Gueorguieva i wsp. 2017 [83], Hansen i wsp. 2008 [84], Khoo i wsp. 2015 [85], Krebs i wsp. 2008 [86], Lee i wsp. 2018 [87], Magni i wsp. 2013 [88], Monden i wsp. 2018 [90], Nelson i wsp. 2008 [92], Purgato i wsp. 2014 [93], Ramsberg i wsp. 2012 [94], Rosenblat i wsp. 2015 [95], Sarkar i wsp. 2014 [96], Schueler i wsp. 2011 [97], Spielmans 2008 [98], Sun i wsp. 2017 [99], Thaler i wsp. 2012 [100], Tham i wsp. 2016 [101], Thorlund i wsp. 2015 [102].

Tabela 105. Metody przeprowadzenia i wyniki opracowań wtórnych, uwzględniających zastosowanie duloksetyny w leczeniu pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi.

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
Przegląd systematyczny bez metaanalizy			
<p>Aurilio i wsp. 2015 [64]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności leków przeciwdepresyjnych w leczeniu przewlekłego bólu współwystępującego z zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> chorzy z przewlekłym bólem i depresją.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline (PUBMED) w okresie od 1990 do 2014, z wykorzystaniem słów kluczowych: „chronic pain, depressive disorders, antidepressants”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT), - metaanalizy, - opracowania będące przeglądem literatury, - badania obserwacyjne.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w tym duloksetyna, a także trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).</p>	<p>W wyniku selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym opracowaniu uwzględniono 46 badań, w tym: 34 badania RCT, 11 metaanaliz lub przeglądów oraz 1 otwarte badanie obserwacyjne.</p> <p>Na podstawie ww. zidentyfikowanych opracowań, autorzy opracowali rekomendacje o poziomach wiarygodności określonych od kategorii A (najwyższy stopień wiarygodności doniesień naukowych) do kategorii D (brak naukowych dowodów) w odniesieniu do: optymalizacji leczenia objawów bólowych oraz zaburzeń depresyjnych, poprawy fizycznego i psychologicznego zdrowia pacjentów, poprawy jakości życia chorych oraz minimalizacji działań niepożądanych wynikających ze stosowania leków przeciwbólowych oraz przeciwdepresyjnych.</p> <p>W odniesieniu do duloksetyny, w wyniku przeszukania medycznej bazy danych, zidentyfikowano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. metaanalizę - Häuser 2012, w której wykazano, że trójcykliczny lek przeciwdepresyjny – amitryptylina oraz inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny oraz noradrenaliny – duloksetyna i milnacipran stanowiące pierwszoliniową opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z fibromialgią, wiążą się z dużym odsetkiem rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych zastosowanego leczenia. 2. przegląd badań - Häuser 2013, w którym w oparciu o dane od 6038 pacjentów z fibromialgią, wykazano, że stosowanie duloksetyny i milnacipranu wpływa na uzyskanie małych inkrementalnych korzyści względem placebo w zakresie redukcji nasilenia bólu. Przewaga duloksetyny i milnacipranu względem placebo w zakresie redukcji zmęczenia oraz ograniczonej jakości życia nie była istotna. W odniesieniu do redukcji zaburzeń snu, duloksetyna oraz milnacipran nie były skuteczniejsze od placebo. 3. przegląd badań - Pergolizzi 2013, w którym raportowano, że duloksetyna w dawce 60 mg/dobę jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu neuropatycznego bólu u diabetyków, fibromialgii, przewlekłego bólu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów oraz przewlekłego bólu pleców w okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Ponieważ powyższe zaburzenia bólowe często współistnieją z epizodami dużej depresji i zespołem lęku uogólnionego, zastosowanie duloksetyny u takich pacjentów może stanowić efektywną opcję terapeutyczną. 4. badanie RCT - Chappel 2009 uwzględniające 231 pacjentów, w którym wykazano, że duloksetyna stosowana w dawkach 60-120 mg/dobę wiąże się z istotną statystycznie redukcją średniego nasilenia bólu w porównaniu do placebo. 5. badanie RCT - Fava 2004 uwzględniające 512 pacjentów, w którym wykazano, że duloksetyna stosowana w dawce 60 mg/dobę wiąże się z istotną statystycznie redukcją całkowitego nasilenia bólu, ale także poprawą objawów depresji w porównaniu do placebo. 6. badanie RCT Detke 2002 uwzględniające 245 pacjentów, w którym wykazano, że

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>duloksetyna w dawce 60 mg jest istotnie statystycznie lepsza od placebo w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17 ($p < 0,001$), jak i redukcji nasilenia fizycznych objawów bólowych.</p> <p>7. badanie RCT - Detke 2004 uwzględniające 367 pacjentów, w którym wykazano, że duloksetyna w dawce 80 mg/dobę, a także paroksetyna w dawce 20 mg/dobę są istotnie statystycznie lepsze od placebo w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji w skali HAMD-17. Stosowanie duloksetyny w dawce 80 mg, jak i 120 mg/dobę oraz paroksetyny wiązało się również z poprawą parametrów ocenianych za pomocą skali MADRS, HAMA oraz CGI-S w porównaniu do placebo.</p> <p>8. badanie RCT - Perahaia 2006 uwzględniające 329 pacjentów, w którym wykazano, że duloksetyna w dawce 80 mg oraz 120 mg/dobę wpływa na znaczną poprawę w ocenie stopnia nasilenia depresji w skali HADM-17 w 8. tygodniu leczenia. Z kolei, zastosowanie paroksetyny w dawce 20 mg/dobę nie wiązało się z uzyskaniem poprawy względem placebo w skali HADM-17. Duloksetyna w dawce 80 mg/dobę była istotnie statystycznie lepsza od placebo w zakresie redukcji nasilenia objawów ocenianych w skali VAS.</p> <p>9. badanie RCT - Goldstein 2002 uwzględniające 173 pacjentów, w którym raportowano, że duloksetyna stosowana w dawkach 40-120 mg jest istotnie lepsza od placebo w zakresie redukcji nasilenia objawów w skali HAMD-17, a także liczbowo lepsza od fluoksetyny w dawce 20 mg w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego, jak i w większości pozostałych analizowanych parametrów (MADRS, VAS, CGI-S, PGI-I).</p> <p>10. badanie RCT - Goldstein 2002 uwzględniające 267 pacjentów, w którym wykazano, że duloksetyna w dawce 60 mg/dobę wiąże się z istotną statystycznie redukcją nasilenia objawów w skali HADM-17 oraz redukcją nasilenia całkowitego bólu w porównaniu do placebo, a także istotną poprawą parametrów ocenianych w skali PGI-I oraz QLDS.</p> <p>11. badanie RCT - Goldstein 2002 uwzględniające 245 pacjentów, w którym wykazano, że duloksetyna w dawce 60 mg/dobę jest istotnie statystycznie lepsza od placebo ($p < 0,001$) w zakresie redukcji nasilenia całkowitych objawów depresji w skali HAMD-17, a także istotnie zmniejsza nasilenie objawów bólowych.</p> <p>12. badanie RCT - Russel 2008 uwzględniające 520 pacjentów, w którym raportowano, że duloksetyna w dawce 60 mg, jak i 120 mg/dobę wpływa na istotną statystycznie redukcję nasilenia dolegliwości bólowych w porównaniu do placebo.</p> <p>13. badanie RCT - Arnold 2004 uwzględniające 207 pacjentów, w którym wykazano, że duloksetyna w dawce 60 mg/dobę wpływa na istotną statystycznie poprawę funkcjonowania chorych według skali FIQ (ang. <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>) w porównaniu do placebo.</p> <p>14. badanie RCT - Arnold 2005 uwzględniające 354 pacjentów, w którym raportowano, że duloksetyna stosowana w dawce 60 mg/dobę, jak i 60 mg/2xdobę wpływa na istotną statystycznie redukcję nasilenia bólu w skali BPI w porównaniu do placebo, a dawka 60 mg/dobę wiąże się z uzyskaniem istotnej poprawy we wszystkich pozostałych analizowanych parametrach (FIQ, CGI-I, PGI-I, HAMD-17).</p> <p>Podsumowując wyniki dostępnych badań, leczenie duloksetyną wpływa na poprawę objawów bólowych, jak i zaburzeń depresyjnych u pacjentów</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			cierpiących z powodu przewlekłego bólu, także w czasie długoterminowej terapii (poziom wiarygodności: A2).
<p>Ball i wsp. 2013 [66]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności stosowania duloksetyny w leczeniu depresji, w tym także ocena wpływu leku na fizyczne objawy bólowe.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> nie zdefiniowano baz danych, w których wyszukiwano pierwotnych badań klinicznych (opublikowanych do 15 czerwca 2011 roku) oraz analiz zbiorczych dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę w badaniach kontrolowanych placebo.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) z podwójnym zamaskowaniem oraz kontrolą placebo, - chorzy w wieku ≥ 18 lat.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, placebo.</p>	<p>Zidentyfikowano 9 badań RCT trwających 8-9 tygodni oraz 1 badanie RCT trwające 12 tygodni, przeprowadzonych wśród pacjentów z dużą depresją, którzy otrzymywali duloksetynę w dawce 60 mg/dobę lub placebo. Długoterminowe efekty stosowania duloksetyny analizowano na podstawie 3 badań klinicznych.</p> <p>Wielkości efektów dla danych ciągłych (różnica zmian wartości ocenianych parametrów względem wartości wyjściowych) oraz danych dychotomicznych (wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnik remisji choroby) oszacowano na podstawie wyników uzyskanych w skali HAMD-17 lub MADRS, a także skali BPI oraz VAS stosowanych do oceny objawów bólowych.</p> <p>Dla wskaźników odpowiedzi na leczenie oraz remisji choroby opartych na ocenach skali HAMD-17 oraz MADRS obliczono odpowiednie parametry NNT.</p> <p>Wyniki analizy</p> <p>Wielkość efektów w wyniku stosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę wynosiła od 0,12 do 0,72 dla wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz od 0,07 do 0,65 dla wskaźnika remisji choroby. Parametry NNT wynosiły od 3 do 16 w przypadku odpowiedzi na leczenie oraz od 3 do 29 dla remisji choroby.</p> <p>Raportowano istotną statystycznie różnicę ($p \leq 0,05$) na korzyść stosowania duloksetyny w porównaniu do placebo u pacjentów z fizycznymi objawami bólowymi oraz obniżoną jakością życia.</p> <p>W 8 z 9 krótkoterminowych badań RCT, w wyniku leczenia duloksetyną obserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów depresji ocenianych w skali HAMD-17 lub MADRS w porównaniu z placebo. W badaniach długoterminowych obserwowano istotnie niższe ryzyko nawrotu i wystąpienia nowego epizodu dużej depresji.</p> <p>Profil bezpieczeństwa duloksetyny podawanej w dawce 60 mg/dobę był zgodny z wcześniejszymi obserwacjami, a najczęściej raportowane działania niepożądane obejmowały: nudności, suchość w jamie ustnej, biegunka, zawroty głowy, zaparcie, zmęczenie oraz zmniejszenie apetytu.</p> <p>Podsumowując, wyniki niniejszej analizy potwierdzają skuteczność kliniczną oraz tolerancję duloksetyny stosowanej w dawce 60 mg/dobę, zarówno w krótkim, jak i dłuższym okresie leczenia u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i współwystępującymi fizycznymi objawami bólowymi.</p>
<p>Clayton i wsp. 2010 [72]</p> <p>Ocena w skali</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena ryzyka wystąpienia depresji u kobiet w okresie okołomenopauzalnym i po</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, od 1970 do 2008 roku, za pomocą słów kluczowych: „major depressive disorder, perimenopause, postmenopause, mood disorder,</p>	<p>W opracowaniu przytoczono 1 publikację (Burt 2005), będącą analizą zbiorczą wyników raportowanych w 2 badaniach klinicznych oceniających efekty zastosowania duloksetyny w ostrym leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w kohortach pacjentek w wieku >40 lat, 40-55 lat oraz >50 lat.</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
AMSTAR: 4 punkty	menopauzie oraz przegląd schematów leczenia. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjentki w wieku okołomenopauzalnym lub po menopauzie z rozpoznaniem depresji.	risk factors, reproductive period, family practice, differential diagnosis, hormone, estrogen replacement therapy, reuptake inhibitors, neurotransmitter". <u>Kryteria włączenia badań:</u> - publikacje w języku angielskim. <u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna i inne interwencje.	Wykazano, że stopień redukcji nasilenia objawów w wyniku zastosowania duloksetyny był porównywalny we wszystkich 3 kohortach pacjentek, co sugeruje brak różnicowania skuteczności leczenia w zależności od wieku czy statusu menopauzalnego.
Del Casale i wsp. 2012 [73] Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów	<u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu depresji u starszych pacjentów. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci w dużymi zaburzeniami depresyjnymi w starszym wieku.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline, Embase oraz PsycLIT, za pomocą słów kluczowych: „duloxetine, elderly, depression, aging, ageing, aged, major depression, major depressive disorder, major depressive episode”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 3-7 września 2012 roku. Ręcznie przeszukano także listy bibliograficzne w odnalezionych artykułach. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - badania opublikowane w postaci pełnotekstowej i dotyczące stosowania duloksetyny u pacjentów w starszym wieku. <u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna.	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 3 istotne przeglądy lub metaanalizy oraz 8 badań klinicznych wraz z analizami <i>post-hoc</i> (Wohlfreich 2004, Nelson 2005, Raskin 2007, Russell 2007, Wise 2007, Karp 2008, Raskin 2008, Katona 2012, Robinson 2012). Wyniki raportowane w ramach odnalezionych badań klinicznych wskazują, że duloksetyna jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u chorych w starszym wieku. Podkreślono, że skuteczność kliniczna duloksetyny jest podobna do innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI lub innych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny, takich jak wenlafaksyna i milnacipran, jakkolwiek brak jest odpowiednich badań bezpośrednio porównujących ww. leki w populacji osób w starszym wieku. W zestawieniu z selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), duloksetyna wykazuje przewagę w zakresie większej różnicy zmian parametrów skuteczności leczenia względem placebo. Duloksetyna wykazuje także działanie redukujące nasilenie dolegliwości bólowych, co jest istotną kwestią u osób starszych. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa duloksetyny, w czasie leczenia obserwowano takie działania niepożądane jak: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, zmęczenie, bezsenność, zawroty głowy, senność, zaparcie, a także wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego w pozycji leżącej oraz nieznaczne zmniejszenie tętna. W niniejszej publikacji podkreślono także konieczność dokładnego monitorowania dawkowania leku u starszych pacjentów z demencją w celu uniknięcia działań niepożądanych.
Dhillon 2013 [75] Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów	<u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny u chorych w starszym wieku oraz podsumowanie właściwości farmakologicznych duloksetyny.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE oraz EMBASE, od 1996 roku do 26 października 2012 roku, za pomocą słów kluczowych: „duloxetine, major depressive disorder”. Wyszukiwano także badania nieopublikowane w rejestrach badań klinicznych oraz zwrócono się z prośbą o udostępnienie danych do producenta leku, ręcznie przeszukano listy bibliograficzne odnalezionych artykułów oraz strony	W niniejszym przeglądzie podsumowano najważniejsze wyniki z zakresu oceny skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa duloksetyny stosowanej w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u starszych pacjentów, a także opisano jej właściwości farmakologiczne (Raskin 2007, Katona 2012, Robinson 2012, Wohlfreich 2009). Na podstawie danych z 2 badań RCT, wykazano że 8-tygodniowe leczenie duloksetyną w istotny statystycznie sposób poprawia funkcje poznawcze, zmniejsza nasilenie objawów depresji i niepokoju oraz dolegliwości bólowych, a także wpływa na poprawę jakości życia u starszych pacjentów tj. w wieku ≥ 65 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, w

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci w dużych zaburzeniach depresyjnych w starszym wieku.</p>	<p>internetowe agencji dopuszczających leki do obrotu.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duże badania kliniczne z grupą kontrolną o odpowiedniej metodologii, - badania dotyczące właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych duloksetyny, - chorzy z depresją leczeni duloksetyną, <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna.</p>	<p>porównaniu do placebo (Raskin 2007, Katona 2012). Mimo, że w 12. tygodniu leczenia w ramach badania Robinson 2012, nie raportowano istotnej statystycznie poprawy odnośnie nasilenia objawów depresji, korzyści z zastosowanego leczenia obserwowano w czasie kontynuacji leczenia przez kolejne 12 tygodni, a także w czasie otwartego, 52-tygodniowego badania Wohlreich 2009.</p> <p>Duloksetyna była ogólnie dobrze tolerowana przez pacjentów, a do najczęściej raportowanych działań niepożądanych w czasie 52 tygodni leczenia, należały: nudności, zawroty głowy, a także działania wynikające z aktywności noradrenergicznej leku tj. suchość błony śluzowej jamy ustnej i zaparcie.</p> <p>Duloksetyna wywiera niewielki wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego oraz masę ciała.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślili, że konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane oraz długoterminowe badania kliniczne w celu potwierdzenia efektywności klinicznej duloksetyny stosowanej w populacji osób starszych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, i jednocześnie umożliwiającymi porównanie jej z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.</p>
<p>Dolderi wsp. 2010 [77]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 5 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> przeгляд danych dotyczących właściwości farmakologicznych, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania 3 leków przeciwdepresyjnych: duloksetyny, escitalopramu i dezwenlafaksyny w leczeniu depresji u osób starszych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> chorzy w podeszłym wieku z zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE oraz PubMed search, od 1966 roku do lutego 2010 roku, z wykorzystaniem słów kluczowych: „desvenlafaxine, duloxetine, escitalopram, older adult, elderly, aged, antidepressant, depression, major depressive disorder, pharmacology, pharmacokinetic, receptor binding, efficacy”, safety, adverse effect”.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - publikacje w języku angielskim, - preferowano kontrolowane badania randomizowane z podwójnym zamaskowaniem, - badania farmakokinetyczne przeprowadzone u ludzi. <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, escitalopram, dezwenlafaksyna.</p>	<p>W zakresie oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa, zidentyfikowano 6 badań klinicznych dotyczących zastosowania duloksetyny w leczeniu depresji u pacjentów w starszym wieku, a także 8 badań dotyczących escitalopramu (nie znaleziono badań dotyczących dezwenlafaksyny w analizowanej populacji).</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi na leczenie duloksetyną oraz remisji choroby oszacowane na podstawie 2 badań RCT (Nelson 2005, Raskin 2007) wynosiły odpowiednio: 45% oraz 36%. Raportowana różnica między duloksetyną a placebo była wyraźniejsza niż w przypadku różnicy między escitalopramem a placebo.</p> <p>Zarówno duloksetyna, jak i escitalopram był ogólnie dobrze tolerowane, a w przypadku leczenia duloksetyną, odsetek chorych, którzy wycofali się z badania z powodu działań niepożądanych wynosił 10-27%.</p> <p>Rodzaj i nasilenie działań niepożądanych raportowanych u starszych pacjentów w czasie leczenia duloksetyną lub escitalopramem były porównywalne do działań niepożądanych występujących u młodszych chorych, niemniej porównania bezpośrednie sugerują, że pacjenci w starszym wieku są bardziej podatni na występowanie suchości w jamie ustnej oraz zaparcie w wyniku terapii duloksetyną lub escitalopramem.</p> <p>W opracowaniu przedstawiono także informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz interakcje lekowe ocenianych antydepresantów.</p> <p>W oparciu o ograniczone dane, autorzy opracowania konkludują, że duloksetyna i escitalopram stanowią umiarkowanie efektywne opcje terapeutyczne w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów w starszym</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Mancini i wsp. 2009 [89]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 6 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> podsumowanie danych dotyczących efektów klinicznych zastosowania duloksetyny u osób w starszym wieku.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci w starszym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline oraz Embase, do lipca 2008 roku until July 2008, za pomocą słów kluczowych: „duloxetine, elderly, depression”.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> - publikacje pełnotekstowe, zawierające wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania duloksetyny u osób starszych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna.</p>	<p>wieku.</p> <p>Zidentyfikowano 4 badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu (Raskin 2007, Nelson 2005, Wohlreich 2004, Karp 2008).</p> <p>W krótkoterminowych badaniach kontrolowanych, leczenie za pomocą duloksetyny wiązało się z istotną poprawą funkcji poznawczych, zmniejszeniem objawów depresji oraz ogólnym polepszeniem stanu zdrowia w porównaniu z placebo. W wyniku stosowania duloksetyny raportowano istotnie statystycznie większy wskaźnik odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnik remisji choroby względem placebo, a także zmniejszenie nasilenia współistniejących dolegliwości bólowych.</p> <p>Badania długoterminowe wykazały wczesne i istotne złagodzenie nasilenia objawów depresji ocenianych w skali HAMD-17, a także poprawę stanu zdrowia ocenianego zarówno przez badaczy (CGI-S), jak i samych pacjentów (PGI-I), utrzymujące się do 52 tygodni leczenia. Obserwowane wskaźniki odpowiedzi na leczenie oraz remisji wynosiły odpowiednio: 89,4% oraz 72,3%. Leczenie duloksetyną było skuteczne u chorych, którzy nie odpowiadali na wcześniejszą terapię escitalopramem lub jej nie tolerowali.</p> <p>Do najczęściej występujących działań niepożądanych w czasie stosowania duloksetyny należały: nudności oraz suchota w jamie ustnej. Ocena profilu bezpieczeństwa w badaniach długoterminowych, w których duloksetynę podawano w dawkach bliskich dawce maksymalnej, wykazano że większość działań niepożądanych pojawia się we wczesnej fazie terapii, a częstość ich występowania u osób w wieku ≥ 65 lat nie odbiega od ryzyka ich występowania w kohortach pacjentów młodszych.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna podawana starszym pacjentom z dużymi zaburzeniami depresyjnymi wykazuje szybkie i długotrzymujące się efekty kliniczne, i wydaje się być równie dobrze tolerowana przez osoby starsze, jak u pacjentów młodszych.</p>
<p>Mukai i wsp. 2009 [91]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 7 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (SNRI) oraz trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TCA) w leczeniu depresji u starszych pacjentów.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u></p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, PsycINFO oraz PubMed, od stycznia 2003 roku do stycznia 2009 roku, z wykorzystaniem słów kluczowych: „antidepressant, SSRI, SNRI, TCA, depression, randomized controlled trials, human trials” w połączeniu z nazwami poszczególnych ocenianych leków.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) z podwójnym zamaskowaniem, z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub aktywny komparator, - chorzy w wieku ≥ 59 lat, - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych.</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano 18 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia, w tym: 10 badań porównywało leki z grupy SSRI względem siebie lub placebo, 2 badania porównywały trójcykliczne leki przeciwdepresyjne z SSRI, a 6 badań oceniało leki z grupy SNRI (vs placebo – 2; vs TCA – 1; vs SSRI – 3).</p> <p>Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne, w którym oceniano zastosowanie duloksetyny w porównaniu z placebo (Raskin 2007).</p> <p>Wynik badania <u>Zmiana nasilenia objawów w skali HAMD:</u> duloksetyna vs placebo: -6,49 vs -3,72; $p < 0,011$.</p> <p>Stosowanie duloksetyny wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów depresji ocenianych w skali HAMD w porównaniu do placebo.</p> <p><u>Zmiana nasilenia objawów w skali GDS (Geriatric Depression Scale):</u></p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>chorzy w starszym wieku tj. ≥ 59 lat, z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (citalopram, escitalopram, amitryptylina, nortryptylina, fluwoksamina, placebo).</p>	<p>duloksetyna vs placebo: $-4,07$ vs $-1,34$; $p < 0,001$. Duloksetyna wiązała się z istotnie statystycznie większą redukcją nasilenia objawów ocenianych w Geriatrycznej Skali Depresji w porównaniu do placebo.</p> <p><u>Poprawa funkcji poznawczych w złożonej skali punktowej:</u> duloksetyna vs placebo: $1,95$ vs $0,76$; $p = 0,013$. Stosowanie duloksetyny wiązało się z istotną statystycznie poprawą funkcji poznawczych chorych względem placebo.</p> <p><u>Zmiana nasilenia bólu pleców w skali VAS:</u> duloksetyna vs placebo: $p < 0,01$. <u>Zmiana nasilenia bólu po przebudzeniu w skali VAS:</u> duloksetyna vs placebo: $p < 0,05$. W porównaniu do placebo, duloksetyna wpływała na istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia bólu pleców oraz dolegliwości bólowych po przebudzeniu.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u> W badaniu Raskin 2007 nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a placebo w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych (odpowiednio: $9,7\%$ vs $8,7\%$). Do działań niepożądanych występujących istotnie częściej u chorych stosujących duloksetynę należały: suchość w jamie ustnej ($14,5\%$ vs $1,9\%$; $p < 0,001$), nudności ($12,6\%$ vs $3,8\%$; $p = 0,02$) oraz biegunka ($8,2\%$ vs $1,9\%$; $p < 0,05$).</p> <p>Podsumowując, duloksetyna wykazuje istotną statystycznie przewagę względem placebo w odniesieniu do stopnia redukcji nasilenia objawów depresji ocenianych w skali HAMD i GDS, a także w zakresie redukcji nasilenia dolegliwości bólowych u pacjentów w starszym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>
<p>Zerjav i wsp. 2009 [103] Ocena w skali AMSTAR: 2 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> zestawienie danych z zakresu skuteczności klinicznej, profilu bezpieczeństwa oraz właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych duloksetyny oraz wenlafaksyny. <u>Uwzględniona populacja</u></p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE, od stycznia 1988 do maja 2008 roku, za pomocą słów kluczowych: „venlafaxine, duloxetine, depression, clinical studies, pharmacology, drug interactions, pharmacokinetics, adverse effects, safety, case reports, review articles”.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u></p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, wenlafaksyna.</p>	<p>Na podstawie przedstawionych danych można wnioskować o porównywalnej skuteczności klinicznej duloksetyny oraz wenlafaksyny, które cechują się podobnym profilem farmakologicznym, jakkolwiek istnieją między nimi różnice odnośnie właściwości farmakokinetycznych, potencjału wywoływania interakcji lekowych oraz rodzaju działań niepożądanych. Obydwa preparaty hamują zwrotny wychwyt serotoniny i noradrenaliny oraz są substratami izoenzymu 2D6 cytochromu P450, przy czym duloksetyna hamuje enzymy w umiarkowanym stopniu, podczas gdy wenlafaksyna jest słabym inhibitorem. Ponadto, duloksetyna w większym stopniu niż wenlafaksyna wiąże się z białkami osocza, natomiast wenlafaksyna może zwiększać ciśnienie krwi w sposób zależny od dawki. Zarówno duloksetyna, jak i wenlafaksyna mogą powodować uszkodzenie wątroby.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna oraz wenlafaksyna cechują się zbliżoną</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	pacjentów: pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi.		skutecznością w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, niemniej uwzględniając ich parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, w określonych sytuacjach klinicznych lub w pewnych grupach chorych, jeden z leków będzie bardziej preferowany względem drugiego.
Przegląd systematyczny z metaanalizą			
AHRQ 2011 [62] Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa 13 leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, dystymią lub subklinicznymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library, PsycInfo oraz <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>, od 1980 roku do stycznia 2011 roku, za pomocą słów kluczowych: „major depressive disorder, dystymia, minor depression, subsyndromal depressive disorder” wraz z nazwami 13 leków przeciwdepresyjnych 2-giej generacji.</p> <p>Wyszukiwanie ograniczono do hasła „human” oraz „English language”. Przeprowadzono również ręczne wyszukiwanie list bibliograficznych odnalezionych artykułów, a także na stronach internetowych rejestrów badań klinicznych, czasopism naukowych oraz odpowiednich towarzystw i organizacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dobrze zaprojektowane, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją (RCT) trwające co najmniej 6 tygodni, - chorzy w wieku ≥ 18 lat, - w przypadku stwierdzenia braku możliwości wykonania analizy ilościowej, do analizy jakościowej kwalifikowano badania uwzględniające ≥ 40 pacjentów. <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, dezwenlafaksyna, escitalopram, fluwoksamina, mirtazapina, nefazodon, trazodon).</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano 248 badań klinicznych opublikowanych w 267 artykułach, z których: 104 było badaniami RCT typu <i>head-to-head</i>, 84 – badaniami RCT z grupą kontrolną placebo, a 46 - metaanalizami lub przeglądami systematycznymi, badaniami obserwacyjnymi lub badaniami o innej metodologii.</p> <p>Do analizy ilościowej tj. metaanaliz opartych na badaniami typu <i>head-to-head</i> lub porównań pośrednich wykonanych w oparciu o metaanalizę sieciową włączono łącznie 92 badania.</p> <p>W opracowaniu oceniano m.in. iloraz szans (OR) osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako $\geq 50\%$ poprawę w zakresie nasilenia objawów ocenianych w skali HAMD lub MADRS względem wartości wyjściowej.</p> <p>Wyniki metaanalizy na podstawie badań <i>head-to-head</i> <u>Odpowiedź na leczenie (w skali HAMD):</u> paroksetyna vs duloksetyna: OR=0,84 (95% CI: 0,63; 1,12). Wynik agregacji danych z 3 badań RCT (Detke 2004, Lee 2007, Perahia 2006) wskazał na brak istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a paroksetyną w odniesieniu do szansy uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej <u>Odpowiedź na leczenie:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=1,14 (95% CI: 0,87; 1,46) paroksetyna vs duloksetyna: OR=0,93 (95% CI: 0,72; 1,22) sertralina vs duloksetyna: OR=0,93 (95% CI: 0,70; 1,20) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,25 (95% CI: 0,92; 1,75). Przeprowadzone porównania pośrednie wykazało brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną, paroksetyną, sertralina oraz wenlafaksyną w zakresie szansy osiągnięcia odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=1,26 (95% CI: 1,04; 1,53). Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie duloksetyny względem selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny wiąże się z istotnie większym ryzykiem wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=1,67 (95% CI: 1,17; 2,39).</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Porównanie pośrednie wykazało, że stosowanie duloksetyny względem selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny wiąże się z istotnie większym ryzykiem wycofania z badania z działań niepożądanych.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu nieskuteczności leczenia:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=0,96 (95% CI: 0,39; 2,34).</p> <p>Wynik porównania pośredniego wskazał na brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna stosowana w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych wykazuje skuteczność kliniczną w stopniu porównywalnym do standardowych leków z grupy SSRI tj. fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny, a także względem wenlafaksyny, niemniej zwiększa ryzyko wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, w tym z powodu działań niepożądanych.</p>
<p>AHRQ 2012 [63]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie efektów klinicznych leków przeciwdepresyjnych w celu określenia odpowiedniej strategii leczenia u pacjentów, którzy nie odpowiadają na pierwszoliniowe leczenie za pomocą selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli oraz młodzież z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, dystymią lub subklinicznymi zaburzeniami depresyjnymi, z niepowodzeniem leczenia pierwszej linii za pomocą leków z grupy SSRI.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, Cochrane Central, PsychINFO, Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase, CINAHL oraz AMED (<i>Allied and Complementary Medicine</i>), od 1980 do 13 kwietnia 2011 roku.</p> <p>Przeprowadzono również ręczne wyszukiwanie list bibliograficznych w odnalezionych artykułach, przeszukano m.in. strony internetowe rejestrów badań klinicznych oraz agencji dopuszczających leki do obrotu.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane, quasi-randomizowane badania kliniczne, kohortowe badania obserwacyjne, - chorzy dorośli w wieku ≥ 18 oraz młodzież w wieku od 12 do 18 lat, - brak odpowiedzi/ nieadekwatna odpowiedź na leczenie za pomocą SSRI, - publikacje w języku angielskim. <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna (oraz inne SSRI, SNRI, trój- i heterocykliczne leki przeciwdepresyjne, terapie niefarmakologiczne i wspomagające).</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 27 opracowań wtórnych o charakterze wytycznych oraz 44 badania kliniczne. Do pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w niniejszej metaanalizie należały: odpowiedź na leczenie oraz remisja choroby.</p> <p>Zidentyfikowano 1 badanie kliniczne, które dotyczyło zmiany dotychczasowego leczenia za pomocą różnych leków z grupy SSRI na podawanie duloksetyny w dawce 60-120 mg/dobę (Perahia 2008). W badaniu zastosowano 2 schematy zmiany leczenia: bezpośrednia zmiana na duloksetynę (ang. <i>direct switch</i>; DS) oraz schemat stopniowego odstawiania leku (ang. <i>taper switch</i>; TS).</p> <p>Wyniki analizy</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> duloksetyna DS vs duloksetyna TS: RR=1,09 (95% CI: 0,91; 1,30).</p> <p>Wskaźniki odpowiedzi na leczenie raportowane w wyniku zastosowania różnych metod zmiany dotychczasowej terapii na leczenie duloksetyną nie różniły się statystycznie istotnie.</p> <p><u>Remisja:</u> duloksetyna DS vs duloksetyna TS: RR=1,03 (95% CI: 0,78; 1,35).</p> <p>Zastosowanie różnych metod zmiany dotychczasowej terapii na leczenie duloksetyną nie wpłynęło na obserwowane wskaźniki remisji choroby.</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Ball i wsp. 2011 [65]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena efektywności klinicznej duloksetyny w zakresie wpływu na objawy depresji, w tym także symptomy fizyczne i dolegliwości bólowe.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużą depresją o nasileniu od łagodnej do ciężkiej oraz istotnymi klinicznie dolegliwościami bólowymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Przeszukano zasoby bazy danych koncernu farmaceutycznego Eli Lilly and Company.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) z podwójnym zamaskowaniem oraz kontrolą placebo, - chorzy w wieku ≥ 18 lat, - rozpoznanie zaburzeń depresyjnych zgodnie z kryteriami DSM-IV, - wyjściowe nasilenie objawów w skali CGI-S ≥ 4, - wyjściowe nasilenie objawów w 17-punktowej skali HDRS ≥ 15 lub w skali MADRS ≥ 20.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, placebo.</p>	<p>Zidentyfikowano łącznie 11 badań RCT, przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem i kontrolą placebo, dotyczących ostrego leczenia duloksetyną przez okres 8-12 tygodni, w których oceniano zmiany nasilenia fizycznych objawów bólowych. W 7 badaniach stosowano duloksetynę w dawce 60 mg, a w 4 pozostałych – w innych dawkach dobowych. Wszystkie badania zakończono przez 17 marca 2011 roku. Z badań wyekstrahowano dane dotyczące zmian nasilenia bólu oraz objawów depresji w trakcie terapii.</p> <p>Wyniki metaanalizy</p> <p>Oszacowane średnie wielkości efektu względem placebo wynosiły: <u>dla fizycznych objawów bólowych:</u> 0,29 (95% CI: 0,06; 0,52) w przypadku zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę oraz 0,13 (95% CI: -0,19; 0,45) w wyniku stosowania leku w innych dawkach niż 60 mg/dobę; <u>dla objawów depresji:</u> 0,29 (95% CI: 0,18; 0,40) w przypadku zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę oraz 0,16 (95% CI: 0,00; 0,32) dla leczenia duloksetyną w innych dawkach niż 60 mg/dobę.</p> <p>Na podstawie wyników ze wszystkich 11 badań RCT, średnia ważona wielkość efektu dla zmian nasilenia dolegliwości bólowych wyniosła: 0,26 (95% CI: 0,00; 0,51) oraz 0,25 (95% CI: 0,16; 0,34) dla zmian nasilenia objawów depresji.</p> <p>Podsumowując, wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że duloksetyna w dawce 60 mg/dobę jest skuteczna w łagodzeniu dolegliwości bólowych, jak ogólnych objawów depresji, a obserwowane różnice względem placebo były klinicznie istotne.</p>
<p>Baune i wsp. 2018 [67]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 9 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na funkcje poznawcze w przebiegu dużych zaburzeń depresyjnych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), <i>Cochrane Database for Systematic Reviews</i> (CDSR) oraz PsychINFO, od daty utworzenia do 13 listopada 2014 roku. Dodatkowo, przeprowadzono ręczne przeszukiwanie abstraktów konferencyjnych na stronach internetowych organizacji, takich jak: <i>American Psychiatric Association</i>, <i>International College of Neuropsychology</i>, <i>European College of Neuropsychopharmacology</i>, <i>International College of Neuropsychopharmacology</i>, a także na stronach rejestrów badań klinicznych: <i>clinical.trials.gov</i> oraz <i>European Union Clinical Trials Register</i>.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT)</p>	<p>W wyniku selekcji zidentyfikowanych publikacji, do niniejszego opracowania włączono ostatecznie 72 badania RCT opisane w 103 artykułach.</p> <p>W ramach niniejszego opracowania porównywano wpływ różnych leków przeciwdepresyjnych na funkcje poznawcze za pomocą walidowanego testu DSSD (<i>Digit Symbol Substitution Test</i>), często stosowanego w neuropsychologii i umożliwiającego ocenę takich aspektów jak: funkcje wykonawcze (kontrola poznawcza), szybkość przetwarzania informacji, uwaga oraz pamięć robocza.</p> <p>W 72 badaniach RCT zastosowano 86 różnych testów do oceny funkcji poznawczych u pacjentów leczonych z powodu dużych zaburzeń depresyjnych, ale większość z nich zastosowana była tylko w pojedynczych badaniach. Najczęściej wykorzystywanymi narzędziami były: test MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>) oraz test DSST, które zastosowano w 13 badaniach klinicznych.</p> <p>W analizie sieciowej uwzględniono 4 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania duloksetyny z placebo (Katona 2012, Mahableswarkar 2014, Raskin 2007, Robinson 2014).</p> <p>Wyniki metaanalizy na podstawie badań bezpośrednich</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>niezależnie od zamaskowania, - kontrolowane badania kliniczne (w tym badania bez randomizacji, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe), - publikacje w języku angielskim, - chorzy w wieku ≥ 18 lat, bez względu na płeć i przynależność etniczną, - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych, - stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, trójpierścieniowych i heterocyklicznych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów monoaminooksydazy, a także interwencji nefarmakologicznych (m.in. terapii kognitywnej, ćwiczeń).</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (m.in.: citalopram, escitalopram, fluwoksamina, dezwenlafaksyna, milnacipran, lewomilnacipran, imipramina, klomipramina, dezipramina, nortryptylina, tianeptyna, opipramol, amitryptylina, doksepina, mirtazapina, maprotylina, mianseryna, moklobemid, izokarboksazyd).</p>	<p><u>Poprawa funkcji poznawczych w teście DSST:</u> duloksetyna vs placebo: SMD=0,13 (95% CI: -0,03; 0,28). Metaanaliza wyników z 4 badań RCT wykazała przewagę duloksetyny względem placebo w zakresie poprawy funkcji poznawczych w teście DSST, jakkolwiek obserwowana różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.</p> <p><u>Poprawa funkcji poznawczych w teście DSST:</u> wortioksetyna vs duloksetyna: SMD=0,13 (95% CI: -0,03; 0,28). Metaanaliza wyników z 2 badań RCT (Katona 2012, Mahableswarkar 2014) wykazała przewagę wortioksetyny względem duloksetyny w zakresie poprawy funkcji poznawczych w teście DSST, jednak różnica ta również nie była istotna statystycznie.</p> <p>W przypadku bezpośredniego porównania poszczególnych leków względem placebo, poprawę wyników testu DSST raportowano w przypadku: wortioksetyny, duloksetyny i sertraliny, niemniej tylko między wortioksetyną a placebo osiągnięto różnicę istotną statystycznie. Pozostałe leki przeciwdepresyjne, m.in. fluoksetyna, wykazały mniejszy efekt na funkcje poznawcze niż placebo.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej <u>Poprawa funkcji poznawczych oceniana w teście DSST:</u> duloksetyna vs placebo: SMD= 0,133 (95% CI: -0,043; 0,308) duloksetyna vs sertralina: SMD= 0,112 (95% CI: -0,358; 0,582) duloksetyna vs fluoksetyna: SMD= 0,386 (95% CI: -0,208; 0,979).</p> <p>Wyniki pośredniego porównania duloksetyny z wybranymi komparatorami tj. fluoksetyną i sertralina metodą metaanalizy sieciowej wskazały na korzystny wpływ duloksetyny na funkcje poznawcze oceniane za pomocą testu DSST względem komparatorów, niemniej raportowane różnice nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.</p>
<p>Bradley i wsp. 2013 [68]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 8 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena jakości dowodów naukowych dotyczących zastosowania inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny oraz inhibitorów wychwyty serotoniny w leczeniu depresji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u></p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Ovid, Medline, Embase oraz PsychInfo, m.in. za pomocą wyrażen: „therapeutic use for the drugs, drug therapy for depressive disorder”.</p> <p>Przeszukano także ręcznie listy bibliograficzne odnalezionych przeglądów i metaanaliz.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - metaanalizy oparte na randomizowanych badaniach klinicznych (RCT) bezpośrednio porównujących SNRI oraz SSRI w ostrym leczeniu depresji, trwającym 6-12 tygodni,</p>	<p>Zidentyfikowano łącznie 15 metaanaliz opartych na wynikach badań RCT oraz 7 metaanaliz wyników dla indywidualnych pacjentów, z których 4 metaanalizy z RCT oraz 2 metaanalizy z wyników indywidualnych dotyczyły porównania duloksetyny z lekami z grupy SSRI.</p> <p>Największa metaanaliza opierała się na 11 badaniach RCT porównujących duloksetynę z poszczególnymi lekami SSRI (Cipriani et al, 2012). Największa analiza dla skumulowanych SSRI porównywanych z duloksetyną obejmowała 9 badań RCT (Schueler et al, 2011). Największa metaanaliza oparta na wynikach indywidualnych zawierała dane od 1822 pacjentów (Mallinckrodt et al, 2007). Zidentyfikowano także metaanalizę Thase et al, 2007.</p> <p>Wyniki metaanaliz</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi.	<p>- analizy zbiorcze na podstawie wyników z wyżej opisanych badań RCT, - badania pragmatyczne.</p> <p>Wykluczono metaanalizy sieciowe oraz metaanalizy uwzględniające pacjentów pediatrycznych oraz tylko chorych w podeszłym wieku.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> SNRI: duloksetyna, wenlafaksyna i inne (dezwenlafaksyna, milnacipran); SSRI: fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i inne (citalopram, escitalopram, fluwoksamina).</p>	<p><u>Duloksetyna vs skumulowane SSRI:</u> W metaanalizie Schueler 2011 opartej na 9 badaniach RCT raportowano, że duloksetyna wiąże się z większą szansą uzyskania remisji choroby (OR=1,1; 95% CI: 0,91; 1,34) względem leków z grupy SSRI, jednak różnica nie była statystycznie istotna. W metaanalizach opartych na wynikach indywidualnych pacjentów wykazano istotną statystycznie przewagę duloksetyny względem SSRI w zakresie wskaźnika remisji u chorych z depresją o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; w opracowaniu Thase 2007 parametr OR dla remisji wynosił 1,40 (95% CI: 1,00; 1,95) w przypadku 755 pacjentów z wyjściową oceną z skali HDRS-17 ≥ 19 punktów, a w opracowaniu Mallinckrodt 2007, wskaźnik remisji wynosił 41,7% oraz 29,3%, odpowiednio w przypadku stosowania duloksetyny oraz dla skumulowanych leków z grupy SSRI (p=0,034).</p> <p><u>Duloksetyna vs poszczególne SSRI:</u> Najczęściej stosowanym komparatorem z grupy SSRI porównywanym z duloksetyną była paroksetyna; do metaanalizy Cipriani 2012 włączono 6 takich badań RCT. Parametr OR dla niepowodzenia uzyskania remisji wyniósł 1,06, a raportowana różnica między duloksetyną a paroksetyną nie była statystycznie istotna. W porównaniu do fluoksetyny, agregacja danych z 2 badań RCT wskazała na korzyść duloksetyny w zakresie niepowodzenia uzyskania remisji, niemniej różnica nie była statystycznie istotna (OR=0,64; 95% CI: 0,35; 1,17).</p> <p>Dowody naukowe z metaanaliz opartych na randomizowanych badaniach klinicznych lub badaniach pragmatycznych wskazują na większą skuteczność kliniczną leków z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny tj. duloksetyny i wenlafaksyny w porównaniu z lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (fluoksetyny, paroksetyny) w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, co sugeruje, że chorzy z depresją którzy nie osiągnęli remisji choroby w czasie leczenia za pomocą SSRI, mogą odnieść korzyści kliniczne w wyniku zastosowania leków hamujących dodatkowo wychwyt noradrenaliny (SNRI).</p>
<p>Cipriani i wsp. 2018 [69]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie efektywności klinicznej 21 różnych leków przeciwdepresyjnych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja:</u> pacjenci dorośli w wieku ≥ 18 lat z dużymi jednobiegowymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Embase, LILACS database, MEDLINE, MEDLINE In-Process, PsycINFO, AMED, UK National Research Register</i> oraz PSYINDEX, od daty utworzenia do 8 stycznia 2016 roku. Zastosowano słowa kluczowe: „depress* OR dystymia* OR adjustment disorder* OR mood disorder* OR affective disorder OR affective symptoms” w połączeniu z nazwami wszystkich analizowanych antydepresantów.</p>	<p>W wyniku selekcji zidentyfikowanych badań klinicznych, do metaanalizy włączono ostatecznie 522 randomizowane badania kliniczne, w których brało udział łącznie 116 477 pacjentów. Odnaleziono 30 badań RCT dotyczących oceny efektów klinicznych duloksetyny w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem. Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w metaanalizie był wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowany jako liczba pacjentów, którzy doświadczyli $\geq 50\%$ redukcji liczby punktów w standaryzowanej skali nasilenia objawów depresji) oraz akceptowalność leczenia łącząca zarówno skuteczność, jak i tolerancję leczenia (definiowana jako odsetek pacjentów, którzy wycofali się z badania/ dalszego leczenia z jakichkolwiek przyczyn). Do drugorzędowych ocenianych punktów końcowych należały: zmiany w punktowej skali</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>Nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji. Przeszukiwanie elektronicznych baz danych uzupełniono wyszukiwaniem ręcznym w celu identyfikacji dodatkowych opublikowanych, nieopublikowanych lub/i będących w toku randomizowanych badań klinicznych na stronach rejestrów badań klinicznych, agencji dopuszczających leki do obrotu oraz kluczowych czasopism naukowych. Kontaktowano się również z producentami leków oraz autorami badań w celu uzyskania suplementów do niekompletnych raportów, badań post-marketingowych lub nieopublikowanych danych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne (RCT) bezpośrednio porównujące leki przeciwdepresyjne względem placebo lub innego antydepresantu stosowanego w monoterapii, - badania uwzględniające 21 leków przeciwdepresyjnych stosowanych w ostrym leczeniu pacjentów dorosłych obu płci z powodu dużych zaburzeń depresyjnych zdiagnozowanych według standardowych kryteriów. <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (amitryptylina, agomelatyna, bupropion, citalopram, dezwenlafaksyna, escitalopram, fluwoksamina, lewomilnacipran, klomipramina, milnacipran, mirtazapina, nefazodon, reboksetyna, trazodon, wilazodon, wortioksetyna).</p>	<p>oceniającej nasilenie choroby, wskaźnik remisji oraz odsetek pacjentów, którzy wcześniej wycofali się z badania z powodu działań niepożądanych. Na potrzeby metaanalizy ekstrahowano dane raportowane w 8. tygodniu leczenia (lub w czasie najbardziej zbliżonym do 8 tygodni).</p> <p>Wynik metaanalizy sieciowej uwzględniającej wszystkie badania, w tym grupy otrzymujące placebo <u>Odpowiedź na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,21 (95% CrI: 1,06; 1,39) duloksetyna vs paroksetyna: OR= 1,06 (95% CrI: 0,93; 1,20) duloksetyna vs sertralina: OR=1,11 (95% CrI: 0,95; 1,30) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,04 (95% CrI: 0,90; 1,20). <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotną statystycznie większą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu do fluoksetyny. W porównaniu do paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p><u>Zmiana nasilenia objawów w skali punktowej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna vs fluoksetyna: SMD= -0,14 (95% CrI: -0,22; -0,07) duloksetyna vs paroksetyna: SMD= -0,05 (95% CrI: -0,12; 0,02) duloksetyna vs sertralina: SMD= -0,10 (95% CrI: -0,19; -0,01) duloksetyna vs wenlafaksyna: SMD= -0,04 (95% CrI: -0,12; 0,04). <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym stopniem redukcji nasilenia objawów ocenianych w skali punktowej w porównaniu do fluoksetyny oraz sertraliny. W porównaniu do paroksetyny oraz wenlafaksyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p><u>Remisia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,21 (95% CrI: 1,06; 1,39) duloksetyna vs paroksetyna: OR= 1,07 (95% CrI: 0,94; 1,21) duloksetyna vs sertralina: OR=1,17 (95% CrI: 0,99; 1,38) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,04 (95% CrI: 0,91; 1,20). <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotną statystycznie większą szansą uzyskania remisji choroby w porównaniu do fluoksetyny. W porównaniu do paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p><u>Wczesne wycofanie z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,36 (95% CrI: 1,06; 1,74) duloksetyna vs paroksetyna: OR= 1,13 (95% CrI: 0,90; 1,43) duloksetyna vs sertralina: OR=1,23 (95% CrI: 0,91; 1,67)

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=0,84 (95% CrI: 0,65; 1,08). Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu do fluoksetyny. W porównaniu do paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p> <p><u>Akceptowalność leczenia – wskaźnik wycofań z badania z jakichkolwiek przyczyn</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,24 (95% CrI: 1,07; 1,43) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,14 (95% CrI: 0,99; 1,31) duloksetyna vs sertralina: OR=1,13 (95% CrI: 0,96; 1,35) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,05 (95% CrI: 0,90; 1,22).</p> <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn w porównaniu do fluoksetyny. W porównaniu do paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p>Wynik metaanalizy na podstawie badań typu <i>head-to-head</i> <u>Odpowiedź na leczenie:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,14* (95% CrI: 0,91; 1,44) duloksetyna vs paroksetyna: OR=0,95† (95% CrI: 0,76; 1,19) duloksetyna vs sertralina: OR=1,02‡ (95% CrI: 0,79; 1,32) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=0,96† (95% CrI: 0,77; 1,21).</p> <p>Wyniki porównania na podstawie badań typu <i>head-to head</i> wykazały brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną, a fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Zmiana nasilenia objawów w skali punktowej:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: SMD= -0,13 (95% CrI: -0,25; -0,02) duloksetyna vs paroksetyna: SMD= -0,02 (95% CrI: -0,13; 0,09) duloksetyna vs sertralina: SMD= -0,09 (95% CrI: -0,22; 0,04) duloksetyna vs wenlafaksyna: SMD= -0,03 (95% CrI: -0,15; 0,08).</p> <p>Wyniki porównania na podstawie badań typu <i>head-to head</i> wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym stopniem redukcji nasilenia objawów ocenianych w skali punktowej w porównaniu do fluoksetyny. W porównaniu do paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic.</p> <p><u>Remisja:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,16 (95% CrI: 0,91; 1,50) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,03 (95% CrI: 0,81; 1,31) duloksetyna vs sertralina: OR=1,11 (95% CrI: 0,85; 1,47) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,03 (95% CrI: 0,80; 1,31).</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>Wyniki porównania na podstawie badań typu <i>head-to head</i> wykazały brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną, a fluoksetyną, paroksetyną, sertralinią i wenlafaksyną w zakresie wskaźnika remisji choroby.</p> <p><u>Wczesne wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=2,06 (95% CrI: 1,30; 3,28) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,73 (95% CrI: 1,10; 2,76) duloksetyna vs sertralina: OR=2,46 (95% CrI: 1,45; 4,17) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,24 (95% CrI: 0,80; 1,93).</p> <p>Wyniki porównania na podstawie badań typu <i>head-to head</i> wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu do fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny. W porównaniu do wenlafaksyny nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p> <p><u>Akceptowalność leczenia – wskaźnik wycofań z badania z jakichkolwiek przyczyn</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,37* (95% CrI: 1,06; 1,73) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,30* (95% CrI: 1,02; 1,63) duloksetyna vs sertralina: OR= 1,38† (95% CrI: 1,04; 1,80) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,18‡ (95% CrI: 0,92; 1,49).</p> <p>Wyniki porównania na podstawie badań typu <i>head-to head</i> wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn w porównaniu do fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny. W porównaniu do wenlafaksyny nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p>Oznaczenia: CrI - przedział wiarygodności; *umiarkowany poziom wiarygodności według GRADE; † niski poziom wiarygodności; ‡ bardzo niski poziom wiarygodności.</p> <p>W zakresie oceny skuteczności klinicznej, wyniki metaanalizy sieciowej, a więc porównania pośredniego, jak i metaanalizy opartej na badaniach <i>head-to-head</i> wskazały na przewagę duloksetyny względem fluoksetyny, jak i w mniejszym stopniu względem pozostałych komparatorów, ale także na większe ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych lub wycofania z badania bez względu na przyczynę w przypadku stosowania duloksetyny.</p>
<p>Cipriani i wsp. 2009 [70]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 7</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa 12 leków przeciwdepresyjnych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Cochrane collaboration depression, anxiety, and neurosis review group controlled trials register</i> (CCDANDTR), do 30 listopada 2007 roku. W celu uzyskania dodatkowych badań/ danych</p>	<p>W wyniku wyszukiwania oraz selekcji zidentyfikowanych badań klinicznych, do metaanalizy włączono 117 badań RCT obejmujących łącznie 25 928 pacjentów. Odnaleziono 8 badań RCT porównujących duloksetynę z innymi lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji.</p> <p>W ramach metaanalizy oceniano m.in. odpowiedź na leczenie, definiowane jako redukcja</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
punktów	<p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z jednobiegunowymi, dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p>kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi, agencjami wydającymi pozwolenia na dopuszczenie leków do obrotu lub autorami badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCT) oceniające efekty stosowania wybranych leków w monoterapii, w ostrej fazie leczenia dużych zaburzeń depresyjnych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, escitalopram, fluwoksamina, milnacipran, mirtazapina, reboksetyna).</p>	<p>o $\geq 50\%$ nasilenia objawów depresji w skali HDRS lub MADRS (lub uzyskanie „dużej poprawy” lub „bardzo dużej poprawy” w skali CGI) w czasie 8 tygodni leczenia (ew. 6-12 tygodni) względem wartości wyjściowych.</p> <p>Wynik metaanalizy <u>Odpowiedź na leczenie:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,01 (95% CI: 0,44; 2,32) duloksetyna vs paroksetyna: OR=0,91 (95% CI: 0,61; 1,35). Wyniki przeprowadzonej agregacji danych wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną oraz paroksetyną z zakresie szansy uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie.</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR= 0,91 (95% CI: 0,38; 2,16) duloksetyna vs paroksetyna: OR= 0,91 (95% CI: 0,67; 1,24). W odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem duloksetyny a fluoksetyną i paroksetyną.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej <u>Odpowiedź na leczenie:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR= 0,99 (95% CI: 0,79; 1,24) duloksetyna vs paroksetyna: OR= 0,97 (95% CI: 0,78; 1,20) duloksetyna vs sertralina: OR= 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01). duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=0,77 (95% CI: 0,60; 0,99). Wyniki porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej wskazały na brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną, paroksetyną oraz sertralina w odniesieniu do szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie. Raportowano istotną statystycznie przewagę wenlafaksyny względem duloksetyny w tym zakresie.</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=1,19 (95% CI: 0,91; 1,57) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,08 (95% CI: 0,84; 1,40) duloksetyna vs sertralina: OR=1,36 (95% CI: 1,01; 1,83) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,12 (95% CI: 0,84; 1,50). W odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, raportowano brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną, paroksetyną oraz wenlafaksyną. Wykazano istotną statystycznie przewagę sertraliny względem duloksetyny w zakresie niższego ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę.</p> <p>Podsumowując, wyniki metaanaliz opartych na bezpośrednich porównaniach, jak i wyniki metaanalizy sieciowej wskazały na porównywalną skuteczność i tolerancję duloksetyny względem fluoksetyny i paroksetyny, a dodatkowo</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Cipriani i wsp. 2012 [71]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania duloksetyny względem innych leków przeciwdepresyjnych w ostrej fazie leczenia dużych zaburzeń depresyjnych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zgodnie z kryteriami DSM-III / DSM-III-R, DSM-IV (APA 2000), ICD-10 (WHO 1992), kryteriami Feighnera lub <i>Research Diagnostic Criteria</i>.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> The Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Group (CCDAN), MEDLINE (1950-), EMBASE (1974-) oraz PsycINFO (1967-) i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), do marca 2012 roku. Przeszukano także strony internetowe odpowiedniego oddziału WHO, ClinicalTrials.gov, firm farmaceutycznych oraz organizacji i towarzystw psychiatrycznych. Nie stosowano ograniczeń co do języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące duloksetynę z innymi lekami przeciwdepresyjnymi (w monoterapii) w ostrej fazie leczenia dużej depresji, - w przypadku badań skrzyżowanych (<i>cross-over</i>) uwzględniano wyniki tylko z pierwszej fazy badania, - chorzy w wieku ≥ 18 lat, bez względu na płeć - pierwotne rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych (włączono badania, w których $\leq 20\%$ chorych miało epizody zaburzeń dwubiegunowych). <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, SSRI, SNRI, trój- i heterocykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminooksydazy, leki psychotropowe, leki ziołowe (wyciągi z dziurawca).</p>	<p>przewagę wenlafaksyny w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz sertraliny w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p>W wyniku wyszukiwania i selekcji odnalezionych artykułów zidentyfikowano 16 badań RCT obejmujących łącznie 5 735 pacjentów, z czego: 11 badań (3 304 chorych) porównywało duloksetynę z lekiem z grupy SSRI (vs paroksetyna – 6; vs fluoksetyna – 2; vs escitalopram – 3), a 4 badania (1 978 chorych) porównywało duloksetynę z nowszymi lekami przeciwdepresyjnymi (vs wenlafaksyna – 3; vs dezwenlafaksyna – 1). W niniejszym opracowaniu porównywano wskaźnik odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako redukcja nasilenia objawów ocenianych w skali HRSD lub MADRS o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej, a także remisję choroby określaną na podstawie zmian w skali HRSD-17 (≤ 7 punktów) lub MADRS (≤ 11 punktów) lub CGI.</p> <p>Wyniki metaanalizy</p> <p><u>Brak odpowiedzi na leczenie (6-12 tygodni leczenia):</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=0,81 (95% CI: 0,46; 1,44) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,12 (95% CI: 0,88; 1,43) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,18 (95% CI: 0,82; 1,68).</p> <p>W zakresie ryzyka braku uzyskania odpowiedzi na leczenie trwające 6-12 tygodni nie raportowano istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną, paroksetyną oraz wenlafaksyną.</p> <p><u>Brak odpowiedzi na leczenie (16-24 tygodnie leczenia):</u> duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,06 (95% CI: 0,73; 1,55).</p> <p>Między duloksetyną a wenlafaksyną nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do ryzyka braku odpowiedzi na leczenie w czasie 16-24 tygodni.</p> <p><u>Brak remisji (6-12 tygodni leczenia):</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=0,64 (95% CI: 0,35; 1,17) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,02 (95% CI: 0,84; 1,25) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,13 (95% CI: 0,83; 1,53).</p> <p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między stosowaniem duloksetyny a fluoksetyną, paroksetyną i wenlafaksyną w zakresie ryzyka braku remisji choroby po 6-12 tygodniach leczenia.</p> <p><u>Zmiana nasilenia objawów w skali punktowej (16-24 tygodnie leczenia):</u> duloksetyna vs fluoksetyna: SMD= -0,06 (95% CI: -0,41; 0,29) duloksetyna vs paroksetyna: SMD= -0,05 (95% CI: -0,16; 0,05) duloksetyna vs wenlafaksyna: MD=0,60 (95% CI: -0,46; 1,65).</p> <p>W odniesieniu do zmian nasilenia objawów choroby ocenianych w skali punktowej w czasie 16-24 tygodni leczenia nie raportowano istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną, paroksetyną oraz wenlafaksyną.</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p><u>Zmiana nasilenia objawów w skali punktowej (1-4 tygodnie leczenia):</u> duloksetyna vs paroksetyna: MD= -0,51 (95% CI: -1,41; 0,40) duloksetyna vs wenlafaksyna: MD= -0,13 (95% CI: -0,94; 0,67). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a paroksetyną oraz wenlafaksyną w zakresie zmian nasilenia choroby w czasie 1-4 tygodni leczenia.</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=0,81 (95% CI: 0,45; 1,46) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,03 (95% CI: 0,81; 1,30) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,56 (95% CI: 1,14; 2,15). W odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn nie wykazano istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną i paroksetyną; różnica względem wenlafaksyny była statystycznie istotna na niekorzyść duloksetyny.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu nieskuteczności leczenia:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR=0,29 (95% CI: 0,05; 1,85) duloksetyna vs paroksetyna: OR=0,96 (95% CI: 0,50; 1,83) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=0,78 (95% CI: 0,21; 2,80). Ocena ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną, paroksetyną oraz wenlafaksyną.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR= 3,56 (95% CI: 0,42; 30,16) duloksetyna vs paroksetyna: OR= 1,19 (95% CI: 0,80; 1,75) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR= 1,93 (95% CI: 1,23; 3,01). W zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną i paroksetyną; różnica względem wenlafaksyny była statystycznie istotna na niekorzyść duloksetyny.</p> <p><u>Wystąpienie co najmniej 1 działania niepożądanego związanego z zastosowanym leczeniem:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: OR= 1,03 (95% CI: 0,42; 2,54) duloksetyna vs paroksetyna: OR= 1,24 (95% CI: 0,99; 1,55) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR= 1,32 (95% CI: 0,63; 2,74). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną, paroksetyną oraz wenlafaksyną w zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w czasie leczenia.</p> <p>Podsumowując, skuteczność duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych jest porównywalna do stosowania fluoksetyny, paroksetyny oraz wenlafaksyny, niemniej tolerancja terapii duloksetyną jest gorsza w</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			porównaniu do wenlafaksyny.
<p>Deng i wsp. 2018 [74]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz tolerancji leków przeciwdepresyjnych u chorych po udarze.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci po udarze, z zaburzeniami depresyjnymi, niepokojem i zmęczeniem.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, <i>Cochrane Library Central Register of Controlled Trials</i>, Embase, do marca 2017 roku. Przeszukano także listy bibliograficzne w odnalezionych publikacjach w celu identyfikacji dodatkowych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) dotyczące zastosowania różnych strategii leczenia poudarowej depresji.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (citalopram, nortryptylina, reboksetyna, dezipramina, trazodon, imipramina, klomipramina, leki tradycyjnej medycyny chińskiej).</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji zidentyfikowanych publikacji odnaleziono 15 badań RCT obejmujących łącznie 876 chorych, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej metaanalizy. Spośród badań oceniających 13 różnych leków przeciwdepresyjnych, zidentyfikowano 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące duloksetynę z sertralina lub citalopramem w leczeniu depresji i niepokoju u pacjentów po udarze (Karaiskos 2012).</p> <p>Wynik metaanalizy sieciowej <u>Odpowiedź na leczenie (w skali HAMD):</u> duloksetyna vs sertralina: MD=9,05 (95% CrI: 0,75; 16,96). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a sertralina w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie zmian nasilenia choroby w skali HAMD.</p> <p>W odniesieniu do wyników metaanalizy sieciowej, duloksetyna, spośród wszystkich innych leków wykazała największą zmianę w skali HAMD (wskaźnik SUCRA=89%) względem placebo (MD=13,22; 95% CrI: 2,52; 23,48) w czasie 4 tygodni leczenia, podobnie jak w czasie 8 tygodni terapii.</p>
<p>Dold i wsp. 2017 [76]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie efektów zwiększenia dawki leku przeciwdepresyjnego względem kontynuacji dawką standardową u chorych, którzy nie odpowiadali na leczenie standardowymi dawkami.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z jednobiegunową depresją, nieodpowiadający na leczenie standardowymi dawkami.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> ClinicalTrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), EMBASE, PubMed/Medline oraz PsycINFO, do grudnia 2016 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: „antidepressant*“, depression, major depressive disorder”, wraz z jednym z haseł: „highdose, dose escalation, dose increase, off-label”. Dodatkowo, przeszukano listy bibliograficzne w odnalezionych publikacjach oraz kontaktowano się z firmami farmaceutycznymi w celu uzyskania dostępu do danych nieopublikowanych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - opublikowane i nieopublikowane, randomizowane badania kliniczne z grupami równoległymi, w których zastosowano zmianę (zwiększenie) dawki w przypadku chorych nieodpowiadających na leczenie w pierwszej fazie badania, - chorzy dorośli z rozpoznaniem jednobiegunowej depresji.</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 badań RCT przeprowadzonych z podwójnym zamaskowaniem, w których uwzględniono łącznie 1 280 pacjentów. Odnaleziono 1 wieloośrodkowe badanie RCT dotyczące zastosowania 2 różnych dawek duloksetyny – 120 mg/dobę oraz 60 mg/dobę (Kornstein 2008). Pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w przeglądzie były zmiany nasilenia depresji w skali HAMD, które transformowano na tzw. wskaźnik <i>Hedges g</i>, stanowiący parametr wskazujący na wielkość efektu.</p> <p>Wynik analizy <u>Zmiana nasilenia objawów w skali HAMD:</u> wyższa dawka duloksetyny vs standardowa dawka duloksetyny: <i>Hedges g</i>=0,01 (95% CI: -0,24; 0,26; p=0,92). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między skutecznością duloksetyny w zwiększonej dawce względem duloksetyny podawanej w dawce standardowej w odniesieniu do zmiany nasilenia objawów depresji ocenianych w skali HAMD.</p> <p>Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że zwiększenie dawkowania leku po pierwotnym braku odpowiedzi na leczenie za pomocą dawek standardowych nie może stanowić postępowania o udokumentowanej skuteczności u pacjentów z jednobiegunowymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>Cipriani i wsp. 2009 [78]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie efektywności klinicznej fluoksetyny względem innych leków przeciwdepresyjnych w łagodzeniu ostrych objawów depresji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja:</u> Chorzy z pierwotnym rozpoznaniem depresji, bez względu na wiek i płeć. Wykluczono badania obejmujące chorych z depresją oraz współistniejącymi schorzeniami, innymi niż psychiatryczne.</p>	<p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i inne (maprotylina).</p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> 1. Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR) oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), za pomocą słów kluczowych: „FLUOXETIN* OR adofen or docutrix or erocap or uctin or uctine or uoxeren or fontex or ladose or lorien or lovan or mutan or prozac or prozyn or reneuron or sanzur or saurat or zactin”. 2. Medline (1966-2004) oraz Embase (1974-2004), za pomocą słów kluczowych: „\fluoxetine and \randomised controlled trial or \random allocation or \double-blind method”.</p> <p>Nie stosowano ograniczeń co do publikacji tylko w języku angielskim. Przeszukano również listy bibliograficzne odnalezionych badań oraz wcześniejszych przeglądów systematycznych w celu identyfikacji dodatkowych, istotnych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) w grupach równoległych, - w przypadku badań typu <i>cross-over</i> uwzględniano wyniki tylko z pierwszej fazy, przed zamianą schematów terapii, - badania porównujące fluoksetynę z trój- lub heterocyklicznymi antydepresantami lub z innymi selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub nowszymi preparatami, np. duloksetyną, ale także z produktami ziołowymi.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> fluoksetyna, inne SSRI oraz tzw. nowe leki, w tym duloksetyna, a także trójcykliczne i heterocykliczne leki przeciwdepresyjne, wyciągi w dziurawca.</p>	<p>W wyniku selekcji zidentyfikowanych badań klinicznych, w analizie uwzględniono łącznie 132 randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia, w których oceniano efekty kliniczne fluoksetyny, w tym 1 badanie dotyczyło porównania fluoksetyny z duloksetyną w grupie 103 pacjentów (Goldstein 2002). Punkty końcowe poddane ocenie w niniejszym opracowaniu obejmowały: odpowiedź na leczenie definiowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano redukcję nasilenia objawów depresji w skali Hamiltona (HDRS) o co najmniej 50%, odsetek pacjentów wycofanych z badania z jakichkolwiek przyczyn, odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu braku skuteczności leczenia oraz odsetek pacjentów wycofanych z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki analizy</p> <p><u>Brak odpowiedzi na leczenie (w skali HDRS):</u> fluoksetyna vs duloksetyna: Peto OR=1,41 (95% CI: 0,61; 3,24). Przeprowadzone porównanie wykazało brak istotnej statystycznie różnicy między fluoksetyną a duloksetyną w zakresie ryzyka niepowodzenia leczenia w postaci braku odpowiedzi na leczenie ocenianej na podstawie zmian w skali HDRS.</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: Peto OR=1,09 (95% CI: 0,46; 2,60). Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między fluoksetyną a duloksetyną w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu nieskuteczności leczenia:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: Peto OR=3,81 (95% CI: 0,56; 25,87). Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między fluoksetyną a duloksetyną w zakresie ryzyka wycofania z badania w powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: Peto OR=0,38 (95% CI: 0,08; 1,78). Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między fluoksetyną a duloksetyną w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Podsumowując, przeprowadzona analiza wskazała na brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a fluoksetyną, zarówno w odniesieniu do ryzyka braku odpowiedzi na leczenie w skali HDRS, jak i ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, w tym ryzyka wycofania z powodu niepowodzenia terapii, jak i z powodu działań</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski niepożądanych.
<p>Gartlehner i wsp. 2008 [79]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności klinicznej leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, dystymią oraz subkliniczną depresją.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE, PsychLit, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>, od 1980 do kwietnia 2007 roku. Wyszukiwanie ograniczono do haseł: "adult 19+ years, human, English language". Przeszukano również listy bibliograficzne odnalezionych badań, podobnie jak bazę <i>Center for Drug Evaluation and Research</i> w celu identyfikacji dodatkowych badań, w tym badań nieopublikowanych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w języku angielskim, - pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, escitalopram, fluwoksamina, mirtazapin, nefazodon, trazodon).</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 299 artykułów, w tym 105 badań typu <i>head-to-head</i>, z których 7 dotyczyło zastosowania duloksetyny w porównaniu z placebo lub wybranymi komparatorami (Detke 2004, Goldstein 2002, Perahia 2006, Mallinckrodt 2005, Brannan 2005, Detke 2002, Goldstein 2004).</p> <p>W ramach metaanalizy oceniano korzyść względną wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowaną jako $\geq 50\%$ poprawa w zakresie nasilenia objawów ocenianych w skalach punktowych.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej (lub porównania pośredniego za pomocą metaregresji*)</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: RB=1,12 (0,84; 1,50) paroksetyna vs duloksetyna: RB=1,02 (0,87; 1,19) sertralina vs duloksetyna: RB=1,27 (0,99; 1,64) duloksetyna vs wenlafaksyna: RB=1,28 (0,86; 1,91).</p> <p>Przeprowadzone porównania wykazały brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną, a fluoksetyną, paroksetyną, sertralina oraz wenlafaksyną w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność do fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny w odniesieniu do szansy uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie.</p>
<p>Gartlehner i wsp. 2009 [80]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 9 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności klinicznej leków oraz profilu bezpieczeństwa duloksetyny względem innych leków przeciwdepresyjnych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi w ostrej fazie leczenia.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, Embase, PsychLit, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>, od 1980 do lipca 2009 roku. Wyszukiwanie ograniczono do haseł: "adult 19+ years, human, English language". Przeszukano również listy bibliograficzne odnalezionych badań, podobnie jak bazę <i>Center for Drug Evaluation and Research</i> w celu identyfikacji dodatkowych badań, w tym badań nieopublikowanych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne (RCT) trwające co najmniej 6 tygodni, - badania obserwacyjne uwzględniające ≥ 100 chorych, 	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 41 artykułów, w tym 13 badań typu <i>head-to-head</i>, 11 badań kontrolowanych placebo, 2 metaanalizy, 3 badania obserwacyjne oraz 12 badań o innej metodologii (np. analiz zbiorczych).</p> <p>W ramach metaanalizy oceniano ryzyko wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, a także ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych lub/i z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia.</p> <p>Wyniki metaanalizy</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=1,20 (95% CI: 0,98; 1,47).</p> <p>Przeprowadzone porównanie wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w zakresie ryzyka wycofania z badania bez względu na przyczynę.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=1,58 (95% CI: 1,15; 2,17).</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>- pacjenci dorośli z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych, w ostrej fazie leczenia.</p> <p><u>oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, escitalopram, fluwoksamina, mirtazapin, nefazodon, trazodon).</p>	<p>Wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść leków z SSRI w odniesieniu do ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu nieskuteczności leczenia:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=0,88 (95% CI: 0,46; 1,67).</p> <p>Wykazano brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a lekami z grupy SSRI w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u> W porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanie duloksetyny wiązało się z większą częstością występowania nudności, wymiotów oraz suchości w jamie ustnej.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna wykazuje porównywalną skuteczność do leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, co mierzono za pomocą ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn oraz z powodu nieskuteczności leczenia; jednocześnie terapia duloksetyną wiąże się z większym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p>
<p>Gartlehner i wsp. 2008 [81]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 9 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, Embase, PsychLit, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> oraz <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>, od 1980 do kwietnia 2007 roku. Wyszukiwanie ograniczono do haseł: "adult 19+ years, human, English language". Przeszukano również listy bibliograficzne odnalezionych badań, podobnie jak bazę <i>Center for Drug Evaluation and Research</i> w celu identyfikacji dodatkowych badań, w tym badań nieopublikowanych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) trwające co najmniej 6 tygodni, - badania obserwacyjne uwzględniające ≥ 100 chorych, - pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, escitalopram, fluwoksamina, mirtazapin,</p>	<p>W wyniku wyszukiwania i selekcji zidentyfikowanych publikacji, odnaleziono łącznie 115 badań klinicznych, w tym: 94 badania typu <i>head-to-head</i> oraz 21 badań obserwacyjnych.</p> <p>W ramach metaanalizy oceniano ryzyko wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn, a także ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych lub/i z powodu braku skuteczności zastosowanego leczenia.</p> <p>Wyniki analizy/ metaanalizy <u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=1,18 (95% CI: 0,93; 1,49). Wykazano brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> duloksetyna vs SSRI: RR=0,98 (95% CI: 0,59; 1,65). Wykazano brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a lekami z grupy SSRI w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu nieskuteczności leczenia:</u> Nie oceniano/ nie przedstawiono wyników.</p> <p>Podsumowując, skuteczność kliniczna oraz tolerancja duloksetyny jest</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		nefazodon, trazodon).	porównywalna do leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, co oceniano za pomocą ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn oraz z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
Girardi i wsp. 2009 [82] Ocena w skali AMSTAR: 10 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności oraz tolerancji leczenia duloksetyną w porównaniu z placebo lub/i standardowych selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny, na podstawie badań RCT, w których zastosowano różne metody analityczne oceny efektów klinicznych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zgodnie z kryteriami DSM-IV lub ICD-9/10.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline, do sierpnia 2008 roku. Wyszukiwanie ograniczono do badań RCT. Dodatkowo przeprowadzono ręczne przeszukiwanie list bibliograficznych w odnalezionych publikacjach, a także uzyskano dostęp do danych opublikowanych lub nieopublikowanych od firmy farmaceutycznej prowadzącej badania kliniczne.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) bezpośrednio porównujące duloksetynę z placebo lub/i selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny w ostrym leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, placebo, leki z grupy SSRI.</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 42 badania RCT, z których 17 badań dotyczących 22 porównań spełniło kryteria włączenia do metaanalizy (Detke 2002a,b, 2004 [2 dawki duloksetyny], Goldstein 2002, 2004 (2 dawki), Brannan 2005, Burt 2005, Perahia 2006b [2 dawki], 2008 [2 dawki], Brecht 2007, Khan 2007, Lee 2007, Nierenberg 2007, Raskin 2007, 2008a,b, Wade 2007 oraz 2 nieopublikowane badania z 2004 roku uzyskane od firmy, porównujące 3 dawki duloksetyny).</p> <p>W opracowaniu porównywano zagregowane efekty kliniczne – wskaźnik odpowiedzi oraz wskaźnik remisji, oceniane za pomocą 2 różnych technik analitycznych: MMRM (ang. <i>mixed-model, repeated measures</i>; modele mieszane dla powtarzanych pomiarów) oraz LOCF (ang. <i>last-observations-carried forward</i>; wykorzystanie ostatniego dostępnego punktu danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje).</p> <p>Wyniki analizy/ metaanalizy</p> <p>W przeprowadzonej analizie na podstawie wyników porównujących duloksetynę z placebo, wykazano duży raportowany większy efekt w wyniku metody MMRM, zarówno w przypadku odpowiedzi na leczenie (MMRM: RR=1,48; 95% CI: 1,31; 1,66 vs LOCF: RR=1,41; CI: 1,28; 1,56; NNT=4,8 vs 6,5), jak i remisji choroby (MMRM: RR=1,61; CI: 1,41; 1,85 vs LOCF: RR=1,44; CI: 1,27; 1,63; NNT=5,9 vs 8,9).</p> <p>W oparciu o metodę LOCF, częstość wycofań z badania była podobna w grupach chorych stosujących duloksetynę oraz w grupach placebo (RR=1,04; CI: 0,94; 1,15).</p> <p>W przypadku porównań duloksetyny w SSRI, nie obserwowano takiej różnicy wielkości efektu jak w przypadku porównań względem placebo, dla odpowiedzi na leczenie (MMRM: RR=1,00; 95% CI: 0,91; 1,10 vs LOCF: RR=1,21; 95% CI: 1,05; 1,39; NNT=brak danych vs 28,6) oraz remisji choroby (MMRM: RR=1,21; 95% CI: 1,05; 1,39 vs LOCF: RR=1,24; 95% CI: 1,09; 1,40; NNT=10,7 vs 10,5).</p> <p>Podsumowując, skuteczność kliniczna duloksetyny stosowanej w zakresie dawek 80-120 mg/dobę w ostrym leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych jest dobrze udokumentowana, choć jak wskazują autorzy opracowania, pozostaje w niewystarczającym stopniu zbadana względem standardowych leków przeciwdepresyjnych. Zastosowanie metody MMRM wskazuje na większą różnicę efektów leczenia względem placebo niż analogiczne parametry analizowane metodą LOCF.</p>
Gueorguieva i wsp. 2017 [83] Ocena w skali AMSTAR: 4	<p><u>Cel przeglądu:</u> określenie trajektorii nawrotów choroby u pacjentów z odpowiedzią na terapię lekami</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, od daty utworzenia do 10 stycznia 2017 roku, za pomocą słów kluczowych: „(depression OR major depressive disorder) AND discontinuation AND trial”. Nie stosowano ograniczeń odnośnie</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano łącznie 346 artykułów, z których 4 stanowiły wielośrodkowe, randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem, opublikowane przed 2012 rokiem, porównujące duloksetynę lub fluoksetynę z placebo w leczeniu dużej depresji.</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
punkty	<p>przeciwdepresyjnymi, którzy pozostali w leczeniu albo zostali przeniesieni do grupy kontrolnej (placebo) w celu oszacowania strategii mającej zmniejszyć ryzyko nawrotów.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p>języka publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne (RCT) z podwójnym zamaskowaniem - dostępność wyników dotyczących wskaźnika odpowiedzi na leczenie oraz odsetka chorych, którzy kontynuowali lub przegrali leczenie. <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna.</p>	<p>W ww. badaniach uwzględniono łącznie u 1462 pacjentów. W niniejszym opracowaniu analizowano indywidualne dane pacjentów, na podstawie których modelowano schemat nawrotów choroby do 26 tygodni w czasie podwójnie zamaskowanej fazy leczenia. Trajektorie nasilenia objawów depresji mierzonych za pomocą skali HDRS analizowano w całej próbie, a także oddzielnie w grupach chorych, którzy kontynuowali lub przegrali terapię.</p> <p>Wyniki analizy</p> <p>Analiza modeli oraz czynników predykcyjnych dla przerwania leczenia w podwójnie zamaskowanej fazie badań wykazała, że stosowanie aktywnego leczenia istotnie statystycznie zmniejsza prawdopodobieństwo znalezienia się w trajektorii nawrotów względem placebo (OR=0,47; 95% CI: 0,37;0,61), podczas gdy płęć żeńska (OR=1,9; 95% CI: 1,23; 2,06), krótszy o 1 tydzień czas trwania klinicznej odpowiedzi na leczenie (OR=1,10; 95% CI: 1,06; 1,15) oraz wyższa wyjściowa punktacja w skali CGI (1,28; 95% CI: 1,01; 1,62) istotnie zwiększają to prawdopodobieństwo.</p> <p>Z kolei, przeprowadzone porównanie aktywnych interwencji stosowanych w otwartej fazie badań wykazało brak istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a fluoksetyną w zakresie prawdopodobieństwa znalezienia się w trajektorii nawrotów choroby (OR=0,88; 95% CI: 0,64; 1,21), podobnie jak w odniesieniu do oszacowanego ryzyka nawrotu, definiowanego jako osiągnięcie ≥ 14 punktów w skali HDRS (OR=0,83; 95% CI: 0,59; 1,18).</p> <p>Ogólnie, ochronny efekt kontynuacji stosowania leków przeciwdepresyjnych względem placebo w zakresie ryzyka bycia zakwalifikowanym do grupy nieodpowiadających na leczenie wyniósł tylko 13%. Obserwacja podobnych trajektorii nawrotów w czasie kontynuacji aktywnego leczenia, jak i przyjmowania placebo sugeruje brak specyficznych cech nawrotów choroby związanych z przerywaniem przyjmowania leków przeciwdepresyjnych.</p>
Hansen i wsp. 2008 [84] Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> porównanie wpływu leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji na prewencję nawrotów epizodów depresji oraz ryzyko nawrotu w czasie kontynuacji leczenia.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, Embase, Cochrane Library, PsychLit, oraz <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>, od 1980 roku do kwietnia 2007 roku.</p> <p>Ręcznie przeszukano także listy bibliograficzne w odnalezionych publikacjach oraz bazę danych prowadzoną przez <i>Center for Drug Evaluation and Research</i> (CDER) w celu identyfikacji badań nieopublikowanych i przedłożonych do FDA.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania typu <i>head-to-head</i> porównujące różne leki przeciwdepresyjne, także z kontrolą placebo, w których oceniano częstość 	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 27 badań RCT opisanych w 29 publikacjach, w których oceniano częstość nawrotów choroby oraz wpływ leczenia na ich prewencję. Jedno zidentyfikowane badanie dotyczyło zastosowania duloksetyny (Perahia 2006).</p> <p>W ramach niniejszego przeglądu z metaanalizą oceniano ryzyko utraty odpowiedzi na leczenie lub utraty remisji (nawrót choroby w czasie kontynuacji badania oraz nawrót w fazie podtrzymującej), co w większości badań oceniano na podstawie zmian w skali HAMD lub MADRS.</p> <p>Analiza na podstawie badań bezpośrednich</p> <p>W ramach 4 odnalezionych badań RCT porównywano: duloksetynę z paroksetyną, fluoksetynę z sertralina, fluoksetynę z sertralina oraz trazodon z wenlafaksyną. Porównania wykazały, że analizowane leki przeciwdepresyjne nie różniły się istotnie statystycznie między sobą w zakresie utrzymania remisji oraz wskaźnika odpowiedzi na</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>nawrotów choroby, - pacjenci dorośli leczeni ambulatoryjnie lub hospitalizowani, u których uzyskano odpowiedź na leczenie lub remisję w czasie terapii.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, escitalopram, fluwoksamina, mirtazapina, nefazodon, trazodon).</p>	<p>leczenie</p> <p>Metaanaliza</p> <p>W przeprowadzonej metaanalizie nie uwzględniono duloksetyny ze względu na brak odpowiednich badań klinicznych.</p> <p>Podsumowując, na podstawie 1 uwzględnionego badania RCT można wnioskować o porównywalnej skuteczności duloksetyny z paroksetyną w zakresie ryzyka utraty odpowiedzi na leczenie lub braku utrzymania remisji choroby.</p>
<p>Khoo i wsp. 2015 [85]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych oraz analiza kosztowa ich stosowania w systemie opieki zdrowotnej w Singapurze.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> chorzy dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, rozpoznanymi zgodnie z kryteriami DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV lub DSM-IV-TR.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Embase, Cochrane Library oraz PsycINFO, do czerwca 2015 roku, za pomocą odpowiednich słów kluczowych odpowiadających określonemu lekom według słownika terminów medycznych MESH i terminu „major depressive disorder”. Dodatkowo, ręcznie przeszukano listy bibliograficzne zidentyfikowanych publikacji w celu odnalezienia dodatkowych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne trwające co najmniej 6 tygodni i oceniające leki przeciwdepresyjne w monoterapii w ostrym leczeniu epizodów dużej depresji, - artykuły opublikowane tylko w języku angielskim, - chorzy w wieku ≥ 18 lat.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (agomelatyna, escitalopram, fluwoksamina, mirtazapina, trazodon).</p>	<p>W wyniku selekcji zidentyfikowanych publikacji, w niniejszej metaanalizie uwzględniono 76 badań klinicznych opublikowanych od 1989 do 2014 roku i obejmujących łącznie 16 389 pacjentów.</p> <p>Do ocenianych punktów końcowych należały: wskaźnik odpowiedzi na leczenie i wskaźnik remisji choroby (określane na podstawie wyników w skali HDRS lub MADRS), a także zmiany nasilenia objawów oceniane w skali HDRS oraz tolerancja leczenia definiowana przez wskaźnik wycofań z badania z powodu działań niepożądanych. Wyniki ekstrahowano dla okresu leczenia wynoszącego 8 tygodni (ewentualnie: 6-12 tygodni). Terapią referencyjną było stosowanie fluoksetyny.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=1,14 (95% CI: 0,92; 1,41) duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,01 (95% CI: 0,84; 1,22) duloksetyna vs sertralina: OR=0,97 (95% CI: 0,75; 1,26) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,27 (95% CI: 1,02; 1,58).</p> <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną, a fluoksetyną, paroksetyną i sertralina w zakresie wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Raportowano istotną statystycznie różnicę na korzyść wenlafaksyny względem duloksetyny.</p> <p><u>Remisia:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=1,15 (95% CI: 0,93; 1,43) duloksetyna vs paroksetyna: OR=0,89 (95% CI: 0,75; 1,05) duloksetyna vs sertralina: OR=0,87 (95% CI: 0,68; 1,11) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,09 (95% CI: 0,88; 1,33).</p> <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną, a fluoksetyną, paroksetyną, sertralina i wenlafaksyną w zakresie wskaźnika remisji choroby.</p> <p><u>Zmiana nasilenia objawów w skali HDRS:</u></p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>fluoksetyna vs duloksetyna: MD=1,46 (95% CI: 0,47; 2,45) duloksetyna vs paroksetyna: MD= -0,26 (95% CI: -1,06; 0,55) duloksetyna vs sertralina: MD= -0,62 (95% CI: -1,84; 0,59) duloksetyna vs wenlafaksyna: MD= -0,32 (95% CI: -1,39; 0,75).</p> <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym stopniem redukcji nasilenia objawów ocenianych w skali HDRS w porównaniu do fluoksetyny. W porównaniu do paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic, mimo trendu na korzyść duloksetyny.</p> <p><u>Tolerancja leczenia – wskaźnik wycofań z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych:</u></p> <p>fluoksetyna vs duloksetyna: OR=2,23 (95% CI: 1,52; 3,28) duloksetyna vs paroksetyna: OR=0,62 (95% CI: 0,43; 0,87) duloksetyna vs sertralina: OR=0,34 (95% CI: 0,21; 0,55) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=0,63 (95% CI: 0,44; 0,90).</p> <p>Wyniki porównania metodą metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych w porównaniu do fluoksetyny, a także paroksetyny, sertraliny oraz wenlafaksyny.</p> <p>Podsumowując, wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że duloksetyna jest istotnie skuteczniejsza od fluoksetyny w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji w skali HDRS, ale mniej skuteczna niż wenlafaksyna w odniesieniu do szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie. W przypadku wskaźnika remisji choroby, analizowane leki wykazywały porównywalną skuteczność. Leczenie duloksetyną wiązało się jednak z istotnie większym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.</p>
<p>Krebs i wsp. 2008 [86]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 10 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji na zmiany nasilenia dolegliwości bólowych w przebiegu depresji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, Embase, Cochrane Library, oraz <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>, od 1980 roku do kwietnia 2007 roku, z wykorzystaniem słów kluczowych: depression, drug interactions, adverse events, połączonych z nazwami 12 analizowanych leków przeciwdepresyjnych. Wyszukiwanie ograniczono do haseł: „human” oraz „English language”. Ręcznie przeszukiwano listy bibliograficzne odnalezionych artykułów oraz bazę danych prowadzoną przez <i>Center for Drug Evaluation and Research</i> (CDER) w celu identyfikacji badań nieopublikowanych i przedłożonych do FDA.</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji zidentyfikowano 8 badań RCT, w których oceniano wpływ zastosowanego leczenia przeciwdepresyjnego na zmianę nasilenia dolegliwości bólowych, w tym: 4 badania dotyczyły porównania duloksetyny z paroksetyną i placebo (Detke 2004, Goldstein 2004, Perahia 2006, badanie nieopublikowane [na podstawie danych z firmy]), 3 badania dotyczyły porównania duloksetyny z placebo (Brannan 2005, Detke 2002, Detke 2002, Dickens 2000), a 1 badanie – porównania paroksetyny z placebo.</p> <p>Wyniki metaanalizy</p> <p><u>Zmiana nasilenia bólu w skali VAS:</u></p> <p>duloksetyna vs paroksetyna: WMD= -0,8 (95% CI: -3,8; 2,3). duloksetyna vs placebo: WMD= 5,2 (95% CI: 2,7; 7,7).</p> <p>Metaanaliza wyników z 4 badań RCT wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a paroksetyną w zakresie redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali VAS. Z</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>Otrzymano także przeglądy typu <i>dossier</i> od firm farmaceutycznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCT) i podwójnym zamaskowaniem, bezpośrednio porównujące leki przeciwdepresyjne między sobą lub względem placebo, trwające co najmniej 6 tygodni, - chorzy dorośli z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, escitalopram, fluwoksamina, mirtazapina, nefazodon, trazodon).</p>	<p>kolei, agregacja danych z 6 badań RCT wskazała na istotną statystycznie przewagę duloksetyny względem placebo w zakresie zmian nasilenia dolegliwości bólowych.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna wykazuje porównywalny do paroksetyny efekt przeciwbólowy u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi. Odnosnie redukcji nasilenia bólu raportowano istotną przewagę duloksetyny względem placebo.</p>
<p>Lee i wsp. 2018 [87]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 6 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u></p> <p>ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na funkcjonowanie w miejscu pracy, produktywność i/lub wskaźnik absencji w pracy u chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u></p> <p>pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u></p> <p>Ovid MEDLINE, PubMed, ClinicalTrials.gov oraz Google Scholar, od daty utworzenia do 28 czerwca 2017 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: „Major Depressive Disorder, antidepressive agent, antidepressants, work, employment, return to work, functional impairment, occupational function, Endicott Workplace Productivity Scale, Sheehan Disability Scale, work absence, absenteeism”. Przeprowadzono również ręczne przeszukiwanie list bibliograficznych odnalezionych publikacji w celu identyfikacji dodatkowych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne z kontrolą placebo lub aktywnym komparatorem (RCT), - chorzy w wieku ≥ 18 lat, - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych zgodnie z kryteriami DSM, - ocena wpływu leku przeciwdepresyjnego (sklasyfikowanego według <i>Neuroscience-Based Nomenclature</i>) na aspekty związane z pracą, - artykuły pełnotekstowe opublikowane w języku angielskim. 	<p>W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji, do niniejszego przeglądu włączono 17 badań klinicznych oceniających skuteczność leków przeciwdepresyjnych w zakresie funkcjonowania chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi w miejscu pracy; 13 badań przeprowadzonych było z grupą kontrolną otrzymującą placebo, a w 4 badaniach zastosowano aktywny komparator.</p> <p>Zidentyfikowano 5 badań klinicznych, w których stosowano duloksetynę w ostrym leczeniu zaburzeń depresyjnych i oceniano jego wpływ na funkcjonowanie chorych w miejscu pracy (Gaynor et al., 2011a, 2011b; Detke et al., 2004; Boulenger et al., 2014; Mahableshwarkar et al., 2015a).</p> <p>Wyniki analizy/ metaanalizy</p> <p>Wyniki badania Gaynor 2011b oraz Gaynor 2011a wykazały, że duloksetyna istotnie statystycznie poprawia funkcjonowanie chorych w miejscu pracy w porównaniu do placebo, co oceniano za pomocą skali <i>Sheehan Disability Scale-work item</i> (n=744; MD_{metoda najmniejszych kwadratów} = -0,7; 95% CI: -1,1; -0,3; p<0,0005). W badaniu Boulenger 2014 również raportowano istotną statystycznie różnicę przewagę duloksetyny względem placebo w skali <i>SDS-work item</i> (p<0,0001), podobnie jak w badaniu Detke 2004 (nie podano wartości różnicy zmian). W badaniu Mahableshwarkar 2015a zastosowano narzędzie <i>Work Limitations Questionnaire</i> w grupie aktualnie pracujących pacjentów (n=146) i wykazano, że duloksetyna wpływa na zmniejszenie stopnia utraty produktywności, niemniej różnica zmian w porównaniu do placebo nie była statystycznie istotna (MD MD_{metoda najmniejszych kwadratów} = -0,7; p=0,398).</p> <p>Podsumowując, wyniki analizy wskazały, że zastosowane leczenie</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>Oceniane interwencje: duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (agomelatyna, bupropion, deswenlafaksyna, lewomilnacipran, wortioksetyna).</p>	<p>przeciwdepresyjne wpływa na poprawę standardowych parametrów określających funkcjonowanie chorych w miejscu pracy (m.in. w skali Sheehan Disability Scale-work item).</p>
<p>Magni i wsp. 2013 [88]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa fluoksetyny względem innych leków przeciwdepresyjnych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem jednobiegunowych, dużych zaburzeń depresyjnych, zgodnie z kryteriami DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV (APA 2000), ICD-10 (WHO 1992), kryteriami Feighnera lub <i>Research Diagnostic Criteria</i>.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Review Group Controlled Trials Register (CCDANCTR)</i>, do 11 maja 2012 roku, a także: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</i>, MEDLINE, EMBASE oraz PsycINFO. Wyszukiwania nie ograniczono do języka publikacji.</p> <p>Przeszukano także listy bibliograficzne w odnalezionych badaniach klinicznych oraz wcześniejszych przeglądach.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne porównujące fluoksetynę z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, w także metodami niekonwencjonalnymi, - w przypadku badań skrzyżowanych (<i>cross-over trial</i>) wykorzystano tylko wyniki raportowane w pierwszej fazie leczenia, - rozpoznanie jednobiegunowych, dużych zaburzeń depresyjnych, niezależnie od zastosowanych kryteriów (włączono badania, w których do 20% chorych miało epizody depresyjne w przebiegu afektywnej choroby dwubiegunowej). <p>Oceniane interwencje: fluoksetyna, duloksetyna i inne leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, SNRI, trój- lub heterocykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminooksydazy, leczenie niekonwencjonalne (wyciągi z dziurawca).</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji, zidentyfikowano łącznie 171 badań klinicznych, które zostały włączone do niniejszego przeglądu i które obejmowały łącznie 24 868 pacjentów.</p> <p>Pierwszorzędownymi punktami końcowymi poddanymi ocenie w ramach niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą była odpowiedź na leczenie, definiowana jako redukcja o $\geq 50\%$ nasilenia objawów w skali HDRS, a także akceptowalność leczenia określana na podstawie odsetka pacjentów wycofanych z badania z jakichkolwiek przyczyn, w tym z powodu braku skuteczności leczenia, jak i działań niepożądanych. Zidentyfikowano 2 badania kliniczne, w których porównywano fluoksetynę z duloksetyną (Goldstein 2002, Martinez 2012).</p> <p>Wyniki analizy/metaanalizy</p> <p><u>Brak odpowiedzi na leczenie (w skali HDRS):</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=1,41 (95% CI: 0,61; 3,25). W odniesieniu do ryzyka braku odpowiedzi na zastosowane leczenie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a fluoksetyną.</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=0,90 (95% CI: 0,53; 1,52). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a fluoksetyną w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu nieskuteczności leczenia:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=3,33 (95% CI: 0,93; 12,11). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a fluoksetyną w zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu braku skuteczności leczenia.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=0,28 (95% CI: 0,07; 1,23). W zakresie ryzyka wycofania z badania z powodu działań niepożądanych nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a fluoksetyną.</p> <p>Podsumowując, duloksetyna i fluoksetyna wykazują zbliżoną skuteczność kliniczną mierzoną wskaźnikami odpowiedzi na leczenie oraz podobną akceptowalność określającą zarówno skuteczność, jak i tolerancję zastosowanej terapii.</p>
Monden i wsp.	<u>Cel przeglądu:</u>	<u>Przeszukane bazy danych:</u>	Ze 134 zidentyfikowanych badań cechujących się mniejszym ryzykiem błędu

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
<p>2018 [90]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 2 punkty</p>	<p>ocena badań klinicznych wyekstrahowanych z przeglądów FDA i przeprowadzonych przed dopuszczeniem do obrotu analizowanych leków przeciwdepresyjnych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> nie zdefiniowano.</p>	<p>przeszukano przeglądy opracowane przez agencję FDA, na podstawie których zdecydowano o dopuszczeniu do obrotu określonych leków przeciwdepresyjnych w okresie od 1987 do 2016 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania kliniczne 2 lub 3 fazy dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania określonych leków zarejestrowanych w leczeniu depresji i dopuszczonych do obrotu przez FDA. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p> <p>duloksetyna, fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, wenlafaksyna i inne (paroksetyna CR, wenlafaksyna XR, citalopram, escitalopram, mirtazapina, bupropion, nefazodon, lewomilnacipran, deswenafaksyna, wilazodon, wortioksetyna).</p>	<p>systematycznego związanego z wybiórczym raportowaniem, przeprowadzonych z randomizacją, podwójnym zamaskowaniem i kontrolą placebo, trwających 6-8 tygodni, wyodrębniono łącznie 16 różnych leków przeciwdepresyjnych, które zostały zarejestrowane przez agencję FDA w leczeniu depresji. W przypadku każdego z nich oszacowano tzw. metaanalityczny czynnik Bayesa (meta BF) określający ilościowo siłę dowodów odnoszących się do oceny skuteczności klinicznej.</p> <p>Wyniki metaanalizy</p> <p>W celu ułatwienia interpretacji wyników metaanalizy, jako lek referencyjny o najmniejszej sile dowodów naukowych określono wilazodon (meta BF=3), a następnie – bupropion (meta BF=4).</p> <p>Spośród 16 leków przeciwdepresyjnych, najwyższy parametr BF uzyskał lewomilnacipran (meta BF=5,617,412,966,662), następnie deswenlafaksyna (meta BF=894,864,032,314) oraz duloksetyna (meta BF=20,481,202,796) i wenlafaksyna (meta BF=13,247,978,915). Następnie, kolejno: paroksetyna, escitalopram, wortioksetyna, mirtazapina, wenlafaksyna XR, sertralina, fluoksetyna, citalopram, paroksetyna CR, nefazodon.</p> <p>Przeprowadzona metaanaliza wskazała, że ocena skuteczności klinicznej duloksetyny w leczeniu depresji względem 13 innych, analizowanych leków przeciwdepresyjnych oparta jest na silnych dowodach naukowych.</p>
<p>Nelson i wsp. 2008 [92]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej leków przeciwdepresyjnych drugiej generacji w leczeniu depresji u chorych w starszym wieku.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci w starszym wieku tj. ≥60 lat z dużą, jednobiegunową, niepsychotyczną depresją.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Cochrane Controlled Trials Register, do 2006 roku, MEDLINE, od 1966 do sierpnia 2006 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: „<i>antidepressants, fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram, venlafaxine, duloxetine, mirtazapine, bupropion, nefazodone, trazodone</i>”. Przeszukano także abstrakty publikowane przez naukowe towarzystwa psychiatryczne i geriatryczne od 2000 roku oraz opublikowane wcześniej przeglądy systematyczne.</p> <p><u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - opublikowane lub nieopublikowane, randomizowane badania kliniczne (RCT) z kontrolą placebo, z podwójnym zamaskowaniem, w grupach równoległych, w których oceniano leki przeciwdepresyjne 2-giej generacji zarejestrowane w USA, - chorzy w wieku ≥60 lat z rozpoznaniem 	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 10 badań RCT, w tym 4 – nieopublikowane, w których zastosowano 13 różnych porównań (fluoksetyna - 3, escitalopram - 2, sertralina - 1, paroksetyna - 3, citalopram - 1, wenlafaksyna - 1, duloksetyna - 1, oraz bupropion – 1) i które spełniały kryteria włączenia do przeglądu i metaanalizy.</p> <p>Ocenianymi punktami końcowymi były: wskaźnik odpowiedzi na leczenie (definiowany we wszystkich badaniach jako ≥50% redukcja nasilenia objawów w skali HDRS lub MADRS) oraz wskaźnik remisji (różnie określany w poszczególnych badaniach). Analizy dokonano z zastosowaniem metody LOCF.</p> <p>W niniejszej metaanalizie uwzględniono 1 badanie dotyczące zastosowania duloksetyny (Raskin 2005, w postaci posteru konferencyjnego). Nie wykonywano porównań pośrednich.</p> <p>Wyniki analizy/ badania</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> duloksetyna vs placebo: Peto OR=2,39 (95% CI: 1,43; 3,99).</p> <p>Wyniki zidentyfikowanego badania klinicznego wykazały, że duloksetyna jest istotnie statystycznie lepsza od placebo w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi na leczenie.</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>niepsychotycznej, jednobiegunowej, dużej depresji, niezwiązanej ze specyficznymi schorzeniami typu udar lub demencja</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna inne (bupropion, citalopram, escitalopram, mirtazapina, nefazodon, trazodon).</p>	<p><u>Remisja</u> duloksetyna vs placebo: Peto OR=2,03 (95% CI: 1,16; 3,58). Wykazano istotną statystycznie przewagę duloksetyny względem placebo w zakresie szansy osiągnięcia remisji choroby u chorych w starszym wieku.</p> <p>Podsumowując, ogólne wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że leki przeciwdepresyjne drugiej generacji są istotnie skuteczniejsze od placebo w leczeniu depresji u osób starszych. Stosowanie duloksetyny wiązało się z istotnie większą szansą wystąpienia odpowiedzi na leczenie i uzyskania remisji choroby względem placebo.</p>
<p>Purgato i wsp. 2014 [93]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa paroksetyny względem innych leków przeciwdepresyjnych.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem jednobiegunowych, dużych zaburzeń depresyjnych, zgodnie z kryteriami DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV (APA 2000), ICD-10 (WHO 1992), kryteriami Feighnera lub <i>Research Diagnostic Criteria</i>.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> <i>Cochrane Depression, Anxiety and Neurosis Review Group's Specialized Register (CCDANCTR)</i>, do 30 września 2012 roku, a także: <i>Cochrane Library</i>, EMBASE, MEDLINE oraz PsycINFO. Wyszukiwania nie ograniczono do języka publikacji. Przeszukano także listy bibliograficzne w odnalezionych badaniach oraz wcześniejszych przeglądach.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne porównujące paroksetynę z innymi lekami przeciwdepresyjnymi, w także metodami niekonwencjonalnymi, - w przypadku badań skrzyżowanych (<i>cross-over trial</i>) wykorzystano tylko wyniki raportowane w pierwszej fazie leczenia, - rozpoznanie jednobiegunowych, dużych zaburzeń depresyjnych, niezależnie od zastosowanych kryteriów. <p><u>Oceniane interwencje:</u> paroksetyna, duloksetyna i inne leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, SNRI, trój- lub heterocyklicznych leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoamino oksydazy, leczenie niekonwencjonalne (wyciągi z dziurawca).</p>	<p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji odnalezionych publikacji, zidentyfikowano łącznie 115 badań klinicznych, które zostały włączone do niniejszego przeglądu i które obejmowały łącznie 26 134 pacjentów.</p> <p>Pierwszorzędowymi punktami końcowymi poddanymi ocenie w ramach niniejszego przeglądu systematycznego z metaanalizą była odpowiedź na leczenie, a także akceptowalność leczenia określana na podstawie odsetka pacjentów wycofanych z badania z jakichkolwiek przyczyn. Porównywano także wskaźnik remisji choroby i ryzyko działań niepożądanych.</p> <p>Zidentyfikowano 6 badań klinicznych, w których porównywano paroksetynę z duloksetyną (Detke 2004, Goldstein 2004, Lee 2007, Perahia 2006, Higuchi 2009, a także badanie nieopublikowane o akronimie HMAT-A [ID#4091] opisane na podstawie danych od firmy).</p> <p>Wyniki metaanalizy</p> <p><u>Brak odpowiedzi na leczenie (6-12 tygodni leczenia):</u> paroksetyna vs duloksetyna: OR=0,89 (95% CI: 0,70; 1,14). W zakresie ryzyka braku odpowiedzi na zastosowane leczenie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a paroksetyną.</p> <p><u>Brak remisji:</u> paroksetyna vs duloksetyna: OR=0,98 (95% CI: 0,80; 1,19). W odniesieniu do ryzyka braku remisji choroby w momencie zakończenia badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a paroksetyną.</p> <p><u>Wycofanie z badania z jakichkolwiek przyczyn:</u> paroksetyna vs duloksetyna: OR=0,99 (95% CI: 0,77; 1,23). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a paroksetyną w zakresie ryzyka wycofania z badania z jakichkolwiek przyczyn.</p> <p><u>Wystąpienie jakichkolwiek działań niepożądanych:</u> paroksetyna vs duloksetyna: OR=0,81 (95% CI: 0,64; 1,01). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a paroksetyną w</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			zakresie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, mimo obserwowanej przewagi paroksetyny. Podsumowując, duloksetyna wykazuje skuteczność kliniczną (mierzoną wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie lub/i wskaźnikiem remisji choroby) oraz tolerancję leczenia w stopniu porównywalnym do paroksetyny.
Ramsberg i wsp. 2012 [94] Ocena w skali AMSTAR: 7 punktów	<u>Cel przeglądu:</u> ocena efektów klinicznych i analiza kosztowo-kliniczna w perspektywie 1 roku farmakologicznego leczenia pierwszej linii u chorych z umiarkowaną lub ciężką depresją. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z jednobiegowymi zaburzeniami depresyjnymi o umiarkowanym lub dużym nasileniu.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, PsychLit oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , do 25 stycznia 2010 roku. Dodatkowo, ręcznie przeszukano listy bibliograficzne w odnalezionych publikacjach oraz strony internetowe: <i>clinicalstudyresults.org</i> oraz <i>www.centerwatch.com/patient/trials</i> . <u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT), w których porównywano efekty stosowania 10 leków przeciwdepresyjnych i oceniano wskaźnik remisji choroby, trwające co najmniej 6 tygodni, - wiek chorych ≥ 18 lat, - umiarkowane lub duże nasilenia zaburzeń depresyjnych. <u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (citalopram, escitalopram, mirtazapina, fluwoksamina, reboksetyna).	W wyniku przeszukiwania baz danych identyfikowano 87 badań RCT spełniających kryteria włączenia do niniejszej metaanalizy, które łącznie obejmowały blisko 20 000 pacjentów. Remisję choroby definiowano na podstawie zmian nasilenia objawów w skali HAMD (≤ 7 punktów) lub skali MADRS (≤ 12 punktów). Poza 10 ocenianymi lekami przeciwdepresyjnymi, w metaanalizie sieciowej wykorzystano dodatkowo badania, w których uwzględniono 7 innych antydepresantów. Wyniki metaanalizy na podstawie porównań bezpośrednich <u>Remisja:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: OR=0,793 (95% CrI: 0,660; 0,949) paroksetyna vs duloksetyna: OR=0,933 (95% CrI: 0,793; 1,090) wenlafaksyna vs duloksetyna: OR=1,025 (95% CrI: 0,866; 1,209). Wynik metaanalizy opartej na badaniach typu <i>head-to-head</i> wykazał istotną statystycznie przewagę duloksetyny względem fluoksetyny w zakresie prawdopodobieństwa remisji choroby. Porównanie duloksetyny względem paroksetyny oraz wenlafaksyny wskazało na brak istotnych statystycznie różnic między lekami. Wyniki metaanalizy sieciowej (Bayesian) <u>Remisja:</u> duloksetyna vs paroksetyna: OR=1,07 (95% CrI: 0,92; 1,26) sertralina vs duloksetyna: OR=0,898 (95% CrI: 0,726; 1,099). Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a paroksetyną oraz sertralina w zakresie szansy uzyskania remisji choroby. Podsumowując, zarówno porównanie bezpośrednie, jak i pośrednie wykazały brak istotnych statystycznie różnic między duloksetyną a paroksetyną, a także względem wenlafaksyny oraz sertraliny w odniesieniu do uzyskania remisji w czasie leczenia. Duloksetyna był istotnie skuteczniejsza od fluoksetyny w tym zakresie.
Rosenblati wsp. 2015 [95] Ocena w skali AMSTAR: 11	<u>Cel przeglądu:</u> ocena wpływu leków przeciwdepresyjnych na funkcje poznawcze u chorych z dużymi	<u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, PsycInfo, Cochrane oraz Embase, od daty utworzenia do 15 kwietnia 2015 roku. Wyszukiwanie w bazie PubMed ograniczono do badań przeprowadzonych u ludzi, badań klinicznych	W wyniku selekcji zidentyfikowanych publikacji, w analizie jakościowej niniejszego opracowania uwzględniono 25 badań RCT, z których 17 badań włączono do analizy ilościowej, w tym 9 badań dotyczyło bezpośredniego porównania z placebo, a w 8 badaniach zastosowano aktywny komparator. Zidentyfikowano badania kliniczne, w których porównywano duloksetynę z placebo w

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
punktów	<p>zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p>i obserwacyjnych, metaanaliz i przeglądów opublikowanych w języku angielskim, z zastosowaniem słów kluczowych: „(major depressive disorder OR unipolar depression) AND (cognitive function OR cognitive impairment OR cognitive dysfunction OR executive function OR executive dysfunction OR memory OR attention)” i innych. W celu identyfikacji dodatkowych badań, ręcznie przeszukano listy bibliograficzne odnalezionych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - chorzy w wieku ≥ 18 lat, - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych zgodnie z kryteriami DSM lub <i>International Classification of Disease</i>, - randomizowane badania kliniczne (RCT) oceniające zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI lub inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych oraz leków multimodalnych, w których badano procesy poznawcze za pomocą standaryzowanych i walidowanych metod, - badania opublikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (citalopram, fenelzyna, nortryptylina, dezipramina, bupropion, wortioksetyna).</p>	<p>zakresie wpływu na funkcje poznawcze u łącznie 714 pacjentów (Katona 2012, Mahableshwarkar 2015, Raskin 2007, Robinson 2014).</p> <p>Wyniki metaanalizy <u>Poprawa funkcji poznawczych oceniana w teście DSST (ocena szybkości psychomotorycznej):</u> duloksetyna vs placebo: SMD= 0,10 (95% CI: -0,01; 0,22; p=0,08). Metaanaliza wyników z 4 badań klinicznych wykazała przewagę duloksetyny względem placebo w zakresie zmian szybkości psychomotorycznej ocenianej w teście DSST, jednak różnica między grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.</p> <p><u>Poprawa funkcji poznawczych oceniana w teście Stroopa (ocena sprawności pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych):</u> duloksetyna vs placebo: SMD= 0,09 (95% CI: -0,13; 0,30; p=0,43). W 1 badaniu klinicznym wykazano brak istotnej statystycznie różnicy między grupami w odniesieniu do wpływu leczenia na sprawność pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych.</p> <p><u>Poprawa funkcji poznawczych oceniana w teście Łączenia Punktów [Trails Making Test-<i>B</i>] (ocena funkcji wykonawczych):</u> duloksetyna vs placebo: SMD= 0,02 (95% CI: -0,28; 0,32; p=0,89). Metaanaliza wyników z 2 badań klinicznych wykazała brak istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a placebo w odniesieniu do wpływu leczenia na funkcje wykonawcze.</p> <p><u>Poprawa funkcji poznawczych oceniana w teście Uczenia Słuchowego Reya [Auditory Verbal Learning Test] (ocena pamięci i uczenia):</u> duloksetyna vs placebo: SMD= 0,25 (95% CI: 0,11; 0,39; p=0,0005). Wyniki metaanalizy wyników 3 badań klinicznych wskazały na istotną statystycznie przewagę duloksetyny względem placebo w zakresie poprawy pamięci i uczenia się ocenianych w teście Reya.</p> <p>Podsumowując, wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazały ogólnie, że leki przeciwdepresyjne, w tym duloksetyna, mają niewielki, korzystny wpływ na funkcje poznawcze u chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>
Sarkar i wsp. 2014 [96] Ocena w skali AMSTAR: 10 punktów	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych na podstawie literatury naukowej dostępnej w</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, Psychinfo oraz Google Scholar. Dodatkowo przeszukano strony internetowe: Medknow, <i>Indian J Psychiatry</i>, <i>Indian Journal of Psychological Medicine</i>, <i>Indian Journal of Medical Research</i>, <i>Indian Journal of Medical Sciences</i>, <i>Journal of Postgraduate Medicine</i>, <i>Indian Journal of</i></p>	<p>W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania oraz selekcji odnalezionych publikacji, w niniejszym przeglądzie uwzględniono łącznie 41 badań klinicznych z grupą kontrolną, przy czym do metaanalizy nie włączono 6 badań ze względu na brak możliwości oszacowania wielkości efektu leczenia, którym w tym przypadku była średnia standaryzowana różnica zmian nasilenia choroby w skali HDRS. W ramach niniejszego przeglądu nie wykonywano porównań pośrednich. Jedynym zidentyfikowanym badaniem dotyczącym zastosowania duloksetyny było</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
	<p>Indiach.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z depresją.</p>	<p><i>Pharmacology.</i> Zastosowano słowa kluczowe: „depression, India, antidepressant, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), electroconvulsive therapy (ECT)“.</p> <p>Wyszukiwanie przeprowadzono w styczniu 2013 roku. Dodatkowych badań wyszukiwano w listach bibliograficznych zidentyfikowanych publikacji.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, - badania z grupą kontrolną dotyczące zastosowania leków przeciwdepresyjnych lub wybranych interwencji nefarmakologicznych, - liczba uczestników w badaniu ≥ 5. <p>Nie uwzględniono badań międzynarodowych z uczestnikami rekrutowanymi w Indiach, ale nie przedstawiających odrębnych wyników dla tej grupy.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> leki przeciwdepresyjne, w tym: duloksetyna, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (m.in. amitryptylina, citalopram, mirtazapina, escitalopram, fluoksetyna, moklobemid, milnacipran, bupropion), terapia elektrowstrząsami i pręczyaszkowa stymulacja magnetyczna.</p>	<p>otwarte badanie RCT porównujące duloksetynę z wenlafaksyną w grupie 26 chorych, przez okres 6 tygodni (Badyal 2006).</p> <p>Wyniki analizy <u>Zmiana nasilenia objawów w skali HDRS:</u> duloksetyna vs wenlafaksyna: SMD=0,599 (95% CI: -1,206; 2,405). Nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a wenlafaksyną w zakresie zmian nasilenia objawów choroby w czasie 6 tygodni leczenia.</p> <p>Podsumowując ogólne wyniki metaanalizy, wykazano, że największy efekt względem placebo wykazywały trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, a następnie inhibitory monoaminooksydazy. Terapia elektrowstrząsami była lepsza niż leczenie farmakologiczne, a aktywna pręczyaszkowa stymulacja magnetyczna - skuteczniejsza od stymulacji pozorowanej. Na podstawie jednego badania można wnioskować o porównywalnej skuteczności duloksetyny oraz wenlafaksyny.</p>
<p>Schueler i wsp. 2011 [97]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 9 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania duloksetyny oraz wenlafaksyny w leczeniu depresji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi według klasyfikacji ICD lub DSM.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, PSYINDEX plus oraz <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), do stycznia 2008 roku. Dodatkowo przeszukano bazę PsTri, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) oraz Cochrane HTA Database. Ręcznie przeszukano listy bibliograficzne odnalezionych publikacji i rejestry badań klinicznych.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - randomizowane badania kliniczne z podwójnym zamaskowaniem dotyczące krótkotrwałego (≥ 6 	<p>W wyniku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 14 badań RCT dotyczących zastosowania duloksetyny (łącznie u 4 528 chorych), w tym 12 badań przeprowadzonych było z grupą kontrolną otrzymującą placebo, a w 9 badaniach zastosowano porównanie z SSRI. Dwa badania dotyczyły bezpośredniego porównania duloksetyny z wenlafaksyną w grupie 836 chorych.</p> <p>W ramach opracowania oceniano wystąpienie odpowiedzi na leczenie (definiowanej w większości badań jako $\geq 50\%$ redukcja nasilenia objawów w skali HAMD lub MADRS) oraz szansę remisji choroby, a także ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki metaanalizy <u>Odpowiedź na leczenie:</u> duloksetyna vs placebo: OR=1,99 (95% CI: 1,65; 2,39) duloksetyna vs SSRI: OR=0,98 (95% CI 0,81; 1,20)</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>tygodni) lub długoterminowego (≥ 6-12 miesięcy) leczenia i porównujące duloksetynę lub wenlafaksynę z placebo, względem siebie i/lub innych leków przeciwdepresyjnych, zgodnie z wytycznymi leczenia depresji w Niemczech,</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorzy w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych, - badania opublikowane w postaci pełnotekstowej w języku angielskim, francuskim oraz niemieckim. <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, wenlafaksyna (placebo, selektywne inhibitory wychwyty serotoniny, trój- i tetracykliczne leki przeciwdepresyjne).</p>	<p>duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=0,75 (95% CI: 0,52; 1,08).</p> <p>Wykazano istotnie statystycznie większą szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie w przypadku zastosowania duloksetyny w porównaniu z placebo. Porównanie duloksetyny do selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny wskazało na brak istotnej statystycznie różnicy między lekami, podobnie jak wynik bezpośredniego porównania duloksetyny z wenlafaksyną.</p> <p><u>Remisia:</u> duloksetyna vs placebo: OR=1,91 (95% CI: 1,56; 2,34) duloksetyna vs SSRI: OR=1,11 (95% CI: 0,91; 1,34).</p> <p>Stosowanie duloksetyny wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia remisji choroby w porównaniu do placebo i brakiem istotnej statystycznie różnicy względem leków z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny.</p> <p><u>Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych:</u> duloksetyna vs placebo: OR=2,22 (95% CI: 1,55; 3,19) duloksetyna vs SSRI: OR=1,53 (95% CI: 1,10; 2,13) duloksetyna vs wenlafaksyna: OR=1,79 (95% CI: 1,16; 2,78).</p> <p>Przeprowadzone porównania wykazały, że stosowanie duloksetyny wiązało się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wycofania z badania z powodu działań niepożądanych względem placebo, a także leków z grupy SSRI oraz w porównaniu do wenlafaksyny.</p> <p>Podsumowując, skuteczność duloksetyny jest porównywalna do skuteczności leków z grupy SSRI, a także wenlafaksyny, niemniej tolerancja preparatu jest gorsza niż w przypadku SSRI i wenlafaksyny. Na podstawie raportowanych wyników autorzy opracowania konkludują, że duloksetyna powinna być zalecana dopiero w drugiej linii leczenia dużych zaburzeń depresyjnych.</p>
<p>Spielmanns 2008 [98]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 4 punkty</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena przeciwbólowego działania duloksetyny stosowanej w leczeniu depresji.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z rozpoznaniem depresji.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, z wykorzystaniem słowa kluczowego: „duloxetine”. Przeszukiwanie przeprowadzono w dniu 19 października 2006 roku.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania randomizowane z podwójnym zamaskowaniem, - badania opublikowane w języku angielskim, - chorzy w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem depresji, - badania zawierające dane niezbędne do oszacowania efektu leczenia. <p><u>Oceniane interwencje:</u></p>	<p>W czasie wyszukiwania zidentyfikowano 5 badań RCT, w których uwzględniono łącznie 1 448 pacjentów, z których 562 chorych otrzymywało placebo, 714 chorych otrzymywało duloksetynę, a 172 – paroksetynę.</p> <p>Zmiany nasilenia dolegliwości bólowych oceniano za pomocą skali: VAS, SSI (ang. <i>Somatic Symptoms Inventory</i>) oraz BPI (ang. <i>Brief Pain Inventory</i>).</p> <p>Wyniki analizy/ metaanalizy <u>Zmiany nasilenia dolegliwości bólowych w przebiegu depresji:</u> duloksetyna (skumulowane wszystkie dawki) vs placebo: $p=0,057$ duloksetyna vs paroksetyna (skumulowane wszystkie dawki): $p=0,760$ duloksetyna 40 mg vs paroksetyna 20 mg: $p=0,518$ duloksetyna 80 mg vs paroksetyna 40 mg: $p=0,971$.</p> <p>Podsumowując, raportowane wyniki wskazują, że duloksetyna, zarówno w</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		duloksetyna, placebo, paroksetyna.	dawce 40 mg, jak i 80 mg/dobę i paroksetyna cechują się porównywalnym działaniem przeciwbólowym, a w porównaniu do placebo, duloksetyna wpływa na nieistotną statystycznie redukcję nasilenia bólu u pacjentów z depresją.
Sun i wsp. 2017 [99] Ocena w skali AMSTAR: 11 punktów	<u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności klinicznej oraz tolerancji leków przeciwdepresyjnych stosowanych w leczeniu poudarowej depresji. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z depresją rozpoznaną zgodnie z kryteriami DSM, po udarze.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline, Embase, PsycINFO, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , Web of Science, do grudnia 2016 roku. Zastosowano słowa kluczowe: „depress* AND stroke”, z ograniczeniem do hasła „human”. <u>Kryteria włączenia/wykluczenia badań:</u> - opublikowane oraz nieopublikowane randomizowane badania kliniczne (RCT), w których porównywano leki przeciwdepresyjne w ostrej fazie leczenia u chorych z depresją poudarową, - publikacje w języku angielskim. <u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i inne (citalopram, reboksetyna, nortryptylina, trazodon, doksepina, nefiracetam).	W wyniku wyszukiwania i selekcji odnalezionych artykułów zidentyfikowano 12 badań RCT, w których uwzględniono łącznie 707 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym poddanym ocenie w ramach niniejszej metaanalizy była średnia zmiana nasilenia objawów depresji ocenianych w skali punktowej (HDRS, MADRS, BDI lub <i>Bech-Rafaelsen Melancholia Scale</i> lub <i>Zung Self-Rating Depression Scale</i>). Wyniki metaanalizy sieciowej <u>Zmiana nasilenia objawów depresji w skali punktowej:</u> duloksetyna vs fluoksetyna: SMD= -2,00 (95% CI: -3,11; -0,89) duloksetyna vs sertralina: SMD= -0,89 (95% CI: -1,57; -0,20) paroksetyna vs duloksetyna: SMD= -1,20 (95% CI: -2,37; -0,04). Przeprowadzone porównania wykazały istotne statystycznie różnice między lekami; na korzyść duloksetyny w porównaniu z sertralina i fluoksetyną oraz na korzyść paroksetyny, w zakresie zmian nasilenia objawów choroby ocenianych w skalach punktowych. Podsumowując, duloksetyna, obok reboksetyny, doksepiny oraz paroksetyny, była jednym z najbardziej skutecznych leków przeciwdepresyjnych w leczeniu pacjentów z depresją poudarową.
Thaler i wsp. 2012 [100] Ocena w skali AMSTAR: 10 punktów	<u>Cel przeglądu:</u> porównanie skuteczności leków przeciwdepresyjnych w łagodzeniu objawów niepokoju, bezsenności i bólu u chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. <u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci dorośli z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zgodnie z kryteriami DSM-IIIR lub DSM-IV.	<u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, Embase, Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts, and PsycINFO, od 1980 do sierpnia 2011 roku. Wyszukiwanie ograniczono do haseł: „human” oraz „English language”. Ręcznie przeszukano listy bibliograficzne odnalezionych artykułów, a także strony internetowe: FDA, Health Canada, Authorized Medicines for the European Union, Clinical Trial.gov, WHO Clinical Trials, Conference Papers Index, NIH RePORTER, HSRProj, Hayes, Inc. Health Technology Assessment, a także New York Academy of Medicine’s Grey Literature Index. <u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne typu	W wyniku wyszukiwania i selekcji odnalezionych artykułów zidentyfikowano 19 badań RCT <i>head-to-head</i> , oceniających efekty leczenia zaburzeń depresyjnych z współistniejącym niepokojem (n=11), bezsennością (n=6) lub dolegliwościami bólowymi (n=4). Zmiany nasilenia ww. dolegliwości oceniano za pomocą skali: HAM-A (<i>Hamilton Anxiety Scale</i>), HAM-D (<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>) oraz VAS. Odnaleziono 4 badania kliniczne trwające 8 tygodni, w ramach których porównywano wpływ stosowania paroksetyny lub duloksetyny na zmiany nasilenia dolegliwości bólowych (Detke 2002; Goldstein 2004; Perahia 2006; badanie nieopublikowane - na podstawie danych od firmy Eli Lilly, 2004). Wynik metaanalizy <u>Zmiany nasilenia bólu w skali VAS:</u> duloksetyna 40 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę: MD=1,55 (95% CI: -3,35; 6,45; p=0,54). Wyniki metaanalizy wyników z 2 badań RCT wykazały brak istotnej statystycznie różnicy

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p><i>head-to-head</i>, trwające co najmniej 6 tygodni, - chorzy w wieku ≥ 18 lat, - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych z objawami niepokoju, bezsenności lub dolegliwości bólowych.</p> <p>Oceniane interwencje: duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (bupropion, citalopram, deswenlafaksyna, escitalopram, fluwoxamina, mirtazapina, nefazodon, trazodon).</p>	<p>między duloksetyną a paroksetyną w zakresie zmiany nasilenia bólu ocenianego za pomocą skali VAS.</p> <p><u>Zmiany nasilenia bólu w skali VAS:</u> duloksetyna 40 lub 80 lub 120 mg/dobę vs paroksetyna 20 mg/dobę: MD=0,66 (95% CI: -2,37; 3,68; p=NS).</p> <p>Agregacja wyników raportowanych w czasie zastosowania różnych, wyższych dawek duloksetyny nie wpłynęła na uzyskanie istotnej statystycznie różnicy zmian nasilenia bólu w porównaniu do paroksetyny.</p> <p>Podsumowując, przeprowadzona metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie różnicy między duloksetyną a paroksetyną w zakresie redukcji nasilenia dolegliwości bólowych występujących w przebiegu zaburzeń depresyjnych. Nie odnaleziono odpowiednich badań oceniających wpływ leczenia duloksetyną na zmiany nasilenia uczucia niepokoju lub bezsenności.</p>
<p>Tham i wsp. 2016 [101]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 10 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych stosowanych u pacjentów w starszym wieku.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi w wieku ≥ 65 lat.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed, EmBASE, Cochrane Library, CINAL, PsycINFO, oraz Scopus, do 23 maja 2016 roku. Wykorzystano słowa kluczowe związane ze starszym wiekiem, depresją oraz rodzajem badań - RCT. Przeprowadzono również ręczne przeszukiwanie list bibliograficznych odnalezionych publikacji w celu identyfikacji dodatkowych badań.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (RCT), - badania opublikowane tylko w języku angielskim, - chorzy w wieku ≥ 65 lat, - rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych zgodnie z kryteriami <i>American Psychiatric Association</i> lub WHO (wykluczono badania, w których uwzględniono chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi), - badania dotyczące zastosowania powszechnie dostępnych leków przeciwdepresyjnych, w których oceniano wskaźnik odpowiedzi na leczenie lub/ i wskaźnik remisji choroby.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (placebo, citalopram,</p>	<p>W wyniku wyszukiwania i selekcji zidentyfikowanych publikacji odnaleziono 12 badań RCT, z których 3 wieloośrodkowe badania, przeprowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo i podwójnym zamaskowaniem i opisane w 5 artykułach, dotyczyły zastosowania duloksetyny (Katona et al., 2012; Raskin et al., 2007; Robinson et al., 2014; Wise et al., 2007; Wohlreich et al., 2009). Średnia wieku pacjentów wynosiła 70-73 lata. Dodatkowo, w badaniu Katona 2012 zastosowano również aktywny komparator – wortioksetynę.</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w niniejszej analizie był wskaźnik remisji choroby oraz zmiany nasilenia objawów w skali HAMD po 8-12 tygodniach leczenia.</p> <p>Wyniki metaanalizy</p> <p><u>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie:</u> duloksetyna vs placebo: OR=2,83; 95% CI: 1,96; 4,08; p<0,00001. Wyniki agregacji wyników z 2 badań (Katona 2012; Raskin 2007; brak odpowiednich danych w badaniu Robinson 2014) wykazała, że stosowanie duloksetyny w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą uzyskania odpowiedzi na ostre leczenie.</p> <p><u>Wskaźnik remisji:</u> duloksetyna vs placebo: OR=1,78; 95% CI: 1,20; 2,65; p=0,004. Metaanaliza wyników z 3 badań wykazała, że stosowanie duloksetyny w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą uzyskania remisji choroby po ostrym leczeniu przeciwdepresyjnym. Parametr NNT wyniósł 9 (95% CI: 6; 20).</p> <p><u>Suchość w ustach:</u> duloksetyna vs placebo: OR=4,45; 95% CI: 2,36; 8,38; p<0,00001.</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
		<p>fluoksamina, moklobemid, amitryptylina, mianseryna, mirtazapina, reboksetyna, agomelatyna, wortioksetyna, bupropion).</p>	<p><u>Zaparcia:</u> duloksetyna vs placebo: OR=3,02; 95% CI: 1,72; 5,29; p=0,0001.</p> <p><u>Zawroty głowy:</u> duloksetyna vs placebo: OR=1,88; 95% CI: 1,06; 3,33; p=0,03.</p> <p><u>Biegunka:</u> duloksetyna vs placebo: OR=2,45; 95% CI: 1,10; 5,48; p=0,03.</p> <p>Wyniki metaanalizy na podstawie wyników 3 badań klinicznych wykazały, że leczenie duloksetyną wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: suchość w jamie ustnej, zaparcia, zawroty głowy lub biegunka, w porównaniu do placebo.</p> <p>Podsumowując, stosowanie duloksetyny w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi na leczenie i remisji choroby po 8 tygodniach terapii nawrotowych zaburzeń depresyjnych u pacjentów w starszym wieku, niemniej wiąże się również z istotnie większym ryzykiem wystąpienia określonych działań niepożądanych.</p>
<p>Thorlund i wsp. 2015 [102]</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: 8 punktów</p>	<p><u>Cel przeglądu:</u> ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI i SNRI stosowanych u pacjentów w starszym wieku.</p> <p><u>Uwzględniona populacja pacjentów:</u> pacjenci w wieku ≥ 60 lat, z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych:</u> Medline, EMBASE, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, PsycINFO oraz Web of Science, od daty utworzenia do grudnia 2013 roku. Przeprowadzono również ręczne wyszukiwanie badań nieopublikowanych na stronie rejestru badań klinicznych - clinicaltrials.gov oraz w abstraktach przedstawianych na głównych konferencjach o tematyce psychiatrycznej w czasie ostatnich 2 lat.</p> <p><u>Kryteria włączenia badań:</u> - randomizowane badania kliniczne (RCT) porównujące selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny oraz inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny z placebo lub aktywnym komparatorem, trwające nie krócej niż 6 tygodni, - wiek chorych ≥ 60 lat, - pierwotne rozpoznanie dużych zaburzeń depresyjnych.</p> <p><u>Oceniane interwencje:</u> duloksetyna, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, wenlafaksyna i inne (escitalopram, citalopram).</p>	<p>W wyniku wyszukiwania i selekcji zidentyfikowanych publikacji odnaleziono 15 badań RCT, które spełniły kryteria włączenia do metaanalizy sieciowej. Pierwszorzędowym punktem końcowym poddanym ocenie w ramach niniejszej analizy była częściowa odpowiedź na leczenie definiowana jako $\geq 50\%$ redukcja nasilenia objawów w skali HDRS lub MADRS względem wartości wyjściowych. Oceniani także ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej <u>Częściowa odpowiedź na leczenie:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: RR=0,66 (95% CI: 0,51; 0,88) duloksetyna vs paroksetyna: RR=1,10 (95% CI: 0,82; 1,42) duloksetyna vs sertralina: RR=1,27 (95% CI: 0,94; 1,68) duloksetyna vs wenlafaksyna: RR=1,34 (95% CI: 0,94; 1,99).</p> <p>Wyniki porównania pośredniego wykonanego na podstawie metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie duloksetyny wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do fluoksetyny. Obserwowane różnice między duloksetyną, a paroksetyną, sertralina lub wenlafaksyną nie były statystycznie istotne.</p> <p><u>Zawroty głowy:</u> fluoksetyna vs duloksetyna: RR= 0,45 (95% CI: 0,14; 1,36) duloksetyna vs paroksetyna: RR= 1,98 (95% CI: 0,61; 6,65) duloksetyna vs sertralina: RR= 2,66 (95% CI: 0,85; 8,66) duloksetyna vs wenlafaksyna: RR= 0,93 (95% CI: 0,27; 3,25).</p> <p>Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały brak istotnych statystycznie różnic między</p>

[ref]	Cel opracowania	Metodyka	Wyniki i wnioski
			<p>duloksetyną a fluoksetyną, paroksetyną, sertralina oraz wenlafaksyną w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zawrotów głowy w czasie leczenia.</p> <p>Podsumowując, stosowanie duloksetyny u pacjentów starszych istotnie zwiększa szansę osiągnięcia częściowej odpowiedzi na leczenie w porównaniu do fluoksetyny i wiąże się z porównywalnym ryzykiem wystąpienia zawrotów głowy, jak w przypadku fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny i wenlafaksyny.</p>

14.7. BADANIA NIEOPUBLIKOWANE

W wyniku przeszukiwania stron internetowych rejestrów badań klinicznych (<https://clinicaltrials.gov> i <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleziono łącznie 5 badań nieopublikowanych [104], [105], [106], [107]-[108], [109], opisanych w 6 referencjach, dotyczących zastosowania duloksetyny w terapii przeciwdepresyjnej. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej produktu leczniczego Depratal® w analizowanym wskazaniu, w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały szczegółowo opisane w tabeli poniżej.

Tabela 106. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących zastosowania duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.

Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwa na wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
[104]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01074151</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> The Cymbalta Pregnancy Registry</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Eli Lilly and Company.</p>	<p>Obserwacyjne, prospektywne</p> <p><u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 22 miesięcy.</p> <p><u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - oszacowanie ryzyka wystąpienia wad wrodzonych oraz nieprawidłowości u dzieci, których matki stosowały duloksetynę; - ocena wpływu duloksetyny na przebieg ciąży oraz dzieci karmione piersią przez matki stosujące ten lek. 	Rekrutacja w toku.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentki w ciąży narażone na działanie duloksetyny w dowolnym momencie ciąży, począwszy od pierwszego dnia lub po zakończeniu ostatniej miesiączki <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niespełnienie kryteriów włączenia. 	484 pacjentki	Duloksetyna (produkt leczniczy Cymbalta®) - brak danych na temat dawkowania.	Lipiec 2009 - grudzień 2020
[105]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00136383</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Study of the Effects of Paroxetine vs. Duloxetine on</p>	<p>Interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w układzie grup równoległych, fazy II-III</p> <p><u>Planowany okres</u></p>	Zakończone.	<p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia depresyjne; - wiek 20-60 lat; - dobra kondycja medyczna. <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u></p>	40 pacjentów	- duloksetyna – brak danych na temat dawkowania; - paroksetyna o kontrolowanym uwalnianiu (ang, <i>controlled release</i>) –	Marzec 2005- czerwiec 2007.

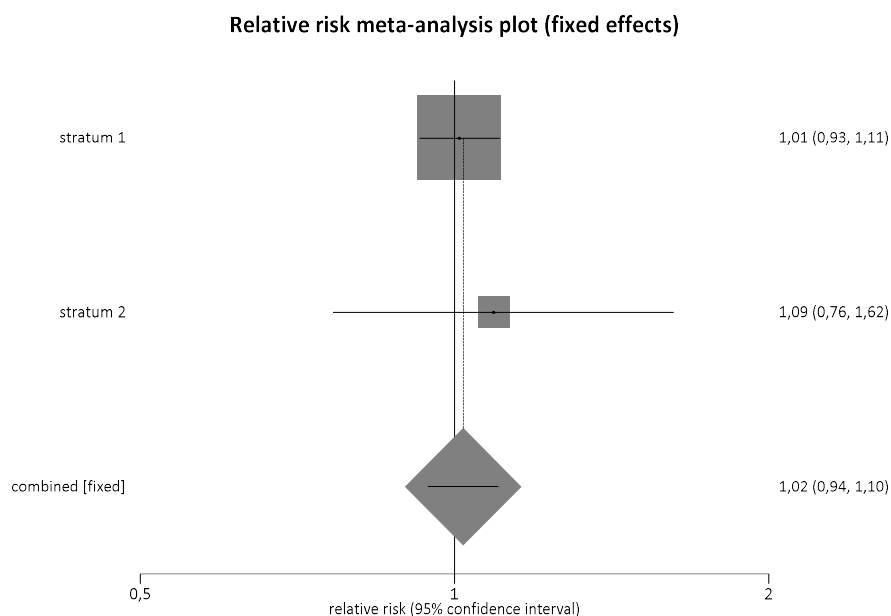
Ref.	Identyfikator/Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwa na wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
	Heart Rate Variability and Autonomic Cardiovascular Control <u>Sponsor badania:</u> Duke University	<u>leczenia/obserwacji:</u> brak danych. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - zmiana odstępu RR w zapisie elektrokardiograficznym; - ocena ryzyka wystąpienia arytmii zatokowej oddechowej; - ocena nasilenia objawów depresji i lęku.		- inne schorzenia psychiczne: choroba dwubiegunowa, schizofrenia, zaburzenia psychotyczne, uzależnienie od substancji lub alkoholu.		brak danych na temat dawkowania.	
[106]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT00200902 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Factors of Treatment Response in Major Depressive Disorder <u>Sponsor badania:</u> University of California, Los Angeles	Interwencyjne, randomizowane, potrójnie zaślepienie, fazy IV. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> 8 tygodni. <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - ocena nasilenia objawów depresji; - ocena aktywności bioelektrycznej mózgu.	Zawieszono	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - jednobiegunowe duże zaburzenia depresyjne. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - uzależnienie od substancji, schorzenia psychotyczne, w przeszłości poważny uraz głowy.	140 pacjentów	- duloksetyna – początkowa dawka 30 mg/dobę, zwiększana co 3-5 dni do maksymalnej dawki 90 mg/dobę; - wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu – początkowa dawka 75 mg/dobę, zwiększana co 3-5 dni do maksymalnej dawki 225 mg/dobę; - escitalopram – początkowa dawka 10 mg/dobę, zwiększana co 3-5 dni do maksymalnej dawki 30 mg/dobę; - placebo.	Sierpień 2005- czerwiec 2009.
[107]- [108]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01796132, 2012-004509- 29 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Antidepressant Treatments During Pregnancy and Lactation: Prediction of Drug Exposure Through	Interwencyjne, nierandomizowane, otwarte, w układzie grup równoległych, fazy IV. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> do 36 miesięcy.	Rekrutacja – obecnie nieznany status badania.	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> - pacjentki (w wieku >18 lat) stosujące w ciąży SSRI/SNRI (fluwoksaminę, fluoksetynę, paroksetynę, citalopram, escitalopram, sertralinę, duloksetynę, wenlafaksynę) i planujące karmienie piersią lub niestosujące leków	400-500 pacjentelek.	- brak terapii lekami przeciwdepresyjnymi; - terapia SSRI/SNRI: citalopramem, duloksetyną, escitalopramem, fluoksetyną, fluwoksaminą, paroksetyną, sertralina,	Sierpień 2012- grudzień 2018.

Produkt leczniczy Deprata® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.

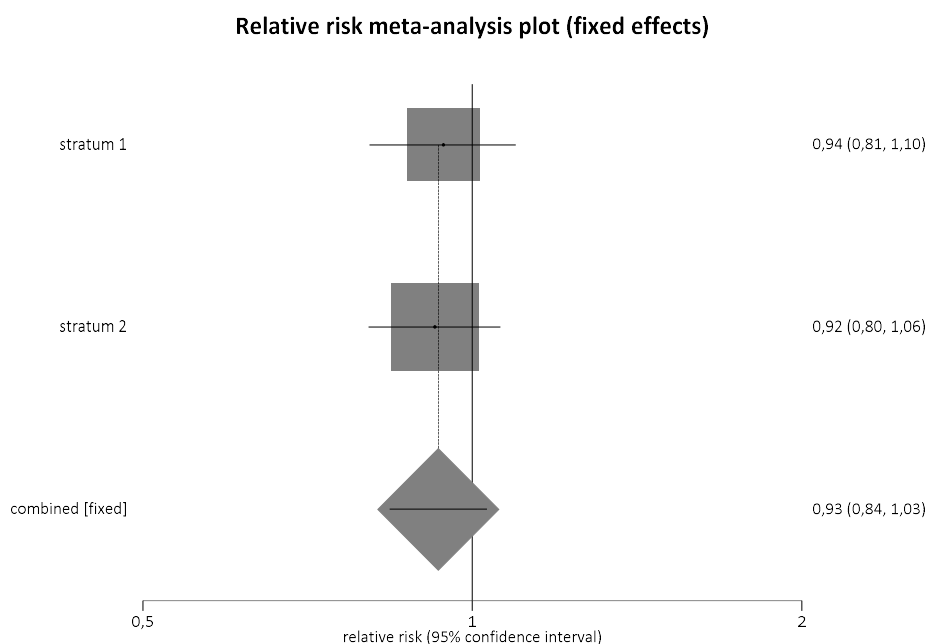


Ref.	Identyfikator/Tytuł/Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Oczekiwa na wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/zakończenia badania
	Breastfeeding and Evaluation of Drug Effect on the Neonatal Adaptation and the Development of the Young Child Sponsor badania: Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Hospices Civils de Lyon	<u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - wydzielanie antydepresantów z mlekiem matki; - ocena rozwoju neurologicznego, wzrostu oraz relacji matka-dziecko.		przeciwdepresyjnych. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - wiek <18 lat; - niemowlęta w wieku ciążowym <34 tygodnie; - wcześniejsze porody zakończone urodzeniem dziecka z dużymi wadami; - status socjoekonomiczny uniemożliwiający monitoring relacji matka-dziecko.		wenlafaksyną – brak danych na temat dawkowania.	
[109]	<u>Identyfikator badania:</u> 2009-011893-13 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Adherence of antidepressants during pregnancy. <u>Sponsor badania:</u> Isala Klinieken	Obserwacyjne, otwarte, fazy IV. <u>Planowany okres leczenia/obserwacji:</u> w czasie ciąży i do 3 miesięcy po porodzie (łącznie 12 miesięcy). <u>Najważniejsze oceniane punkty końcowe:</u> - ocena przestrzegania stosowania antydepresantów w czasie ciąży; identyfikacja parametrów wpływających na przestrzeganie zaleceń pomiędzy trójpierscieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi a SSRI	W toku.	<u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> Kobiety w ciąży z chorobami psychicznymi i silnym wskazaniem do stosowania leków przeciwdepresyjnych. <u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> - niezdolność do przestrzegania protokołu badania.	50 pacjentek.	- paroksetyna – 20-30 mg; - amitryptylina – 50-150 mg; - klomipramina – 100-250 mg; - imipramina – 150-300 mg; - nortryptylina – 100-150 mg; - escitalopram – 10-20 mg; - citalopram – 20-60 mg; - fluoksetyna – 20-60 mg; - fluwoksamina – 100-300 mg; - sertralina – 100-200 mg; - duloksetyna (Cymbalta) – 30-60 mg; - wenlafaksyna – 75-300 mg.	Kwiecień 2010-brak danych.

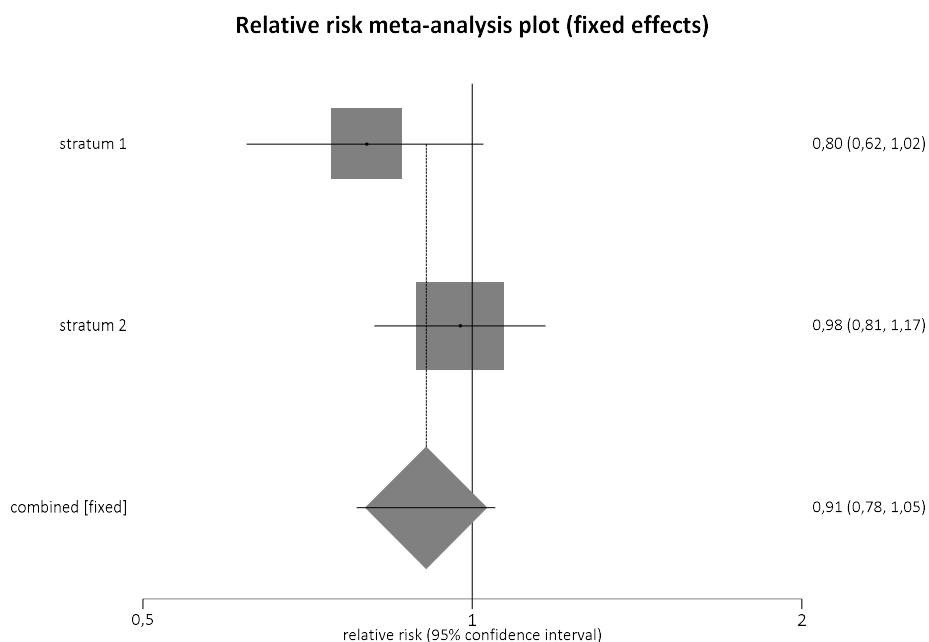
14.8. WYKRESY PRZEDSTAWIAJĄCE WYNIKI METAANALIZ



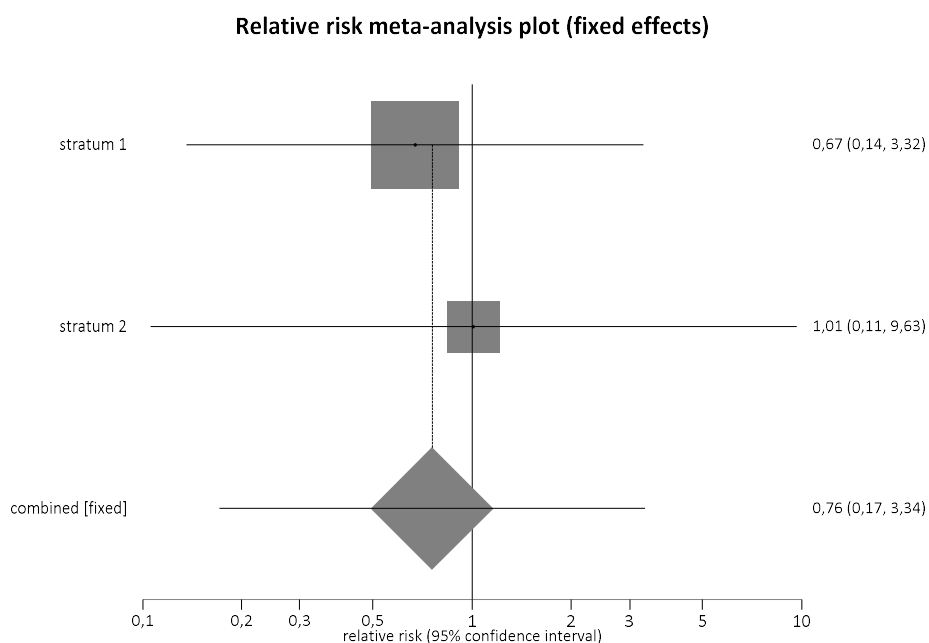
Rysunek 3. Metaanaliza wyników badania [1] (stratum 1) oraz [2] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 40-120 mg/dobę względem wenlafaksyny w dawce 75-225 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, w okresie obserwacji wynoszącym 6 tygodni.



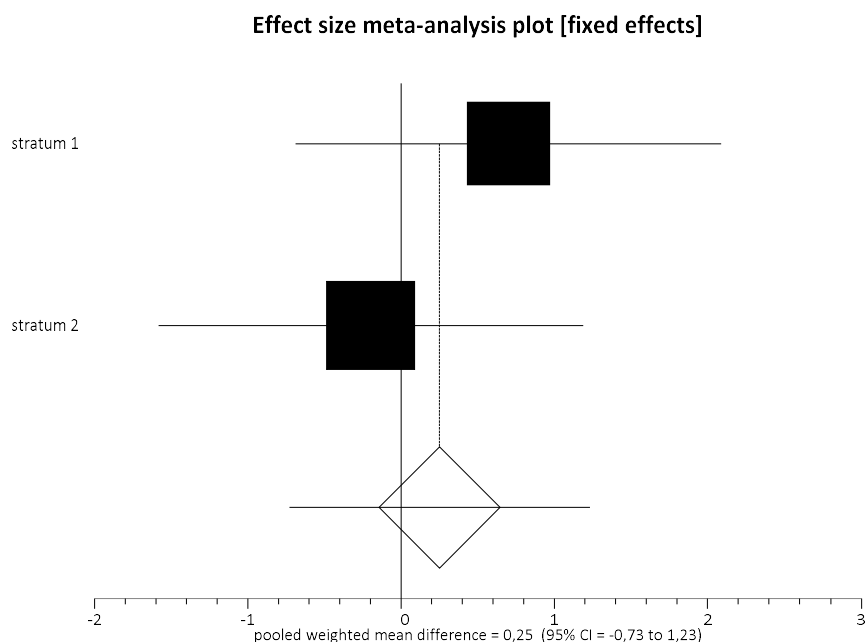
Rysunek 4. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (populacja ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



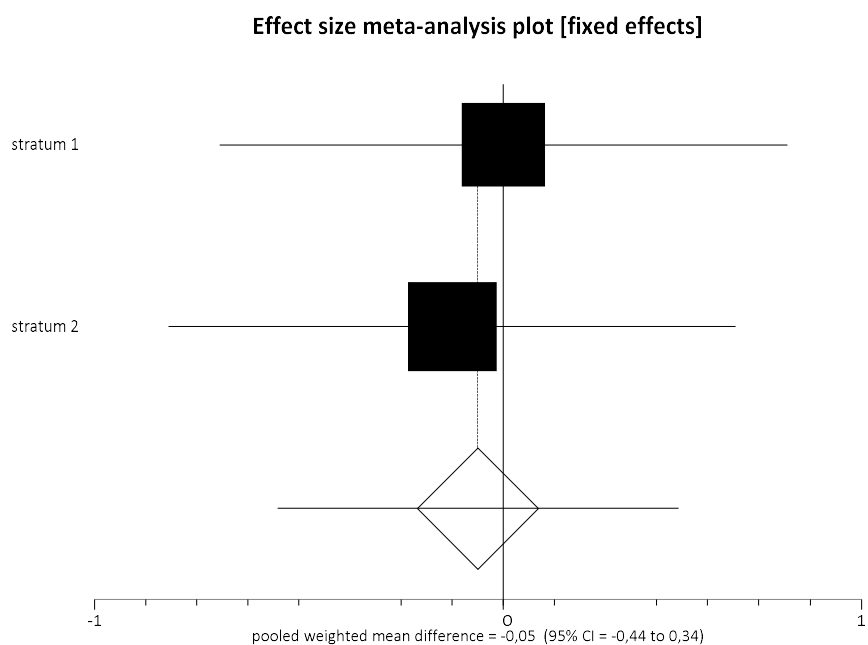
Rysunek 5. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby (populacja ITT), w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



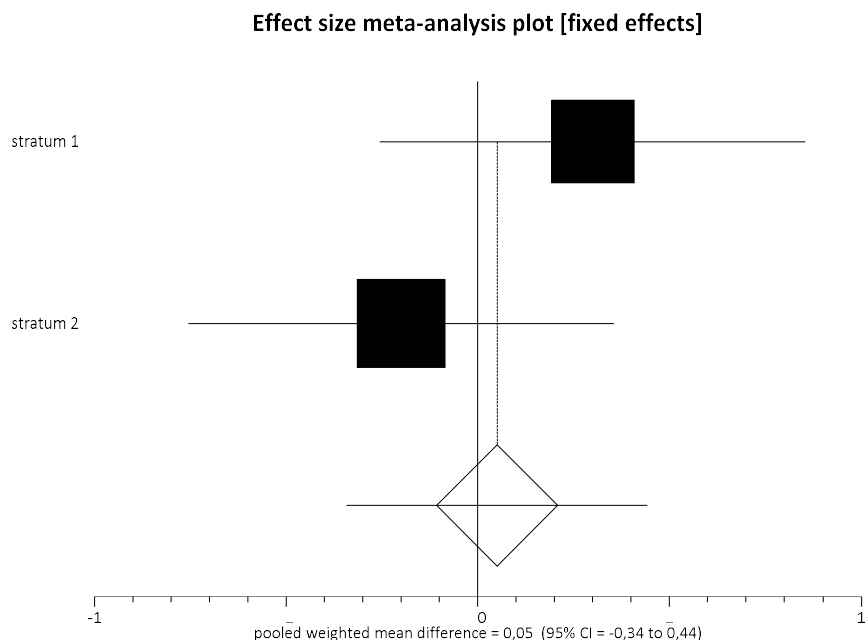
Rysunek 6. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata z badania z powodu braku skuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



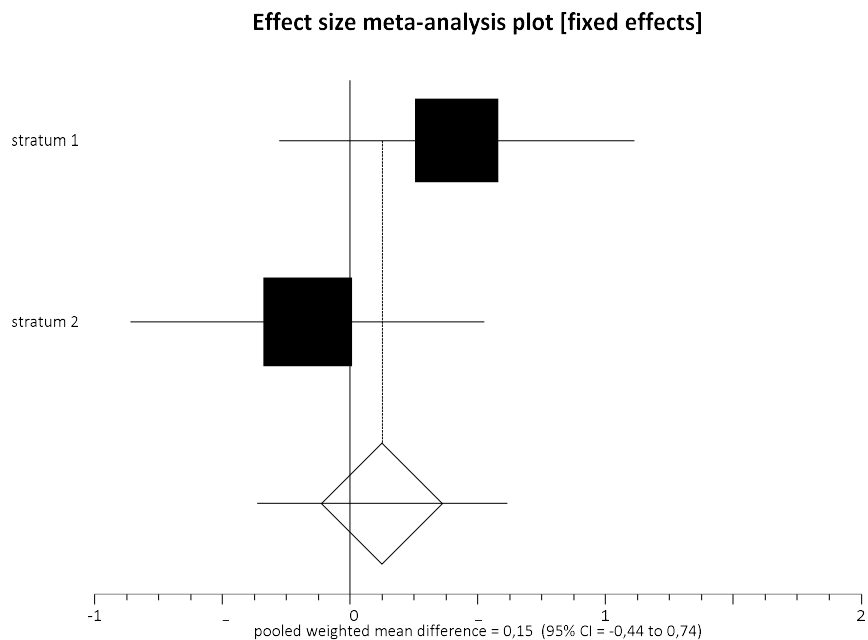
Rysunek 7. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



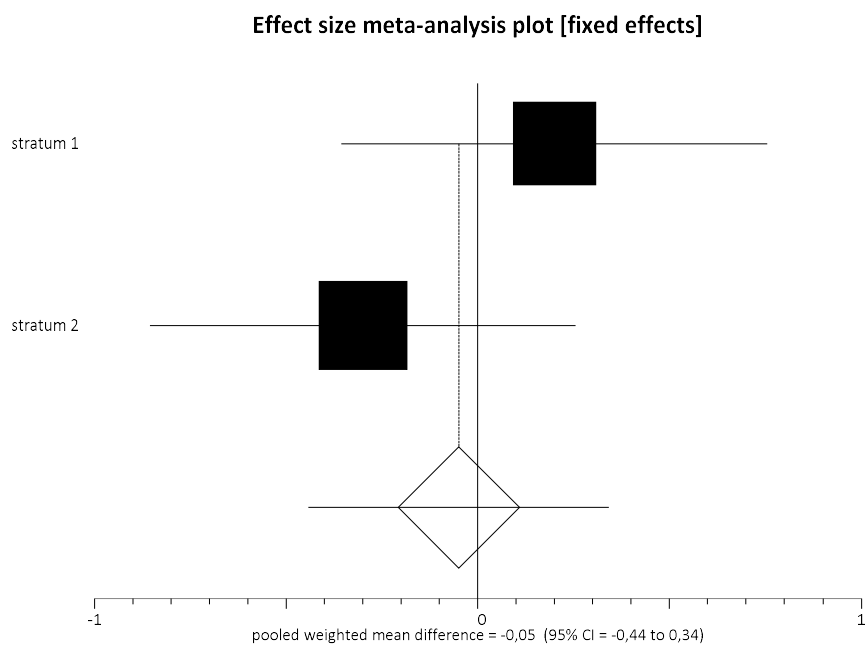
Rysunek 8. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali lęku/somatyzacji, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



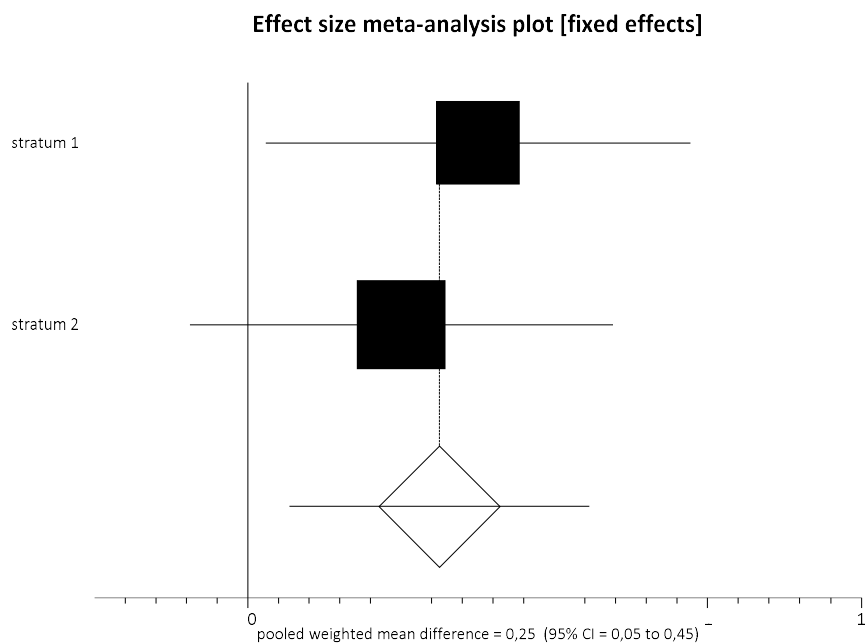
Rysunek 9. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. czynnika podstawowego, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



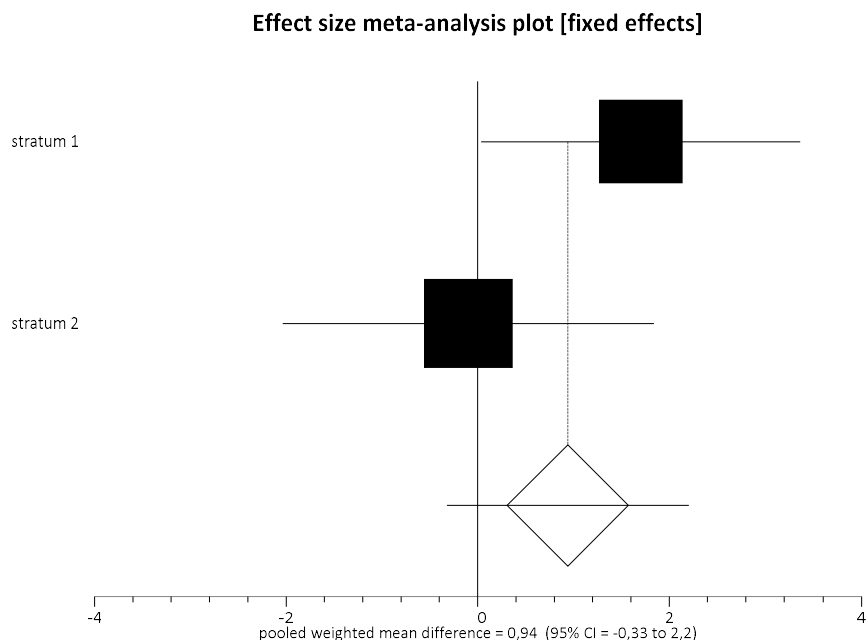
Rysunek 10. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali Maiera, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



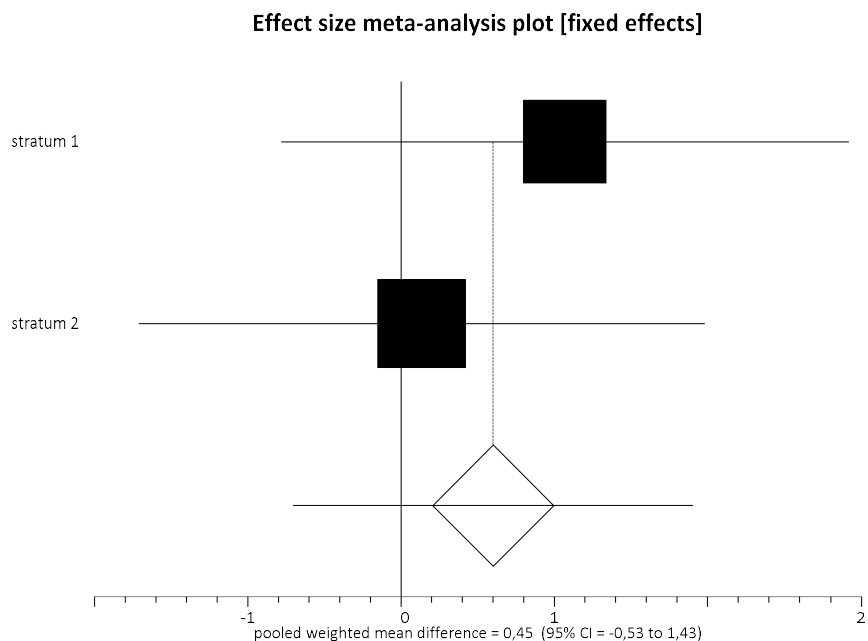
Rysunek 11. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dotyczącej spowolnienia, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



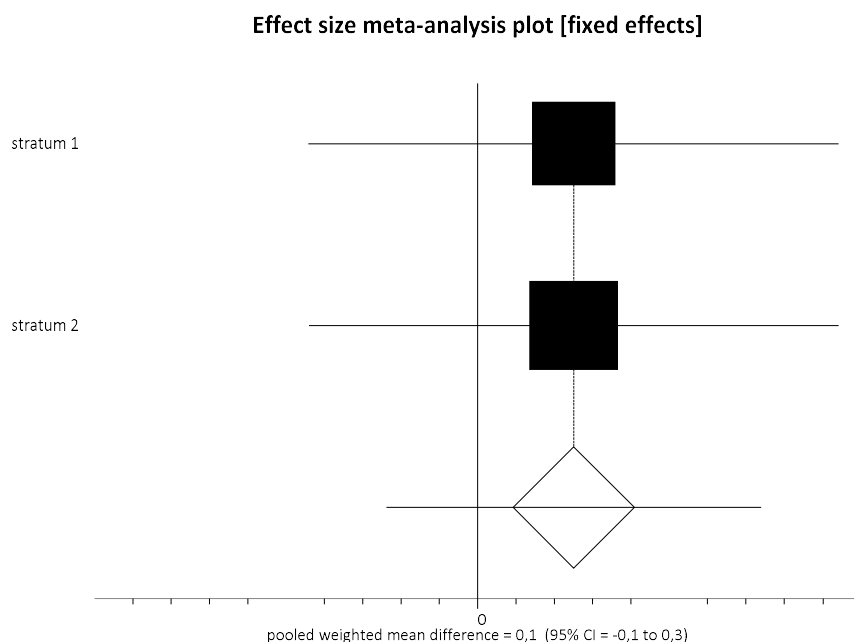
Rysunek 12. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dotyczącej snu, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



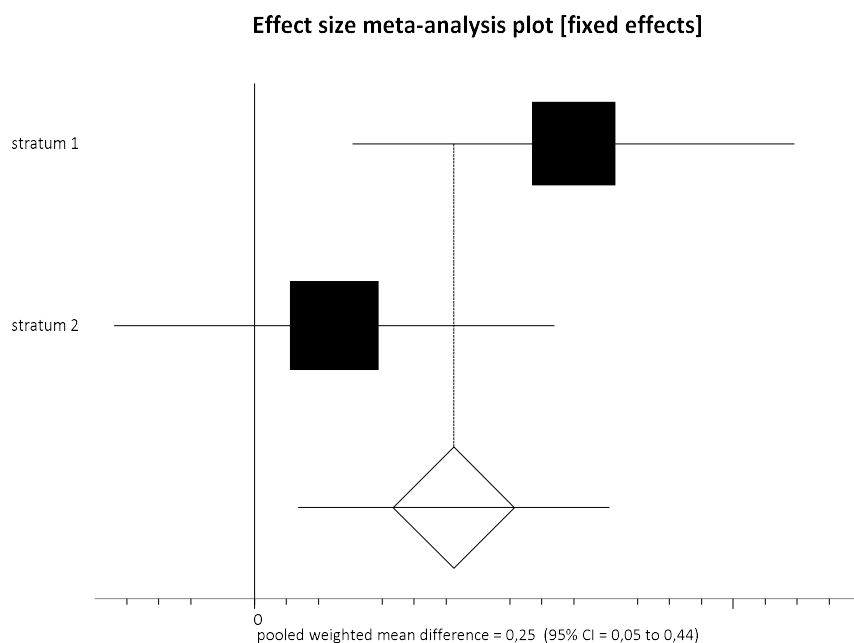
Rysunek 13. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



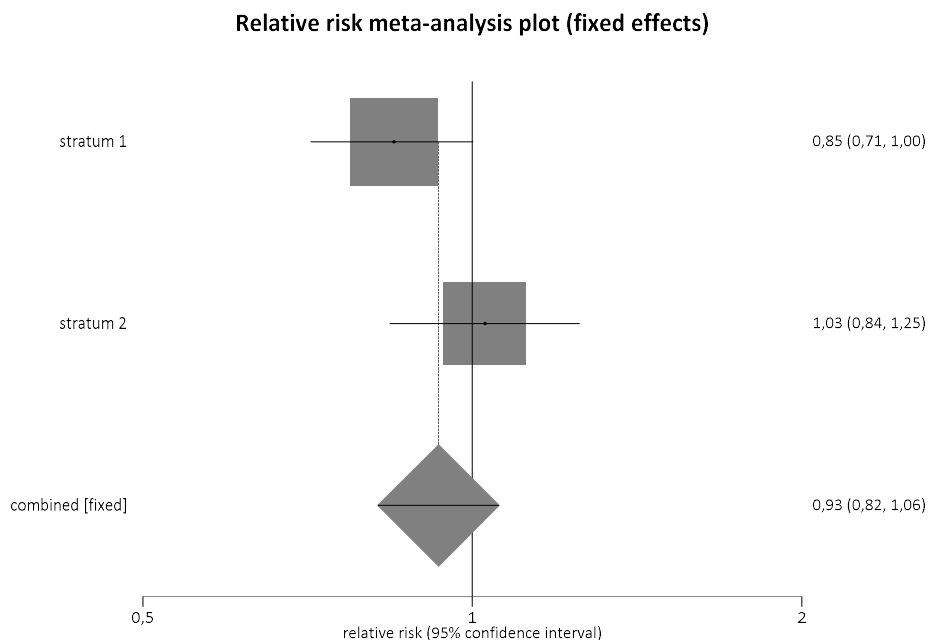
Rysunek 14. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali HAMA, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



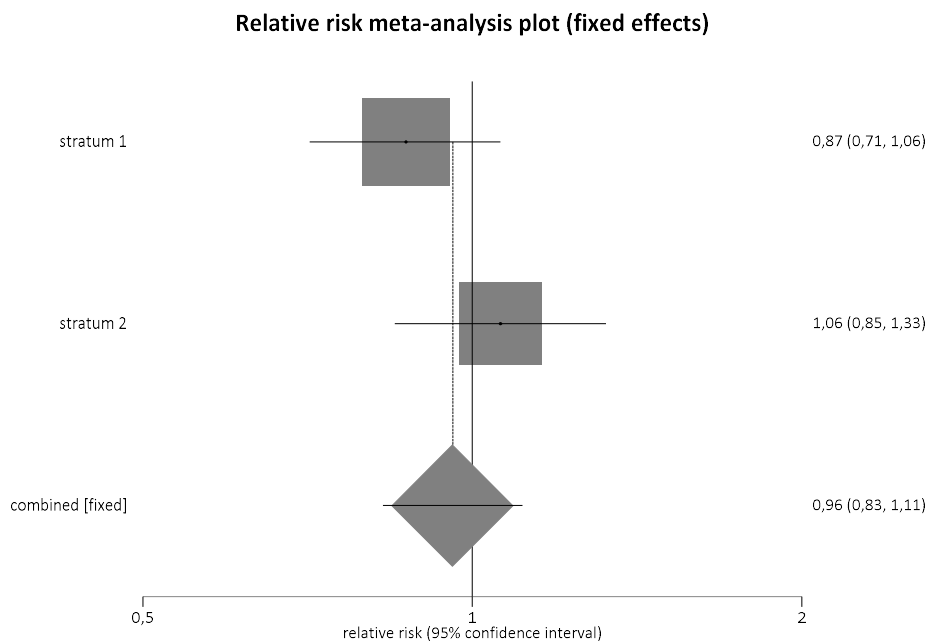
Rysunek 15. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali CGI-S, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



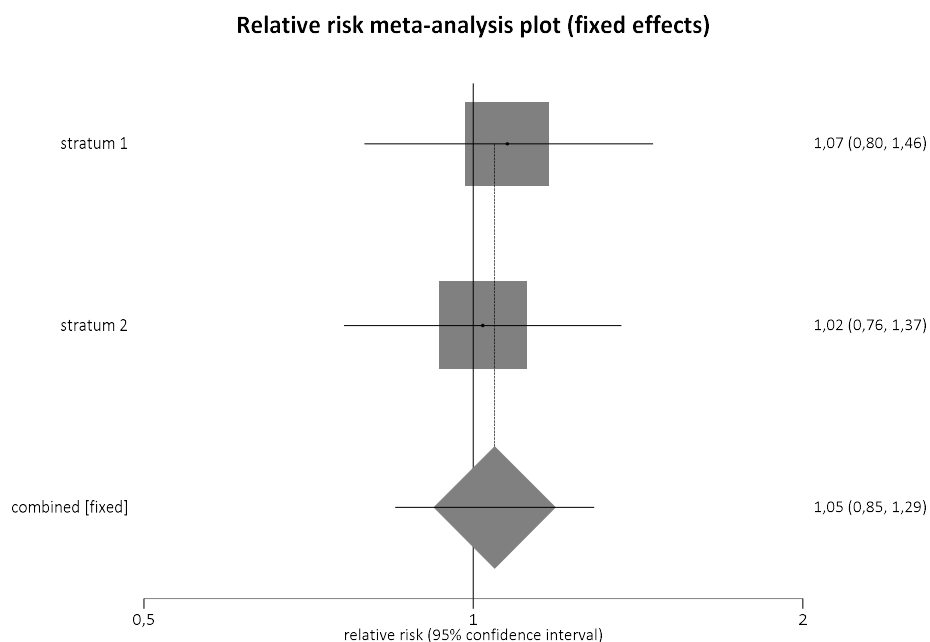
Rysunek 16. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – wynik w skali PGI-I, po okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



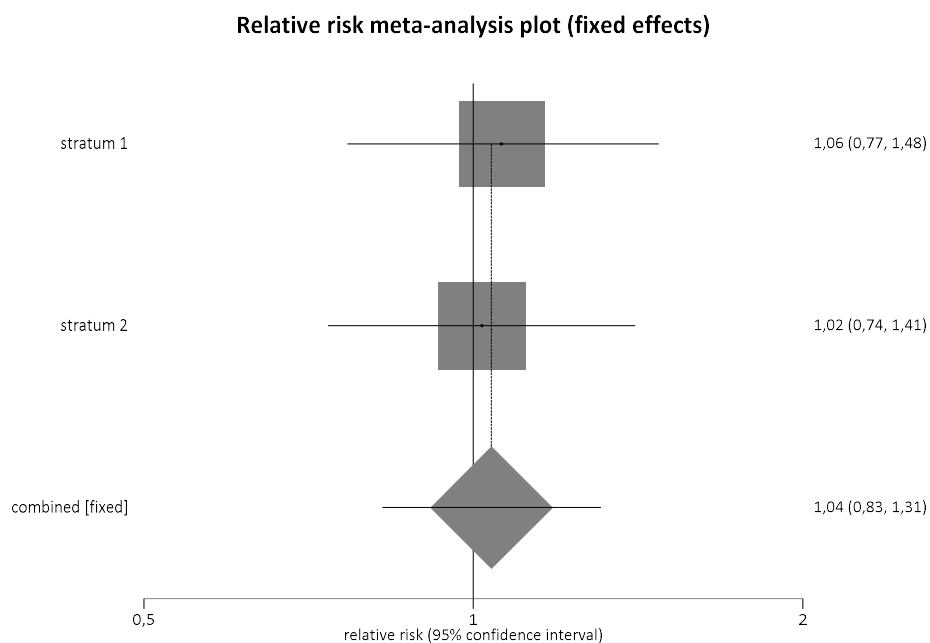
Rysunek 17. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



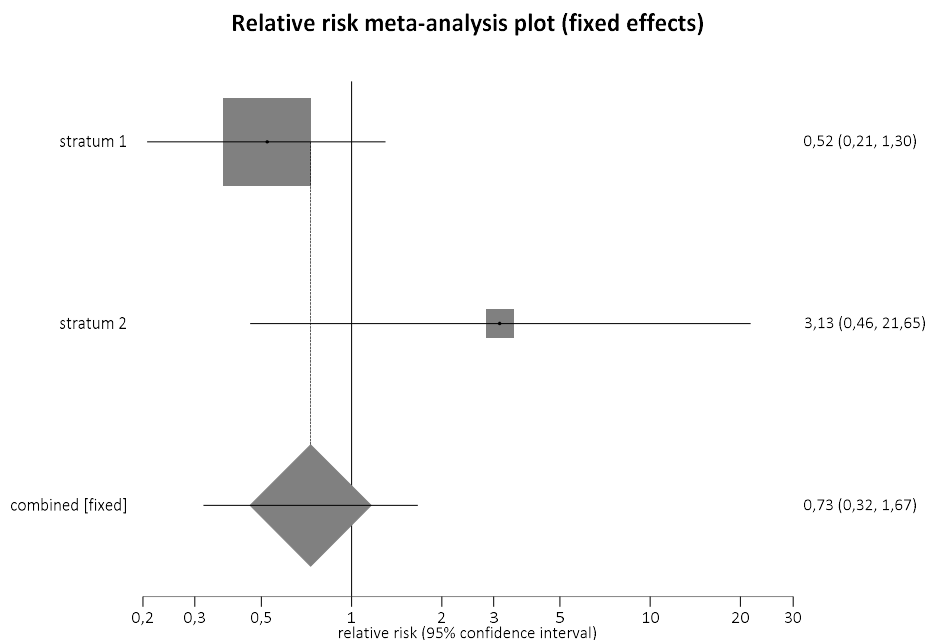
Rysunek 18. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



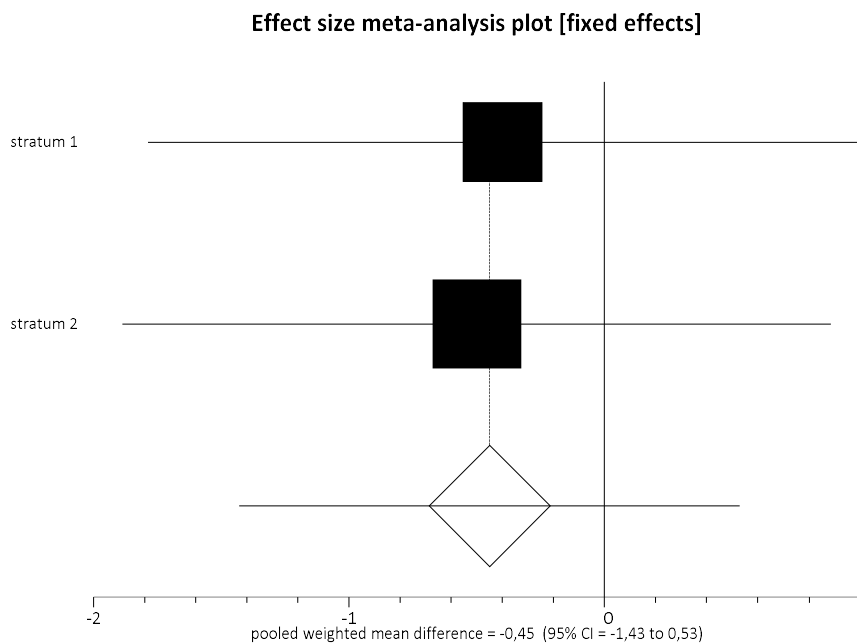
Rysunek 19. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



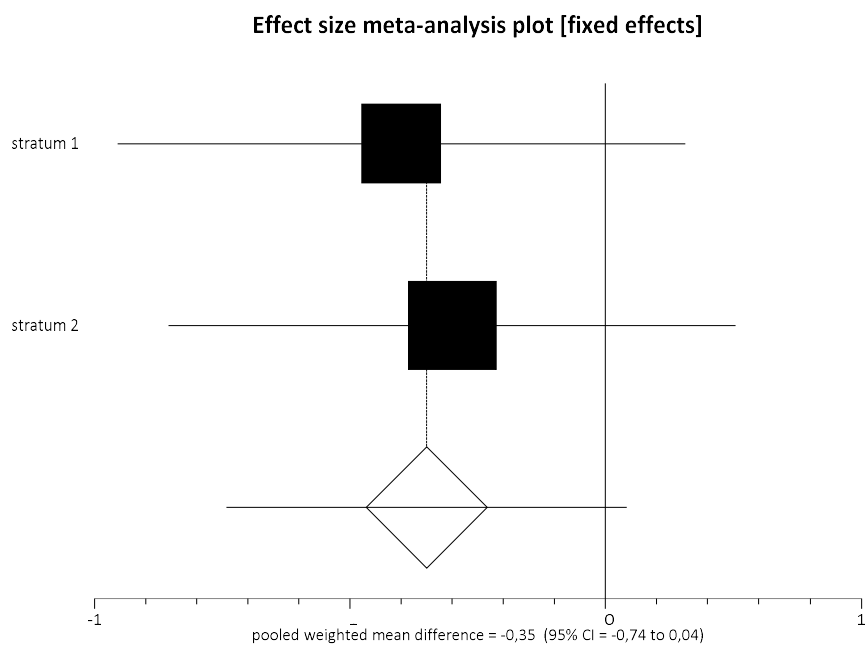
Rysunek 20. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



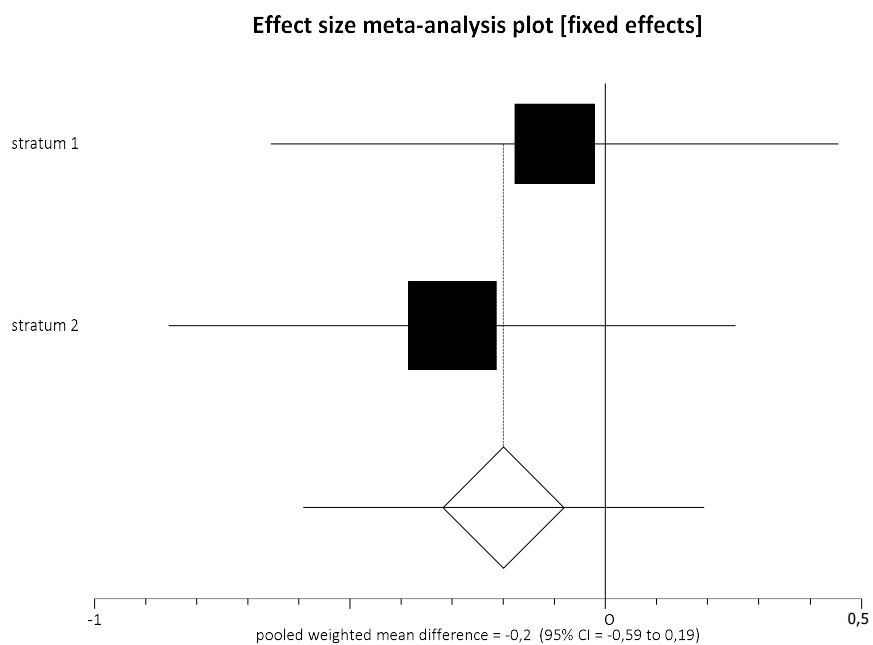
Rysunek 21. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – ryzyko utraty z badania z powodu nieskuteczności terapii, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



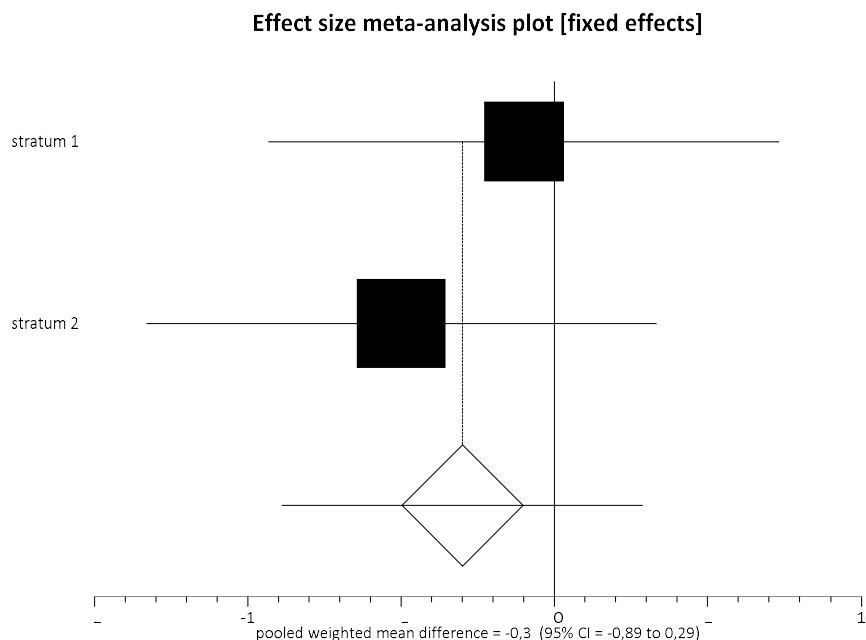
Rysunek 22. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana całkowitego wyniku w skali HAMD-17 względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



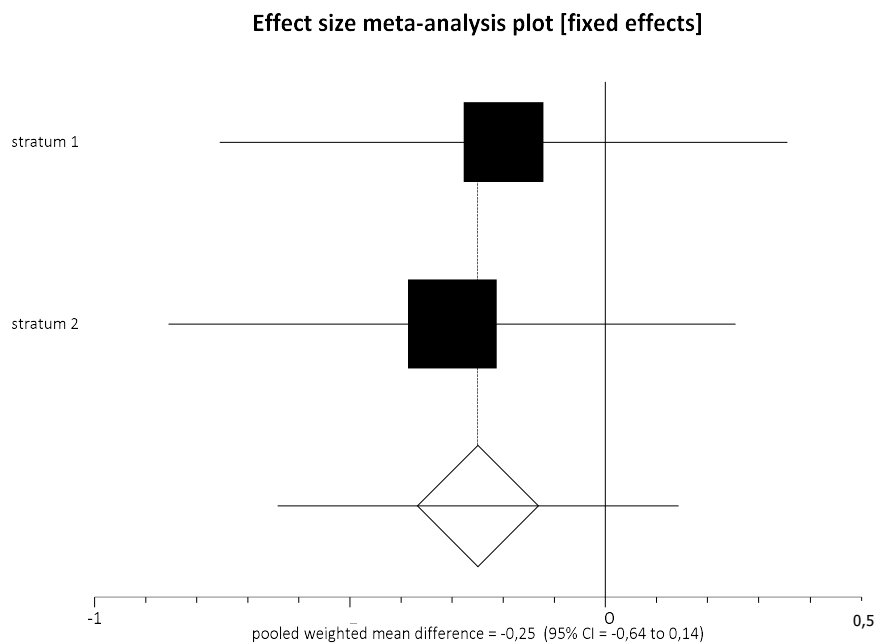
Rysunek 23. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali lęku/somatyzacji względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



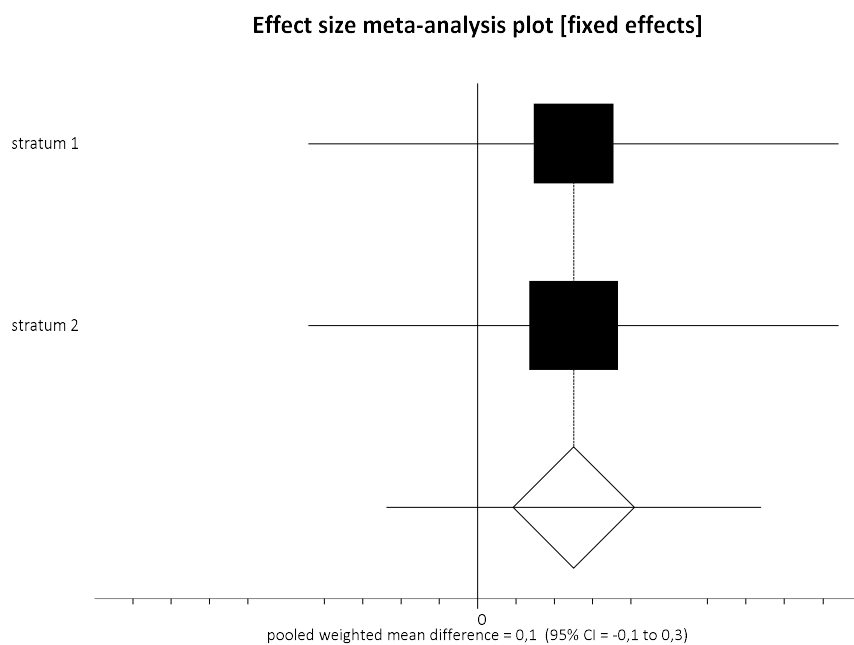
Rysunek 24. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali dot. czynnika podstawowego względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



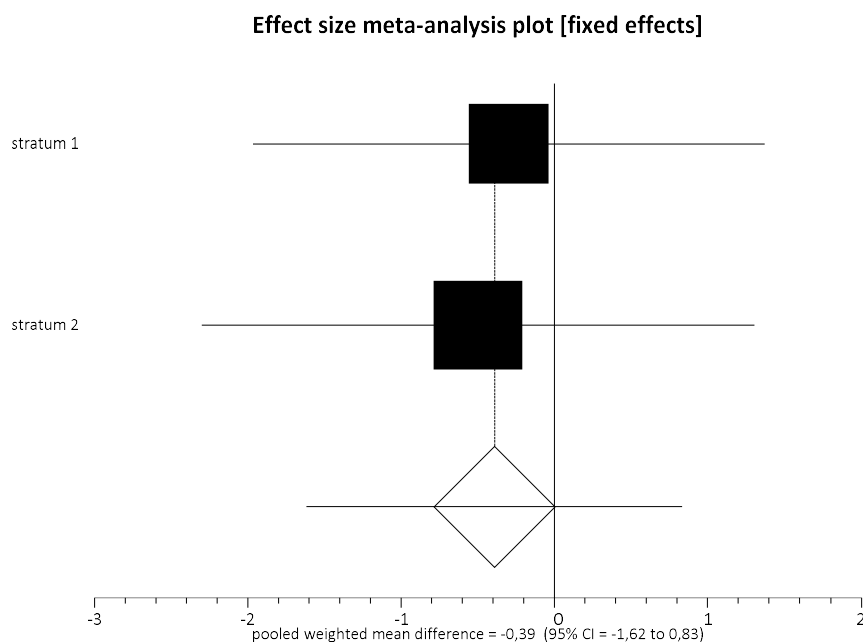
Rysunek 25. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku HAMD-17 w podskali Maiera względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



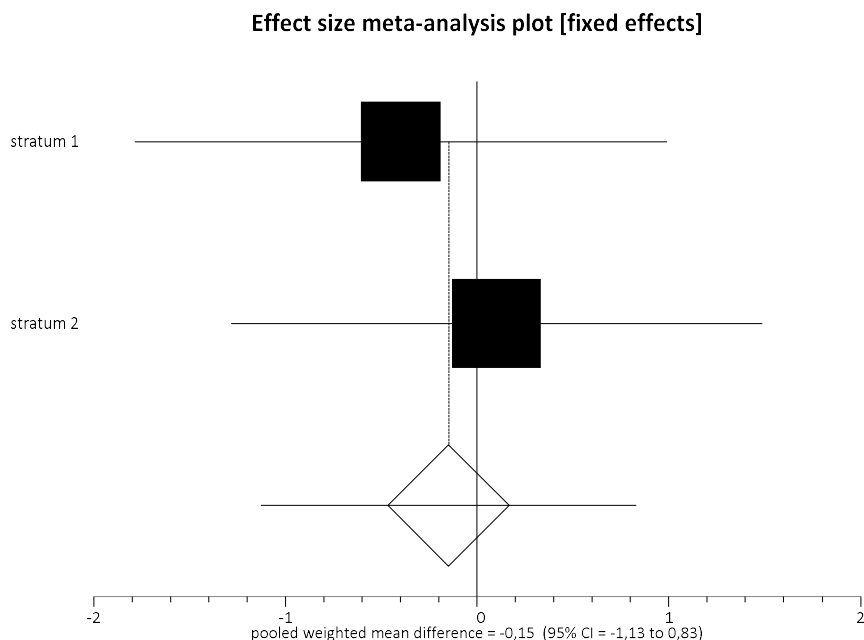
Rysunek 26. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – zmiana wyniku HAMD-17 w podskali spowolnienia, względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



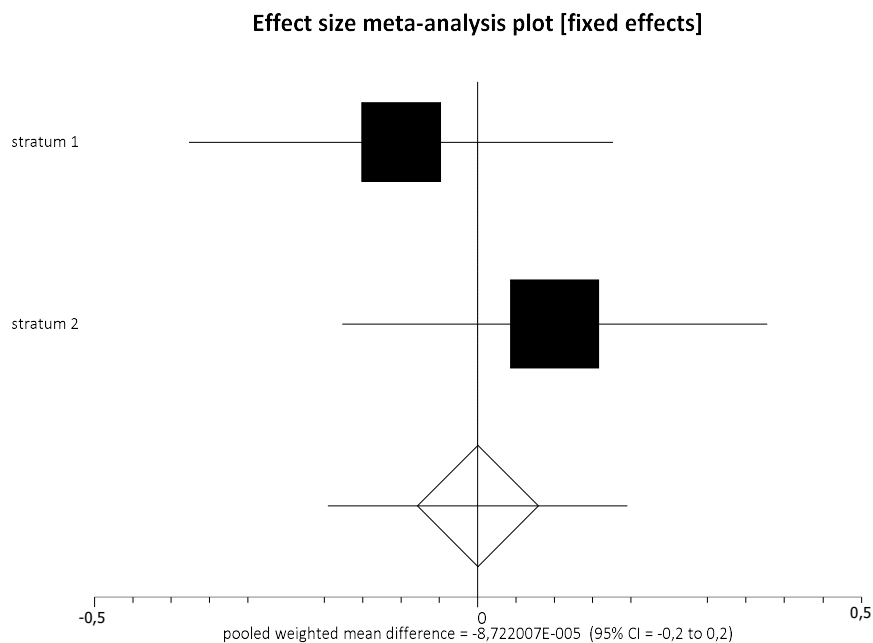
Rysunek 27. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – zmiana wyniku HAMD-17 w podskali snu względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



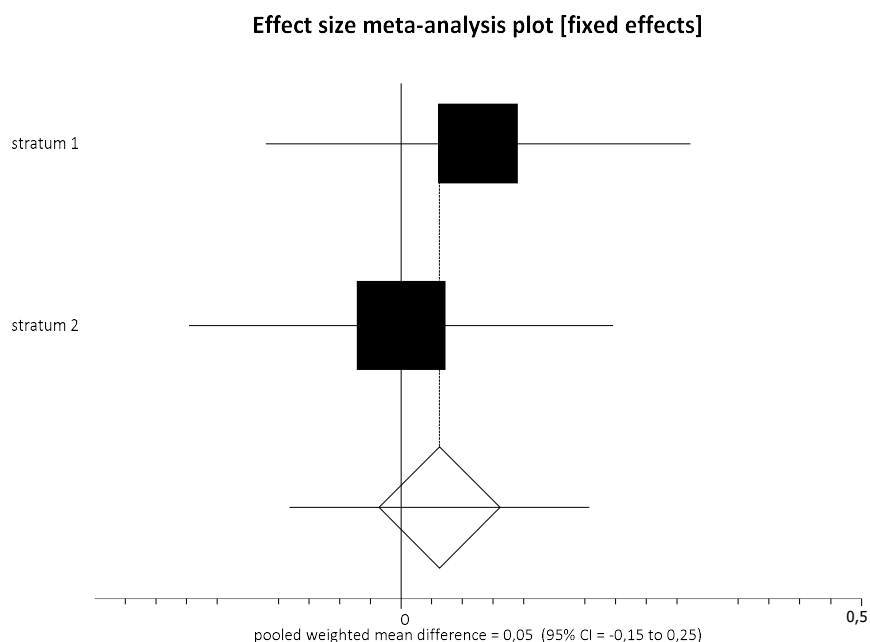
Rysunek 28. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku w skali MADRS względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



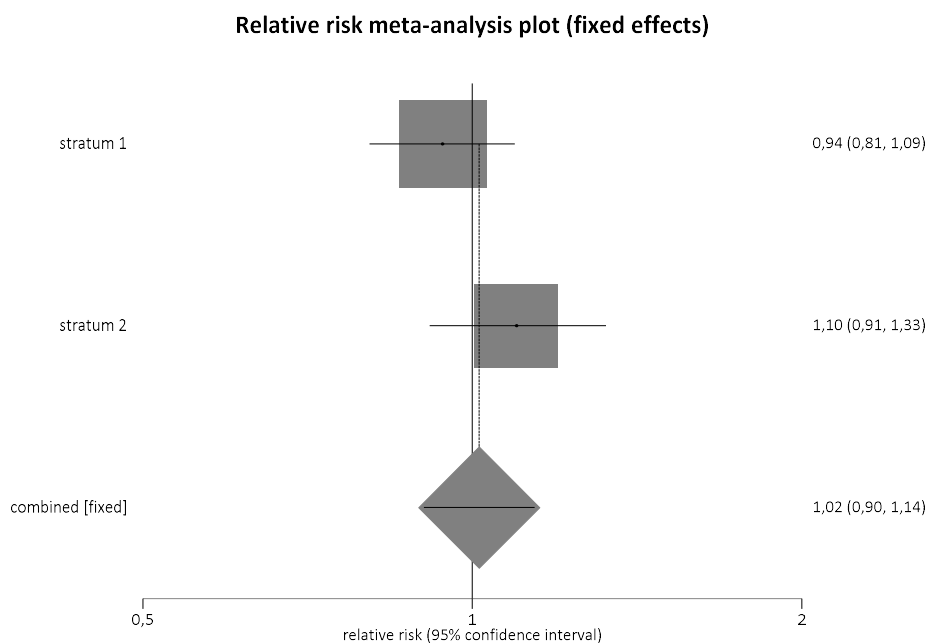
Rysunek 29. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku w skali HAMA względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



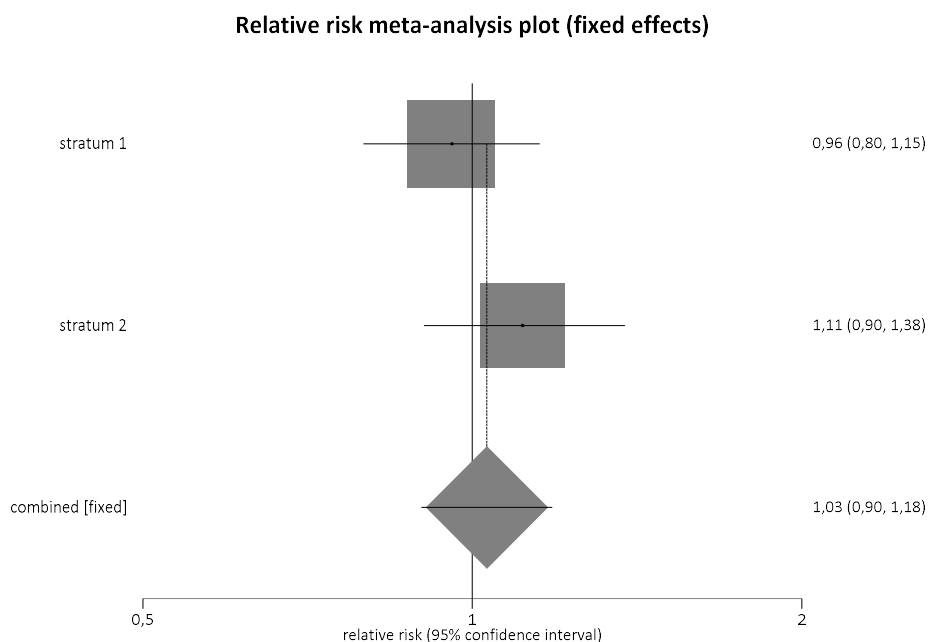
Rysunek 30. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę –zmiana wyniku w skali CGI-S względem wartości początkowych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



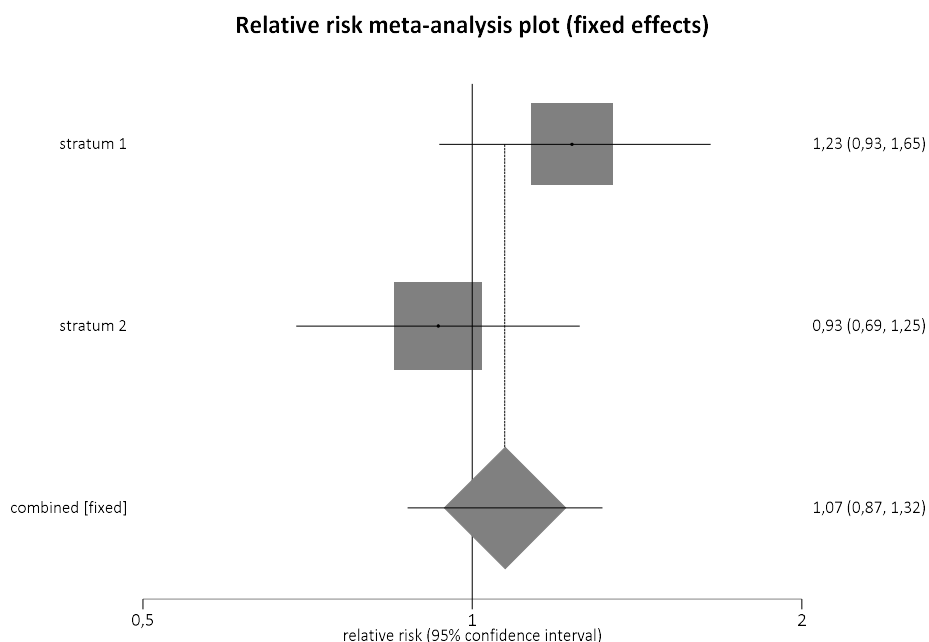
Rysunek 31. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – wynik w skali PGI-I, po okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



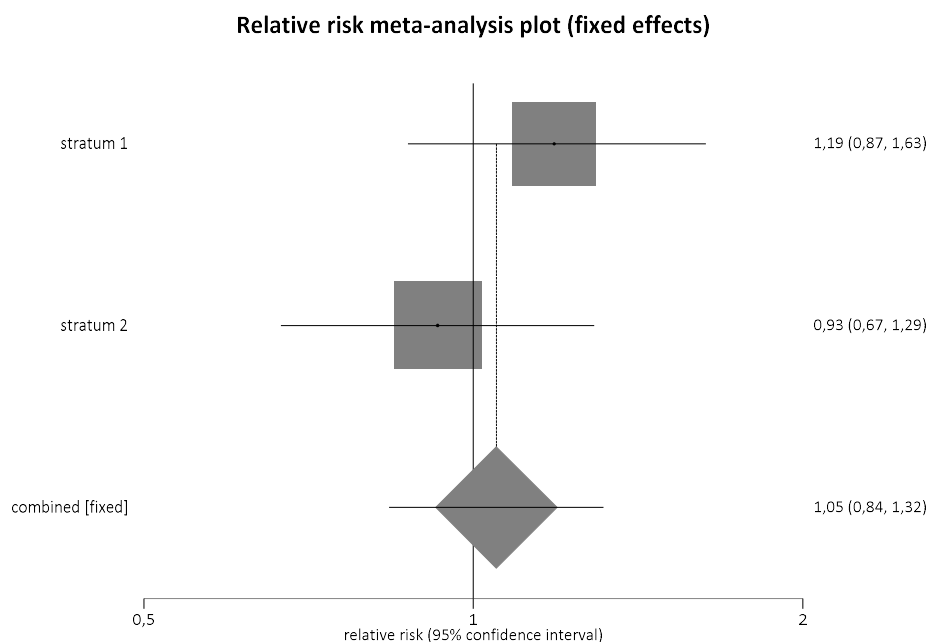
Rysunek 32. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



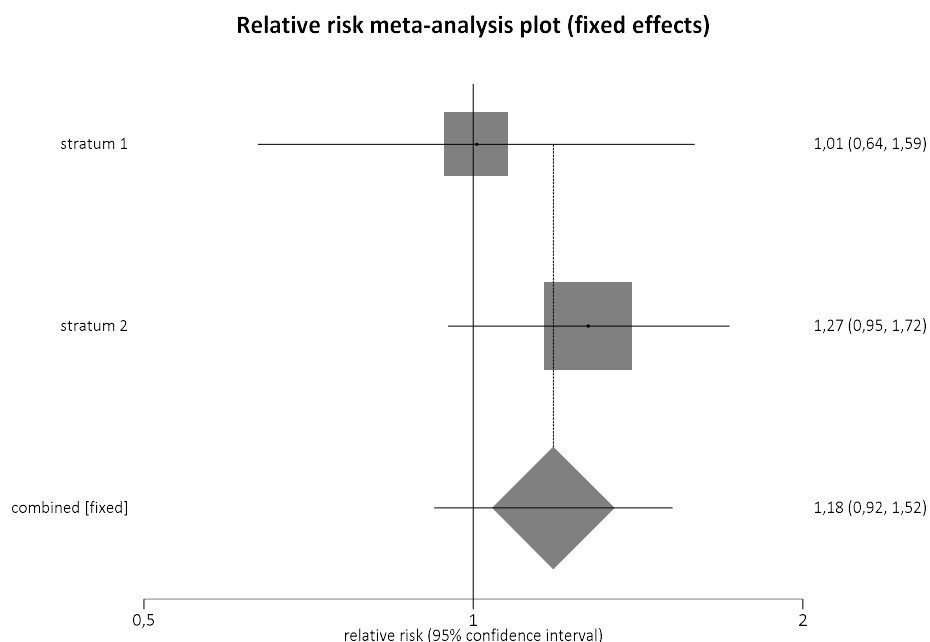
Rysunek 33. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



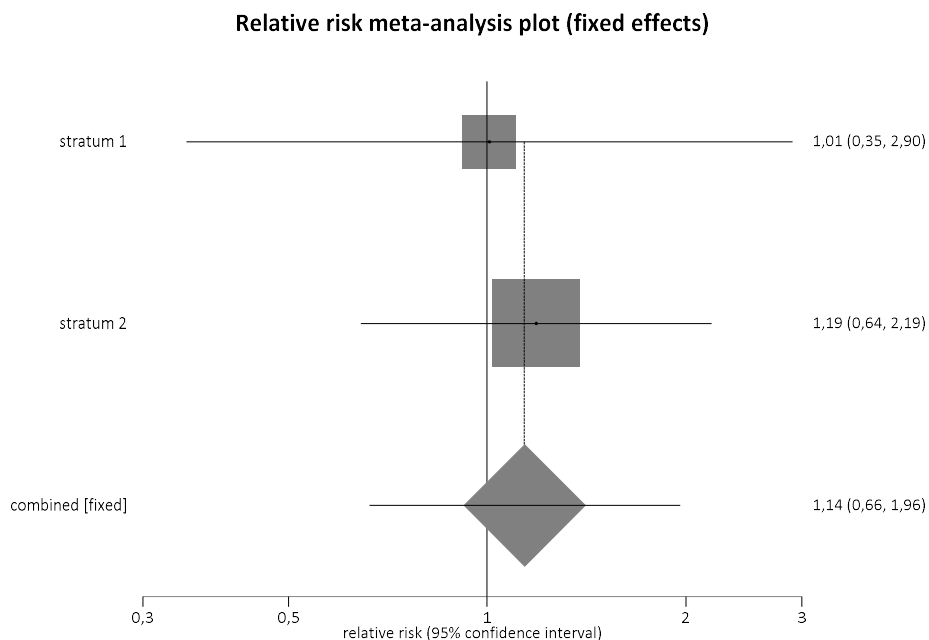
Rysunek 34. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza MMRM, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



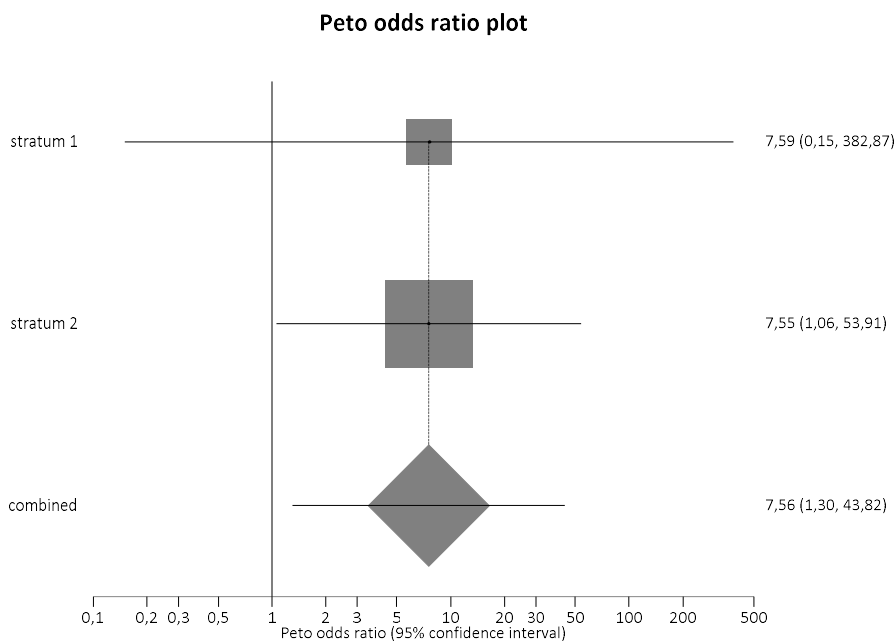
Rysunek 35. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby – analiza LOCF, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



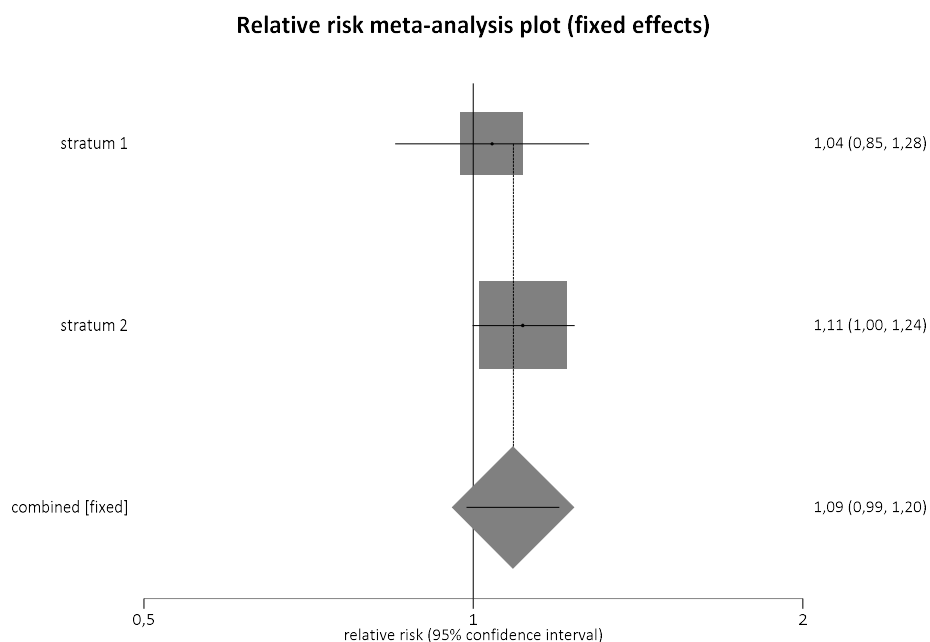
Rysunek 36. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



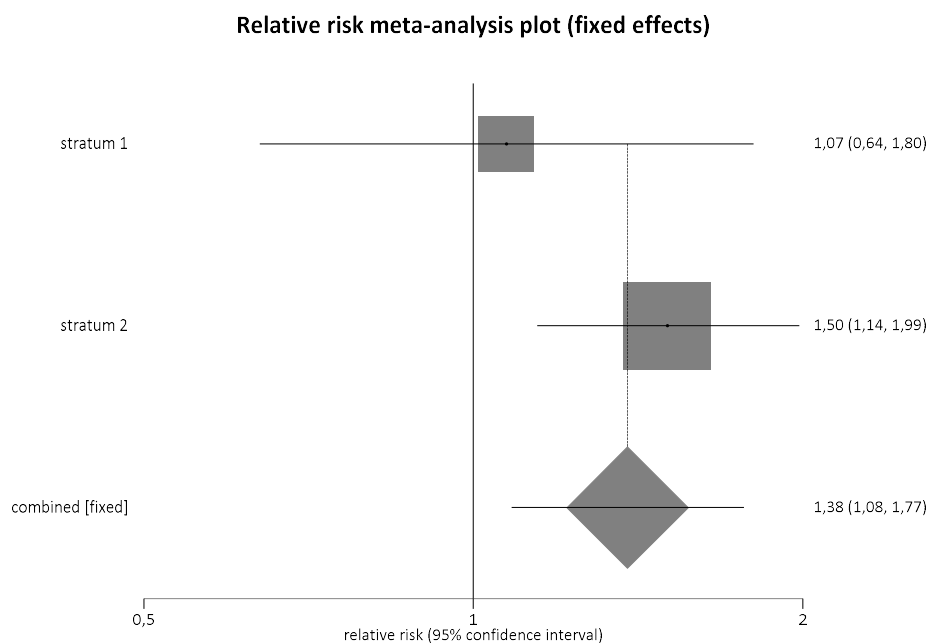
Rysunek 37. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



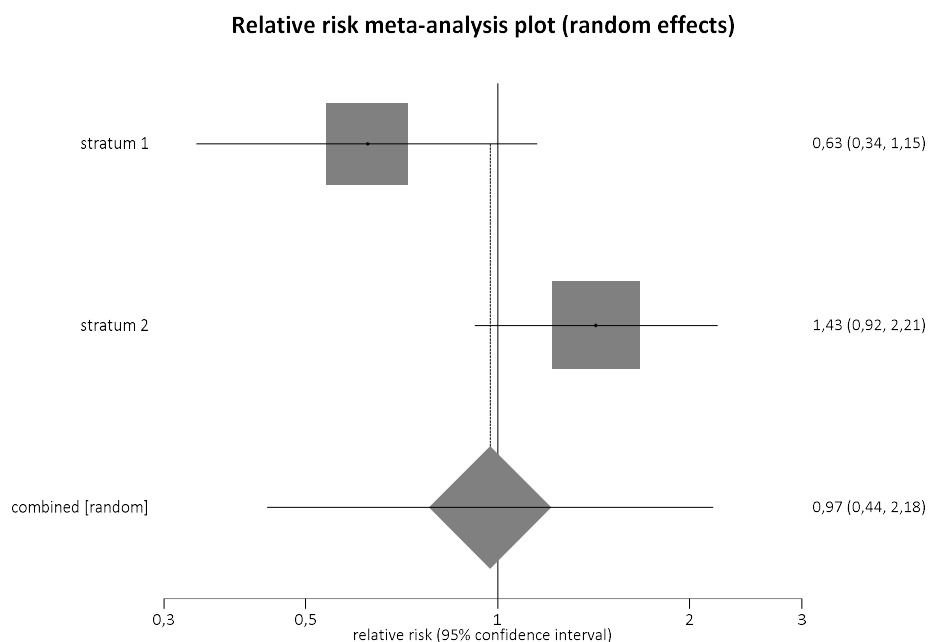
Rysunek 38. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



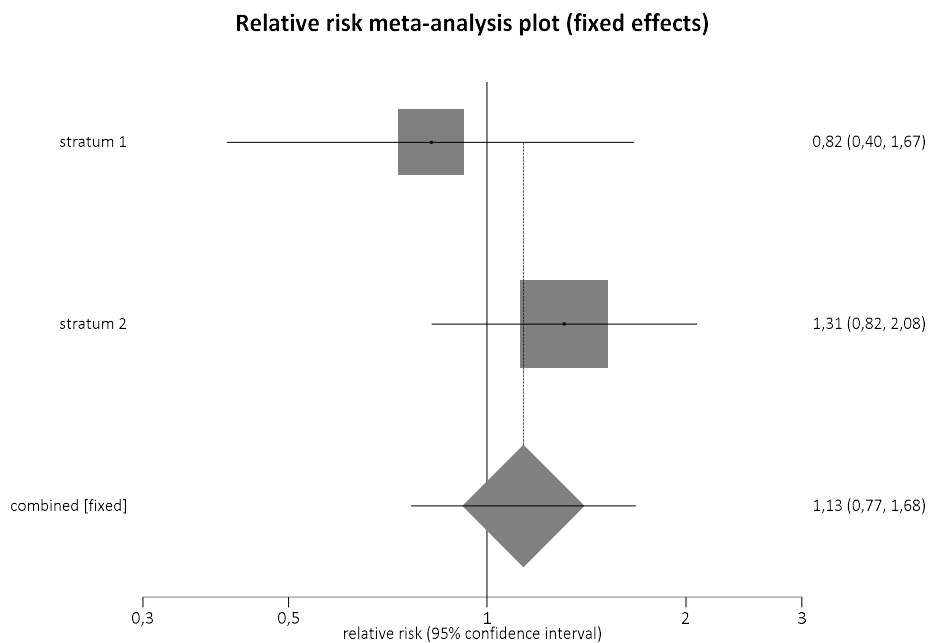
Rysunek 39. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



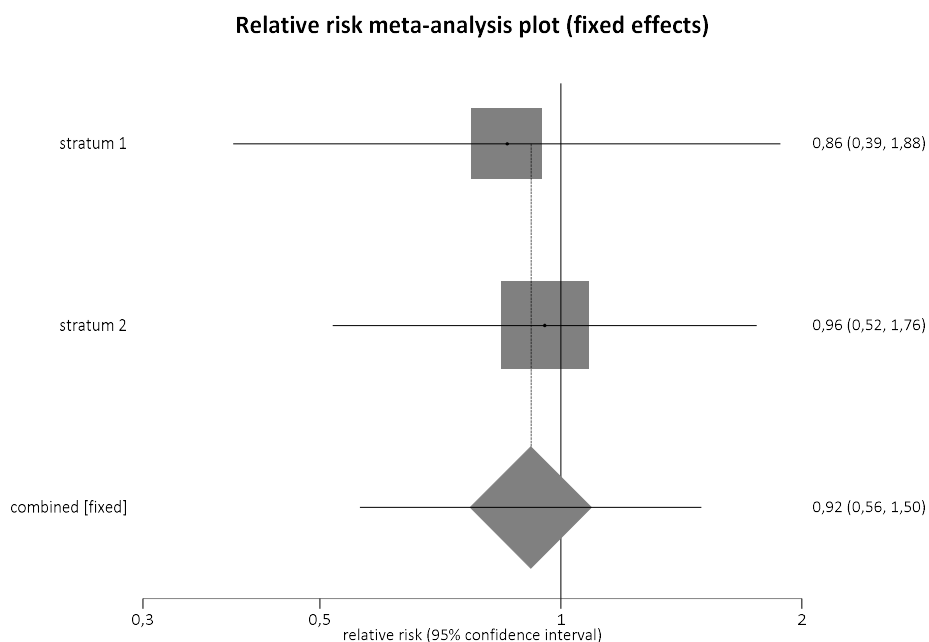
Rysunek 40. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nudności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



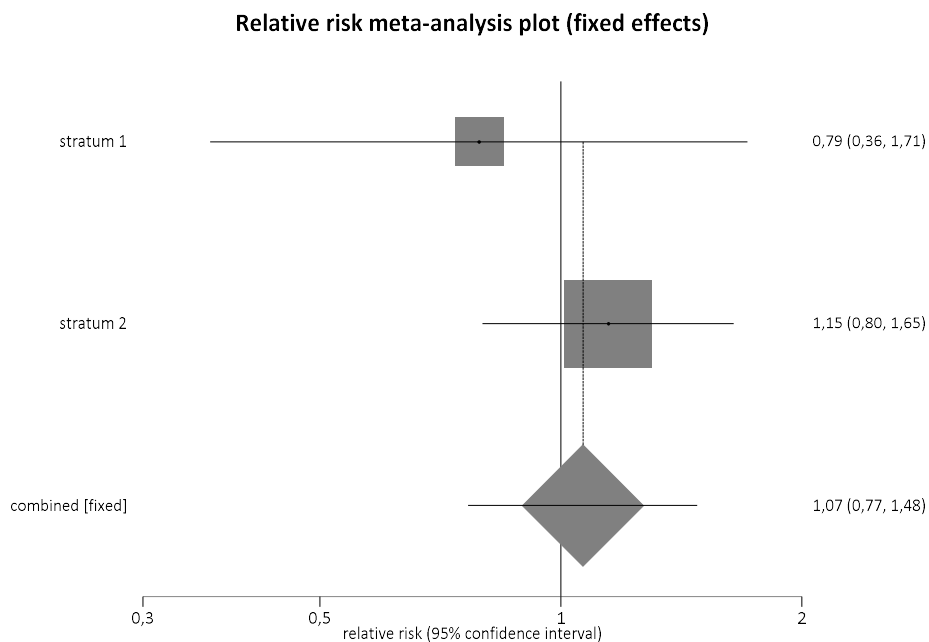
Rysunek 41. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia suchości w ustach, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



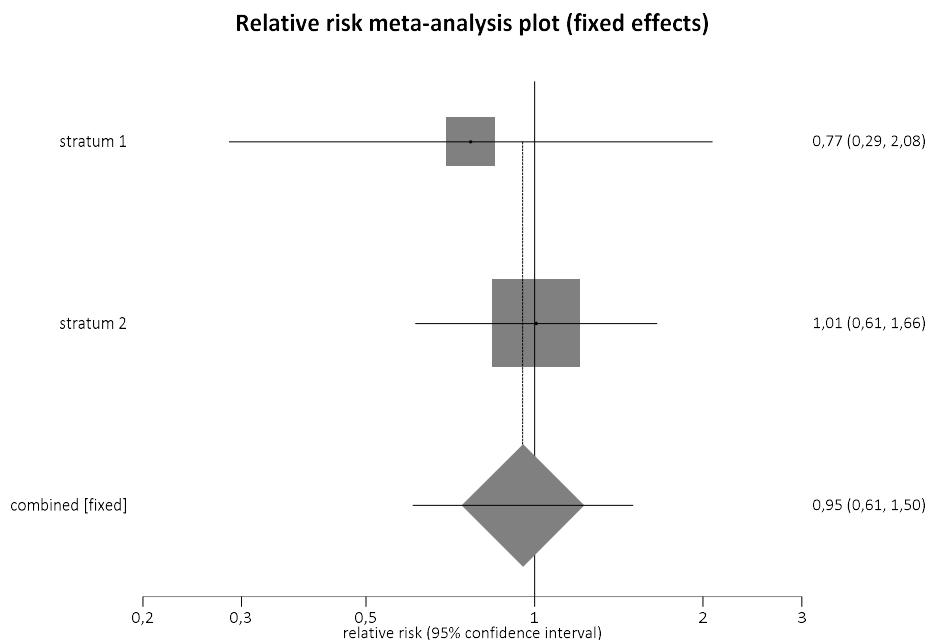
Rysunek 42. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zaparcia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



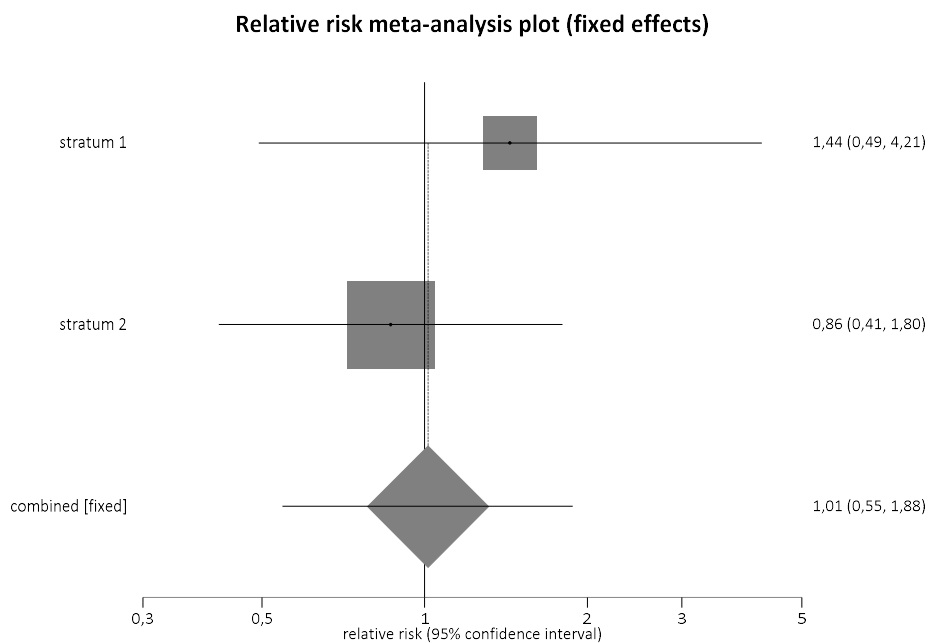
Rysunek 43. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia obniżenia apetytu, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



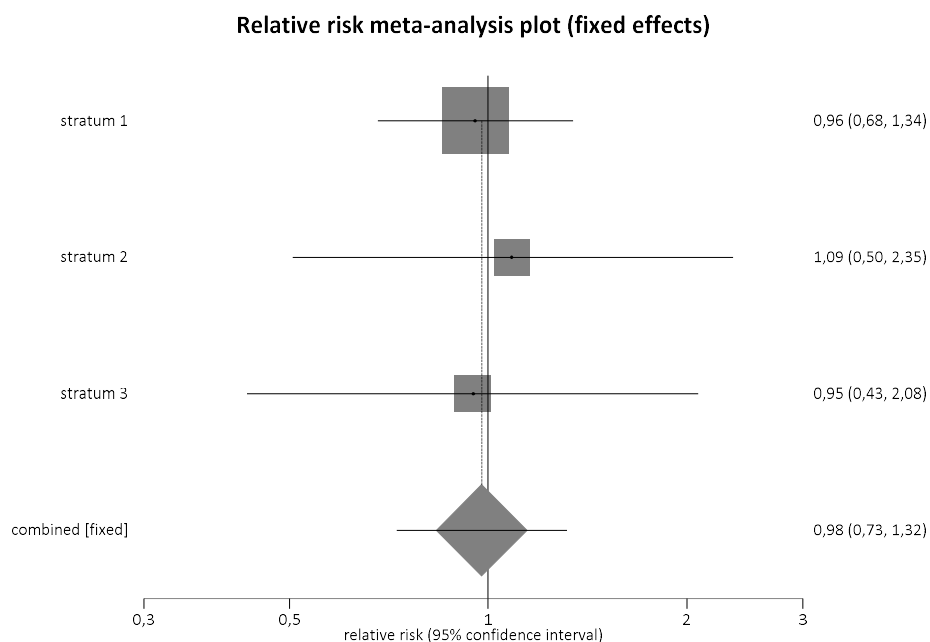
Rysunek 44. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



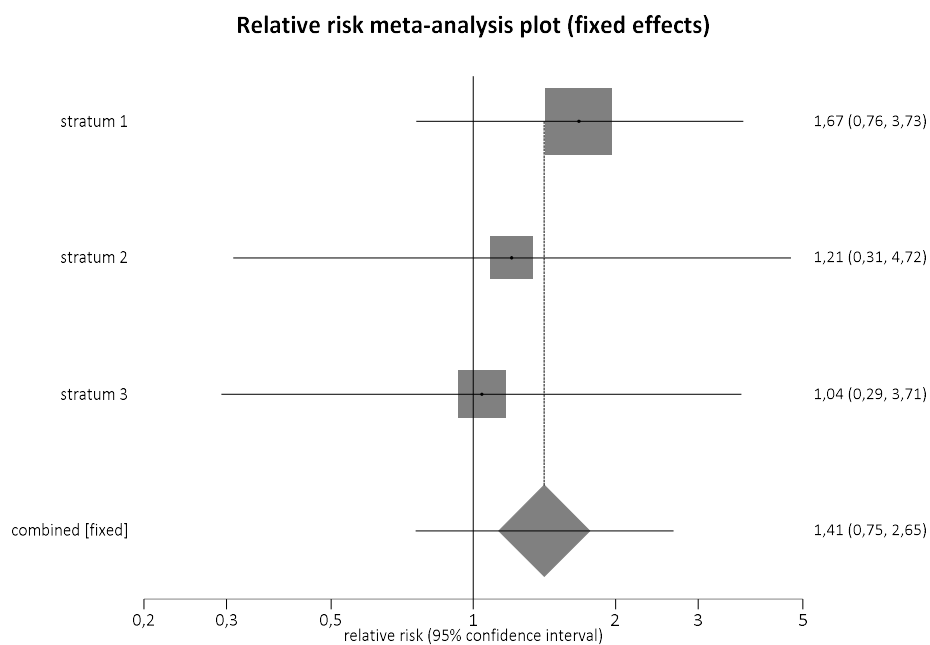
Rysunek 45. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia senności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



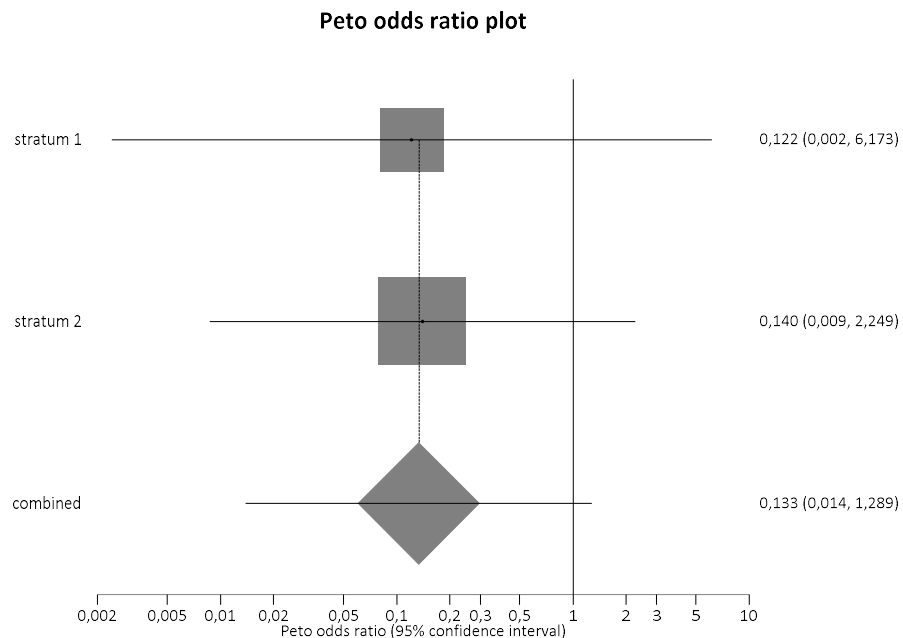
Rysunek 46. Metaanaliza wyników badania [14] (stratum 1) oraz [15] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 60 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zmęczenia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



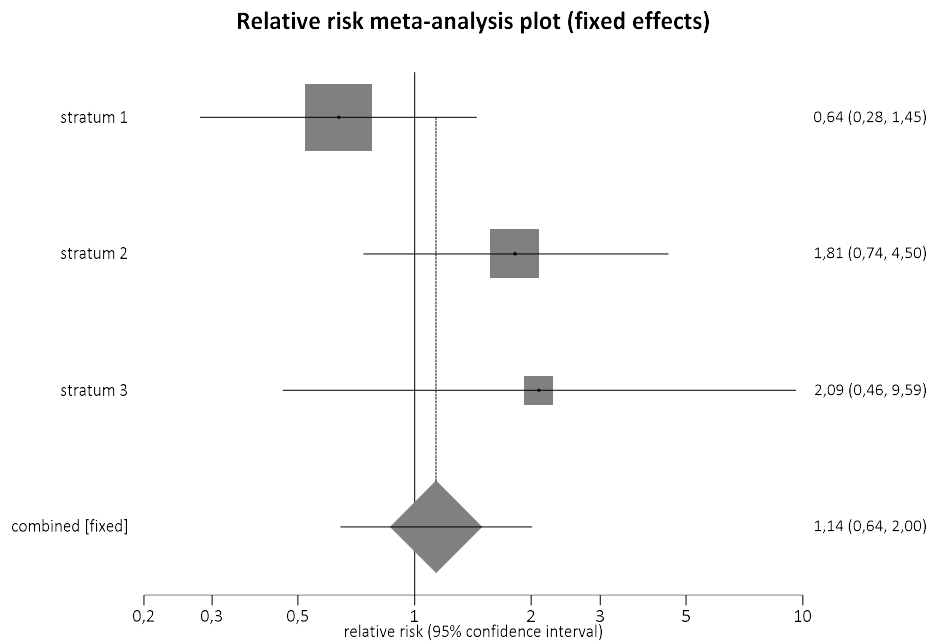
Rysunek 47. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



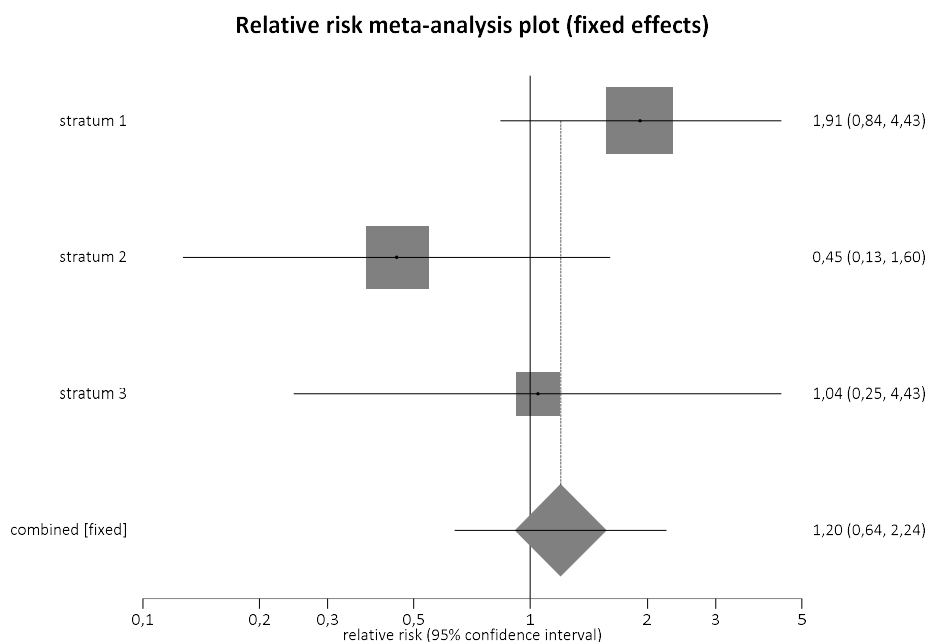
Rysunek 48. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



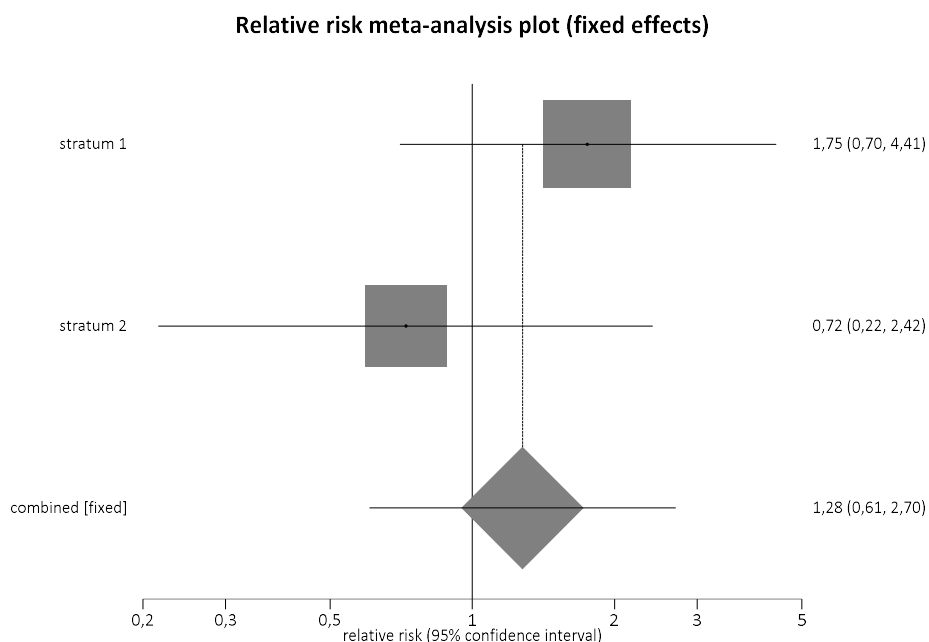
Rysunek 49. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



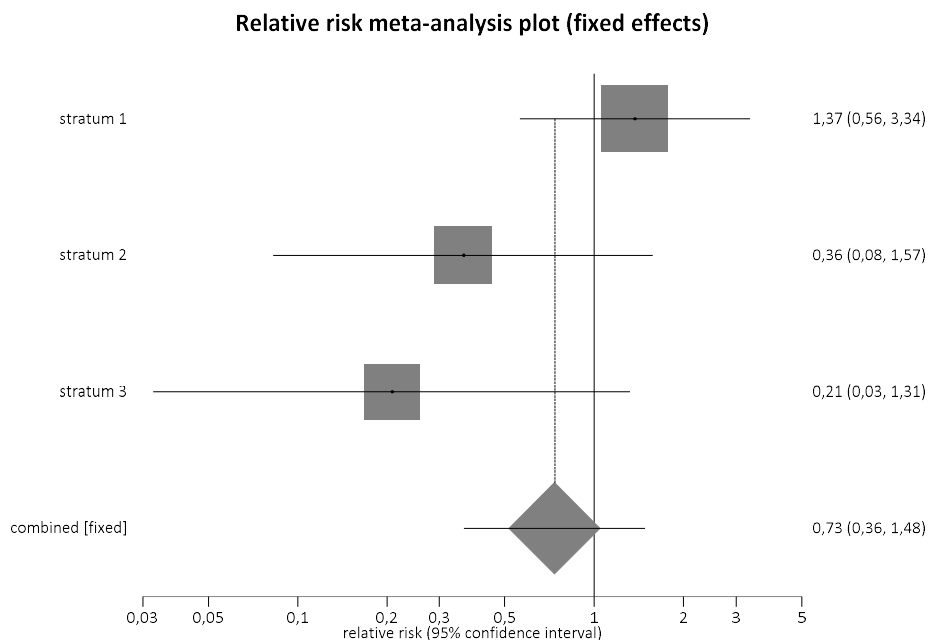
Rysunek 50. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zaparcia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



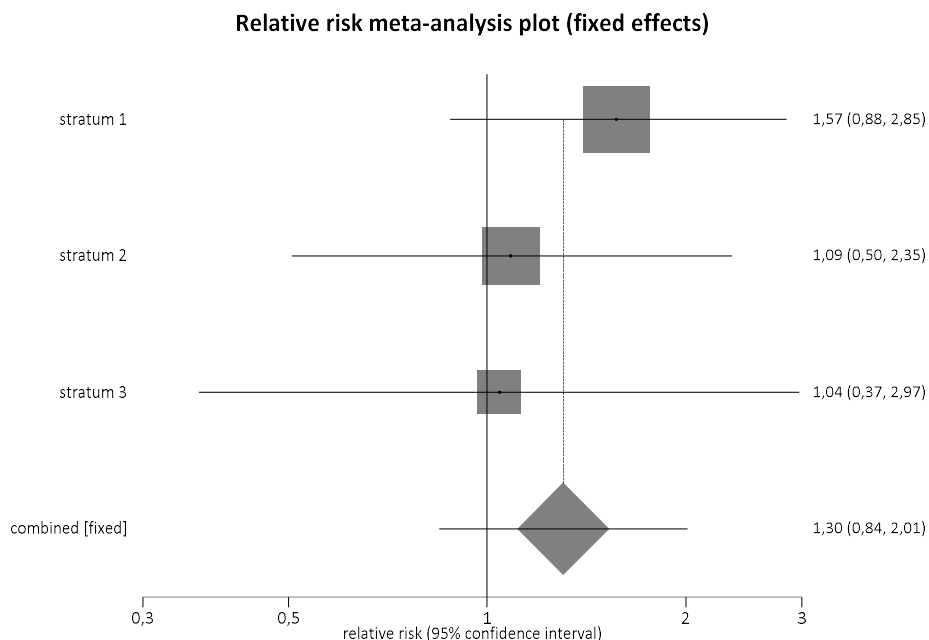
Rysunek 51. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia suchości w ustach, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



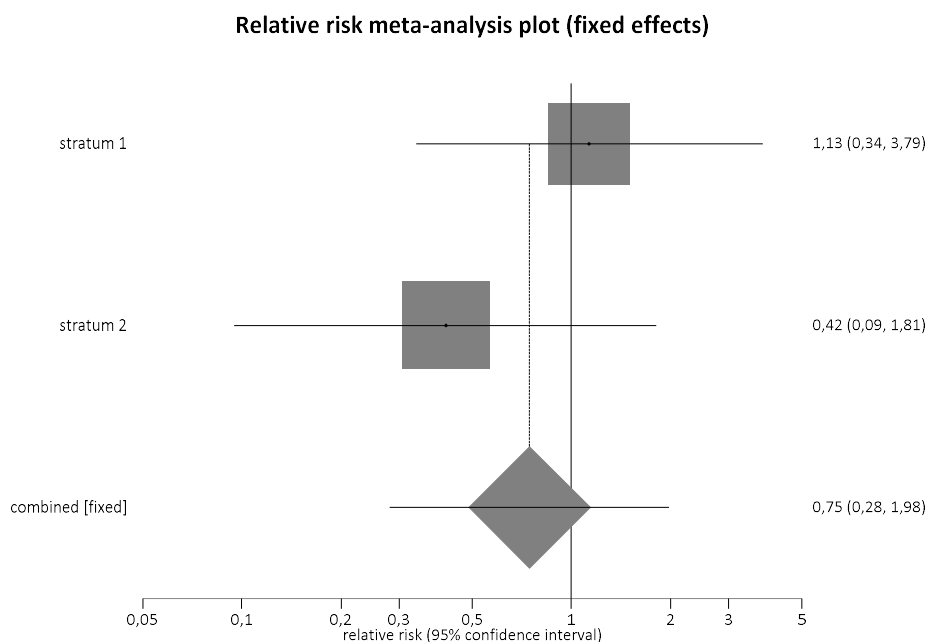
Rysunek 52. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1) oraz [12] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nadmiernej potliwości, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



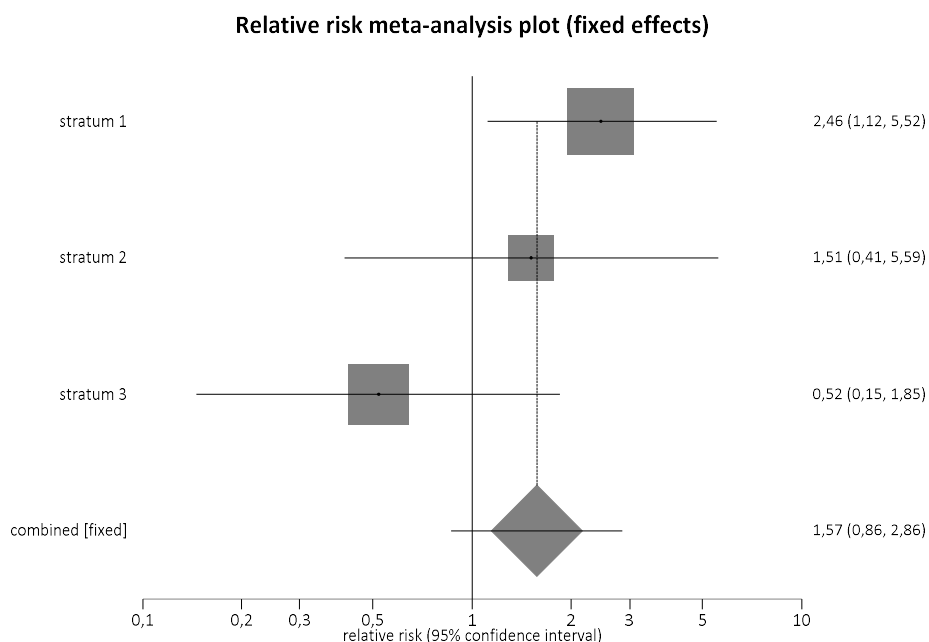
Rysunek 53. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia senności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



Rysunek 54. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nudności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



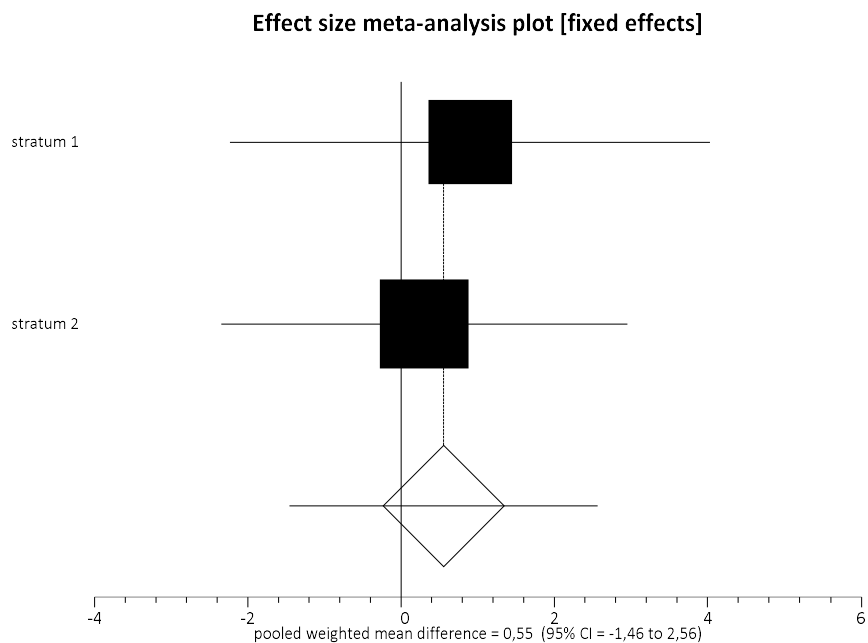
Rysunek 55. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



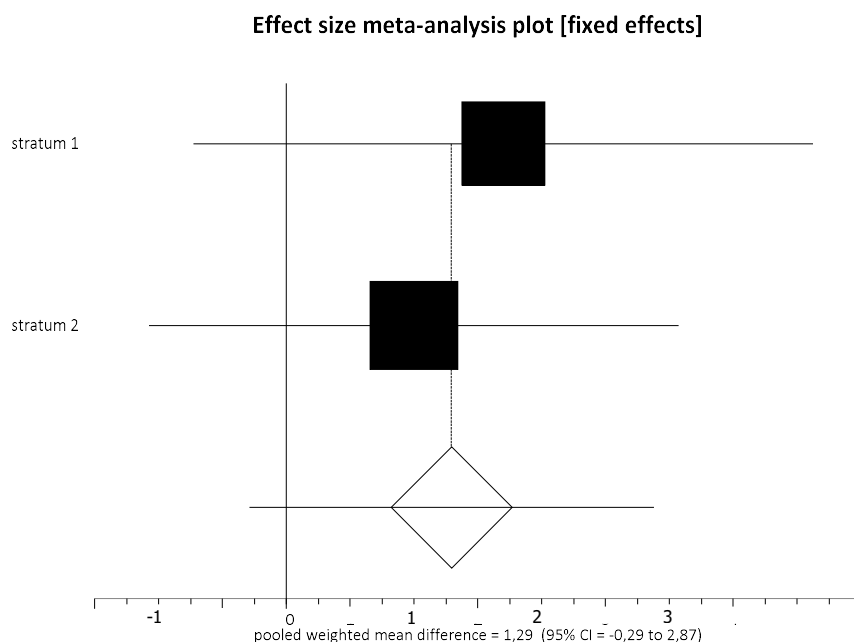
Rysunek 56. Metaanaliza wyników badania [9] (stratum 1), [12] (stratum 2) oraz [13] (stratum 3), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



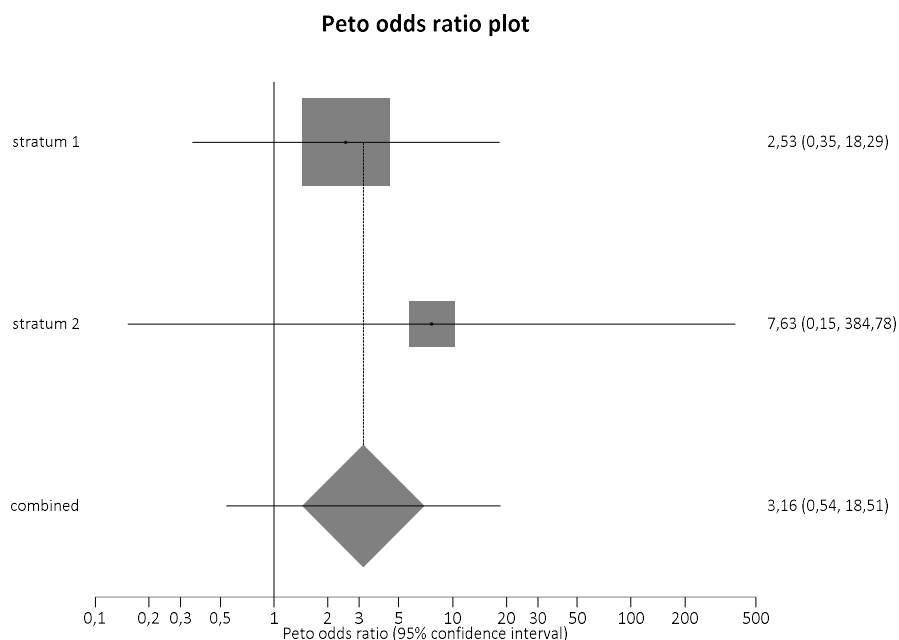
Rysunek 57. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



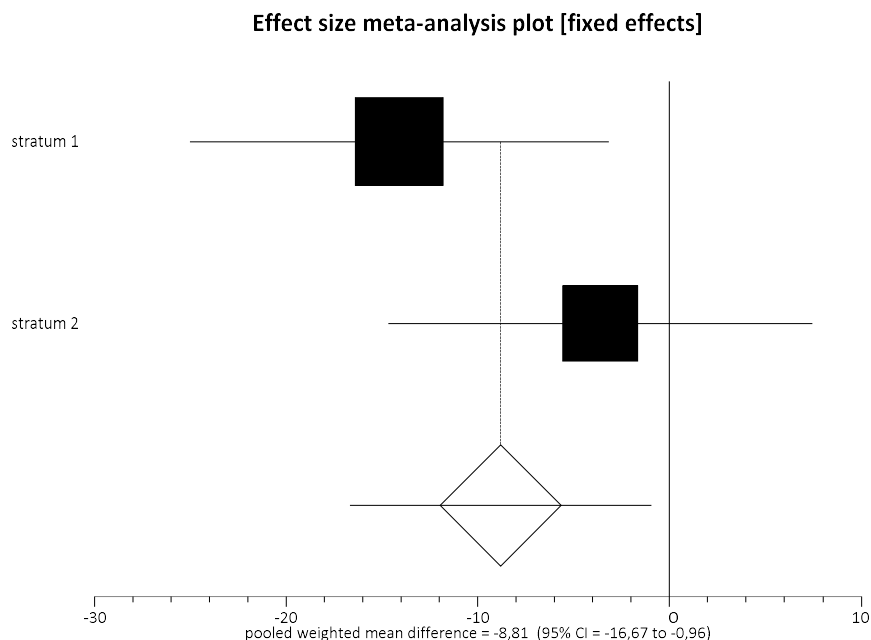
Rysunek 58. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



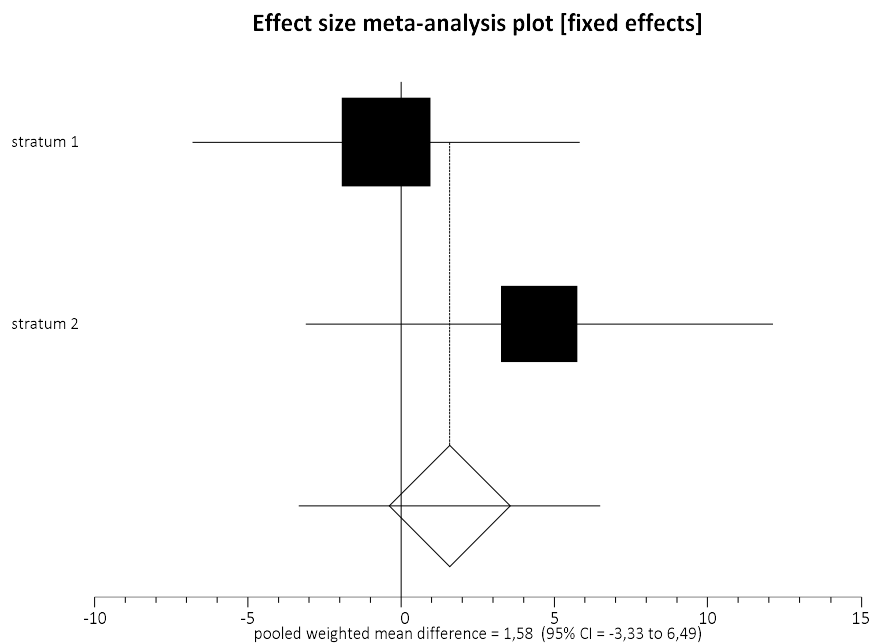
Rysunek 59. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



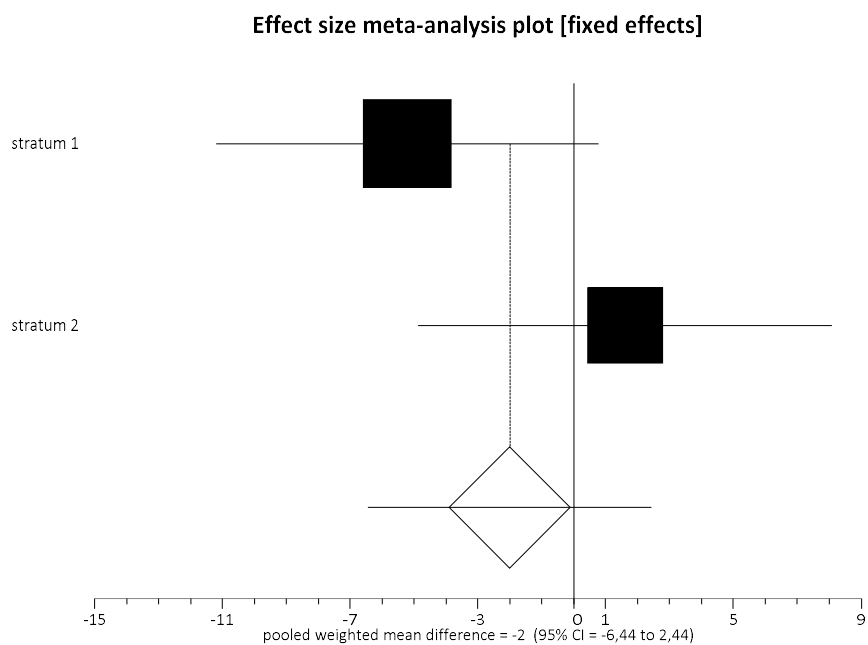
Rysunek 60. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; ryzyko stałego zwiększenia ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



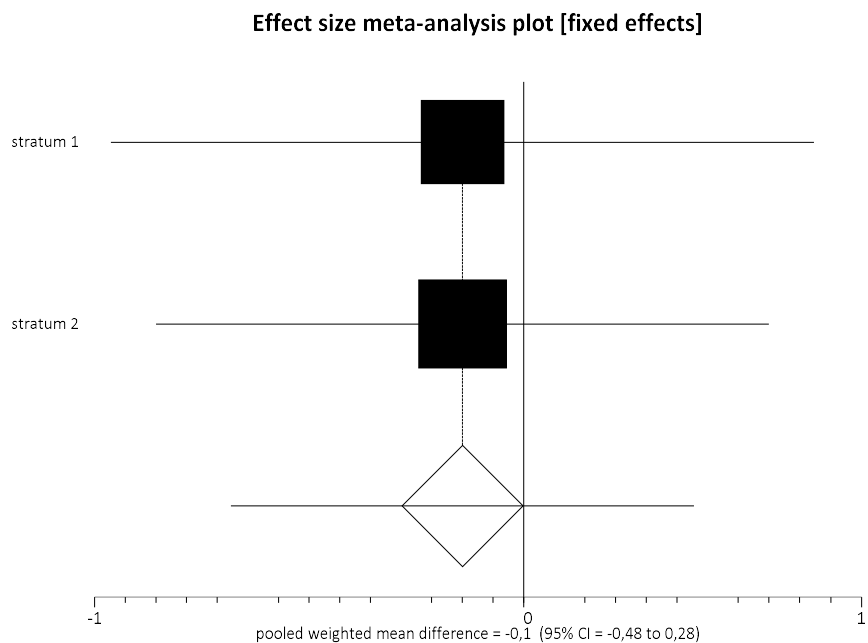
Rysunek 61. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QT, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



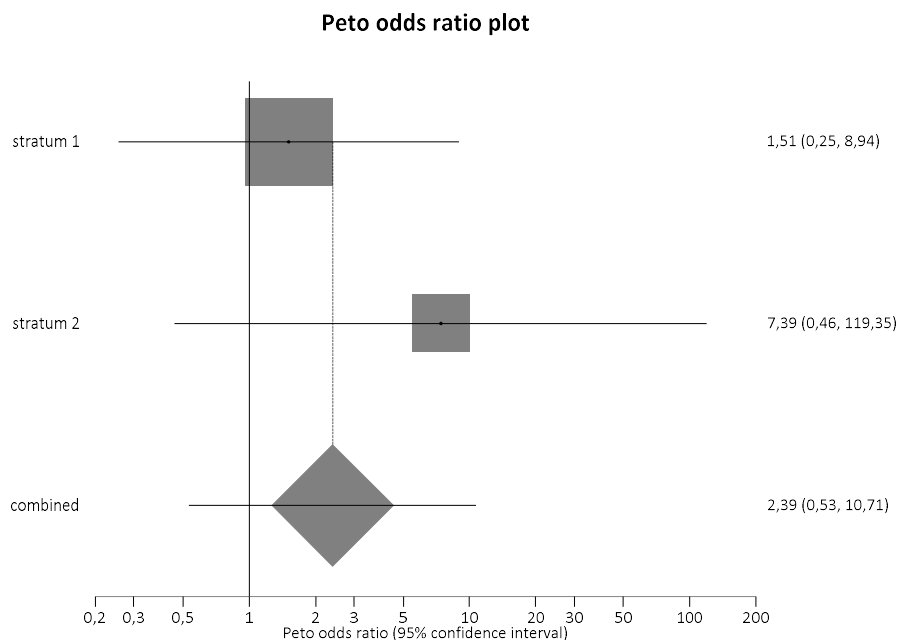
Rysunek 62. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



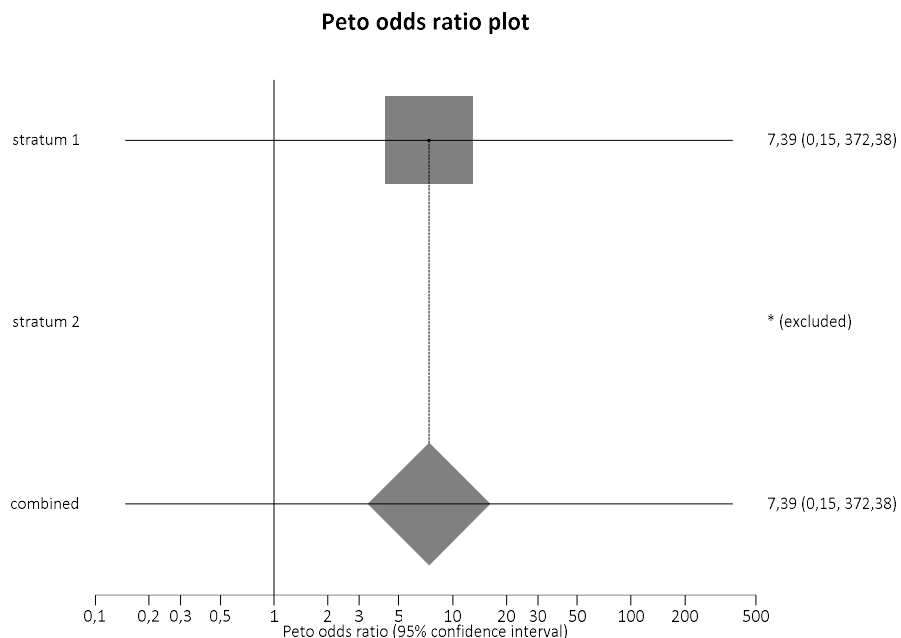
Rysunek 63. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcF w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



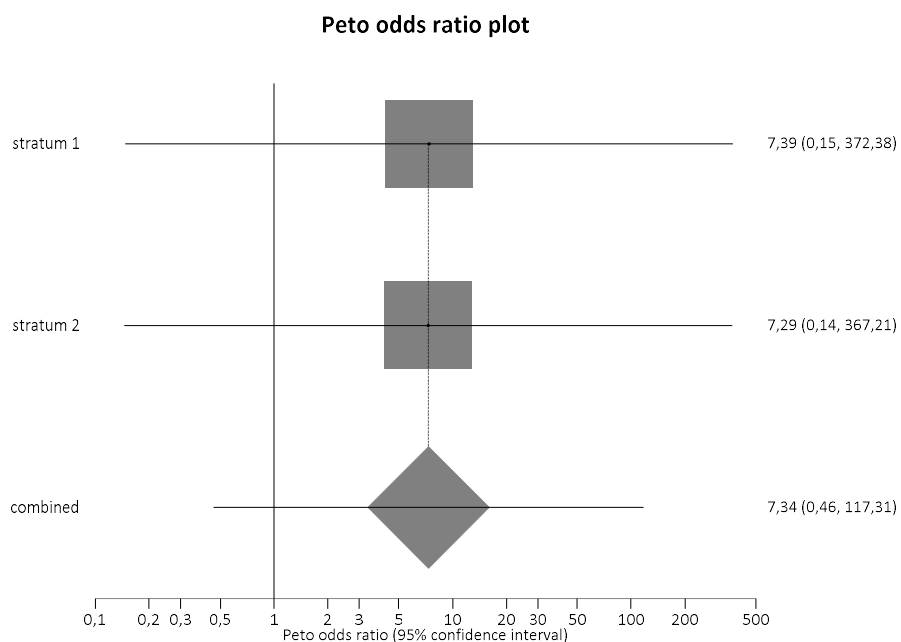
Rysunek 64. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



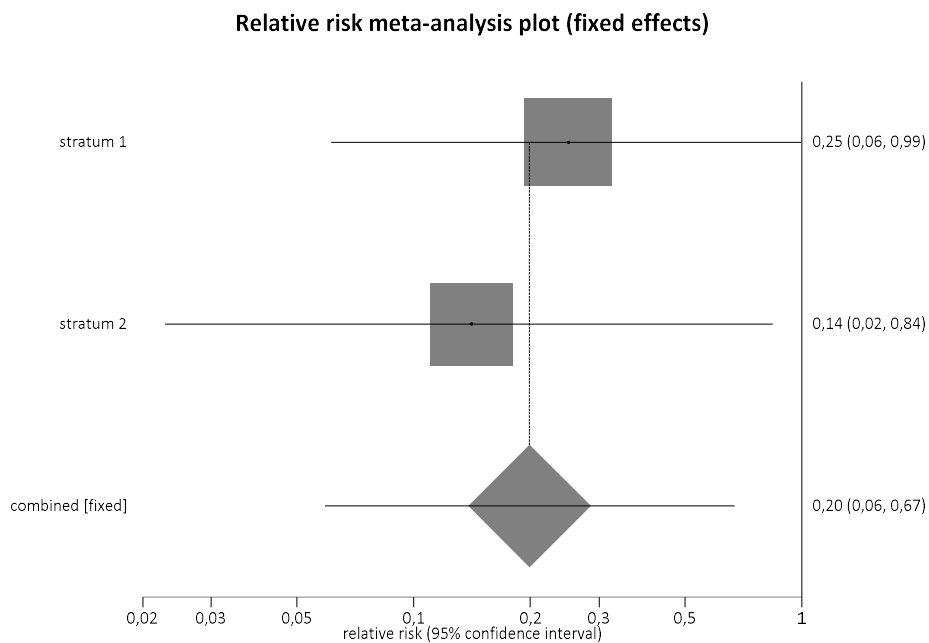
1Rysunek 65. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



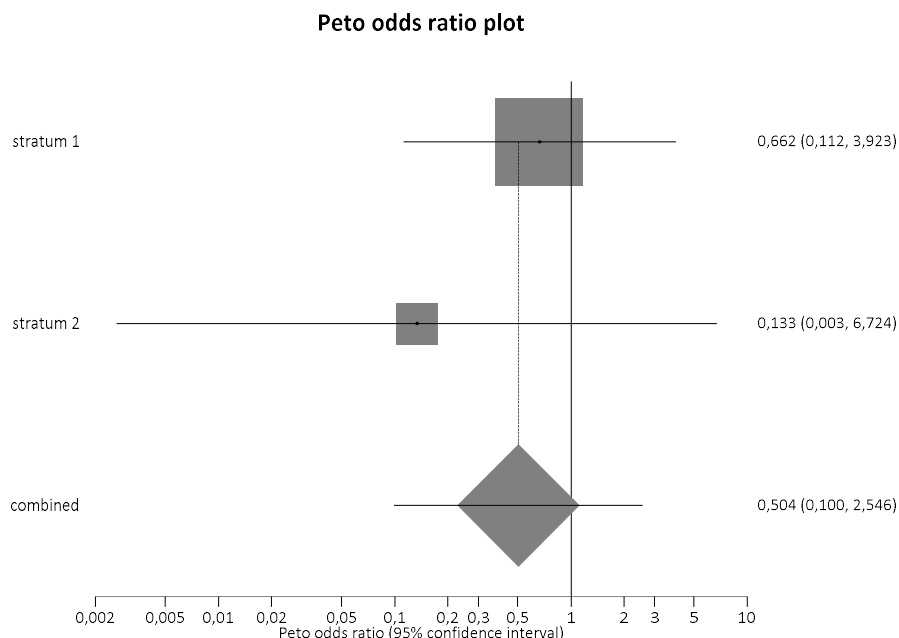
Rysunek 66. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



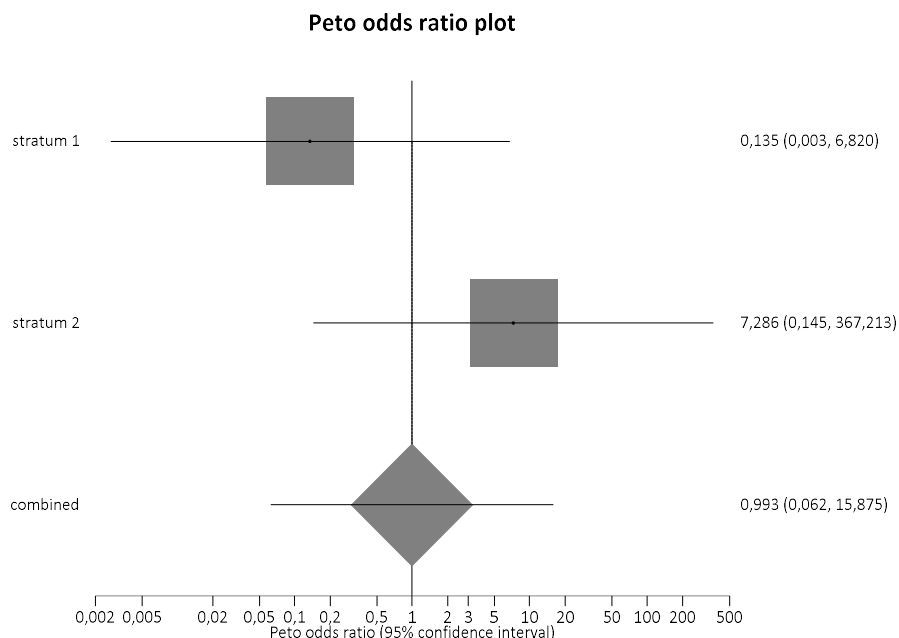
Rysunek 67. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



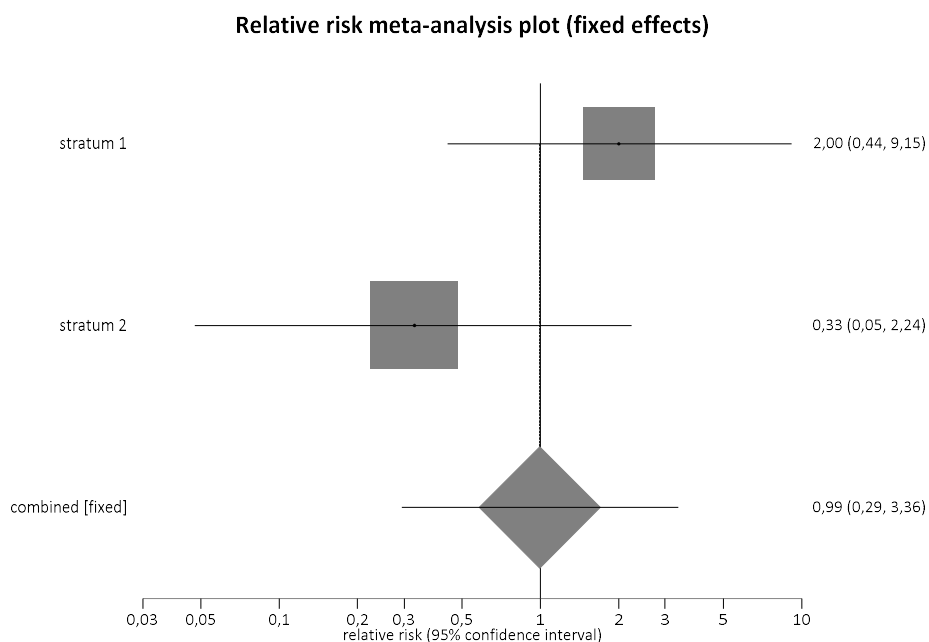
Rysunek 68. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



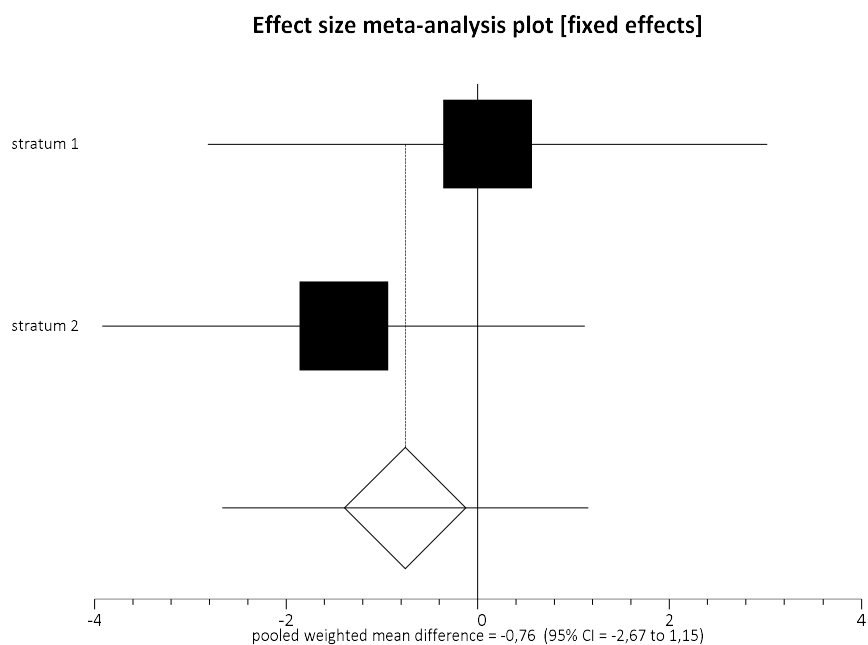
Rysunek 69. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



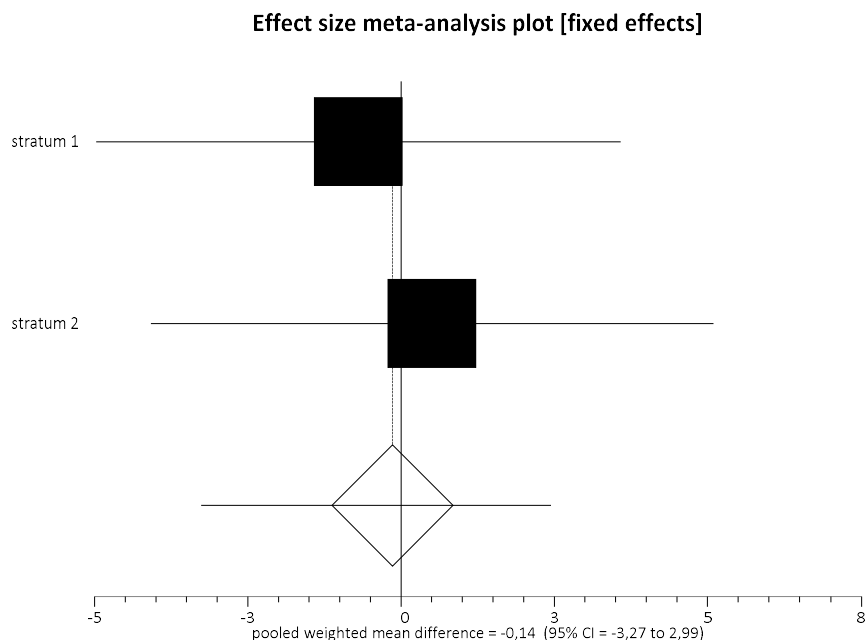
Rysunek 70. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia lęku, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



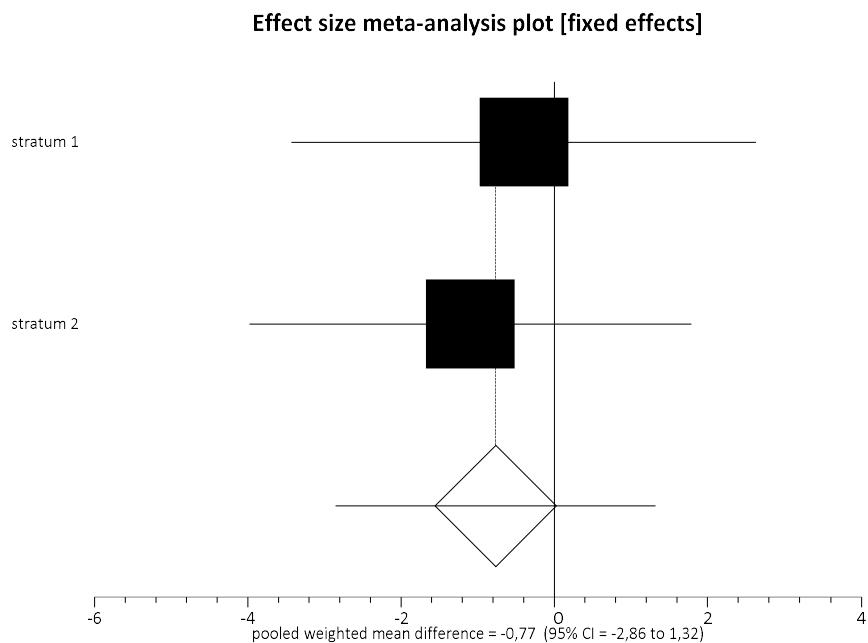
Rysunek 71. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia infekcji wirusowej, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



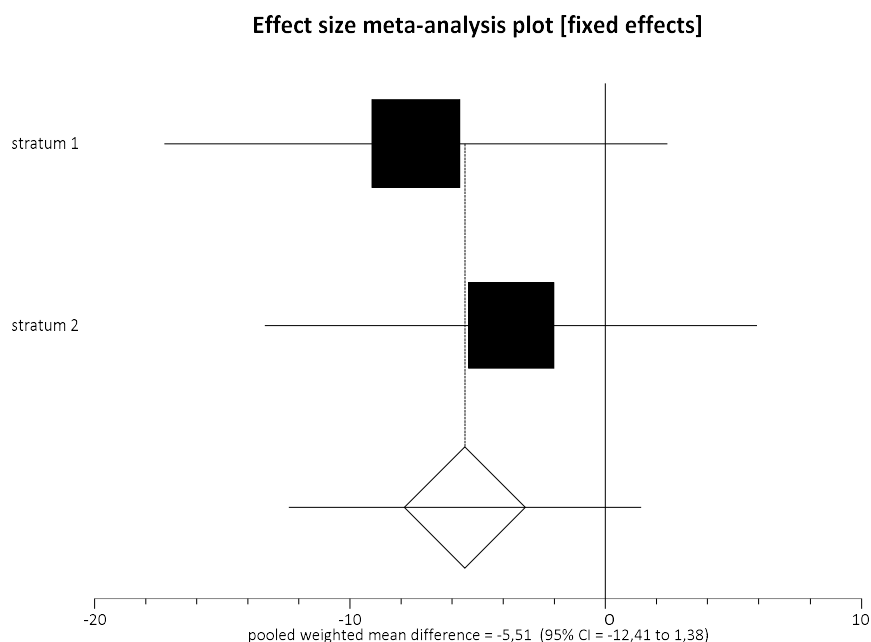
Rysunek 72. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



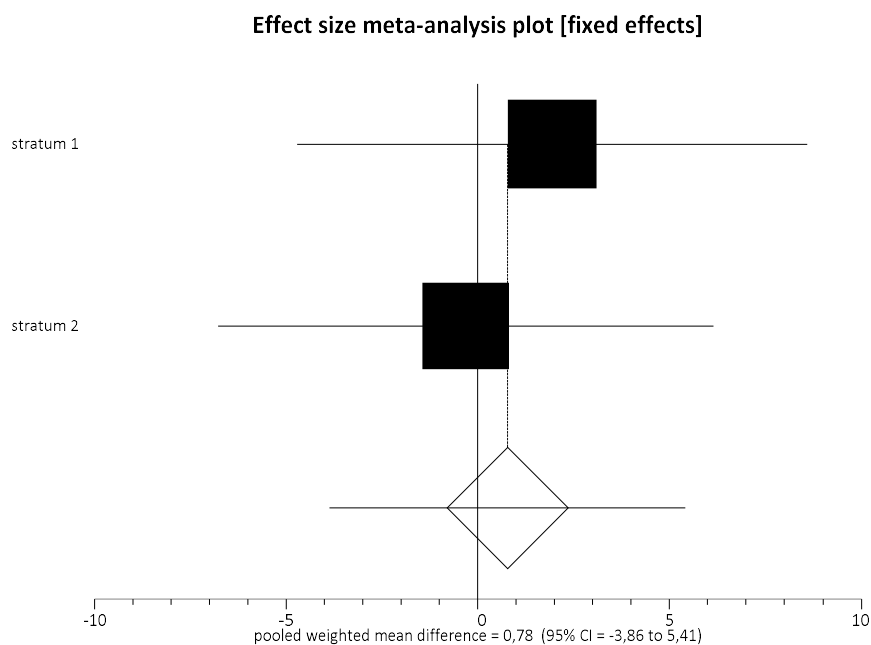
Rysunek 73. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



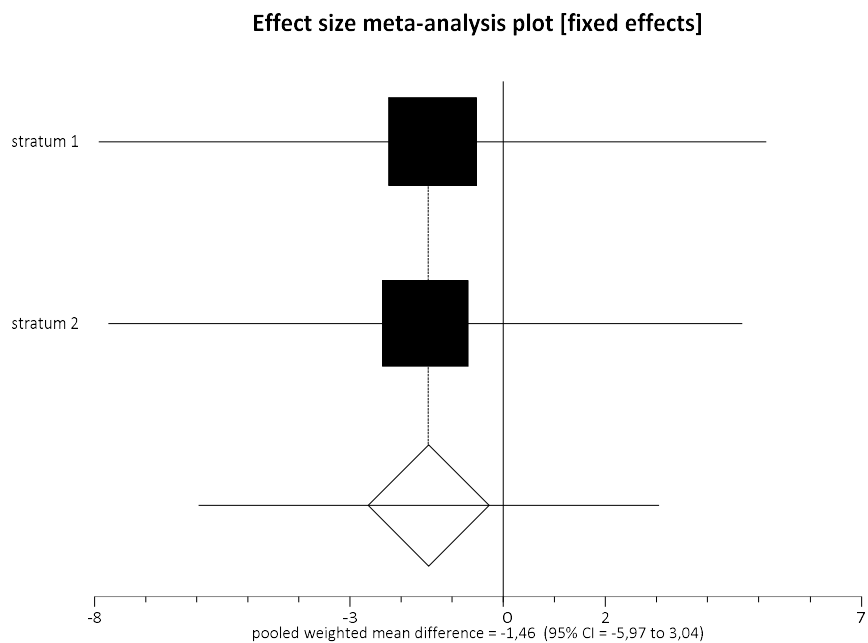
Rysunek 74. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



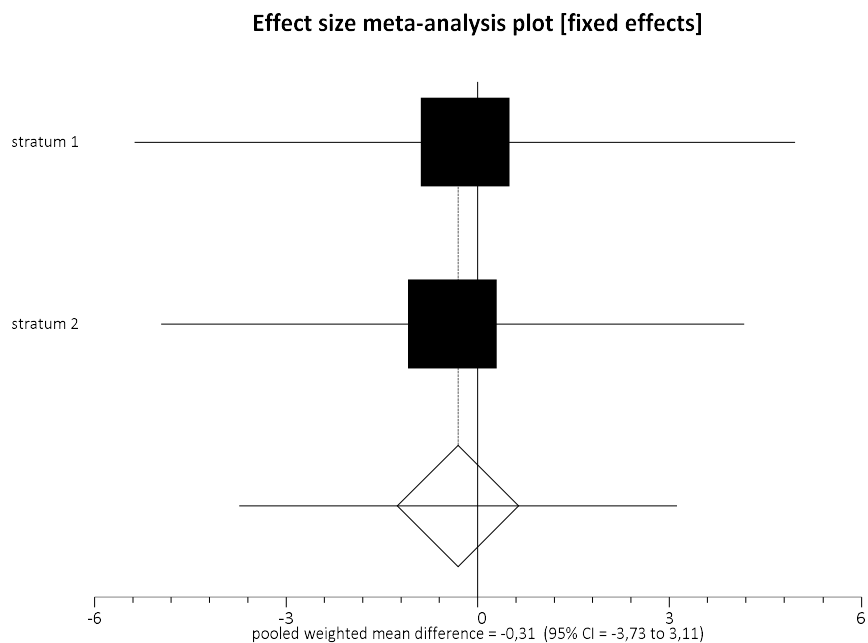
Rysunek 75. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QT, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



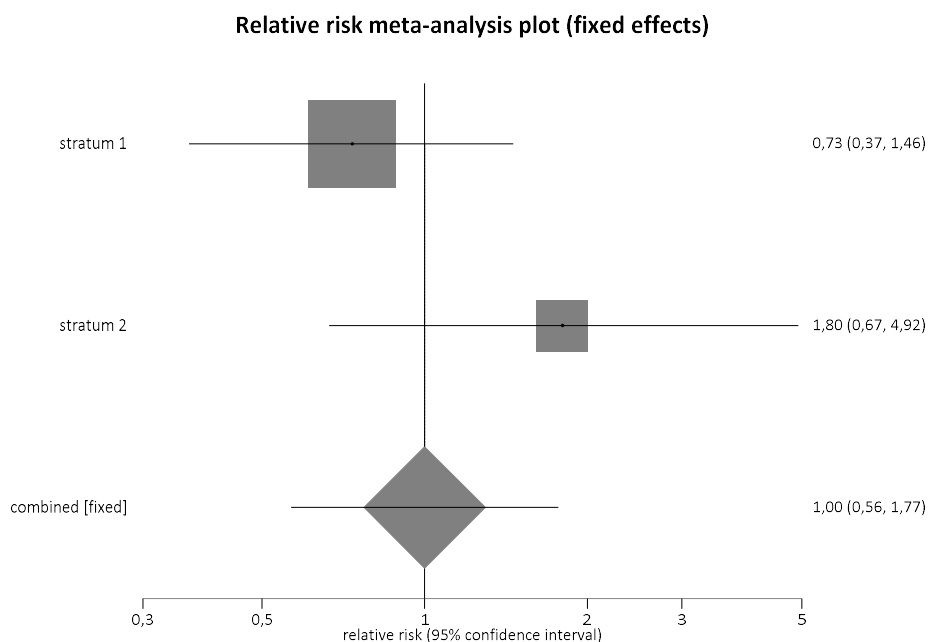
Rysunek 76. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



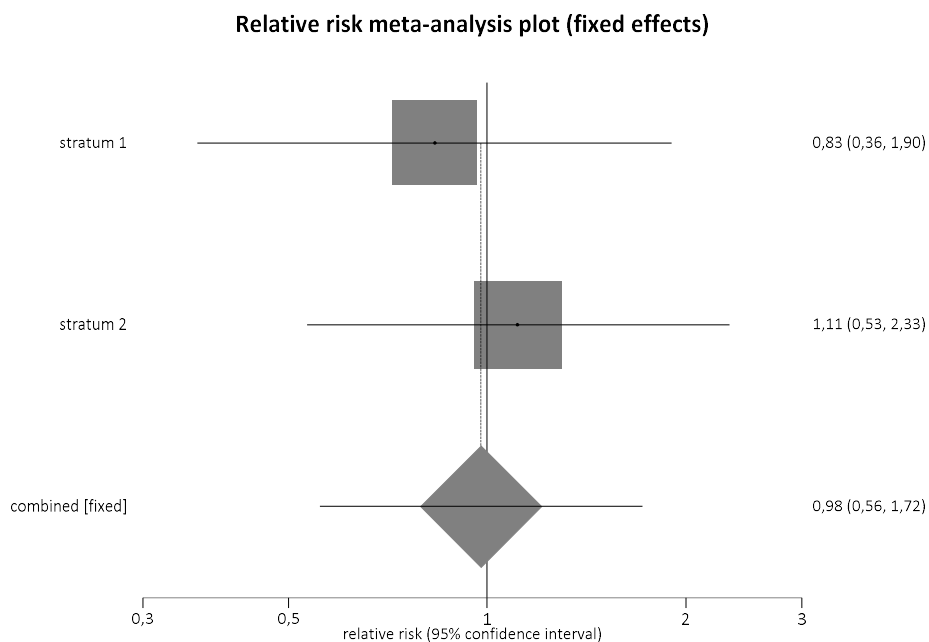
Rysunek 77. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcF, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



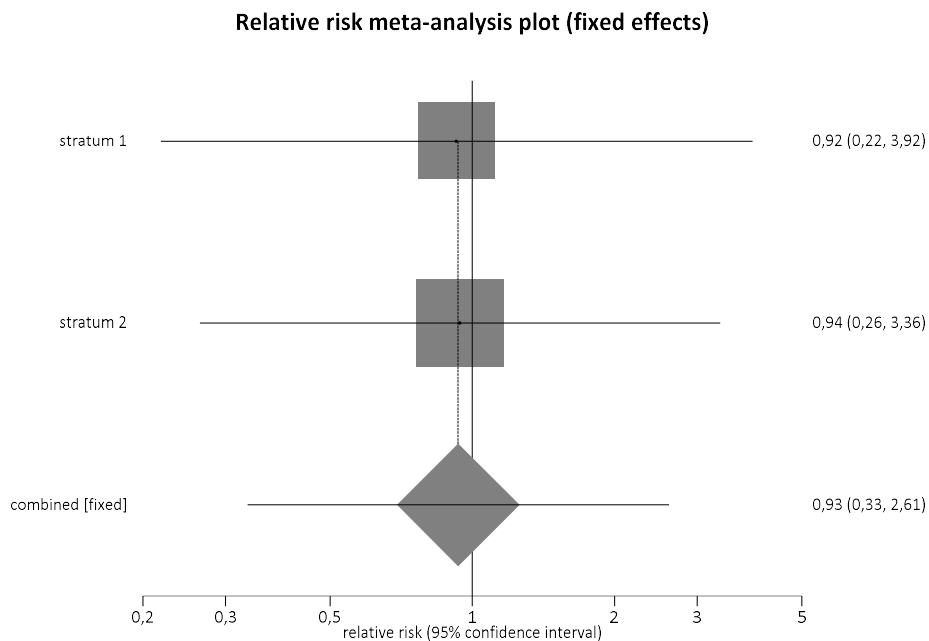
Rysunek 78. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



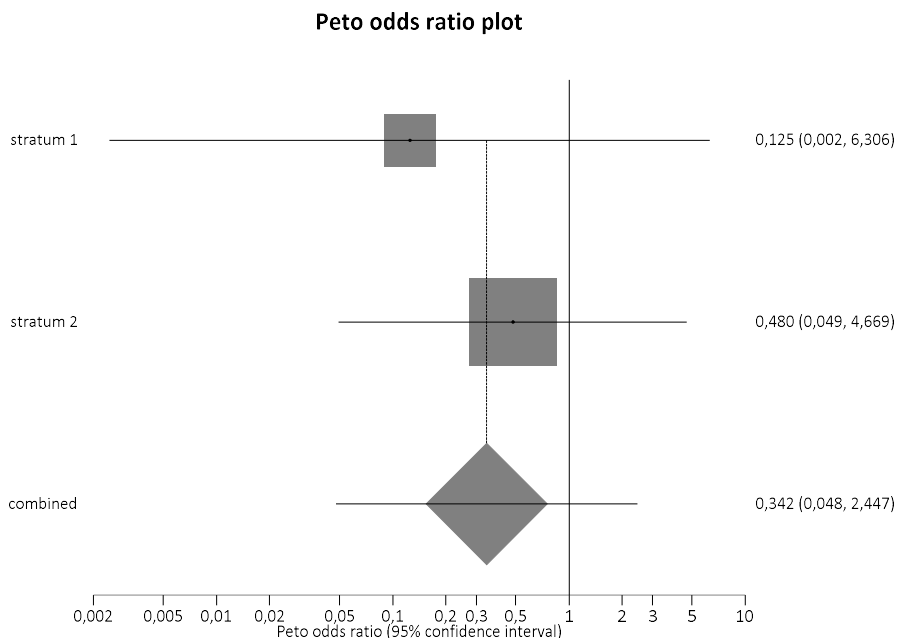
Rysunek 79. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 80 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



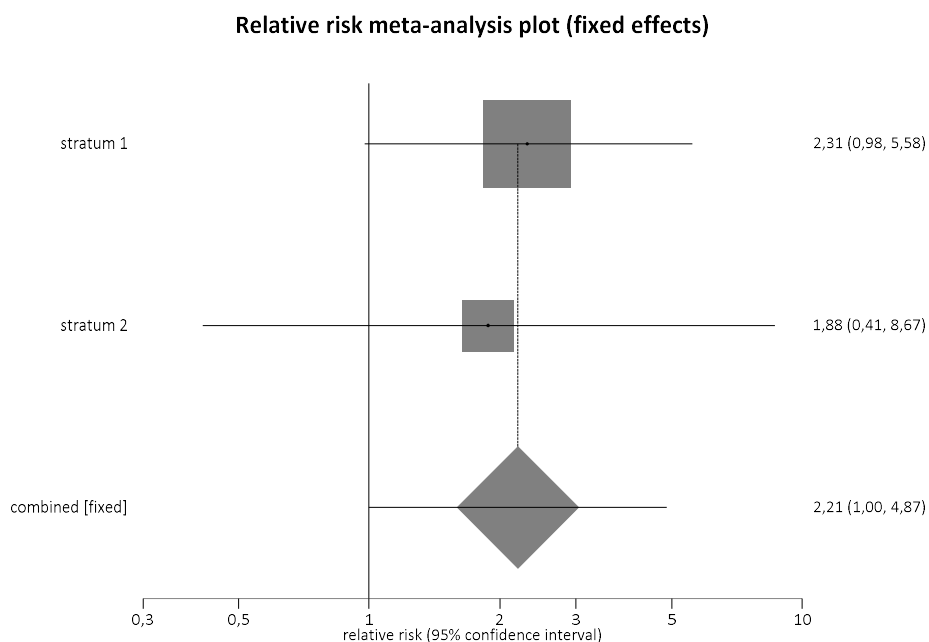
Rysunek 80. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



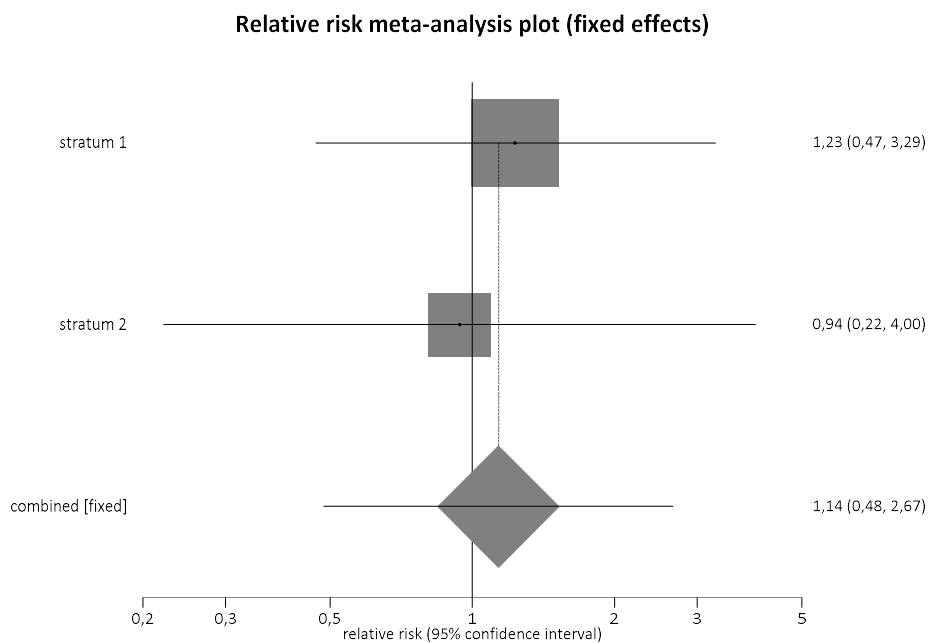
Rysunek 81. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę – utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



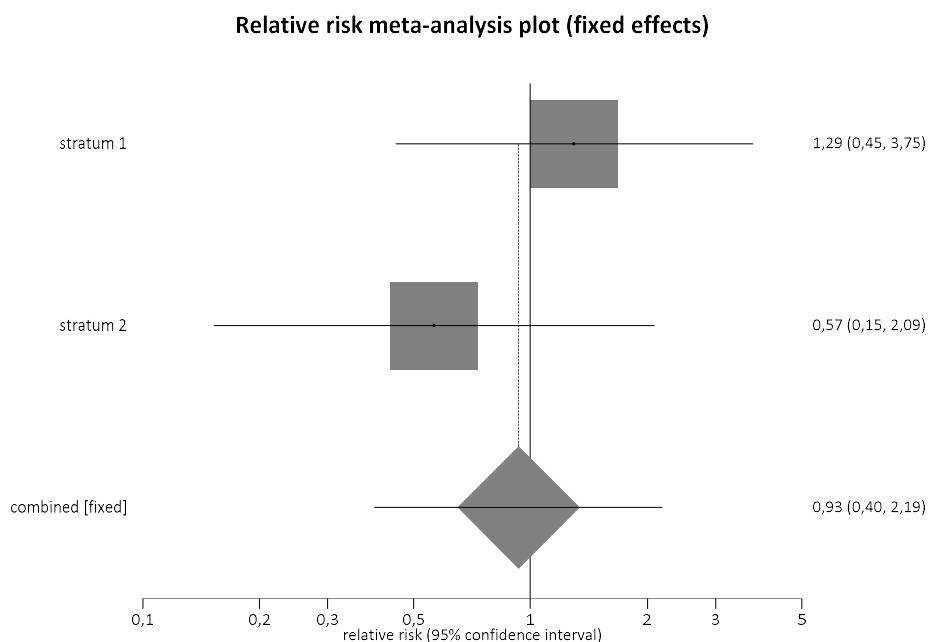
Rysunek 82. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



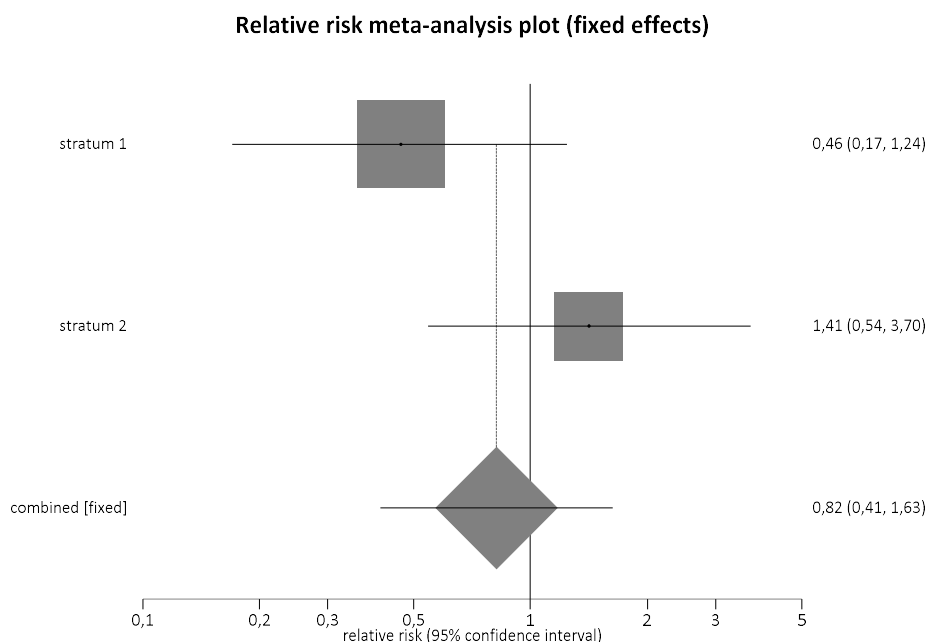
Rysunek 83. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia zaparcia, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



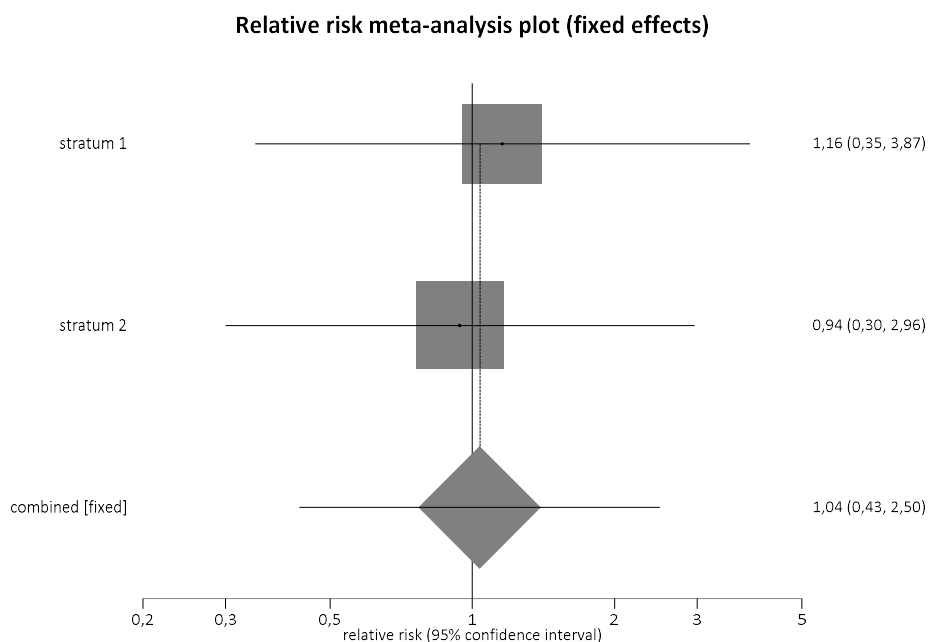
Rysunek 84. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia suchości w ustach, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



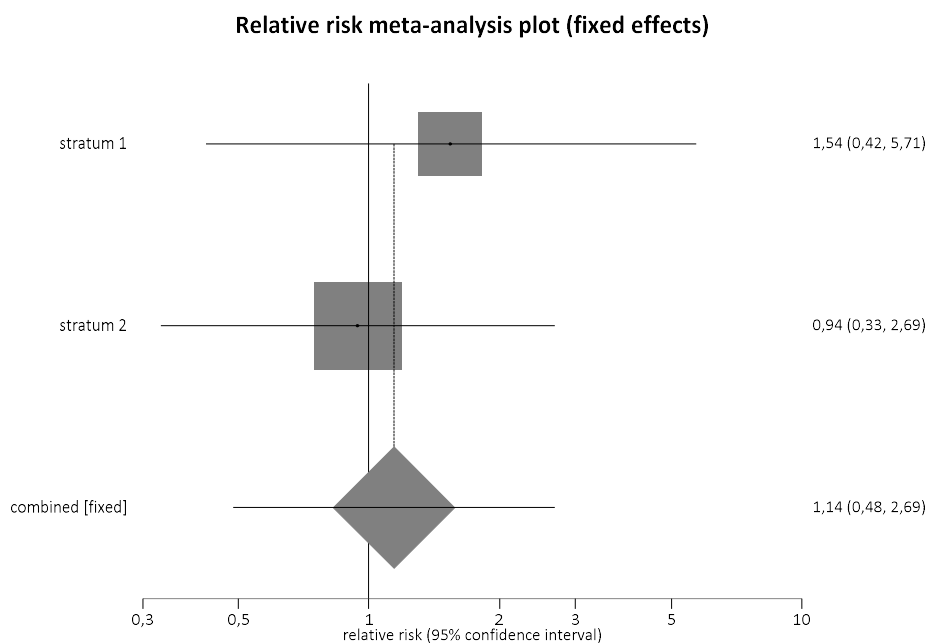
Rysunek 85. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia senności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



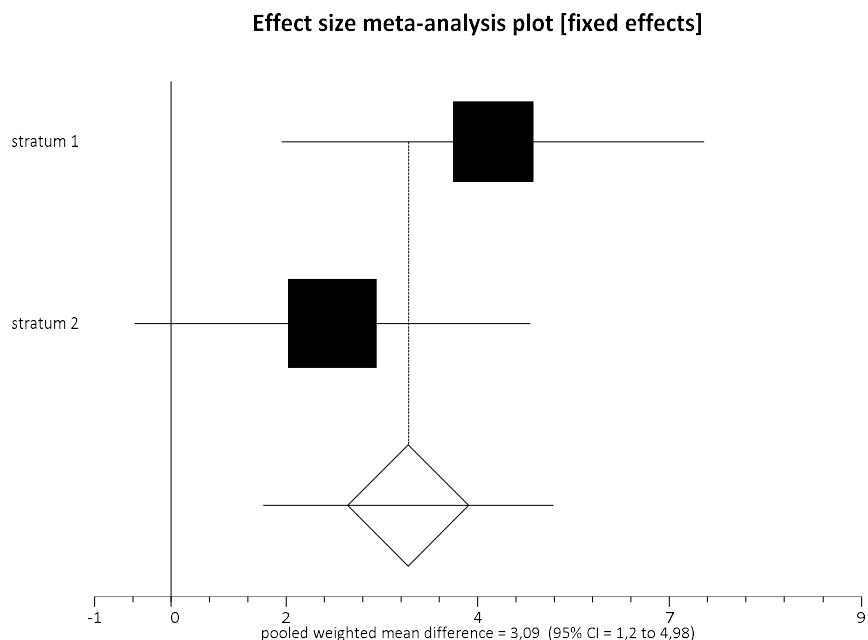
Rysunek 86. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nudności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



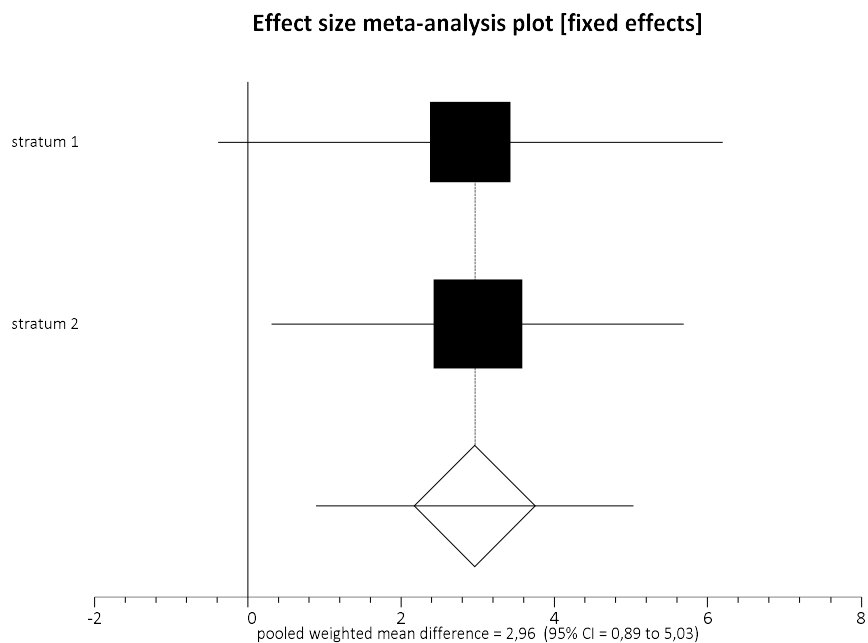
Rysunek 87. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



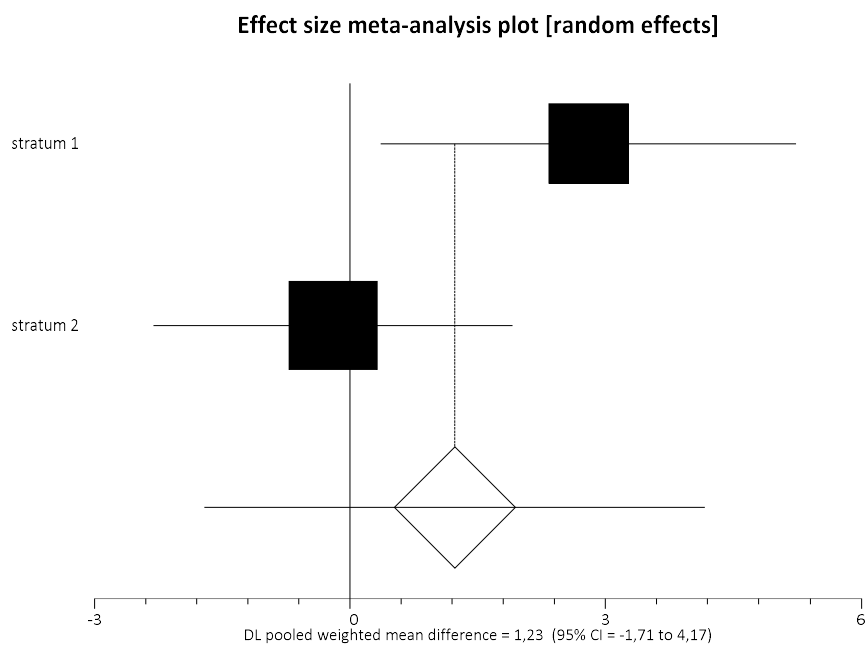
Rysunek 88. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



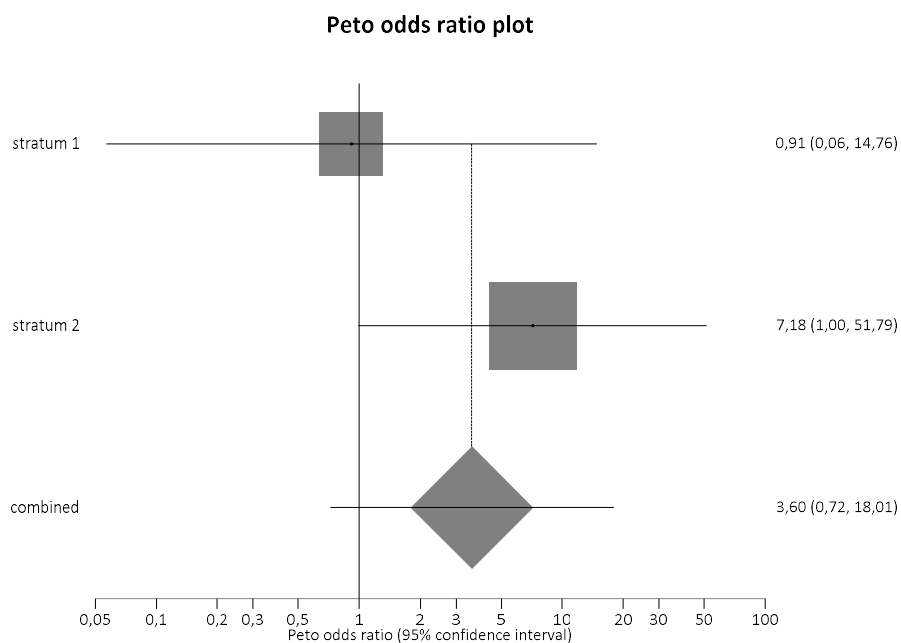
Rysunek 89. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



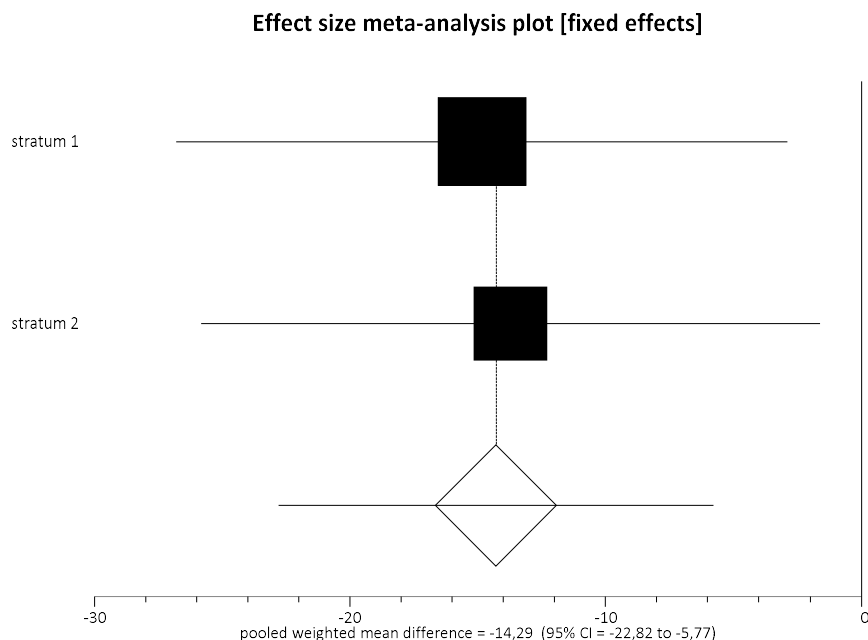
Rysunek 90. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



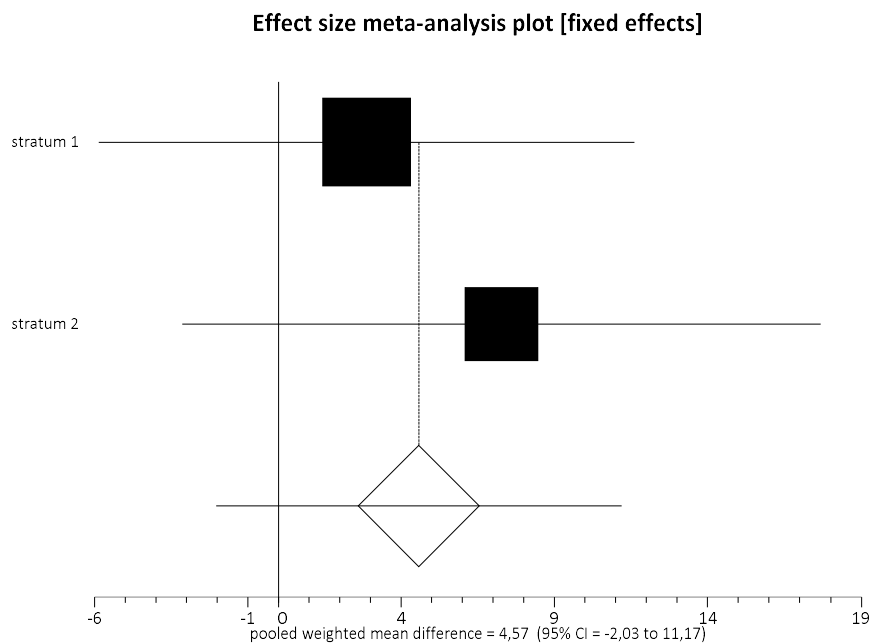
Rysunek 91. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



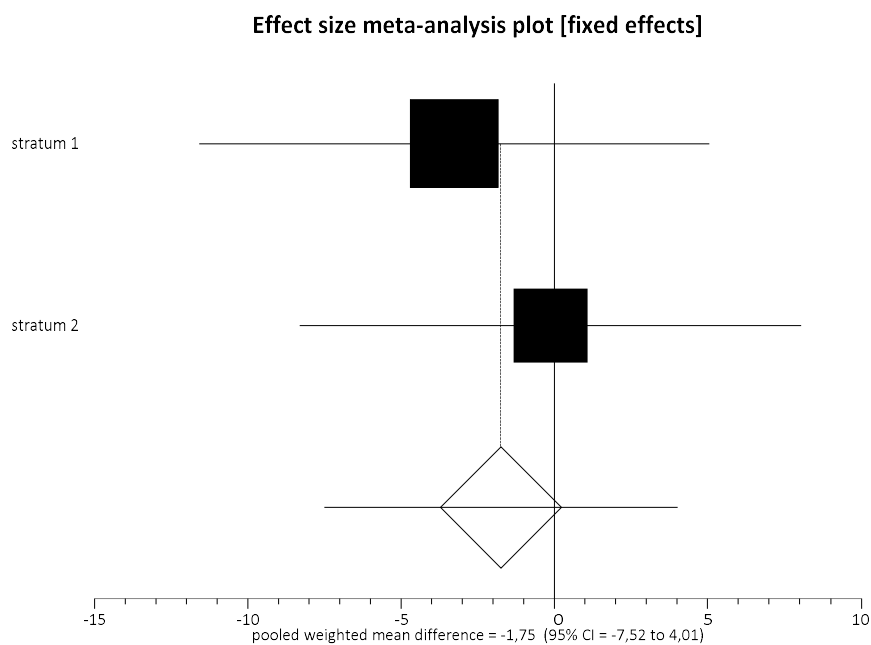
Rysunek 92. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko stałego zwiększenia ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



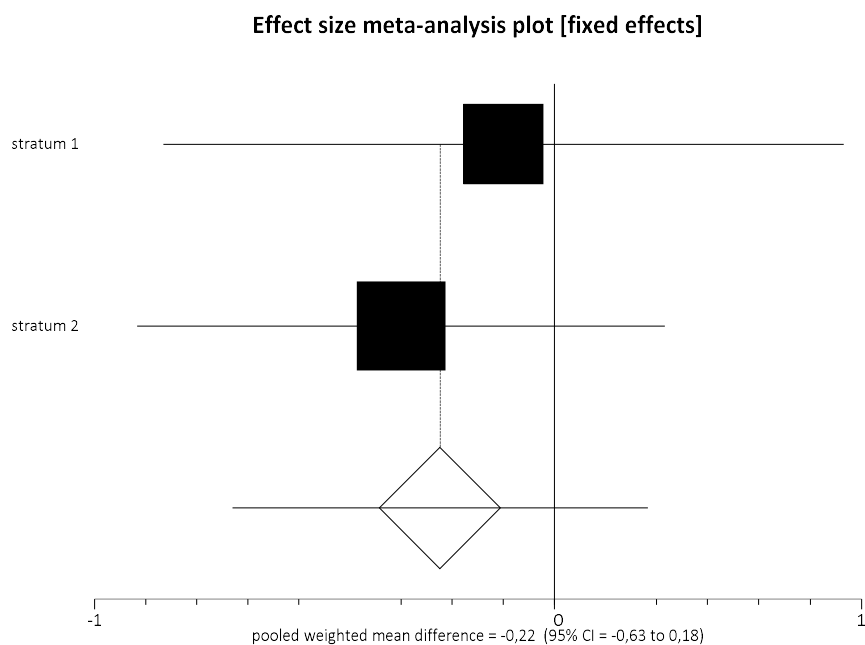
Rysunek 93. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QT, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



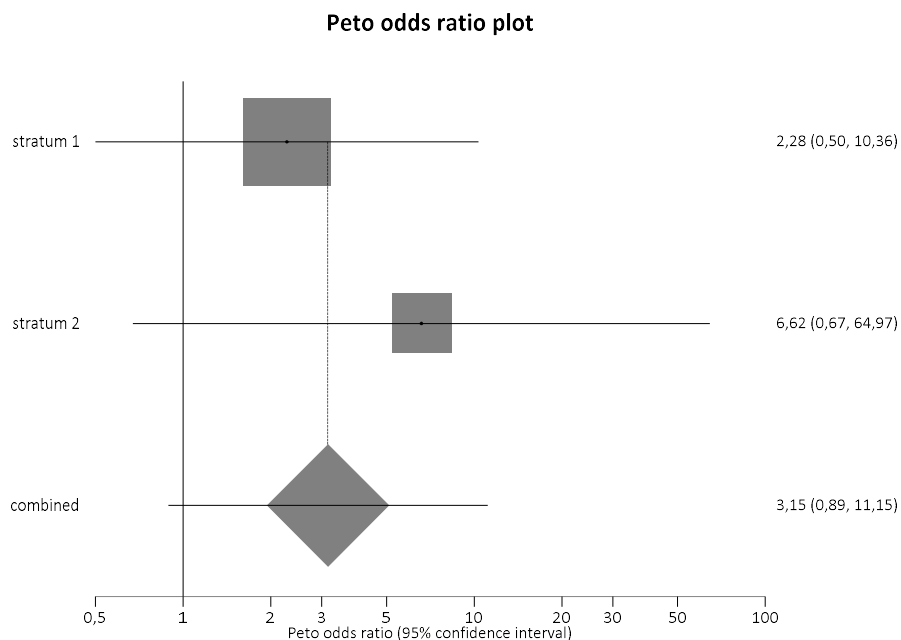
Rysunek 94. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



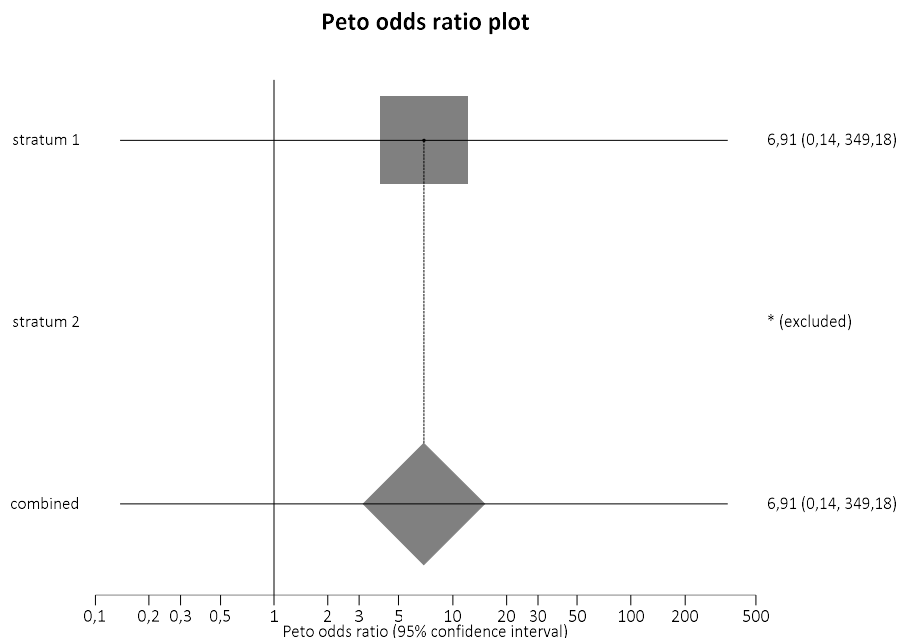
Rysunek 95. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcF w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



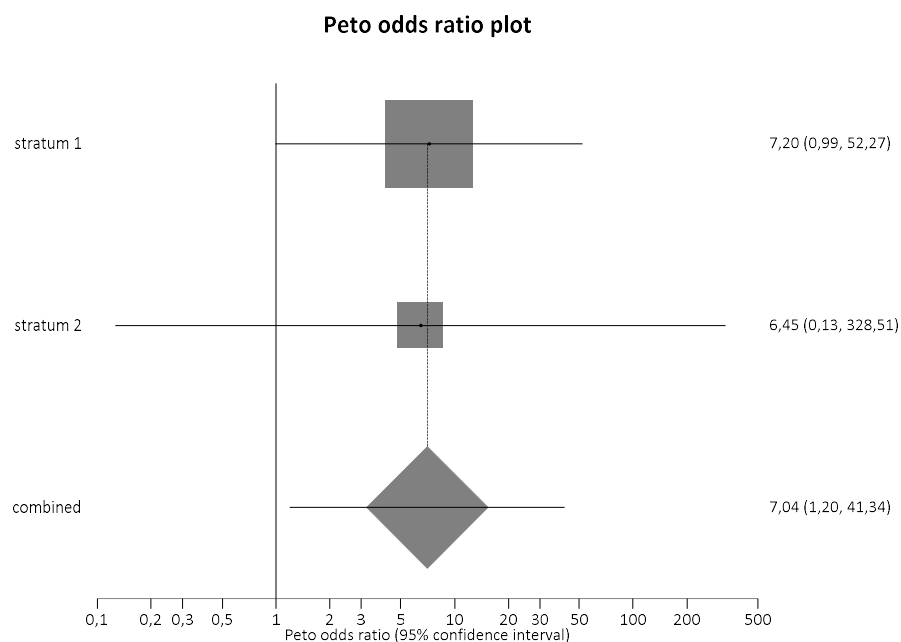
Rysunek 96. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała w okresie obserwacji wynoszącym 8 tygodni.



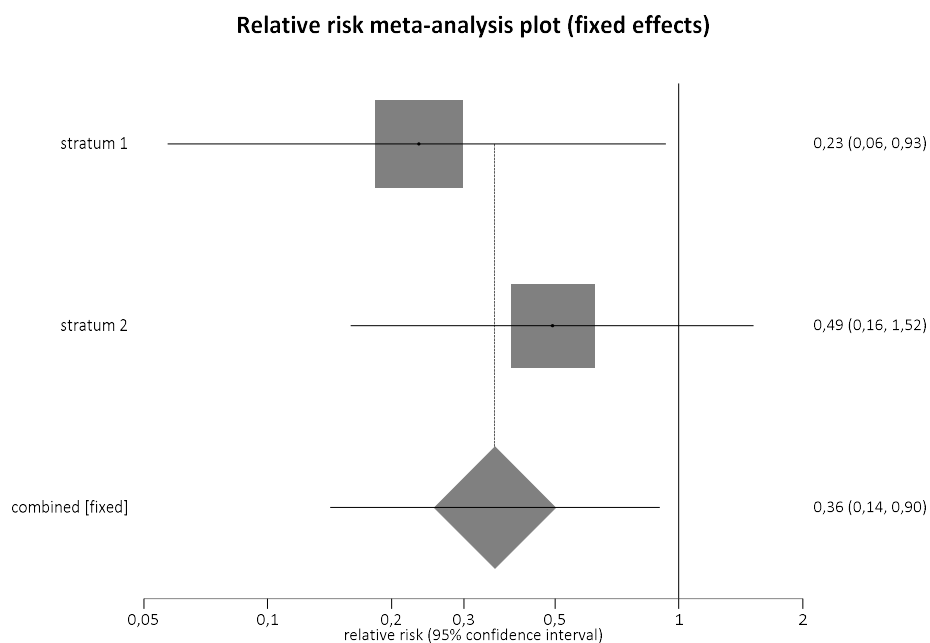
Rysunek 97. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



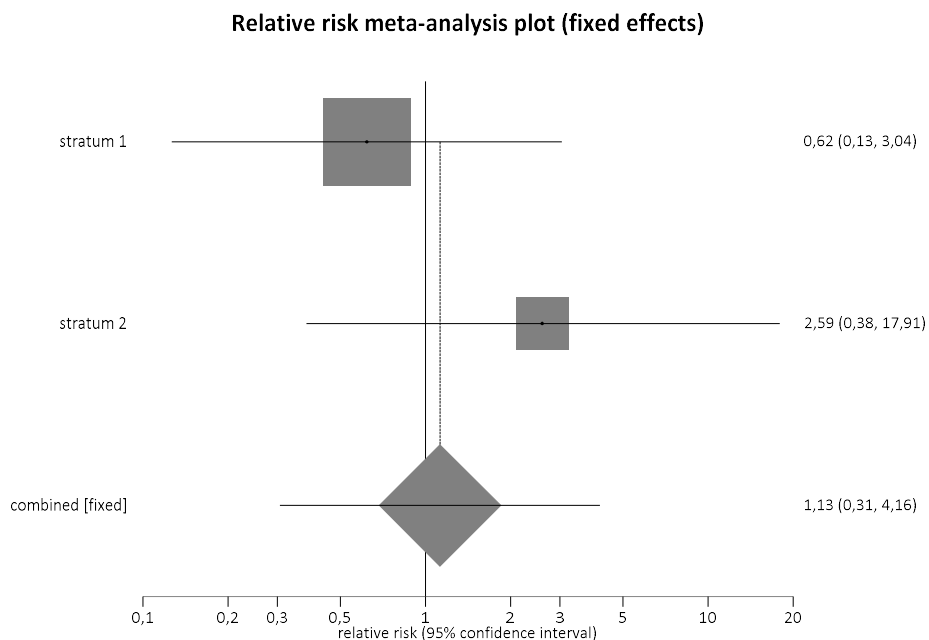
Rysunek 98. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; ryzyko zgonu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



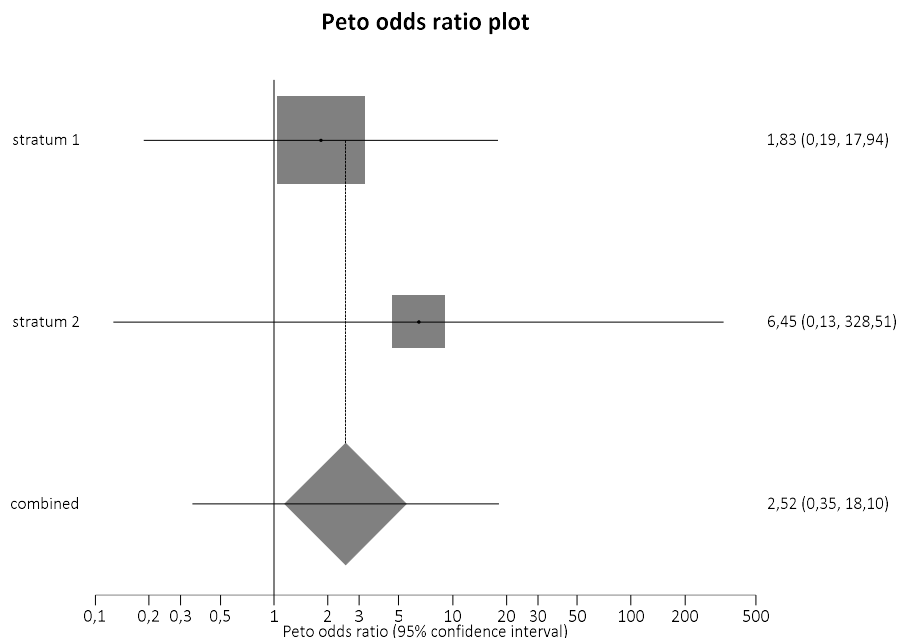
Rysunek 99. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ciężkie zdarzenia niepożądane, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



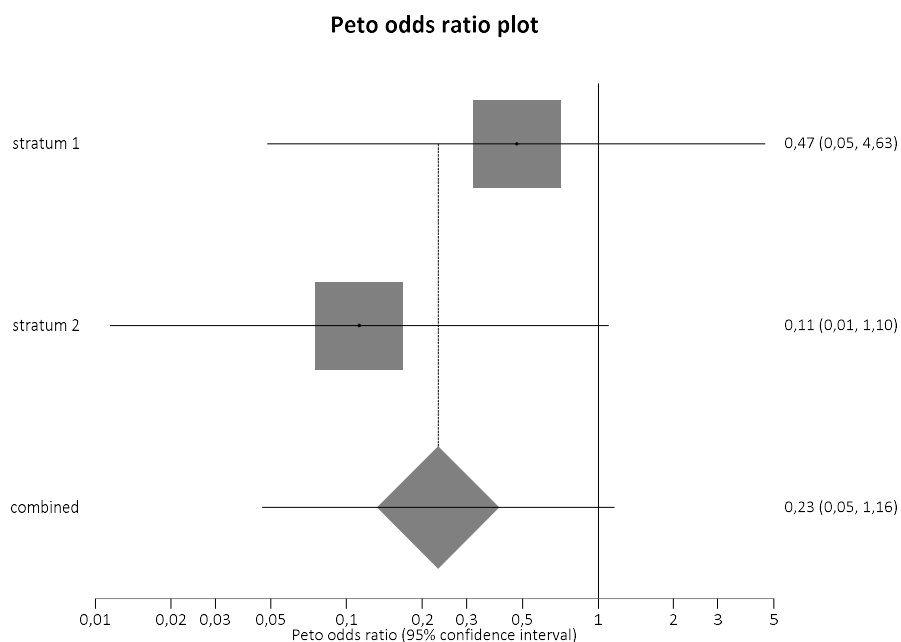
Rysunek 100. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę -ryzyko wystąpienia bólu głowy, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



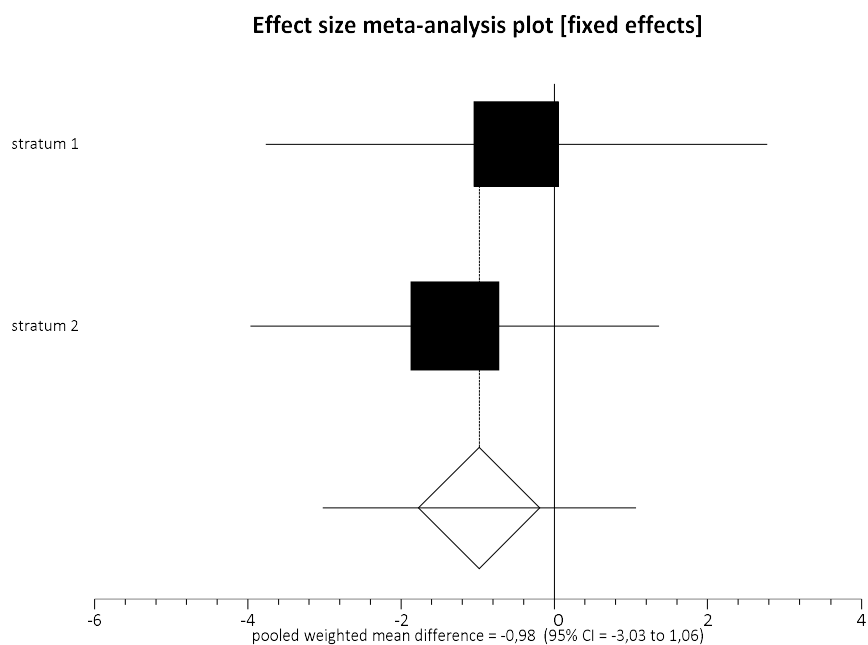
Rysunek 101. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia bezsenności, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



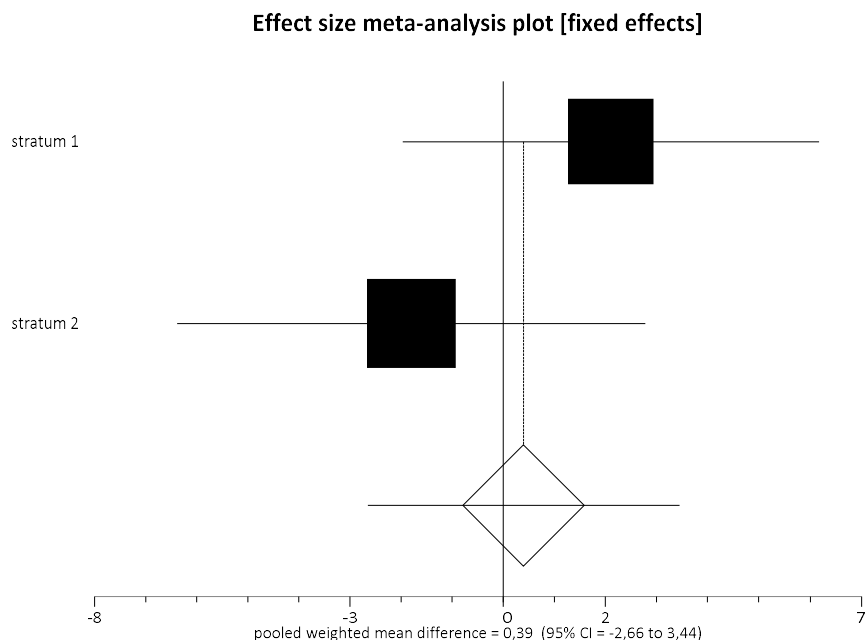
Rysunek 102. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia lęku, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



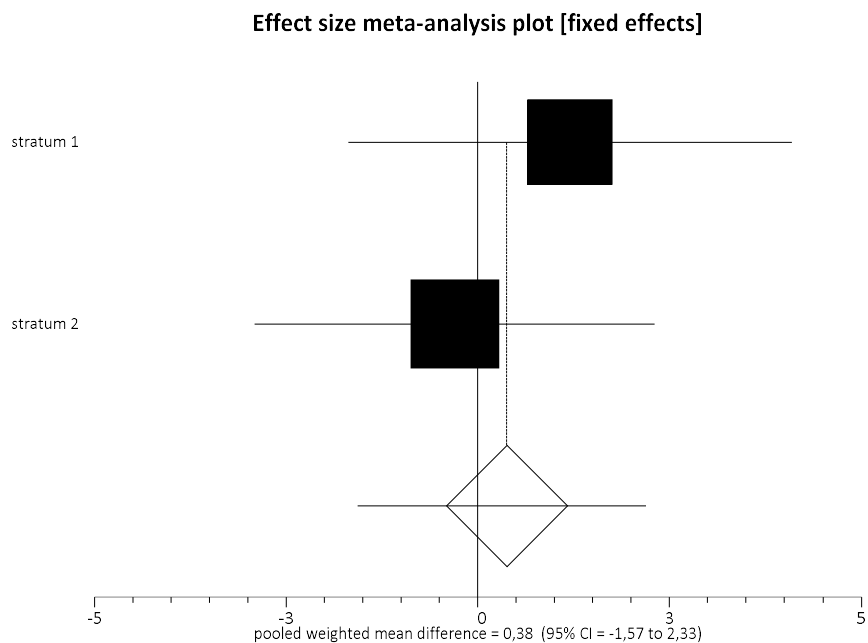
Rysunek 103. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia infekcji wirusowej, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



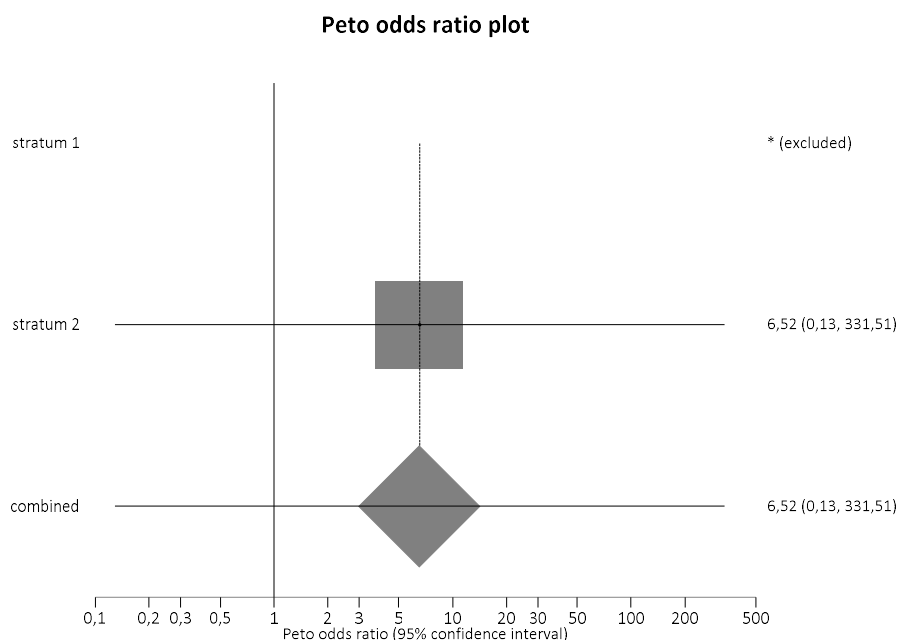
Rysunek 104. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - zmiana pulsu, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



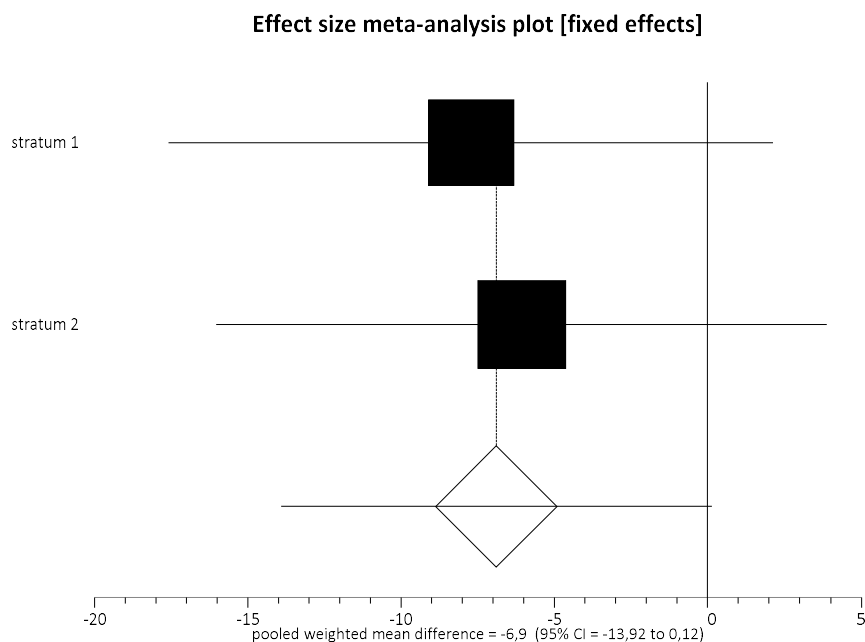
Rysunek 105. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana skurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



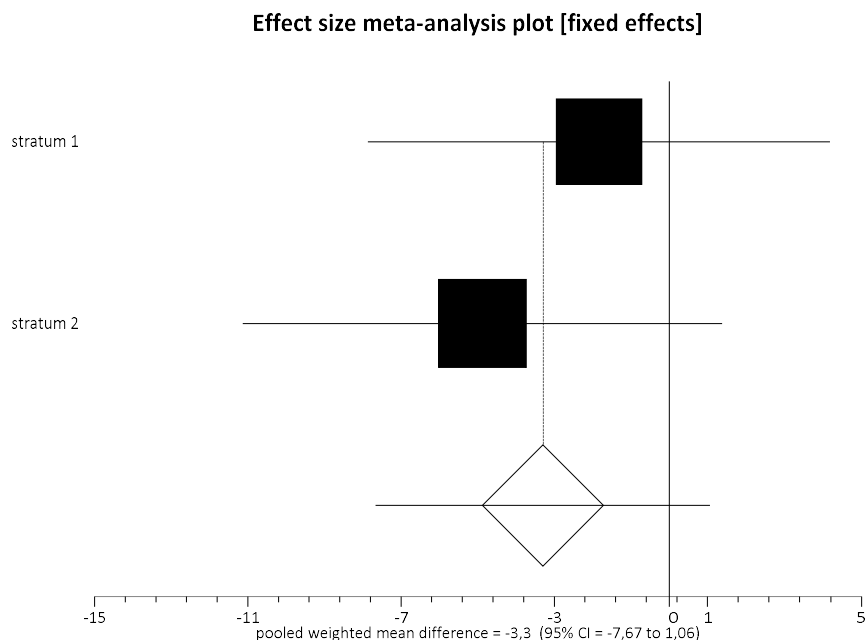
Rysunek 106. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



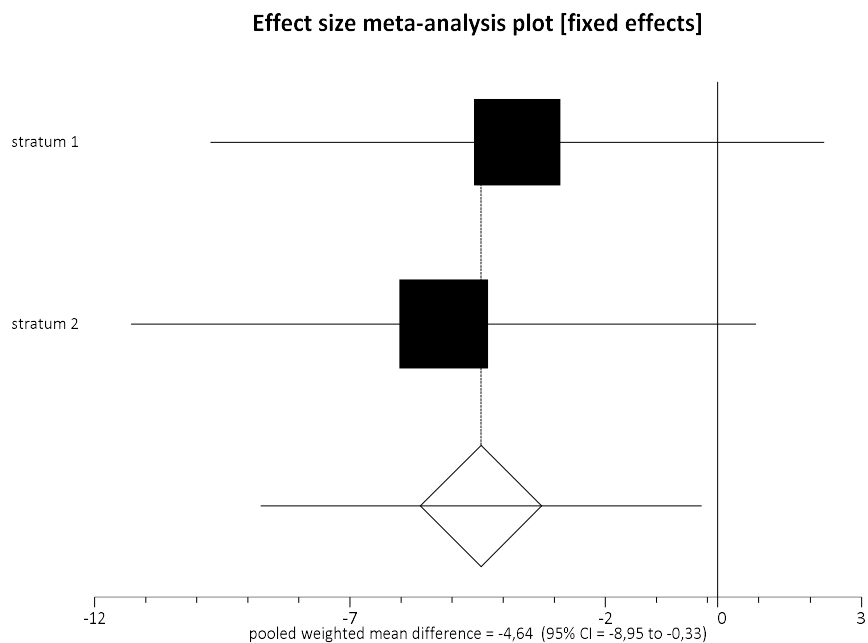
Rysunek 107. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko stałego zwiększenia ciśnienia krwi, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



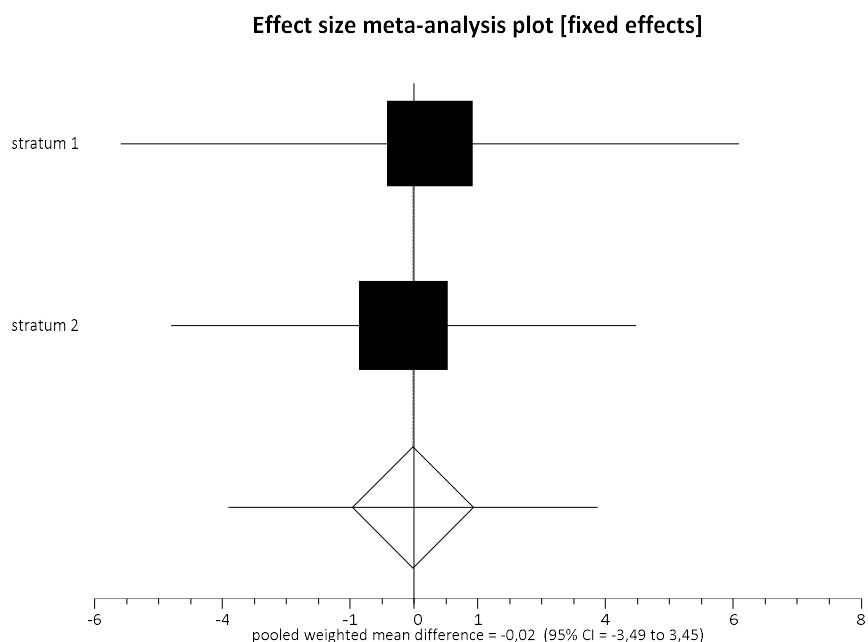
Rysunek 108. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QT, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



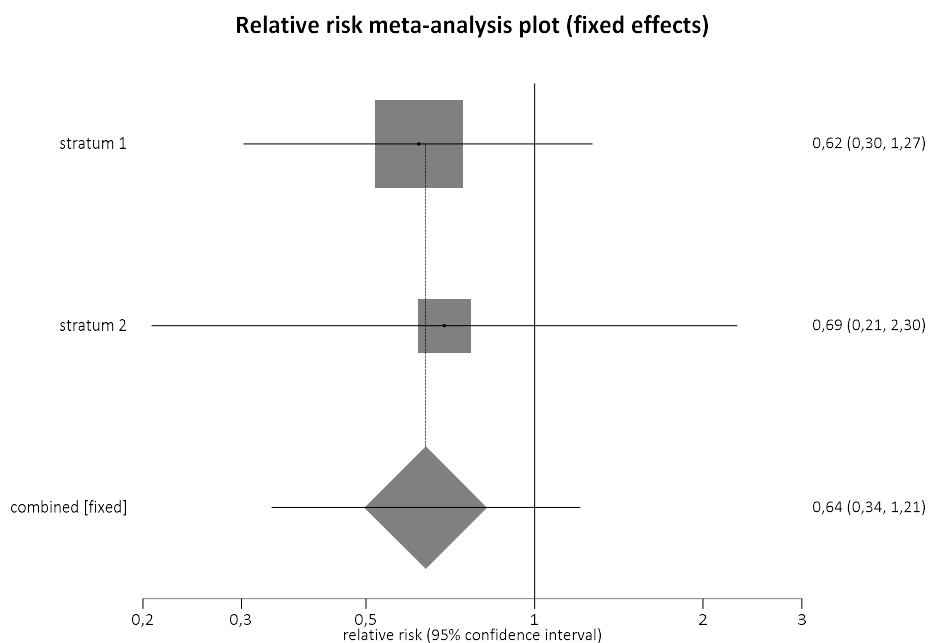
Rysunek 109. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcB, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



Rysunek 110. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana długości odcinka QTcF, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



Rysunek 111. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę; zmiana masy ciała, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).



Rysunek 112. Metaanaliza wyników badania [12] (stratum 1) oraz [13] (stratum 2), dotyczących zastosowania duloksetyny w dawce 120 mg/dobę względem paroksetyny w dawce 20 mg/dobę - ryzyko wystąpienia nieprawidłowości w badaniu elektrokardiograficznym, w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy (przedłużona faza badania).

14.9. OCENA RYZYKA BŁĘDU SYSTEMATYCZNEGO DLA RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KLINICZNYCH (RCT)

Tabela 107. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Patel i wsp. 2011 [1].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja przeprowadzona zgodnie z harmonogramem, brak danych na temat metody i ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte; brak zamaskowania pacjentów i lekarzy.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację zarówno o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji jak i z badania, wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 108. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Badyal i wsp. 2006 [2].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zastosowanie tabeli liczb losowych, brak danych na temat utajnienia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte; brak zamaskowania pacjentów i lekarzy.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie podano informacji na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 109. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Perahia i wsp. 2008 [3]-[5]*.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badania określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat metody randomizacji i utajnienia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badania określone jako podwójnie zaślepiene.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badania określone jako podwójnie zaślepiene, brak dokładniejszych danych.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: przedstawiono liczbę pacjentów utraconych z okresu obserwacji jak również liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

*ocenę przeprowadzono łącznie dla badania I i II.

Tabela 110. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Sah i wsp. 2010 [6].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte; brak zamaskowania pacjentów i lekarzy.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie podano informacji na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji; brak danych na temat przyczyn przerwania udziału pacjentów w badaniu.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 111. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Goldstein i wsp. 2002 [7]-[8].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane; randomizacja w stosunku 2:2:1 kolejno do grup stosujących duloksetynę, placebo i fluoksetynę.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów; lekarze oceniający nasilenie depresji w skali HAMD-17 zostali wcześniej przeszkoleni z zakresu stosowania tego narzędzia.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane, przy czym odsetek pacjentów, którzy nieukończyli badania był stosunkowo wysoki (>30%).
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Goldstein i wsp. 2004 [9]-[11].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: kod randomizacji wygenerowany komputerowo.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, brak dokładnych danych na temat zaślepienia personelu medycznego.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację zarówno o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji jak i z badania; odsetek pacjentów którzy nie ukończyli badania był wysoki (>40%).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 113. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Detke i wsp. 2004 [12].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat metody randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, brak dokładnych danych na temat zaślepienia personelu medycznego.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie podano informacji na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji w ostrej i przedłużonej fazie leczenia; w ostrej fazie leczenia podano jedynie ogólną liczbę pacjentów, którzy nieukończyli badania bez podawania precyzyjnych przyczyn, z kolei w fazie przedłużonej podano jedynie ogólny odsetek pacjentów którzy przerwali leczenie, bez rozróżnienia, do jakich grup byli przydzieleni.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 114. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Perahia i wsp. 2006 [13].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat metody randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, brak dokładnych danych na temat zaślepienia personelu medycznego.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 115. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Wang i wsp. 2015 [14].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: kod randomizacji wygenerowany komputerowo.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>).
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarze oceniający nasilenie depresji w skali HAMD-17 zostali wcześniej przeszkoleni z zakresu stosowania tego narzędzia oraz wszystkich pozostałych skal używanych w badaniu; brak dokładnych danych na temat zaślepienia personelu medycznego.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Lee i wsp. 2007 [15]-[16].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat metody randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem (typu <i>double-dummy</i>).

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, brak dokładnych danych na temat zaślepienia personelu medycznego.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację na temat liczby pacjentów utraconych z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 117. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o Mowla i wsp. 2016 [17].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie/niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: randomizacja komputerowa, mająca na celu otrzymanie losowego zestawu próbek.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie z podwójnym zamaskowaniem, lekarzy i pacjentów (tabletki ocenianych interwencji o identycznym kolorze i kształcie)
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: zaślepienie lekarzy oraz pacjentów; wyniki dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowane spontanicznie.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: nie utracono pacjentów z okresu obserwacji; wszystkie przypadki wycofania z badania były raportowane.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 118. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Karaiskos i wsp. 2012 [18].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat randomizacji i ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte; brak zamaskowania pacjentów i lekarzy.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat pacjentów utraconych z okrsu obserwacji jak i pacjentów, którzy nie ukończyli badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 119. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Tzavellas i wsp. 2010 [19].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat randomizacji i ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat pacjentów utraconych z okrsu obserwacji jak i pacjentów, którzy nie ukończyli badania.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Tabela 120. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Martinez i wsp. 2011 [20]-[22].

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie określone jako randomizowane.
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: brak danych na temat zastosowanej metody randomizacji i ukrycia kodu alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte, brak zamaskowania pacjentów i lekarzy.
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: badanie otwarte.

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Komentarz: podano informację zarówno o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji jak i z badania, wraz z przyczynami.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

14.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS

Tabela 121. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [23]-[24].

		Pytanie	Matsumoto i wsp. 2014 [23]-[24]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji	
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.	* (pacjenci z depresją poudarową)
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozowanej na dany czynnik	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*
		Wybrana z odmiennej populacji	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej	
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej	
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup	
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego	
		Tak	
Nie		* (brak danych)	
Porównalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___ (podać najbardziej istotny czynnik):	Rozpoznanie depresji poudarowej
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego	
		Brak opisu	*
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	
		Nie	* (brak danych)
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”	
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych			
Brak informacji		* (brak danych)	

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 122. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [25]-[26], [27]

		Pytanie	Chen i wsp. 2010[25], Liu i wsp. 2011 [26]	Xue i wsp. 2012 [27]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*(większość kohort)
		Wybrana z odmiennej populacji		*(dodatkowa kohorta osób zdrowych)
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
Nie				
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na ___(podać najbardziej istotny czynnik):	Rozpoznanie MDD	Rozpoznanie depresji
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
		Brak informacji		

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 123. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [28], [29]-[30].

		Pytanie	Xue i wsp. 2011 [28]	Liu i wsp. 2010 [29]-[30]
Istota	Reprezentatywność grupy (kohorty)	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*

		Pytanie	Xue i wsp. 2011 [28]	Liu i wsp. 2010 [29]-[30]
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		
		Wybrana grupa eksponowana np. pielęgniarzy, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy eksponowanej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieeksponowanej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa eksponowana	* (większość kohort)	*
		Wybrana z odmiennej populacji	* (dodatkowa kohorta osób zdrowych)	
	Ustalenie ekspozycji	Brak charakterystyki grupy eksponowanej		
		Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego		
Tak		*	*	
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Nie		
		Wybór kontroli ze względu na... (podać najbardziej istotny czynnik):	Rozpoznanie depresji	Rozpoznanie MDD
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
		Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu		
		Tak	*	*
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy eksponowanej (kohorty)	Nie		
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
		Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji < 80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		
	Brak informacji			

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

Tabela 124. Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE (przeprowadzony jedynie dla badań z grupą kontrolną) – [31]-[32], [33].

		Pytanie	Wang i wsp. 2011 [31]-[32]	Buoli i wsp. 2015 [33]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji		*
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Wybór grupy kontrolnej – nieekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*
		Wybrana z odmiennej populacji		
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej		
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy przypadków i grupy kontrolnej		
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup		
		Raportowanie przez samego chorego		
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*
Nie				
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na___(podać najbardziej istotny czynnik):	Rozpoznanie MDD oraz przewlekłych dolegliwości bólowych	Rozpoznanie MDD i remisja kliniczna trwająca co najmniej 3 miesiące
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki		
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*
		Tak, ale za pomocą mniej wiarygodnych metod oceny		
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego		
		Brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*
		Nie		
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*	* (wskaźnik przerywania leczenia był jednym z analizowanych punktów)
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		
Odsetek osób nieutraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych				
Brak informacji				

*według Wells GA, i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.

14.11. OCENA METODOLOGII PRZEGLĄDÓW SYSTEMATYCZNYCH W SKALI AMSTAR

Tabela 125. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Capetta i wsp. 2018, Fava i wsp. 2018, Steinert i wsp. 2018, Lassen i wsp. 2016.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Capetta i wsp. 2018 [48]	Fava i wsp. 2018 [49]	Steinert i wsp. 2018 [50]	Lassen i wsp. 2016 [51]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności	Tak Nie Brak możliwości oceny	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Cappetta i wsp. 2018 [48]	Fava i wsp. 2018 [49]	Steinert i wsp. 2018 [50]	Lassen i wsp. 2016 [51]
klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Nie dotyczy				
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy podano informacje o konfliktach interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-11 punktów	7 punktów	6 punktów	4 punkty	5 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA	NISKA	UMIARKOWANA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 126. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Nezafati i wsp. 2015, Orsolini i wsp. 2015, Bitter i wsp. 2011, Madhusoodnan i wsp. 2010.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Nezafati i wsp. 2015 [52]	Orsolini i wsp. 2015 [53]	Bitter i wsp. 2011 [54]	Madhusoodnan i wsp. 2010 [55]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej	Tak Nie Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Nezafati i wsp. 2015 [52]	Orsolini i wsp. 2015 [53]	Bitter i wsp. 2011 [54]	Madhusoodanan i wsp. 2010 [55]
dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Nie dotyczy				
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Tak (1 punkt)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać	Tak Nie Brak możliwości oceny	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Nezafati i wsp. 2015 [52]	Orsolini i wsp. 2015 [53]	Bitter i wsp. 2011 [54]	Madhusoodanan i wsp. 2010 [55]
przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzeć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Nie dotyczy				
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Ocena maksymalna	0-11 punktów	5 punktów	6 punktów	3 punkty	4 punkty
Jakość przeglądu systematycznego	-	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA	NISKA	NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 127. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Tuccori i wsp. 2009, Schweitzer i wsp. 2009, Taylor i wsp. 2008, Wernicke i wsp. 2007.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Tuccori i wsp. 2009 [56]	Schweitzer i wsp. 2009 [57]	Taylor i wsp. 2008 [58]	Wernicke i wsp. 2007 [59]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium	Tak	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Tuccori i wsp. 2009 [56]	Schweitzer i wsp. 2009 [57]	Taylor i wsp. 2008 [58]	Wernicke i wsp. 2007 [59]
włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy			(0 punktów)	(0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Nie (0 punktów)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy podano informacje o konfliktach interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Tuccori i wsp. 2009 [56]	Schweitzer i wsp. 2009 [57]	Taylor i wsp. 2008 [58]	Wernicke i wsp. 2007 [59]
	Nie dotyczy				
Ocena maksymalna	0-11 punktów	5 punktów	5 punktów	5 punktów	3 punkty
Jakość przeglądu systematycznego	-	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA	UMIARKOWANA	NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 128. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: McIntrye i wsp. 2006a, McIntrye i wsp. 2006b.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	McIntyre i wsp. 2006 [60]	McIntyre i wsp. 2006 [61]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny (0 punktów)	Brak możliwości oceny (0 punktów)
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali	Tak Nie Brak możliwości oceny	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)

Produkt leczniczy Deprata® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	McIntyre i wsp. 2006 [60]	McIntyre i wsp. 2006 [61]
o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Nie dotyczy		
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (1 punkt)	Tak (1 punkt)
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy (0 punktów)	Nie dotyczy (0 punktów)
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (0 punktów)	Nie (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-11 punktów	3 punkty	3 punkty
Jakość przeglądu systematycznego	-	NISKA	NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 129. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: AHRQ 2011, AHRQ 2012, Aurilio i wsp. 2015, Ball i wsp. 2011.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	AHRQ 2011 [62]	AHRQ 2012 [63]	Aurilio i wsp. 2015 [64]	Ball i wsp. 2011 [65]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne.	Tak Nie	Tak	Tak	Nie (przeszukano 1 elektroniczną bazę)	Nie

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	AHRQ 2011 [62]	AHRQ 2012 [63]	Aurilio i wsp. 2015 [64]	Ball i wsp. 2011 [65]
Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Brak możliwości oceny Nie dotyczy			danych)	
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Brak możliwości oceny	Nie
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie	Nie
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie	Nie
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogeniczność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie dotyczy (nie przeprowadzono agregacji)	Brak możliwości oceny

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	AHRQ 2011 [62]	AHRQ 2012 [63]	Aurilio i wsp. 2015 [64]	Ball i wsp. 2011 [65]
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie	Nie
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	11 punktów	11 punktów	4 punkty	4 punkty
Jakość przeglądu systematycznego	-	WYSOKA	WYSOKA	NISKA	NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 130. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Ball i wsp. 2013, Baune i wsp. 2018, Bradley i wsp. 2013, Cipriani i wsp. 2018.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Ball 2013 i wsp. [66]	Baune 2018 i wsp. [67]	Bradley 2013 i wsp. [68]	Cipriani 2018 i wsp. [69]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Tak	Brak możliwości oceny	Tak
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Tak	Tak	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Tak	Tak	Tak
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny	Nie	Nie	Tak	Tak (suplement)

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Ball 2013 i wsp. [66]	Baune 2018 i wsp. [67]	Bradley 2013 i wsp. [68]	Cipriani 2018 i wsp. [69]
	Nie dotyczy				
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak (suplement)	Tak	Tak (suplement)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak (suplement)	Tak	Tak (suplement)
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie dotyczy (nie przeprowadzono agregacji)	Tak	Nie dotyczy (przeгляд dostępnych metaanaliz)	Tak
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Nie	Nie	Tak (suplement)
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	4 punkty	9 punktów	8 punktów	11 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	NISKA	WYSOKA	UMIARKOWANA	WYSOKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 131. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Cipriani i wsp. 2009, Cipriani i wsp 2012, Clayton i wsp 2010, Del Casale i wsp 2012.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Cipriani i wsp 2009 [70]	Cipriani i wsp 2012 [71]	Clayton i wsp 2010 [72]	Del Casale i wsp 2012 [73]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (2 rejestry w 1 elektronicznej bazie danych)	Tak	Nie (przeszukano 1 elektroniczną bazę danych)	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Tak	Brak możliwości oceny	Tak
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak (tylko włączone)	Tak (tylko włączone)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie	Nie
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Tak Nie	Tak	Tak	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Cipriani i wsp 2009 [70]	Cipriani i wsp 2012 [71]	Clayton i wsp 2010 [72]	Del Casale i wsp 2012 [73]
W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Nie	Nie
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	7 punktów	11 punktów	4 punkty	5 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	UMIARKOWANA	WYSOKA	NISKA	UMIARKOWANA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 132. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Deng i wsp 2018, Dhillon 2013, Dold i wsp 2017, Dolder i wsp 2010.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Deng i wsp 2018 [74]	Dhillon i wsp 2013 [75]	Dold i wsp 2017 [76]	Dolder i wsp 2010 [77]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Brak możliwości oceny	Tak	Brak możliwości oceny
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject</i>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Deng i wsp 2018 [74]	Dhillon i wsp 2013 [75]	Dold i wsp 2017 [76]	Dolder i wsp 2010 [77]
<i>Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.					
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Brak możliwości oceny
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (tylko włączonych)	Nie (częściowo)	Tak (tylko włączonych)	Tak (tylko włączonych)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie	Tak	Nie
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Brak możliwości oceny	Tak	Brak możliwości oceny
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod	Tak Nie	Tak	Nie	Tak	Nie

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Deng i wsp 2018 [74]	Dhillon i wsp 2013 [75]	Dold i wsp 2017 [76]	Dolder i wsp 2010 [77]
graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	11 punktów	5 punktów	11 punktów	5 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	WYSOKA	UMIARKOWANA	WYSOKA	UMIARKOWANA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 133. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Cipriani i wsp 2009, Gartlehner i wsp 2008, Gartlehner i wsp 2009, Gartlehner i wsp 2008b.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Cipriani i wsp 2009 [78]	Gartlehner i wsp 2008 [79]	Gartlehner i wsp 2009 [80]	Gartlehner i wsp 2008 [81]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Nie	Nie
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Cipriani i wsp 2009 [78]	Gartlehner i wsp 2008 [79]	Gartlehner i wsp 2009 [80]	Gartlehner i wsp 2008 [81]
systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	11 punktów	11 punktów	9 punktów	9 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	WYSOKA	WYSOKA	WYSOKA	WYSOKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 134. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Girardi i wsp 2009, Gueorguieva i wsp 2017, Hansen i wsp 2008, Khoo i wsp 2015.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Girardi i wsp 2009 [82]	Gueorguieva i wsp 2017 [83]	Hansen i wsp 2008 [84]	Khoo i wsp 2015 [85]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Brak możliwości oceny	Tak	Tak
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukiwanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (przeszukano 1 elektroniczną bazę danych)	Nie (przeszukano 1 elektroniczną bazę danych)	Tak	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie	Tak	Tak
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (tylko włączonych)	Tak (tylko włączonych)	Tak (tylko włączonych)	Tak (tylko włączonych, suplement)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak (suplement)	Tak	Tak (suplement)
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie	Tak	Tak
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Tak Nie	Tak	Brak możliwości oceny	Tak	Tak

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Girardi i wsp 2009 [82]	Gueorguieva i wsp 2017 [83]	Hansen i wsp 2008 [84]	Khoo i wsp 2015 [85]
W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Brak możliwości oceny	Tak	Tak
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Nie	Tak	Tak
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	10 punktów	4 punkty	11 punktów	11 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	wysoka	niska	wysoka	wysoka

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 135. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Krebs i wsp 2008, Lee i wsp 2018, Magni i wsp 2013, Mancini i wsp 2009.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Krebs i wsp 2008 [86]	Lee i wsp 2018 [87]	Magni i wsp 2013 [88]	Mancini i wsp 2009 [89]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Brak możliwości oceny	Tak	Brak możliwości oceny
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject</i>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Krebs i wsp 2008 [86]	Lee i wsp 2018 [87]	Magni i wsp 2013 [88]	Mancini i wsp 2009 [89]
<i>Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.					
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Nie
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (tylko włączonych)	Tak (tylko włączonych)	Tak	Tak (tylko włączonych)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie	Tak	Nie
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod	Tak Nie	Nie	Nie	Tak	Nie

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Krebs i wsp 2008 [86]	Lee i wsp 2018 [87]	Magni i wsp 2013 [88]	Mancini i wsp 2009 [89]
graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	10 punktów	6 punktów	11 punktów	6 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	WYSOKA	UMIARKOWANA	WYSOKA	UMIARKOWANA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 136. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Monden i wsp 2018, Mukai i wsp 2009, Nelson i wsp 2008, Purgato i wsp 2014.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Monden i wsp 2018 [90]	Mukai i wsp 2009 [91]	Nelson i wsp 2008 [92]	Purgato i wsp 2014 [93]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Tak	Tak	Tak
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak (tylko włączonych)	Tak (tylko włączonych)	Tak
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Monden i wsp 2018 [90]	Mukai i wsp 2009 [91]	Nelson i wsp 2008 [92]	Purgato i wsp 2014 [93]
systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Nie	Tak	Tak
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny	Tak	Tak
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Nie dotyczy	Tak	Tak
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Nie	Tak	Tak
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	2 punkty	7 punktów	11 punktów	11 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	NISKA	UMIARKOWANA	WYSOKA	WYSOKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



137. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Ramsberg i wsp 2012, Rosenblat i wsp 2015, Sarkar i wsp 2014, Schueler i wsp 2011.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Ramsberg i wsp 2012 [94]	Rosenblat i wsp 2015 [95]	Sarkar i wsp 2014 [96]	Schueler i wsp 2011 [97]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczili z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (tylko włączonych, w suplemencie)	Tak	Tak	Tak (tylko włączonych)
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie (częściowo, w suplemencie)	Tak	Tak	Nie
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego?	Tak Nie	Brak możliwości oceny	Tak	Tak	Tak

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Ramsberg i wsp 2012 [94]	Rosenblat i wsp 2015 [95]	Sarkar i wsp 2014 [96]	Schueler i wsp 2011 [97]
W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzeć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Nie	Nie
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	7 punktów	11 punktów	10 punktów	9 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	UMIARKOWANA	WYSOKA	WYSOKA	WYSOKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

138. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Spielmans 2008, Sun i wsp 2017, Thaler i wsp 2012, Tham i wsp 2016.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Spielmans 2008 [98]	Sun i wsp 2017 [99]	Thaler i wsp 2012 [100]	Tham i wsp 2016 [101]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject</i>	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Spielmans 2008 [98]	Sun i wsp 2017 [99]	Thaler i wsp 2012 [100]	Tham i wsp 2016 [101]
<i>Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.					
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak (tylko włączonych, w suplemencie)	Tak (tylko włączonych)	Tak
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak (suplement)	Tak	Tak
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Tak	Tak	Tak
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Tak	Tak	Tak
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu χ^2 do oceny homogeniczności, I^2). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak	Tak	Tak
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod	Tak Nie	Nie	Tak	Nie	Nie

14.11. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Spielmans 2008 [98]	Sun i wsp 2017 [99]	Thaler i wsp 2012 [100]	Tham i wsp 2016 [101]
graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Brak możliwości oceny Nie dotyczy				
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Tak	Tak	Tak
Ocena maksymalna	0-11 punktów	4 punkty	11 punktów	10 punktów	10 punktów
Jakość przeglądu systematycznego	-	NISKA	WYSOKA	WYSOKA	WYSOKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

139. Ocena metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR*: Thorlund i wsp 2015, Zerjav i wsp 2009.

Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Thorlund i wsp 2015 [102]	Zerjav i wsp 2009 [103]
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Brak możliwości oceny
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Tak
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informacje, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Brak możliwości oceny
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak (tylko włączonych)	Nie
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.



Oceniane kryterium	Odpowiedź/ Punkty	Thorlund i wsp 2015 [102]	Zerjav i wsp 2009 [103]
socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.			
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Nie
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Brak możliwości oceny	Brak możliwości oceny
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność (np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędów publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Nie	Nie
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy	Tak	Nie
Ocena maksymalna	0-11 punktów	8 punktów	2 punkty
Jakość przeglądu systematycznego	-	UMIARKOWANA	NISKA

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

14.12. OPIS SKAL I KWESTIONARIUSZY WYKORZYSTANYCH W BADANIACH KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Tabela 140. Charakterystyka innych skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do niniejszego opracowania.

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
Skala ASEX (ang. Arizona Sexual Experiences Scale)	Skala służąca do oceny funkcji/odczuć seksualnych. Zawiera pięć pytań określających w skali od 1 do 6 punktów (gdzie 1 oznacza bardzo silne odczucie, a 6 – brak odczucia) nasilenie popędu płciowego, podniecenia, erekcji/pracizmy/lubrykacji pochwy, zdolność osiągnięcia orgazmu oraz satysfakcję związaną z przeżyciem orgazmu. Osiągnięcie wysokiego wyniku na skali wskazuje na występowanie zaburzeń seksualnych. Występowanie zaburzeń seksualnych definiowane jest jako uzyskanie: całkowitego wyniku wynoszącego 19 punktów lub wynik 5 punktów w którymkolwiek z pytań lub wyniku dla co najmniej 4 pytań wynoszącego 3 punkty. Źródło: https://journals.viamedica.pl/seksuologia_polska/article/view/31-34/34812 https://simpleandpractical.com/arizona-sexual-experiences-scale-asex/
Krótki inwentarz bólu (ang. Brief Pain Inventory)	Narzędzie służące do samodzielnej oceny nasilenia bólu i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie w kilku skalach od 0-10, w których wartość 0 oznacza brak bólu/brak przeszkód w funkcjonowaniu, a 10 najsilniejszy możliwy do wyobrażenia ból /całkowita przeszkoda w funkcjonowaniu. Źródło: Martinez i wsp. 2011 [20].
Skala oceny nasilenia zmęczenia (ang. Fatigue Severity Scale; FSS)	Skala służy do oceny poziomu zmęczenia w 9 sytuacjach dotyczących codziennej aktywności, motywacji, pracy czy życia rodzinnego. Każdemu z 9 stwierdzeń przyporządkowuje się liczbę od 1 do 7; gdzie 1 oznacza brak zgody z danym stwierdzeniem a 7 silną zgodę. Możliwy do osiągnięcia wynik mieści się w zakresie od 9 do 63 punktów; wyższy wynik oznacza silniejsze zmęczenie. Inną możliwością jest obliczenie średniej liczby punktów przypadających na stwierdzenie (wynik mieści się wtedy w przedziale od 0 do 7 punktów); wyższy średni wynik oznacza silniejsze zmęczenie. Źródło: https://docplayer.pl/4375006-Problem-zmeczenia-w-stwardnieniu-rozsianym.html https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/fatigue-severity-scale
Szybki Wykaz Objawów Depresyjnych (ang. Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report; QIDS-SR)	Skala służąca do samodzielnego pomiaru 16 czynników z 9 różnych kryteriów dużej depresji (m.in. snu, odczuwania smutku, apetytu, koncentracji, opinii o sobie, myśli samobójczych, zainteresowań, energii życiowej, spowolnieniu, niepokoju). Każdy z 16 aspektów oceniany jest w skali od 0 do 3 punktów; wyższy wynik oznacza silniejsze objawy depresji (wynik ≤5 punktów – brak depresji). Źródło: http://www.depresjaza.pl/testy-psychologiczne/szybki-wykaz-objawow-depresyjnych-qids-sr16 https://www.mdcalc.com/quick-inventory-depressive-symptomatology-qids#evidence
Skala do oceny jakości życia w depresji (ang. Quality of Life In Depression Scale; QLDS)	Skala służąca do oceny wpływu depresji na jakość życia. Jest to kwestionariusz samooceny, wypełniany przez pacjenta, składający się z 34 pytań, na które są możliwe dwie odpowiedzi do wyboru: prawda/nieprawda lub tak/nie. Liczba punktów za każdą odpowiedź wynosi 0 lub 1; wyższy wynik wskazuje na niższą jakość życia. Źródło: https://en.wikipedia.org/wiki/Quality_of_Life_in_Depression_Scale
Skala Depresji Hamiltona (ang. Hamilton Depression Scale; HAMD)	Złoty standard w ocenie zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej. Znane są jej dwie odmiany: 17- i 21-stopniowa. Skala 21-stopniowa zawiera pytania o: nastrój depresyjny, poczucie winy, zniechęcenie do życia, myśli/tendencje samobójcze, zaburzenia zasypiania, sen płytki/przerywany, wczesne budzenie się, aktywność złożoną, pracę, spowolnienie, zahamowanie, niepokój, pobudzenie ruchowe, lęk – objawy depresyjne i somatyczne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, brak apetytu, zaparcia, objawy somatyczne ogólne, utrata libido/popędu seksualnego/zaburzenia mieszańcowania, hipochondrię, ubytek masy ciała, krytycyzm, dobowe wahania samopoczucia, depersonalizację/derealizację, urojenia, natręctwa, fobie. W związku z tym, że ostatnie cztery punkty nie oceniają stopnia nasilenia depresji, najczęściej stosuje się wersję skróconą uwzględniającą pierwsze 17 elementów. Każdy z nich oceniany jest w skali od 0 do 4 punktów. Suma punktów uzyskanych w 17-stopniowej skali określa nasilenie depresji: <ul style="list-style-type: none"> • bez zaburzeń depresyjnych (0 – 7 punktów), • łagodna depresja (8 – 12 punktów), • depresja o umiarkowanym nasileniu (13 – 17 punktów), • ciężka depresja (18 – 29 punktów), • bardzo ciężka depresja (30 – 52 punktów). Źródło: http://www.jamyoni.org.pl/pl/Autodiagnoza/Skala-depresji-Hamiltona
Skala Ogólnego Wrażenia Poprawy Klinicznej (ang. Clinical Global Impression Scale; CGI)	Jest to 3-stopniowa skala oceniająca odpowiedź na leczenie u pacjentów psychiatrycznych. Uwzględnia ona ciężkość choroby (CGI-S), ogólną poprawę (CGI-I) oraz indeks terapeutyczny: <ul style="list-style-type: none"> • ciężkość choroby oceniana jest w zakresie od 1 do 7 punktów (1 – bez zaburzeń, 7 – ciężko chory), • ogólna poprawa oceniana jest w zakresie od 1 do 7 punktów (1 – bardzo duża poprawa, 7 – bardzo duże

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótka charakterystyka skali/ kwestionariusza
	<p>pogorszenie),</p> <ul style="list-style-type: none"> indeks terapeutyczny oceniany jest w zakresie wartości od 1 do 4 punktów (1 – brak efektu, 4 - przeważa efekt terapeutyczny). <p>Ocena w tej skali ta jest wykonywana przed rozpoczęciem leczenia i wielokrotnie powtarzana w jego trakcie. Wymaga znajomości stanu klinicznego pacjenta przez klinicystę przed wdrożeniem terapii, ponieważ opiera się na porównaniu jego stanu obecnego do tego sprzed leczenia.</p> <p>Źródło: https://www.psywellness.com.sg/docs/CGI.pdf</p>
<p>Skala Patient's Global Impression of Change (PGI, PGI-C)</p>	<p>Skala używana w psychofarmakologii oraz innych dziedzinach medycyny i fizykoterapii, służąca do oceny zmiany samopoczucia (rozumianej jako łączna ocena jakości życia, objawów, utrudnień w codziennym postępowaniu) pod wpływem zastosowanej terapii w 2 sekcjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekcja opisowa, gdzie zmiana samopoczucia jest opisywana słownie i do każdego z opisów przyporządkowana jest punktacja od 1 (brak zmiany lub pogorszenia) do 7 (bardzo duża poprawa); pacjent wybiera jedno zdanie, które najlepiej oddaje jego sytuację; sekcja wizualno-analogowa (VAS), gdzie na liniowej skali od 0 do 10 wybiera się to miejsce, które odpowiada sytuacji pacjenta (0 - o wiele lepiej, 5 - bez zmian, 10 - o wiele gorzej). <p>Źródło: http://www.chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients_Global_Impression_of_Change.pdf</p>
<p>Skala depresji Montgomery-Asberg (ang. Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MADRS)</p>	<p>Skala często stosowana w psychiatrii ogólnej, szczególnie użyteczna w ocenie działania leków przeciwdepresyjnych i zmiany stanu klinicznego pacjenta. Składa się z 10 cech, do których należą: smutek obserwowany przez badającego; skargi na smutek; poczucie napięcia wewnętrznego; skrócenie snu; zmniejszenie apetytu; trudności w koncentracji uwagi; zmęczenie, męczliwość; niemożność przeżywania uczuć; pesymistyczne myśli; myśli samobójcze. Może być stosowana do ponownej oceny chorego w dowolnym czasie. Każda cecha w zależności od nasilenia przyjmuje wartość od 0 do 6 punktów. Suma punktów uzyskanych z poszczególnych elementów określa nasilenie dolegliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-11 punktów - brak zaburzeń depresyjnych; 12-19 punktów - łagodna depresja; 20-28 punktów - depresja o umiarkowanym nasileniu; 29-43 punkty - ciężka depresja; 44-60 punktów - bardzo ciężka depresja. <p>Źródło: https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/montgomery-asberg-depression-rating-scale</p>
<p>Skala Lęku Hamiltona (ang. Hamilton Anxiety Scale; HAMA)</p>	<p>Skala utworzona celem ilościowego pomiaru objawów lęku. Składa się z 14 cech, z których każda dodatkowo jest opisana przez kilka możliwych objawów (np. strach: strach przed ciemnością, strach przez obcą osobą, strach przed samotnością, strach przed zwierzęciem). Za każdą cechę przyznaje się punkty od 0 (objaw nieobecny) do 4 (objaw o ciężkim nasileniu). Te 14 wyodrębnionych cech to: niespokojny nastrój, strach, pogorszenie funkcji intelektualnych, objawy żołądkowo-jelitowe, ze strony układu krążenia, ze strony układu mięśniowego, ze strony układu oddechowego, ze strony układu moczowo-płciowego, ze strony narządów zmysłów, autonomiczne, napięcie, bezsenność, nastrój depresyjny, zachowanie w czasie zbierania wywiadu. Maksymalna możliwa do zdobycia liczba punktów to 56.</p> <ul style="list-style-type: none"> <17 punktów – lęk o łagodnym nasileniu; 18-24 punkty – lęk o umiarkowanym nasileniu; 25-30 punktów – lęk o dużym nasileniu. <p>Źródło: http://naceonline.com/AdultADHDtoolkit/assessmenttools/hama.pdf</p>
<p>Skala niepełnosprawności Sheehanana (ang. Sheehan Disability Scale; SDS)</p>	<p>Skala SDS jest wizualną skalą analogową pozwalającą ocenić niepełnosprawność pacjenta w trzech domenach funkcjonowania: pracy/szkole, życiu towarzyskim i życiu rodzinnym; każda pozycja oceniana jest od 0 do 10 punktów, gdzie 0 oznacza brak upośledzenia a 10 bardzo poważne upośledzenie. Całkowity możliwy do uzyskania wynik mieści się w granicach od 0 (brak upośledzenia) do 30 punktów (maksymalna niepełnosprawność).</p> <p>Źródło: Martinez i wsp. 2011 [20].</p>
<p>Kwestionariusz zdrowia pacjenta (ang. Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)</p>	<p>Kwestionariusz służący do rozpoznawania depresji, będący elementem większego narzędzia – <i>Patient Health Questionnaire</i>, wykorzystywanego w diagnostyce zaburzeń psychicznych na podstawie kryteriów DSM-IV. PHQ-9 składa się z dziewięciu pytań, a właściwie kryteriów depresji według DSM-IV. Umożliwia zarówno zdiagnozowanie depresji jak i ocenę nasilenia jej poszczególnych objawów. Jest krótki oraz łatwy w punktacji. Pytania dotyczą poziomu zainteresowania robieniem rzeczy, uczuciem przygnębienia lub depresji, trudności ze snem, poziomem energii, nawykami żywieniowymi, poczuciem własnej wartości, zdolnością koncentracji, szybkością funkcjonowania i myślami o samobójstwie. Punktacja odpowiedzi waha się od "0" (w ogóle) do "3" (prawie codziennie). Możliwy do uzyskania wynik mieści się w przedziale 0-27 punktów; im wyższy tym większa nasilenie depresji.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-4 punkty – brak lub minimalna depresja; 5-9 punktów – łagodna depresja; 10-14 punktów – umiarkowana depresja; 15-19 punktów – umiarkowanie ciężka depresja; >20 punktów – ciężka depresja. <p>Źródło: http://psychiatriapolska.pl/uploads/images/PP_2_2011/Tomaszewski223_PP2_2011.pdf</p>

Nazwa skali/ kwestionariusza	Krótką charakterystyka skali/ kwestionariusza
	https://en.wikipedia.org/wiki/PHQ-9
Inwentarz Objawów Somatycznych (SSI; ang. <i>Somatic Symptom Inventory</i>)	Kwestionariusz, w którym pacjent wskazuje, w jakim stopniu objaw choroby przeszkadzał mu przez ostatni tydzień. Punkcja odpowiedzi mieści się w zakresie od 1 ("wcale nie przeszkadzał") do 5 ("bardzo mocno przeszkadzał"). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów choroby. Źródło: [12]

14.13. TABELE POMOCNICZE

Tabela 141. Klasyfikacja doniesień naukowych*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	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 panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness*; ang. *CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.

Tabela 142. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego [305].

Kategoria	Opis	Komentarz
Błąd systematyczny doboru próby		
Zastosowana metoda randomizacji (poprawność randomizacji)	Należy opisać metodę zastosowanej randomizacji na tyle szczegółowo by było możliwe dokonanie oceny czy grupy są ze sobą porównywalne.	Błąd systematyczny doboru próby wynikający z nieadekwatnego wygenerowania sekwencji losowej (zastosowania odpowiedniej metody randomizacji).
Zastosowany sposób randomizacji (ujawnienie randomizacji)	Należy opisać sposób przeprowadzenia randomizacji by można było ustalić, czy przydział do grup był możliwy do przewidzenia przed lub w trakcie rejestracji uczestników.	Błąd systematyczny selekcji z powodu braku zastosowania odpowiedniego sposobu przeprowadzenia randomizacji.
Błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów		
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać sposób zaślepienia uczestników i personelu medycznego w celu oceny czy zaślepienie było skuteczne.	Błąd systematyczny związany z posiadaną wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez uczestników i personel medyczny.
Błąd systematyczny z diagnozowania		
Zaślepienie osób oceniających	Należy opisać sposób zaślepienia personelu	Błąd systematyczny związany z posiadaną

wystąpienie punktów końcowych <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	oceniającego wystąpienie danego punktu końcowego w celu oceny jego skuteczności.	wiedzą o przynależności do danej grupy (badanej lub kontrolnej) przez personel oceniający wystąpienie danego punktu końcowego.
Błąd systematyczny z wycofania		
Niekompletne dane (utrata z badania) <i>Oceny należy dokonać dla każdego głównego punktu końcowego (lub kategorii)</i>	Należy opisać kompletność danych wynikowych dla głównego punktu końcowego badania. Należy określić czy przedstawiono: liczbę osób utraconych z badania w każdej z grup w porównaniu do populacji poddanej randomizacji, oraz powody utraty/wykluczenia z badania.	Błąd systematyczny utraty z badania związany z liczbą, rodzajem brakujących danych.
Błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem		
Wybiórcze raportowanie wyników	Należy opisać w jaki sposób autorzy przeglądu zbadali prawdopodobieństwo wybiórczego raportowania wyniku oraz co zostało wykazane.	Błąd systematyczny raportowania wyników związany z selektywnym/wybiórczym raportowaniem wyników leczenia.
Inny błąd systematyczny		
Inne źródło błędu systematycznego	Należy opisać, przedstawić inne elementy, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia błędu systematycznego nie uwzględnione w powyższych kategoriach.	Błąd systematyczny nie uwzględniony w powyższych domenach.

Tabela 143. Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE.

Pytanie		Referencja
Wybór badania	Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób	Tak, niezależna walidacja kryteriów
		Tak, np. łączenie rekordów (ang. rekord linkage)^^^ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
	Reprezentatywność grupy przypadków	Brak opisu
		Seria kolejnych przypadków/ reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków
	Wybór grupy kontrolnej	Potencjalnie reprezentatywna (możliwy błąd selekcji) lub nieokreślona
		Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej
Pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej		
Zdefiniowanie grupy kontrolnej	Brak opisu	
	Spełnienie takich samych kryteriów kwalifikacji jak kohorta badana	
Porównywalność	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	Brak opisu
		Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem rozpoznania choroby
Ekspozycja	Ustalenie ekspozycji	Grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających
		Wiarygodna dokumentacja medyczna
		Ustrukturyzowany wywiad, z zamaskowaniem przynależności respondenta do grupy
		Wywiad, bez zamaskowania
	Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?	Raportowana przez pacjenta lub na podstawie niezweryfikowanej dokumentacji medycznej
		Brak opisu
Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik	Tak	
	Nie	
		Taki sam/ zbliżony odsetek pacjentów w obu grupach
		Różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

*według Wells GA , i wsp. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. URL: <http://www.lri.ca/programs/ceu/oxford.htm>.^^łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Tabela 144. Opis arkusza do oceny badań prospektywnych jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE [309].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy hipoteza/założenia/cel badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy dane zbierane były prospektywnie?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy główne rezultaty/wyniki badania zostały jasno opisane?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	TAK (1 punkt) lub NIE (0 punktów)
Ocena maksymalna	0-8 punktów

Tabela 145. Opis arkusza do oceny metodologii przeglądów systematycznych w skali AMSTAR* [310], [311].

Oceniane kryterium	Odpowiedź/Punkty
Czy założenia badania przyjęto „a priori”? Pytania badawcze i kryteria włączenia badań powinny być ustalone przed rozpoczęciem przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy wybór badań i ekstrakcja danych przeprowadzona została przez dwóch badaczy? Ekstrakcja danych powinna być przeprowadzana niezależnie przez co najmniej dwóch badaczy, informacje dotyczące konsensusu w przypadku niezgodności opinii powinny być przedstawione.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? Przegląd literatury powinien obejmować co najmniej dwa źródła elektroniczne. Powinny zostać podane informacje o czasie przeszukania i rodzaju przeszukanych baz danych oraz słowa kluczowe i synonimy zawarte w MeSH (ang. <i>Medical Subject Reading</i>). Jeśli to możliwe, powinien być zapewniony dostęp do zastosowanej strategii wyszukiwania. Wyniki wyszukiwania powinny być uzupełnione o dane zawarte w: bazie ang. <i>Current Contents</i> , artykułach przeglądowych, podręcznikach, specjalistycznych rejestrach oraz konsultacje z ekspertami w danej dziedzinie i referencje odnalezionych opracowań/badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy status publikacji (np. szara literatura) stanowił kryterium włączenia? Autorzy powinni podać informację, że poszukiwali badań bez względu na rodzaj publikacji. Powinni też podać czy wykluczyli z przeglądu systematycznego jakiegokolwiek badania z przyczyn takich jak: status publikacji, język itd.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zapewniono dostęp do listy badań włączonych i wykluczonych? Lista badań włączonych i wykluczonych powinna być uwzględniona w przeglądzie systematycznym.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinny zostać podane zagregowane dane (np. w postaci tabeli) z oryginalnych włączonych badań dotyczące: uczestników, zastosowanych interwencji i ocenianych punktów końcowych. Z każdego z włączonych badań powinny zostać wyekstrahowane dane dotyczące: wieku, rasy, płci, istotnych danych socjoekonomicznych, statusu, czasu trwania i nasilenia choroby oraz współistniejących schorzeń.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy oceniono i udokumentowano naukową jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego? Metoda oceny powinna być założona „a priori” (np. jeśli w ocenie efektywności klinicznej Autorzy zdecydowali o uwzględnieniu tylko randomizowanych, podwójnie zamaskowanych, kontrolowanych placebo badań lub jeśli utajnienie randomizacji stanowiło kryterium włączenia); w przypadku innych rodzajów badań alternatywne aspekty będą istotne.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy jakość naukowa włączonych badań była odpowiednia/wystarczająca do sformułowania wniosków przeglądu systematycznego? W przeglądzie systematycznym powinien zostać przedyskutowany rygor metodologiczny i jakość naukowa wyników mające wpływ na formułowanie wniosków/zaleceń przeglądu systematycznego.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy zastosowano prawidłową metodę syntezy wyników z włączonych badań? W przypadku agregacji wyników poszczególnych badań, powinno zostać przeprowadzone oszacowanie czy wyniki włączonych badań mogą zostać zagregowane tzn. ocenić ich homogenność	Tak Nie Brak możliwości oceny

(np. przy zastosowaniu testu Chi ² do oceny homogeniczności, I ²). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności włączonych badań należy przeprowadzić kumulację wyników tych badań metodą efektów losowych - ang. <i>random effects</i> i/lub rozpatrzyć kliniczną stosowność agregacji wyników.	Nie dotyczy
Czy w przeglądzie systematycznym oszacowano błąd publikacji? Ocena błędu publikacji powinna zostać przeprowadzona przy pomocy metod graficznych (np. wykres lejkowy - ang. <i>funnel plot</i> lub inne dostępne metody) i/lub testów statystycznych (np. test liniowej regresji Eggera).	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Czy podano informacje o konflikcie interesów? Powinny zostać podane informacje o potencjalnych źródłach finansowania przeglądu systematycznego jak i włączonych badań.	Tak Nie Brak możliwości oceny Nie dotyczy
Ocena maksymalna	0-11 punktów

*Odpowiedź: „brak możliwości oceny” jest wybierana, kiedy oceniane kryterium dotyczy przeglądu systematycznego ale nie zostało opisane przez Autorów. Odpowiedź: „nie dotyczy” jest wybierana kiedy oceniane kryterium nie dotyczy przeglądu systematycznego (np. jeśli przeprowadzenie meta-analizy nie było możliwe lub nie było celem Autorów).

Tabela 146. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: **K.S., J.K.**

Szczegóły badania		
Kod badania: Autorzy: Tytuł: Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania:		
Ocena randomizowanych badań klinicznych zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ocena nierandomizowanych badań z grupą kontrolną w skali NOS. Ocena badań jednoramiennych zgodnie z kryteriami NICE.		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania: Liczba i lokalizacja ośrodków:		
Kryteria włączenia pacjentów do badania:		
Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:		
Interwencja (dawka, schemat i droga podawania itp.)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów (rodzaj mutacji, wiek, nasilenie objawów itp.)		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

14.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



14.14. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO ORAZ ANALIZY KLINICZNEJ Z „ROZPORZĄDZENIEM MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU W SPRAWIE MINIMALNYCH WYMAGAŃ, JAKIE MUSZĄ SPEŁNIAĆ ANALIZY UWZGLĘDNIONE WE WNIOSKACH O OBJĘCIU REFUNDACJĄ I USTALENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU O PODWYŻSZENIE URZĘDOWEJ CENY ZBYTU LEKU, ŚRODKA SPOŻYWCZEGO SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO, WYROBU MEDYCZNEGO, KTÓRE NIE MAJĄ ODPOWIEDNIKA REFUNDOWANEGO W DANYM WSKAZANIU

Dane podstawowe

Tytuł Analizy Problemu Decyzyjnego:	Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).
Autor/autorzy Analizy Problemu Decyzyjnego:	
Tytuł Analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
Autor/ autorzy Analizy klinicznej:	
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	Analiza Problemu Decyzyjnego: 14.12.2018 Analiza kliniczna: 14.12.2018

Wyjaśnienie pojęć stosowanych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział w których podano te informacje)
<p>1. Czy informacje zawarte w analizie problemu decyzyjnego (część kliniczna)/ analizie klinicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?</p>	<p>Analiza Problemu Decyzyjnego: Tak; uwzględniono najbardziej aktualne (możliwe do zdobycia) dane dotyczące problemu zdrowotnego, dane epidemiologiczne, wytyczne praktyki klinicznej oraz rekomendacje finansowe dla technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych (data ostatniego wyszukiwania: grudzień 2018)</p> <p>Analiza kliniczna: Tak; (data ostatniego przeszukiwania medycznych baz danych w celu identyfikacji opracowań (badań) wtórnych, pierwotnych badań klinicznych: 8.11.2018)</p>
<p>2. Czy analiza kliniczna zawiera:</p>	
<p>2.1. opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat analizowanego problemu zdrowotnego są zawarte w Analizie klinicznej w rozdz. 3, oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.</p>
<p>2.2. opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?</p>	<p>Tak; najważniejsze informacje na temat technologii opcjonalnych są zawarte w <u>Analizie klinicznej</u> w rozdz. 3, jak również bardziej szczegółowe informacje znajdują się w osobnym dokumencie <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u> w rozdz. 2.6.2 oraz rozdz. 4.</p>
<p>2.3. przegląd systematyczny badań pierwotnych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4 oraz rozdz. 14.1.</p>
<p>2.4. kryteria selekcji badań pierwotnych w zakresie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania: rozdz. 2.4 oraz rozdz. 14.2. • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach: rozdz. 2.4. • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań: rozdz. 2.4. • metodyki badań: rozdz. 2.4 i 14.2.
<p>2.5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria: charakterystyki populacji oraz charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach uwzględnionych w analizie</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 8.</p>
<p>3. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia następujące kryteria?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodność kryterium charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania z populacją docelową wskazaną we wniosku: rozdz. 3., rozdz. 9 (Dyskusja) oraz w <u>Analizie Problemu Decyzyjnego</u> rozdz. 1 i 2. • zgodność kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii: rozdz. 3 i rozdz. 9 (Dyskusja).
<p>4. Czy opracowany przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:</p>	
<p>4.1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 5 oraz rozdz. 6; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 4.</p>
<p>4.2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria: charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania; charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach; parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; metodyki badań?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.1.3 oraz rozdz. 14.4.</p>
<p>4.3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1.</p>
<p>4.4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach?</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 14.1 oraz 14.2.</p>
<p>4.5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy

14.14. Ankieta zgodności przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego oraz analizy klinicznej z „rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu



	<p>dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej - wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną; wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej; wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • opisu procedury przypisania osób badanych do technologii: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • charakterystyki grupy osób badanych: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem: rozdz. 5.; rozdz. 14.4. • wskazania źródeł finansowania badania: rozdz. 5.; rozdz. 14.4.
<p>4.6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami (parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań) w postaci tabelarycznej</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 5 oraz rozdz. 6.</p>
<p>4.7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, <u>aktualne na dzień złożenia wniosku</u>, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. Food and Drug Administration)</p>	<p>Tak; <u>Analiza kliniczna</u>, rozdz. 7.</p>
<p>5. Czy jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?</p>	<p>Nie dotyczy. Analiza kliniczna zawiera porównania z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi).</p>
<p>6. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>
<p>7. Czy analizy (analiza problemu decyzyjnego oraz analiza kliniczna) zawierają wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	<p>Tak; <u>Analiza Problemu Decyzyjnego</u>: rozdz. 7. Tak; <u>Analiza kliniczna</u>: rozdz. 12.</p>

14.15. ANKIETA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY KLINICZNEJ Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”, OPUBLIKOWANYMI NA STRONACH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI (AOTMiT) WE WRZEŚNIU 2016 ROKU

Dane podstawowe

Tytuł analizy klinicznej:	Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza kliniczna. Przegląd systematyczny badań.
Autorzy analizy klinicznej:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	14.12.2018

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1.
2. Analiza kliniczna	
2.1. Dane	
<i>Czy poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczą zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. efficacy) – badania RCT, jak i efektywności praktycznej (ang. effectiveness) – badania obserwacyjne/opisowe?</i>	Tak, rozdz. 2.3 i 2.4.; rozdz. 2.6.; rozdz. 14.1.
<i>Czy w kryteriach włączenia badań przedstawiono: szczegółowo zdefiniowaną populację, interwencję wraz ze szczegółowym opisem sposobu jej podania i dawkowania, komparatory oraz oceniane punkty końcowe?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 3 oraz 14.2.
<i>Czy wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do tego działania, który zawiera określone kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania i zgodny jest ze zdefiniowanym schematem PICOS? Czy protokół ten został dołączony do analizy klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 2.4.; rozdz. 14.1.; protokół w Aneksie (14.13 Tabele pomocnicze)
2.1.1. Źródła danych	
<i>Czy przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat dostępnych w: Biblioteka Cochrane, bazie MEDLINE i EMABSE?</i>	Tak, rozdz. 2.2; rozdz. 14.1.
<i>Czy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych, dotyczących rozpatrywanego problemu i spełniających kryteria włączenia do analizy (w pierwszej kolejności uwzględniające porównanie badanej technologii z wybranym komparatorem/komparatorami) w podstawowych bazach (MEDLINE, EMBASE, Biblioteka Cochrane)?</i>	Tak, rozdz. 2.3; rozdz. 14.1.
<i>Czy w uzasadnionych przypadkach przeprowadzono również przeszukanie innych baz danych?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeprowadzono przegląd rejestrów badań klinicznych (co najmniej rejestr clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu)?</i>	Tak, rozdz. 14.1.2.
<i>Czy przeszukiwanie uzupełniono o inne źródła danych? (odpowiednie pogrubić):</i>	Tak, rozdz. 2.3.; rozdz. 14.1.
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej, • przeprowadzono konsultacje z ekspertami klinicznymi, 	

<ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie danych publikowanych w czasopismach specjalistycznych zajmujących się ocenianą technologią i nieindeksowanych w wykorzystywanych bazach informacji medycznej, • kontaktowano się z autorami badań klinicznych, m.in. w celu uzyskania i włączenia do analizy szczegółowych danych niepublikowanych, • przeprowadzono wyszukiwanie poprzez wyszukiwarki internetowe, • przeprowadzono konsultacje z producentami, w szczególności w zakresie informacji o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, • wykorzystano dane z dokumentacji rejestracyjnej leku dostępnej na stronach internetowych agencji rejestracyjnych, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), EMA, FDA, • przeszukano doniesienia i streszczenia z konferencji naukowych. 	
2.1.2. Strategia wyszukiwania	
<i>Czy opracowana strategia wyszukiwania jest strategią o możliwie najwyższej czułości?</i>	Tak, rozdz. 14.1.1 i rozdz. 14.1.2.
<i>Jeżeli w różnych bazach zastosowano strategie różniące się istotnie czułością czy uzasadniono takie postępowanie?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy kryteria wyszukiwania uwzględniają elementy założonego schematu PICOS?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy strategia wyszukiwania jest szczegółowo opisana i możliwa do weryfikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy przedstawienie wyników wyszukiwania uwzględni następujące informacje:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>słowa kluczowe i deskryptory użyte w czasie wyszukiwania,</i> • <i>użyte operatory logiki Boole'a,</i> • <i>użyte filtry,</i> • <i>przedział czasowy objęty wyszukiwaniem/datę ostatniego wyszukiwania,</i> • <i>liczbę odnalezionych rekordów oddzielnie dla poszczególnych zapytań (kwerend) użytych w strategii wyszukiwania.</i> 	Tak, rozdz. 14.1.
2.1.3. Selekcja informacji	
<i>Czy selekcja doniesień naukowych wykonana została wieloetapowo, tzn. najpierw wykonano selekcję na podstawie tytułów i streszczeń, a w dalszej kolejności w oparciu o pełne teksty publikacji?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy rozrózono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 2.6.; rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy selekcja dotyczyła publikacji co najmniej w języku angielskim i polskim?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy postępowanie w procesie selekcji i włączania badań było zgodne z algorytmem przedstawionym w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) we wrześniu 2016 roku?</i>	Tak, rozdz. 14.1.
<i>Czy selekcja badań klinicznych do przeglądu systematycznego była wykonywana przez co najmniej dwóch pracujących niezależnie analityków? (podać inicjały)</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.2 i 2.3 .
<i>Czy podano stopień zgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień? Czy w przypadku wystąpienia ewentualnych niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji doniesień rozwiązywano je metodą konsensusu?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 2.6.
<i>Czy w analizie przejrzystość podano liczbę dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania i selekcji badań?</i>	Tak, rozdz. 14.1.; rozdz. 14.1.3.
<i>Czy przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych fazach selekcji oraz liczby dostępnych doniesień naukowych na poszczególnych etapach wyszukiwania?</i>	Tak, rozdz. 14.1.3.
<i>Czy wzory wszystkich skal i kwestionariuszy zostały dołączone do przeglądu?</i>	Tak, rozdz. 14.12; rozdz. 14.13.
2.1.4. Ocena jakości informacji	
<i>Czy w analizie klinicznej oceniono podobieństwo próby z badań klinicznych do potencjalnej populacji, podobieństwo interwencji, zbieżność wyników obserwowanych w badaniach naukowych z wynikami oczekiwanymi, metodykę przeprowadzania poszczególnych badań, ryzyko błędu systematycznego (ang. bias), spójność pomiędzy wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu, stopień, w jakim wyniki stwierdzone w badaniach naukowych można przenieść (uogólnić) na populację, której dotyczy analiza.</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy przeprowadzono ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań z randomizacją</i>	Tak, rozdz. 14.9.

<i>zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook? Czy wyselekcjonowane badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją oceniono za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją?</i>	
<i>Czy wyselekcjonowane badania bez randomizacji lub badania retrospektywne oceniono za pomocą kwestionariusza NOS?</i>	Tak, rozdz. 14.10.
<i>Czy wyselekcjonowane badania jednoramienne oceniono w skali NICE?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wyselekcjonowane przeglądy systematyczne oceniano zgodnie z aktualną skalą AMSTAR?</i>	Tak, rozdz. 14.11.
<i>Czy w przypadku oceny wyselekcjonowanych badań za pomocą zmodyfikowanych skal uzasadniono ich wybór?</i>	Nie dotyczy
2.1.5. Przedstawienie badań włączonych i ekstrakcja danych	
<i>Czy przedstawiono wnioski płynące z odszukanych opracowań wtórnych oraz omówienie ograniczeń odnalezionych prac?</i>	Rozdz. 8.; rozdz. 14.6.
<i>Czy przedstawiono odrębne dane na temat efektywności eksperymentalnej i praktycznej ?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.
<i>Czy oceniono stopień zgodności efektywności eksperymentalnej i praktycznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja).
<i>Czy jeżeli populacja docelowa zdefiniowana na etapie analizy problemu decyzyjnego nie odpowiada próbie ocenianej w odnalezionym materiale dowodowym, przedyskutowano potencjalny wpływ różnic pomiędzy populacjami na wyniki uzyskane w analizie klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 9 (Dyskusja)..
<i>Czy wykonano zestawienie zawierające liczbę włączonych badań dla danego problemu klinicznego wraz z charakterystyką każdego włączonego badania odnoszącego się do określonego problemu klinicznego (informacje dotyczące: okresu obserwacji, liczby ośrodków wykonujących, listy sponsorów, wielkości próby badanej, charakterystyki pacjentów, szczegółów interwencji i uzyskanych wyników oraz innych informacji, które mają znaczenie dla oceny wiarygodności zewnętrznej)?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy każde badanie włączone do analizy posiada związłą ocenę krytyczną (critical appraisal), zgodną z zasadami Cochrane Collaboration ?</i>	Tak, rozdz. 14.4.
<i>Czy zestawienie badań jest wykonane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych”, opublikowanych na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT) we wrześniu 2016 roku i oznaczeniem numeru podtypu każdego włączonego badania?</i>	Tak, rozdz. 4.2.; rozdz. 14.4.
<i>Czy w ostatecznej ocenie wykorzystano badania z najwyższego dostępnego poziomu w klasyfikacji?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy w przypadku włączonych do analizy badań randomizowanych określono przyjęte podejście do testowania hipotezy (superiority, non-inferiority)?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.4.
<i>Czy plan postępowania w procesie ekstrahowania danych z wyselekcjonowanych badań określa: rodzaje informacji wypisywanych z publikacji, liczbę osób dokonujących ekstrakcji i ich identyfikatory oraz formularz ekstrakcji danych?</i>	Tak, rozdz. 2.8.; rozdz. 14.13 (Tabele pomocnicze – Protokół ekstrakcji danych).
2.2. Synteza danych w zakresie skuteczności	
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 14.5.
<i>Czy opracowanie wyników przedstawiono za pomocą metaanalizy, pod warunkiem niestwierdzenia istotnej heterogeniczności klinicznej, metodycznej i statystycznej badań?</i>	Tak, rozdz. 5 i rozdz. 14.8.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia ilościowej analizy wyników przeprowadzono analizę jakościową ograniczoną do tabelarycznego zestawienia wyników badań włączonych do przeglądu i ich krytycznej oceny?</i>	Tak, rozdz. 5, rozdz. 6 oraz Streszczenie.
2.2.1. Synteza jakościowa	
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego podano w formie tabelarycznej dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii i komparatora/komparatorów, z uwzględnieniem dokonanej uprzednio oceny wiarygodności źródła i jakości danych?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 14.5.
<i>Czy zestawiono tabelarycznie wyniki wszystkich doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy przedstawiono lub oszacowano wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych każdego badania?</i>	Tak, rozdz. 5; rozdz. 6; rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku stwierdzenia heterogeniczności uzyskanych wyników, prześledzono i</i>	Tak, rozdział 9.

<i>scharakteryzowano różnice?</i>	W przypadku metaanaliz nie stwierdzono heterogeniczności badań.
<i>Czy przedstawiono zestawienie umożliwiające porównanie wyników poszczególnych badań dla określonego punktu końcowego?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy w jakościowej syntezie wyników przeglądu systematycznego dane przedstawiano w postaci:</i> <ul style="list-style-type: none"> • liczebności próby dla każdej interwencji, • wyniku w postaci miar centralnych i miar rozrzutu dla każdego punktu końcowego w przypadku zmiennych ciągłych, a w przypadku zmiennych dychotomicznych, liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie punktu końcowego, • parametrów pozwalających na porównawczą ocenę efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej względem komparatora (różnice między średnimi wynikami porównywanych interwencji dla danych ciągłych lub parametry względne i bezwzględne dla danych dychotomicznych wraz z przedziałami ufności i oceną istotności statystycznej zaobserwowanych różnic). 	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6.; rozdz. 14.5.
2.2.2. Metaanaliza (synteza ilościowa)	
<i>Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy określono stopień i przyczyny niejednorodności (heterogeniczności) wyników badań zgodnie z Wytycznymi Cochrane Collaboration?</i>	Tak, rozdział 5, rozdział 9.
<i>Czy jeśli istnieją wątpliwości dotyczące jakości badań lub związku poszczególnych badań z tematem analizy, to czy w ramach analizy wrażliwości oddzielnie przedstawiono wyniki metaanaliz wykonanych z wyłączeniem wątpliwego badania lub badań i osobno przedstawiono wyniki badań o najwyższej wiarygodności?</i>	Tak, rozdział 5; badania uwzględnione w ostatecznie przeprowadzonych metaanalizach były homogenne.
<i>Czy podano dokładny opis kryteriów włączenia badań do metaanalizy, oraz kryteriów ich wykluczenia?</i>	Tak, rozdział 5.
2.2.3. Porównanie pośrednie proste i sieciowe	
<i>Czy w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (badań typu „head to head”), przeprowadzono porównanie pośrednie?</i>	Nie dotyczy – nie wykonywano porównań pośrednich.
<i>Czy przeprowadzono ocenę heterogeniczności metodycznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy, w celu oceny czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy przedstawiono tabelaryczne zestawienie metodyki badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego wraz z określeniem różnic w zakresie populacji, interwencji stanowiącej ramię referencyjne i badanych punktów końcowych?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku porównania pośredniego przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych oraz uzasadniono wybór wspólnego komparatora dla potrzeb tego porównania?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy porównanie pośrednie przeprowadzono z zastosowaniem metod skorygowanych o wynik grupy kontrolnej? (odpowiednie pogrubić)</i> Zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> • metodę Buchera, • porównanie mieszane/sieciowe (ang. mixed treatment comparison), • metodę Bayesa, • metaanalizę sieciową metodą Lumley’a (ang. Lumley network metaanalysis), • metaregresję. 	Nie dotyczy.
<i>Czy w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólne ramię referencyjne (badania bez grupy kontrolnej) wykorzystano inne metody odpowiednie pogrubić:</i> <ul style="list-style-type: none"> • proste zestawienie badań bez dostosowania (ang. naïve comparison), • porównanie z danymi historycznymi (ang. benchmarking with historical controls), • porównanie wyników badań po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji (ang. matching-adjusted indirect comparison). 	Nie dotyczy.
<i>Czy przed przystąpieniem do wykonania obliczeń uzasadniono kryteria doboru konkretnej metody analitycznej?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki porównania pośredniego zostały poddane wszechstronnej interpretacji wraz z opisem ograniczeń oraz analizą wrażliwości, przedstawiającą wyniki uwzględnienia i nieuwzględnienia badań najbardziej odbiegających metodycznie od pozostałych włączonych do porównania pośredniego?</i>	Nie dotyczy.
2.3. Ocena bezpieczeństwa	

<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia i działania niepożądane?</i>	Tak, rozdz. 5.1.2.; rozdz. 5.2.2.; rozdz. 5.3.2, rozdz. 5.4.2 i rozdz. 7.
<i>Czy zastosowano rozróżnienie na zdarzenia/działania nieciężkie i ciężkie (ang. non-serious i serious)?</i>	Tak, rozdz. 5.1.2.; rozdz. 5.2.2.; rozdz. 5.3.2, rozdz. 5.4.2 i rozdz. 7.
<i>Czy zakres oceny bezpieczeństwa dostosowano do problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej technologii medycznej i uzasadniono ten wybór?</i>	Tak
<i>Czy ocenę bezpieczeństwa rozszerzono względem danych wcześniej włączonych do analizy skuteczności klinicznej?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Jeśli strategia wyszukania doniesień naukowych do oceny bezpieczeństwa oraz kryteria ich włączania i wykluczania są odmiennie od zastosowanych w ocenie skuteczności klinicznej to czy przedstawiono oddzielny protokół wyszukiwania w tym zakresie?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy zidentyfikowano informacje dotyczące działań niepożądanych publikowane przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (np. EMA, FDA, URPL, WHO Uppsala Monitoring Centre)?</i>	Tak, rozdz. 7.
<i>Czy przedstawiono dane z raportów o zdarzeniach i działaniach niepożądanych opracowywane przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR?</i>	Nie uzyskano dostępu do PSUR
<i>Czy przeprowadzona dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa obejmuje zarówno populację analizowaną, jaki i grupę pacjentów znajdującą się poza wskazaniem podstawowym w ocenie skuteczności?</i>	Tak, dotyczy pełnego zakresu zarejestrowanych wskazań dla duloksetyny.
<i>Czy w przypadku zawężenia oceny bezpieczeństwa do analizy najważniejszych zdarzeń/działań niepożądanych (najczęstszych, ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) razem z bardziej ogólnym omówieniem pozostałych uzasadniono przyjęty zakres analizy?</i>	Nie dotyczy.
2.4. Przedstawienie wyników	
<i>Czy wyniki badań klinicznych zaprezentowano za pomocą parametrów określających różnice w skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej względem komparatorów?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6 i rozdz. 14.5.
<i>Czy w przypadku braku możliwości oceny porównawczej efektywności klinicznej rozpatrywanej technologii medycznej, wyniki badań włączonych do analizy zestawiono tabelarycznie?</i>	Nie dotyczy.
<i>Czy wyniki metaanaliz zaprezentowano za pomocą odpowiednich wartości liczbowych oraz za pomocą wykresu typu drzewkowego (ang. forest plot)?</i>	Tak, rozdz. 14.8.
<i>Czy zapewniono dostęp do danych cząstkowych użytych do obliczenia skumulowanego wyniku przeprowadzonej metaanalizy?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wynik istotności statystycznej oraz wyniki testu heterogeniczności i rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak rozdz. 5 i rozdz. 14.8.
<i>Czy dla każdej metaanalizy przedstawiono wyniki testu heterogeniczności i zgodnie z metodami Cochrane Handbook oraz rodzaj modelu statystycznego użytego do agregacji wyników?</i>	Tak rozdz. 5 i rozdz. 14.8.
<i>Czy opracowaną metaanalizę opisano zgodnie z wytycznymi PRISMA?</i>	Tak rozdz. 5 i rozdz. 14.8
<i>Czy wyniki analizy efektywności eksperymentalnej i praktycznej zostały przedstawione oddzielnie?</i>	Tak, rozdz. 5.; rozdz. 6 i rozdz. 14.5.
<i>Czy wyniki dla poszczególnych punktów końcowych, kluczowych dla wnioskowania odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa, zaprezentowano w postaci tabeli zestawienia danych liczbowych świadczących o wielkości efektu ocenianej interwencji i wiarygodności danych (ang. summary of findings table)?</i>	Tak, Streszczenie.
<i>Czy odnośnie wyników dla punktów końcowych dokładnie opisano sposoby postępowania z danymi utraconymi?</i>	Tak, rozdział 5 (tabele z porównaniem metodyki badań)
2.5. Ograniczenia	
<i>Czy oddzielnie przedstawiono ograniczenia analizy i ograniczenia dostępnych danych?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy wskazano, które z wymienionych ograniczeń są istotne dla całościowej oceny technologii i na czym mogą zaważyć w ramach tej oceny?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dotyczącej ograniczeń analizy przedstawiono ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków?</i>	Tak, rozdz. 10.
<i>Czy w części dostępnych danych wymieniono ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście danego problemu zdrowotnego, w tym m.in. ograniczenia wynikające z metodyki/typu włączonych</i>	Tak, rozdz. 10.

<i> badań klinicznych (superiority, non-inferiority lub equivalence), ryzyka wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżności wyników włączonych badań, braku oceny istotnych klinicznie punktów końcowych we włączonych badaniach, istotną utratę pacjentów z badań, brak informacji o weryfikacji skal wykorzystywanych do oceny punktów końcowych?</i>	
2.6. Dyskusja	
<i> Czy przedstawiono dyskusję dotyczącą dostępnych danych, zastosowanych metod i uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i> Czy omówiono wyniki w kontekście przeprowadzonych analiz wrażliwości?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i> Czy w dyskusji przedstawiono rezultaty innych analiz, dotyczących tego samego problemu i na ich tle omówiono uzyskane wyniki, z podaniem uzasadnienia występujących różnic?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i> Czy w dyskusji omówiono siłę dowodów, szczególnie dla istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i> Jeżeli w przeglądzie systematycznym uwzględniono jedynie badania eksperymentalne, to czy ich omówienie uzupełniono krytyczną oceną bezpieczeństwa w świetle innych dostępnych dowodów naukowych?</i>	Tak, rozdz. 9.
2.7. Wnioski końcowe	
<i> Czy podstawowe wnioski wypływające z analizy efektywności klinicznej ujęto syntetycznie?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i> Czy przedstawienie wniosków zostało omówione na podstawie zestawienia wyników analizy?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i> Czy we wnioskach końcowych porównano efektywność eksperymentalną z efektywnością praktyczną?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i> Czy wnioski są wyraźnie oddzielone od wyników z ich ewentualną interpretacją?</i>	Tak, rozdz. 11.
<i> Czy wnioski w analizie klinicznej odnoszą się m.in. do istotności klinicznej, różnic w sile interwencji, a nie ograniczają się tylko do znamienności statystycznej uzyskanych wyników?</i>	Tak, rozdz. 11.