

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

Analiza skuteczności klinicznej

---



Warszawa

2015



**Autorzy raportu:**

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

**Wkład pracy:**

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

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Lundbeck Poland Sp. z o.o.

ul. Krzywickiego 34

02-078 Warszawa

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Spis treści

<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>10</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>12</b>
<b>Cel analizy i struktura raportu</b> .....	<b>15</b>
<b>Część I</b> .....	<b>17</b>
<b>1 Przegląd systematyczny</b> .....	<b>17</b>
1.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych.....	17
1.1.1 Strategia wyszukiwania.....	17
1.1.2 Selekcja informacji.....	18
1.1.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	18
1.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	18
1.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	19
1.1.6 Strategia ekstrakcji danych.....	19
1.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	20
1.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych.....	22
1.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	22
1.2.3 Wyniki opracowań wtórnych.....	22
1.3 Metodyka przeglądu badań pierwotnych.....	24
1.3.1 Strategia wyszukiwania.....	24
1.3.2 Selekcja informacji.....	24
1.3.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	24
1.3.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	25
1.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	25
1.3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	26
1.4 Wyniki przeglądu badań klinicznych.....	26
1.4.1 Przegląd badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov.....	28
1.4.2 Charakterystyka badań pierwotnych.....	30
1.4.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych.....	36
1.4.4 Charakterystyka początkowa pacjentów.....	41
1.4.5 Opis punktów końcowych.....	43

1.4.6	Ocena wiarygodności badań klinicznych.....	45
<b>2</b>	<b>Strategia analizy badań .....</b>	<b>52</b>
<b>3</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych.....</b>	<b>54</b>
3.1	Analiza skuteczności.....	54
3.1.1	Nasilenie depresji wg skali MADRS.....	55
3.1.2	Nasilenie depresji wg skali MADRS – ocena samodzielna .....	59
3.1.3	Remisja wg skali MADRS.....	60
3.1.4	Odpowiedź na leczenie wg MADRS.....	66
3.1.5	Nasilenie depresji wg skali HAM-D.....	71
3.1.6	Odpowiedź na leczenie wg HAM-D .....	73
3.1.7	Remisja wg skali HAM-D .....	76
3.1.8	Nasilenie depresji wg skali CGI-S.....	78
3.1.9	Remisja wg skali CGI-S.....	80
3.1.10	Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I .....	83
3.1.11	Odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I .....	87
3.1.12	Nasilenie lęku wg skali HAM-A.....	89
3.1.13	Nasilenie depresji wg skali GDS .....	92
3.1.14	Objawy odstawienne .....	92
3.1.15	Ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX.....	93
3.1.16	Ocena radości i zadowolenia z życia wg kwestionariusza Q-LES-Q SF.....	94
3.1.17	Ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS.....	95
3.1.18	Wartości poznawcze .....	97
3.1.19	SF-36 .....	98
3.2	Analiza bezpieczeństwa.....	100
3.2.1	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	101
3.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i> ) .....	108
3.2.3	Przerwanie leczenia ogółem.....	112
3.2.4	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych .....	116
3.2.5	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe adverse events</i> ).....	120
3.2.6	Zgony .....	121
3.2.7	Zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem.....	123

3.2.8	Myśli samobójcze .....	125
3.2.9	Próby samobójcze .....	129
3.2.10	Nasilenie depresji.....	132
3.2.11	Mdłości .....	138
3.2.12	Ból głowy.....	142
3.2.13	Zawroty głowy .....	146
3.2.14	Biegunka.....	150
3.2.15	Zaparcia .....	154
3.2.16	Wymioty .....	158
3.2.17	Bezsennaść .....	162
3.2.18	Senność .....	166
3.2.19	Zmęczenie .....	170
3.2.20	Suchość w ustach .....	174
3.2.21	Wzmożona potliwość .....	178
3.2.22	Zapalenie nosogardła .....	182
3.2.23	Zmniejszenie apetytu .....	186
3.2.24	Zaburzenia ostrości widzenia .....	189
3.2.25	Drżenia .....	192
3.2.26	Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi.....	193
3.2.27	Zaburzenia erekcji.....	197
3.2.28	Przedwczesna ejakulacja .....	197
3.2.29	Anorgazmia .....	197
3.3	Populacja po niepowodzeniu terapii – badanie REVIVE .....	198
3.3.1	Analiza skuteczności .....	198
3.3.2	Analiza bezpieczeństwa.....	201
3.4	Populacja w stanie remisji – badanie Boulenger 2012 .....	205
3.4.1	Skuteczność .....	205
3.4.2	Bezpieczeństwo .....	206
3.5	Populacja skutecznie leczona, z zaburzeniami seksualnymi – badanie 318.....	209
3.5.1	Skuteczność leczenia .....	210
3.5.2	Bezpieczeństwo leczenia.....	210

3.6	Badania otwarte .....	211
3.6.1	Alam 2014 .....	211
3.6.2	Baldwin 2012a .....	212
3.6.3	NCT01323478 .....	213
3.6.4	NCT00761306 .....	213
3.6.5	NCT01152996 .....	214
<b>Część II</b>	.....	<b>216</b>
<b>1</b>	<b>Przegląd systematyczny</b> .....	<b>216</b>
1.1	Strategia wyszukiwania .....	216
1.2	Strategia wyboru badań i ekstrakcja danych .....	217
1.3	Wyniki przeglądu badań klinicznych .....	217
1.4	Kryteria włączenia badań w niniejszej analizie .....	219
1.5	Charakterystyka badań pierwotnych .....	220
<b>2</b>	<b>Strategia analizy badań</b> .....	<b>226</b>
<b>3</b>	<b>Analiza wyników badań pierwotnych</b> .....	<b>227</b>
3.1	Skuteczność leków mierzona remisją .....	227
3.2	Bezpieczeństwo leków mierzone przerwaniem leczenia z powodu AE .....	227
<b>4</b>	<b>Porównanie pośrednie</b> .....	<b>229</b>
4.1	Remisja .....	229
4.2	Przerwanie leczenia z powodu AE .....	229
4.3	Omówienie wyników .....	230
<b>Podsumowanie części I i II</b>	.....	<b>232</b>
<b>1</b>	<b>Dyskusja</b> .....	<b>232</b>
1.1	Dostępne dane .....	232
1.2	Wyniki .....	233
<b>2</b>	<b>Ograniczenia</b> .....	<b>242</b>
<b>3</b>	<b>Wnioski</b> .....	<b>243</b>
<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych (część I)</b>	.....	<b>244</b>
	Opracowania pierwotne i wtórne .....	244
<b>Aneks 2. Prace włączone do opracowania (część I)</b>	.....	<b>245</b>
	Opracowania wtórne .....	245

Badania pierwotne .....	245
<b>Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania (część I) .....</b>	<b>248</b>
Opracowania wtórne .....	248
Badania pierwotne .....	249
<b>Aneks 4. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych .....</b>	<b>250</b>
<b>Aneks 5. Skala Jadad .....</b>	<b>251</b>
<b>Aneks 6. Skale i kwestionariusze uwzględnione w raporcie .....</b>	<b>252</b>
Skala DFFS .....	252
Kwestionariusz WLQ .....	252
SF-36 .....	252
EuroQol -5D .....	252
Testy stosowane w ocenie funkcji poznawczych .....	253
Kwestionariusz Jakości Życia Dotyczący Radości i Zadowolenia (Q-LES-Q) .....	254
Skala oceny depresji Hamiltona (HAMD) .....	255
Skala GDS .....	258
Skala SDS .....	259
Skala objawów odstawienia DESS .....	260
Skala HAMA .....	261
Skala MADRS .....	263
Skala ASEX .....	263
Skala CGI .....	264
Skala CSFQ-14 .....	266
<b>Aneks 7. Kryteria diagnostyczne DSM-IV .....</b>	<b>269</b>
<b>Aneks 8. Strategia przeszukiwania baz danych (część II) .....</b>	<b>270</b>
<b>Aneks 9. Prace włączone do opracowania (część II) .....</b>	<b>277</b>
<b>Aneks 10. Prace wykluczone z opracowania (część II) .....</b>	<b>279</b>
<b>Aneks 11. Oszacowanie odsetka pacjentów osiagających remisję w badaniu Kasper 2013 .....</b>	<b>281</b>
<b>Aneks 12. Porównanie wyników porównania pośredniego z wykorzystaniem miar względnych i bezwzględnych .....</b>	<b>282</b>



<b>Aneks 13. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....</b>	<b>283</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>286</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>293</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>298</b>

## Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności, przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval, confidence interval</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTS	populacja obejmująca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (ang. <i>all-patients treated set</i> )
ASEX	skala oceny funkcji seksualnych Arizona (ang. <i>The Arizona Sexual Experience Scale</i> )
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
BPRS	Krótką Skala Oceny Psychiatrycznej (ang. <i>Brief Psychiatric Rating Scale</i> )
CGI-I	skala CGI, komponenta mierząca odpowiedź na terapię (ang. <i>Clinical Global Impression – Improvement</i> )
CGI-S	skala CGI, komponenta mierząca ciężkość choroby (ang. <i>Clinical Global Impression-Severity</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DESS	skala oceny objawów odstawiennych (ang. <i>The Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms Scale</i> )
DSM-IV-TR	Kryteria diagnostyczne DSM-IV-TR
DSST	test dopasowania symboli do cyfr (ang. <i>digit symbol substitution test</i> )
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FE	model efektów stałych (ang. <i>Fixed effects model</i> )
GDS	geriatryczna skala depresji (ang. <i>The Geriatric Depression Scale</i> )
HAMA	Skali Oceny Lęku Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Anxiety Rating Scale</i> )
HAMD <sub>24</sub>	24-stopniowa skala oceny depresji Hamiltona (ang. <i>The Hamilton Rating Scale for Depression</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i> )
MADRS	skala depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i> )
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
MDD	duże zaburzenie depresyjne, duża depresja (ang. <i>Major Depression Disorder</i> )
MDE	duży epizod depresyjny (ang. <i>Major Depressive Episode</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )

p.p.	punkty procentowe
RAVLT	test uczenia się 15 słów Reya (ang. <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> )
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RE	model efektów losowych (ang. <i>Random effects model</i> )
SD	odchylenie standardowe (and. <i>standard deviation</i> )
SDS	skala ogólnej sprawności życiowej (ang. <i>The Sheehan Disability Scale</i> )
SE	błąd standardowy (and. <i>standard error</i> )
SNRI	inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors</i> )
SSRI	selektywny inhibitor zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitor</i> )
TMT	test łączenia punktów (ang. <i>Trail Making Test</i> )
TSH	tyreotropina, hormon tyreotropowy (ang. <i>Thyroid-stimulating hormone</i> )
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )

## Streszczenie

### Cel pracy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Cel analizy i struktura raportu

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wortioksetyny (Brintellix®) w ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego, czyli w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych, u których w leczeniu bieżącego epizodu (po okresie 6 tyg. leczenia) nie uzyskano poprawy mimo zastosowania zarówno leku z grupy SSRI, jak i leku z grupy SNRI. W poniższej tabeli przedstawiono schemat PICO, wynikający z przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego (por. [44]).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy na depresję po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI
Rodzaj interwencji (I)	wortioksetyna (Brintellix®): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg (wnioskowana dawka)</li> <li>• 5-20 mg – możliwe dawki wg ChPL</li> <li>• dodatkowo metaanaliza dla wszystkich dawek (zwiększa moc wnioskowania, jeśli efekt dawki nie występuje)</li> </ul>
Komparator (C)	analiza skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sertralina</li> <li>• wenlafaksyna</li> <li>• agomelatyna</li> <li>• placebo</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana nasilenia objawów depresji, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D), poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI)</li> <li>• wpływ leczenia na funkcje poznawcze</li> <li>• wpływ leczenia na funkcje seksualne</li> <li>• bezpieczeństwo</li> <li>• jakość życia</li> </ul>

Dodatkowo, w celu przedstawienia większej ilości dowodów naukowych, w szczególności na potrzeby przeprowadzenia pełniejszej analizy bezpieczeństwa wortioksetyny zdecydowano się przedstawić wyniki badań także w populacji szerszej, tj. na podstawie badań nieukierunkowanych na pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Warto zwrócić uwagę, że w badaniach tych nie brali udziału jedynie pacjenci wcześniej nieleczeni – analizując historię choroby pacjentów z tych badań można zauważyć, że wielu z nich było leczonych w bieżącym lub przeszłych epizodach depresji, więc badania te stanowią także pewnym stopniu bezpośredni dowód dla wnioskowanej populacji.

Aby osiągnąć zamierzony cel, w konstrukcji niniejszego raportu uwzględniono dwie części. W części I przedstawiono wyniki badań przeprowadzonych w populacji szerszej niż populacja docelowa. Dodatkowo, zdecydowano się przedstawić wyniki badań, w których wortioksetyna była porównywana z innymi komparatorami (niż te wynikające z PICO), jeżeli były to wysokiej jakości badania typu *head-to-head*. W części tej przeprowadzono przegląd systematyczny badań wtórnych i pierwotnych, a następnie przedstawiono wyniki i przeprowadzono metaanalizy, jeżeli była taka możliwość.

Z kolei w II części raportu skoncentrowano się na przeprowadzeniu porównania wortiooksetyny z aktywnymi komparatorami w populacji docelowej. Z uwagi na brak badań typu *head-to-head* z refundowanymi komparatorami w tej populacji wykonano porównanie pośrednie. Zaadoptowano w tym celu do warunków i wymagań obowiązujących w Polsce dokumenty stworzone przez firmę Parexel International, zamówione przez wnioskodawcę.



## Część I

W tej części raportu przedstawiono dowody naukowe w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. wyniki badań nieukierunkowanych na populację po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Rozbudowano także listę komparatorów w stosunku do schematu PICO – włączano do przeglądu badania *head-to-head* vs inne leki przeciwdepresyjne. Dzięki takiemu podejściu możliwa jest pełna analiza bezpieczeństwa i skuteczności wortiooksetyny w oparciu o wszystkie dowody naukowe najwyższej jakości. W niniejszej części raportu przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań pierwotnych i wtórnych. Szczegóły dotyczące przyjętej metodyki przedstawiono w rozdziałach 1.1, 1.3 oraz 2, zaś wyniki w rozdziałach 1.2 oraz 3.

## 1 Przegląd systematyczny

### 1.1 Metodyka przeglądu systematycznego opracowań wtórnych

#### 1.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w Aneks 1.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

### 1.1.2 Selekcja informacji

Selekcji publikacji dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■, ■■■■). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 1.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 05.08.2014 dla bazy PubMed, Embase i Cochrane Library.

### 1.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz The Cochrane Library,
- opracowanie dotyczyło populacji pacjentów z depresją;
- publikacja dotyczyła wortiooksetyny oraz co najmniej jednego innego leku wskazanego jako komparator w PICO, tj.:
  - placebo,
  - inne leki stosowane w depresji: wenlafaksyna, agomelatyna, duloksetyna,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - zmiana nasilenia objawów depresji, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D),
  - poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI),
  - wpływ leczenia na funkcje poznawcze,
  - wpływ leczenia na funkcje seksualne,
  - bezpieczeństwo,
  - jakość życia.

### 1.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

### 1.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■■■■, ■■■■). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- ilości i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 1.2.2.

### 1.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (O.A.-S.). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (J.J.-L.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- charakterystyka opracowań wtórnych:
  - cel pracy,
  - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencje,
    - rodzaj badań,
    - oceniane punkty końcowe;
- wiarygodność opracowań wtórnych:
  - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
  - ilość i rodzaj przeszukanych baz danych,
  - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
  - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
  - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,

- rodzaj włączonych badań,
- sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
- deklaracja konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
  - skuteczność,
  - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

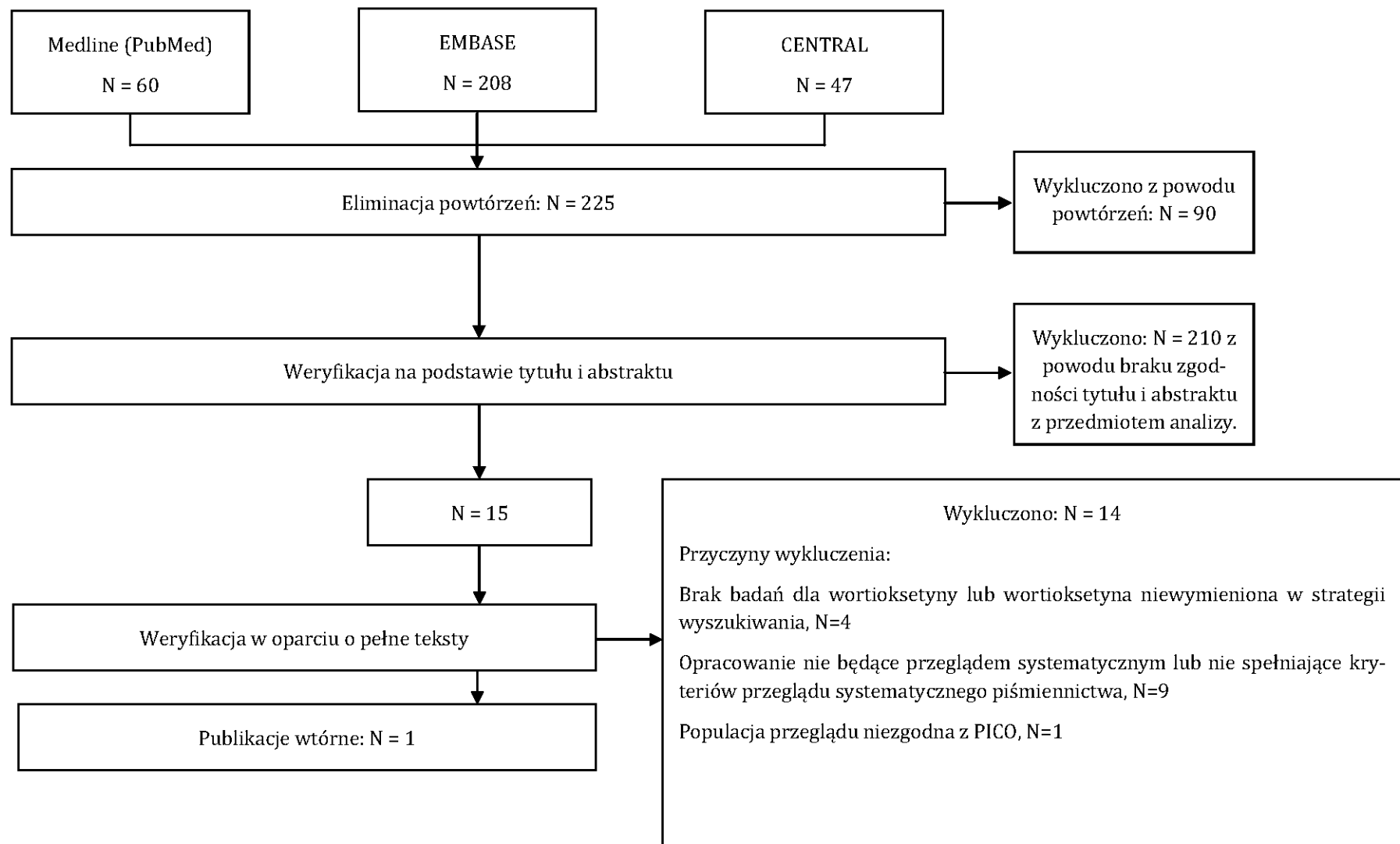
## 1.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 315 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wyeliminowaniu powtórzeń zidentyfikowano 15 prac (spośród 225), których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (por. Ryc. 1).

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno opracowanie wtórne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w Aneks 2 i Aneks 3.

Charakterystykę włączonych prac przedstawiono poniżej.

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.



### 1.2.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Charakterystykę włączonego opracowania wtórnego przedstawiono poniżej (Tab. 2).

Tab. 2. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Fu 2014	metaanaliza badań dotyczących porównania wortioksetyny 5 mg/dzień z placebo	pacjenci z dużym epizodem depresji	wortioksetyna 5 mg	randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	skuteczność: bezpieczeństwo	przedstawiono metaanalizy poszczególnych punktów

### 1.2.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowania wtórnego włączonego do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej (Tab. 3).

Tab. 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Fu 2014
Data odcięcia, przeszukane bazy danych	• PubMed, EBSCO, PsycINFO, the Clinical Trials, abstrakty z konferencji American Psychiatric Association
Strategia wyszukiwania badań	przedstawiono słowa kluczowe
Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	tak
Opisane etapy selekcji badań	tak, przedstawiono na diagramie
Włączone badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alvarez 2012</li> <li>• Katona 2012</li> <li>• Mahableshwarkar 2013</li> <li>• Henigsberg 2012</li> <li>• Jain 2013</li> </ul>
Informacja dot. konfliktu interesów	brak informacji
Informacja dot. źródła finansowania pracy	podano, przegląd sponsorowany przez National Natural Science Foundation of China
Klasyfikacja wg AOTM	IA

### 1.2.3 Wyniki opracowań wtórnych

#### 1.2.3.1 Fu 2014

Do przeglądu włączono 5 badań, które objęły populację 1700 pacjentów, z czego 857 pacjentów przyjmowało wortioksetynę, pozostali zaś placebo. Metaanaliza wyników badań wskazuje, że odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie jest istotnie statystycznie wyższy w grupie otrzymującej wortioksetynę, w porównaniu do grupy placebo, OR=1,84, 95 CI%=(1,16, 2,93), p=0,01. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję był wyższy wśród pacjentów leczonych wortioksetyną, jednak różnica nie była istotna statystycznie, OR=1,47, 95% CI=0,95; 2,30), p=0,09. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: mdłości, zawroty głowy, ból głowy, suchość w ustach i biegunki. Metaanaliza wykazała, istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wortiokse-

tyny jedynie w przypadku występowania mdłości, OR=3,01, 95% CI=(2,22; 4,09), p=0,00001.

Tab. 4. Podsumowanie wyników przeglądu Fu 2014

Punkt końcowy	wortioksetyna n/N	placebo n/N	OR (95% CI), p	I <sup>2</sup>
odpowiedź na leczenie	410/846	303/824	1,84 (1,16, 2,93), p=0,01	80%
remisja	258/813	205/794	1,47 (0,95; 2,30), p=0,09	74%
mdłości	189/566	72/501	3,01 (2,22; 4,09), p=0,00001	0%
ból głowy	132/566	125/501	0,92 (0,69; 1,22), p=0,56	0%
zawroty głowy	54/566	50/501	0,96 (0,64; 1,44), p=0,85	0%
suchość w ustach	59/487	44/441	1,24 (0,82; 1,88), p=0,30	0%
biegunka	65/487	49/441	1,23 (0,83; 1,83), p=0,30	0%

## 1.3 Metodyka przeglądu badań pierwotnych

### 1.3.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w Aneks 1. Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

### 1.3.2 Selekcja informacji

Selekcji badań w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 1.3.3) z przeglądu systematycznego dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■, ■■■■). Selekcję badań klinicznych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 05.08.2014 dla bazy PubMed, Embase oraz Cochrane Library.

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 1.3.3) dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■, ■■■■). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 1.3.3 Kryteria włączenia do opracowania

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

- populacja: chorzy z dużym epizodem depresji,
- interwencja:
  - wortioksetyna
- komparatory:
  - placebo,



- inne leki stosowane w depresji,
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - zmiana nasilenia objawów depresji, remisja, odpowiedź na leczenie wg Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) i Skali Depresji Hamiltona (HDRS) (HAM-D),
  - poprawa, pogorszenie, odpowiedź na leczenie, remisja wg Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI),
  - wpływ leczenia na funkcje poznawcze,
  - wpływ leczenia na funkcje seksualne,
  - bezpieczeństwo,
  - jakość życia,
- metodyka badania:
  - randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania kliniczne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte)
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji
- w przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami.

#### 1.3.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 1.3.3 oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań – artykuły przeglądowe i pogładowe;
- dawkowanie niezgodne z ChPL;
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia.

#### 1.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad. Pracę oceniono także pod kątem:

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (■■■■, ■■■■). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

### 1.3.6 Strategia ekstrakcji danych

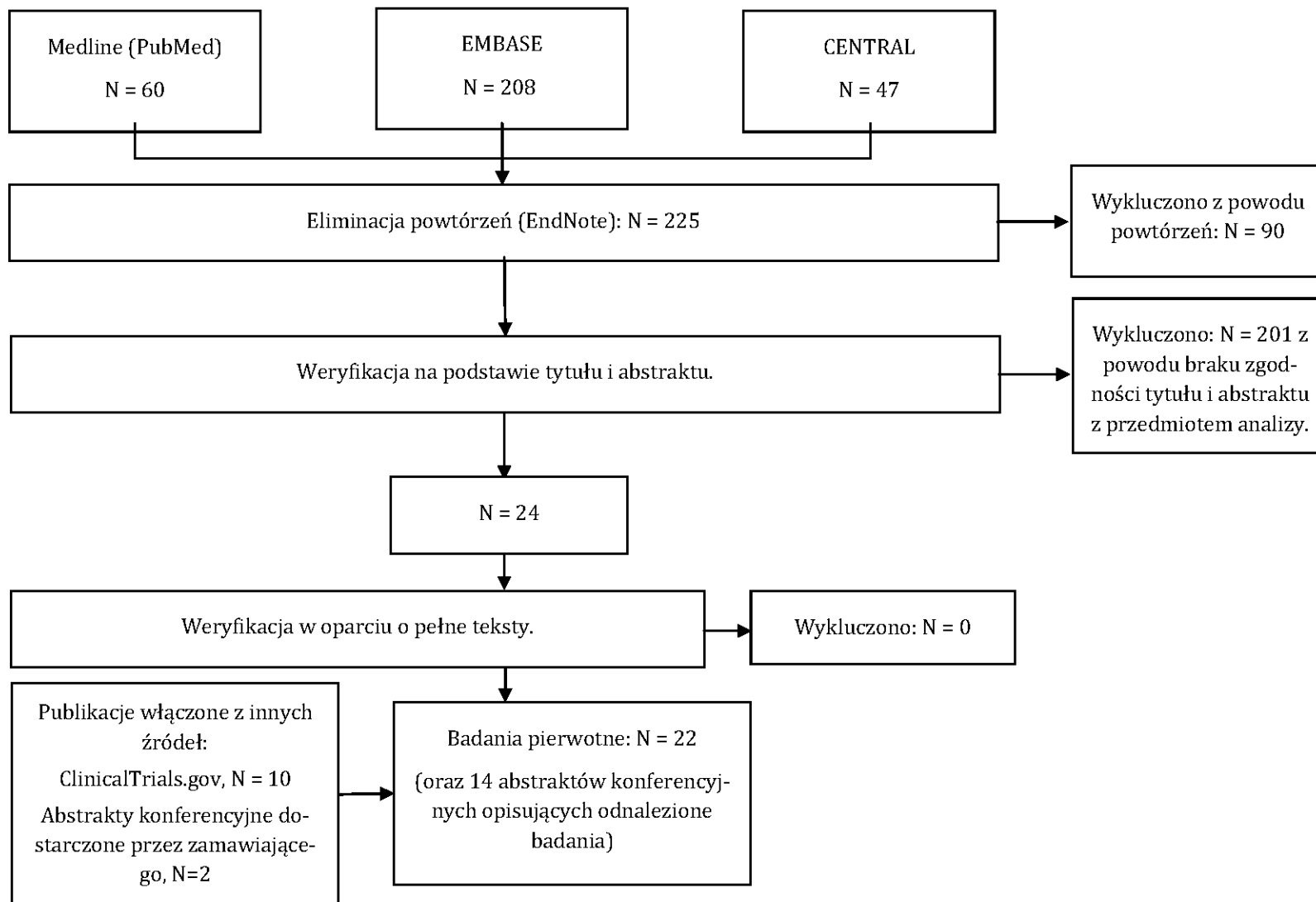
Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (O.A.-S.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz.

## 1.4 Wyniki przeglądu badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 315 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Po wyeliminowaniu powtórzeń zidentyfikowano 24 prace (spośród 225), których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (por. Ryc. 2).

Ostatecznie do przeglądu włączono 12 badań, które zostały opisane w 24 publikacjach, z czego 12 stanowiły pełne teksty, zaś pozostałe 12 to abstrakty konferencyjne. Dodatkowo, przeprowadzono wyszukiwanie bazy National Clinical Trials (por. rozdział 1.4.1), w wyniku którego włączono 10 kolejnych badań. Do przeglądu włączono również dwa abstrakty konferencyjne dostarczone przez Zamawiającego, opisujące badania odnalezione w bazie National Clinical Trials. Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w aneksach do niniejszego raportu (Aneks 2 i Aneks 3).

Ryc. 2. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania.



### 1.4.1 Przegląd badań dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov

Przeprowadzono przeszukanie bazy badań klinicznych dostępnych na stronie ClinicalTrials.gov. Wyszczególniono jedno kryterium wyszukiwania badań:

- search terms: vortioxetine.

Zidentyfikowano 37 badań. Wykaz dostępnych badań wraz z powodem ich odrzucenia bądź informacją o włączeniu do niniejszego przeglądu przedstawiono poniżej (Tab. 5). Przy wyborze badań kierowano się kryteriami przedstawionymi w rozdz. 1.3.3 oraz dostępnością wyników.

Tab. 5. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 11.08.2014

Numer badania	Tytuł badania	Wyniki	Status badania	Informacja o badaniu
NCT0083 9423	Randomised Placebo-controlled Venlafaxine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0081 1252	Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 5 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Elderly Patients	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0148 8071	A Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Comparison to Agomelatine in Adults Suffering From Major Depression With Inadequate Response to Previous Medication (REVIVE)	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0069 4304	Open-label Safety Extension Study of 2.5, 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0059 6817	Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Prevention of Relapse of Major Depressive Episodes	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0070 7980	Safety and Tolerability of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0067 2620	Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0067 2958	Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Adults With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0073 5709	Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0063 5219	Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Efficacy and Safety Study of 2.5, 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT0114 0906	Randomised Placebo-controlled Duloxetine-referenced Study of Efficacy and Safety of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Acute Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu

*Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych*

Numer badania	Tytuł badania	Wyniki	Status badania	Informacja o badaniu
NCT01422213	Efficacy Study of Vortioxetine on Cognitive Dysfunction in Adult Patients With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01323478	Open-label Safety Extension Study of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT00761306	Open-label Safety Extension Study of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01152996	Safety and Tolerability of Vortioxetine (LuAA21004) – Open Label Extension Study	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01153009	Safety and Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01163266	Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01179516	Safety and Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01255787	Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01364649	Effect of Lu AA21004 Versus Escitalopram on Sexual Functioning in Adults With Well-Treated Major Depressive Disorder	Brak wyników*	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01564862	Efficacy of LuAA21004 on Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder	Brak wyników	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – brak wyników
NCT01571453	Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Major Depressive Disorder in Asian Countries	Brak wyników*	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01299805	Effects of Vortioxetine (Lu AA21004) on the Concentrations of Selected Neurotransmitters in Healthy Male Adults	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT00744627	Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Adults.	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT00734071	An Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Generalized Anxiety Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT00730691	Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Generalized Anxiety Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT00731120	Study of Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Generalized Anxiety Disorder	Wyniki opublikowane	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT00788034	Relapse-prevention Study With Lu AA21004 in Patients With Generalized Anxiety Disorder	Brak wyników	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT02072278	Electroencephalography Study Investigating the Effects of Vortioxetine in Healthy Male Subjects	Brak wyników	Badanie rekrutuje	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT02112903	Study Comparing the Gastro-intestinal Tolerability and Absorption Profile of Vortioxetine After Administration of Modified-release Formulations and Immediate-release Formulation in Healthy Women	Brak wyników	Badanie rekrutuje	Badanie wykluczone – zła populacja

Numer badania	Tytuł badania	Wyniki	Status badania	Informacja o badaniu
NCT01676571	Pharmacokinetic Properties of Lu AA21004 (Vortioxetine) in Healthy Young Chinese Men and Women	Brak wyników	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – zła populacja
NCT01395147	Long-Term Extension Study of Lu AA21004 in Participants With Major Depressive Disorder	Brak wyników	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – brak wyników
NCT01355081	Efficacy Study of Lu AA21004 for Treatment of Major Depressive Disorder	Brak wyników**	Badanie zakończone	Badanie włączone do przeglądu
NCT01491035	Pharmacokinetics and Tolerability of Vortioxetine (Lu AA21004) in Child and Adolescent Patients With Depressive or Anxiety Disorder	Brak wyników	Badanie rekrutuje	Badanie wykluczone – brak wyników
NCT01607125	Exploratory Study of the Effects of Vortioxetine (Lu AA21004) on Cognition and Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Signals in Subjects Remitted From Depression and in Controls	Brak wyników	Badanie zakończone	Badanie wykluczone – brak wyników
NCT02170220	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Vortioxetine in Normal Hepatic Function or Severe Hepatic Impairment	Brak wyników	Badanie rekrutuje	Badanie wykluczone – brak wyników
NCT02191358	YouScript IMPACT Registry	Brak wyników	Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji uczestników	Badanie wykluczone – brak wyników

\* Wyniki badania pojawiły się w dniu 06.10.2014 i zostały włączone do niniejszego opracowania. \*\* Wyniki badania pojawiły się w dniu 04.11.2014 i zostały włączone do niniejszego opracowania.

#### 1.4.2 Charakterystyka badań pierwotnych

Do przeglądu systematycznego dla wortiooksetyny zakwalifikowano 17 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych badań:

- badania w których porównywano wortiooksetynę z placebo – **8 badań**: Henigsberg 2012, Jain 2013, FOCUS, NCT01163266, NCT01179516, NCT01255787, Boulenger 2012, NCT01355081;
- badania w których porównywano wortiooksetynę z placebo i dodatkowo wenlafaksynę z placebo (wenlafaksyna stanowiła aktywną referencję) – **1 badanie**: Alvarez 2012;
- badania w których porównywano wortiooksetynę z placebo i dodatkowo duloksetynę z placebo (duloksetyna stanowiła aktywną referencję) – **5 badań**: Baldwin 2012, Boulenger 2014, Katona 2012, Mahableshwarkar 2013, NCT01153009;
- badania w których porównywano wortiooksetynę z agomelatyną – **1 badanie**: REVIVE
- badania w których porównywano wortiooksetynę z escitalopramem – **1 badanie**: Badanie 318
- badania w których porównywano wortiooksetynę z wenlafaksyną – **1 badanie**: SOLUTION.

W badaniach Alvarez 2012, Baldwin 2012, Boulenger 2014, Katona 2012, Mahableshwarkar 2013 i NCT01153009 nie wykonywano bezpośredniego porównania wor-

tioksetyny z wenlafaksyną lub duloksetyną. W wyżej wymienionych badaniach wenlafaksyna i duloksetyna stanowiły tzw. aktywną referencję (ang. *active reference*), służącą do oceny wewnętrznej spójności badania. Jako aktywne referencje wybrano ww. leki, ponieważ są to substancje znane i powszechnie stosowane w leczeniu MDD. Badania te były projektowane w sposób umożliwiający porównanie wortiooksetyny z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniach tych możliwe było także porównanie aktywnej referencji z placebo, w celu potwierdzenia wewnętrznej spójności badania. Porównania bezpośrednie wortiooksetyny z wenlafaksyną bądź duloksetyną nie były jednak celem tych badań. Przeprowadzenie takiego porównania byłoby na korzyść aktywnej referencji, ponieważ ze względów etycznych do takich badań nie włączano pacjentów, którzy mieli w historii swojej choroby brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie z użyciem aktywnej referencji lub wykazywali nadwrażliwość na ten lek. Kwestie dotyczące tego typu błędów zostały opisane w wytycznych ICH *Choice of control group and related issues in clinical trials* [33].

Wszystkie badania były badaniami wieloośrodkowymi, randomizowanymi z grupami równoległymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Z wyjątkiem badań Jain 2013, NCT01163266, NCT01179516, Mahableshwarkar 2013, NCT01153009 i NCT01355081, były to badania międzynarodowe. Czas obserwacji wyniósł od 6 do 64 tygodni. Włączone do przeglądu badania były średniej wielkości, od 366 do 776 pacjentów. We wszystkich badaniach opublikowanych w postaci pełnych tekstów szczegółowo opisano protokół leczenia i zastosowane metody statystyczne, a także uzasadniono liczebność próby. W pozostałych włączonych do niniejszego opracowania badaniach, opublikowanych na stronach [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), opisano protokół badania, nie opisano natomiast metod statystycznych (poza badaniem 318) i nie podano uzasadnienia liczebności próby. Charakterystykę poszczególnych badań pierwotnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabelach Tab. 6 i Tab. 7.

Ponadto, do przeglądu włączono także 5 badań otwartych mających charakter długoterminowej obserwacji wymienionych wcześniej badań randomizowanych:

- badanie Baldwin 2012b – kontynuacja badania Baldwin 2012
- badanie Alam 2014 – kontynuacja badań Henigsberg 2012 i Mahableshwarkar 2013
- NCT01323478 – kontynuacja badania Boulenger 2014;
- NCT00761306 – kontynuacja badania Alvarez 2012;
- NCT01152996 – kontynuacja badań NCT01153009, NCT01163266, NCT01179516.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Alvarez 2012	49 ośrodków w 11 krajach (Austria, Australia, Kanada, Czechy, Finlandia, Francja, Włochy, Malesja, Słowacja, Hiszpania, Szwecja)	429	6 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 5 mg, N=109 wortioksetyna 10 mg, N=101	wenlafaksyna (jako aktywna referencja) 75 mg/d przez 4 dni, 150 mg/d przez 3 dni a następnie 225 mg/d, N=114  placebo, N=105
Baldwin 2012	100 ośrodków w 20 krajach (Australia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Estonia, Finlandia, Francja, Hong Kong, Indie, Korea, Litwa, Łotwa, Malesja, Filipiny, Rumunia, Słowacja, Hiszpania, Tajwan, Turcja i Ukraina)	776	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 2,5 mg, N=155 wortioksetyna 5 mg, N=159 wortioksetyna 10 mg, N=153	duloksetyna 60 mg, N=157 placebo, N=152
Boulenger 2014	72 ośrodki w 13 krajach (Belgia, Estonia, Finlandia, Francja, Niemcy, Litwa, Łotwa, Norwegia, Rosja, Słowacja, RPA, Szwecja i Ukraina)	608	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 15 mg, N=152 wortioksetyna 20 mg, N=151	duloksetyna 60 mg, N=147 placebo, N=158
Boulenger 2012	66 ośrodków w 17 krajach (Australia, Austria, Belgia, Kanada, Finlandia, Francja, Niemcy, Indie, Korea, Norwegia, Polska, RPA, Szwecja, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania)	faza otwarta -639 faza randomizowana - 396	12 tygodni faza otwarta 24-64 tygodnie faza randomizowana	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	I faza open label wortioksetyna 5 lub 10 mg, N=639 II faza randomizowana wortioksetyna 5 lub 10 mg, N=204	II faza randomizowana placebo, N=192
Henigsberg 2012	wiele ośrodków w Europie, Azji i Afryce	560	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 1 mg, N=140 wortioksetyna 5 mg, N=140 wortioksetyna 10 mg, N=140	placebo, N=140
Jain 2013	wiele ośrodków w Stanach Zjednoczonych	600	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 1 mg, N=300	placebo, N=300



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

Katona 2012	81 ośrodków w 7 krajach (Kanada, Finlandia, Francja, Niemcy, Szwecja, Ukraina, USA)	452	8 tygodni	pacjenci w podeszłym wieku z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 5 mg, N=156	duloksetyna 60 mg, N=151 placebo, N=145
Maha- bleshwarkar 2013	47 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	611	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 2,5 mg, N=153 wortioksetyna 5 mg, N=153	duloksetyna 60 mg, N=152 placebo, N=153
FOCUS	79 ośrodków w 12 krajach (Australia, Kanada, Finlandia, Francja, Niemcy, Łotwa, Meksyk, Serbia, Słowacja, RPA, Ukraina, USA)	602	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 10 mg, N=195 wortioksetyna 20 mg, N=207	placebo, N=196
Montgomery 2014 (REVIVE)	74 ośrodków w 14 krajach (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Estonia, Niemcy, Włochy, Litwa, Polska, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)	501	12 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 10-20 mg, N=255	agomelatyna 25-50 mg, N=246
badania opisane na <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>						
NCT01163266	39 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	462	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 10 mg, N=155 wortioksetyna 20 mg, N=150	placebo, N=157
NCT01179516	61 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	469	8 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 10 mg, N=157 wortioksetyna 15 mg, N=152	placebo, N=160
NCT01255787	14 krajów w Europie i Azji (Chorwacja, Finlandia, Niemcy, Hongkong, Indie, Japonia, Korea, Łotwa, Malezja, Filipiny, Polska, Rumunia, Rosja, Serbia, Tajwan, Ukraina)	600	13 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 5 mg, N=144 wortioksetyna 10 mg, N=150 wortioksetyna 20 mg, N=154	placebo, N=152
NCT01153009	56 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	614	13 tygodni	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 15 mg, N=147 wortioksetyna 20 mg, N=154	duloksetyna 60 mg, N=152 placebo, N=161

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

Badanie 318	62 ośrodki w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych	447	8 tygodni	dorośli pacjenci z poważnym epizodem depresyjnym, dobrze leczeni SSRI doświadczający dysfunkcji seksualnych	wortioksetyna 10-20 mg, N=225	escitalopram 10-20 mg, N=222
SOLUTION	wiele ośrodków w Chinach, Korei Południowej, Tajwanie i Tajlandii	443	8 tygodni	dorośli pacjenci z poważnym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 10 mg, N=211	wenlafaksyna 150mg, N=226
NCT01355081	wiele ośrodków w Japonii	366	8 tygodni	dorośli pacjenci z poważnym epizodem depresyjnym	wortioksetyna 5 mg, N=119 wortioksetyna 10 mg, N=123	placebo, N=124

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II)

Kod badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Alvarez 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Baldwin 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Boulenger 2014	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Boulenger 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Henigsberg 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Jain 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Katona 2012	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Mahableshwarkar 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
FOCUS	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Montgomery 2014 (REVIVE)	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
NCT01163266	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	nieopisane	nie
NCT01179516	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	nieopisane	nie
NCT01255787	wieloośrodkowe międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	nieopisane	nie
NCT01153009	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	nieopisane	nie

Kod badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
Badanie 318	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	nie
SOLUTION	wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	nieopisane	nie
NCT01355081	wieloośrodkowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	nieopisane	nie

### 1.4.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

W Tab. 8 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach przedstawiono zarówno kryteria włączenia, jak i wykluczenia.

Tab. 8. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Alvarez 2012	pacjenci z MDD, z dużym epizodem depresji stwierdzonym według kryteriów DSM-IV-TR; wiek 18-65 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 30$	zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne, upośledzenie umysłowe; zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka) obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej lub systematycznej psychoterapii; ciąża lub karmienie piersią; nadwrażliwość lub brak odpowiedzi na wenlafaksynę; aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodni; wcześniejsze leczenie wortioksetyną; przyjmowanie w ciągu 2 tygodni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie: odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tygodni); SNRI; trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych; psychoaktywnych środków ziołowych; leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), przeciwdrgawkowych, agonistów serotoninergergicznych, narkotycznych leków przeciwbólowych, leków na kaszel, leków przeciwartmicyznych, doustnych antykoagulantów, inhibitorów pompy protonowej, sterydów, cisaprydu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwcisnieniowych, wszystkich leków przeciwzapalnych, przeciwko migrenie, pseudoefedryny, leków hipolipemizujących, insuliny (epizodyczne stosowanie); okazjonalne stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne
Baldwin 2012	pacjenci z MDD, z dużym epizodem depresji stwierdzonym według kryteriów trwającym co najmniej 3 miesiące; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$	zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne, upośledzenie umysłowe; zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka) obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); pacjenci leczeni psychologicznie; ciąża lub karmienie piersią; aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodni; nadwrażliwość lub brak odpowiedzi na duloksetynę; wcześniejsze leczenie wortioksetyną; przyjmowanie w ciągu 2 tygodni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie: odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tygodni); SNRI; trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych; psychoaktywnych środków ziołowych; leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), przeciwdrgawkowych, agonistów serotoninergergicznych, narkotycznych leków przeciwbólowych, leków na kaszel, leków przeciwartmicyznych, doustnych antykoagulantów, inhibitorów pompy protonowej, sterydów, cisaprydu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych, leków przeciwcisnieniowych, wszystkich leków przeciwzapalnych, przeciwko migrenie, pseudoefedryny, leków hipolipemizujących, insuliny (epizodyczne stosowanie); okazjonalne stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tygodniu i nie w noc poprzedzającą wizytę)
Boulenger	nawracająca duża	zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
2014	depresja; duży epizod depresyjny stwierdzony według kryteriów DSM-IV-TR trwający co najmniej 3; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$ ; wynik na skali CGI-S $\geq 4$	DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne; opóźnienie umysłowe; zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnych; istotna klinicznie przebyta lub obecna choroba neurologiczna mogąca wpływać na przebieg badania; wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); pacjenci w trakcie psychoterapii; ciąża lub karmienie piersią; aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodni; wcześniejsze niepowodzenie terapii duloksetyną lub nadwrażliwość na duloksetynę; wcześniejsze leczenie wortiooksetyną; stosowanie leków wymienionych w kryteriach wykluczenia w badaniu Alvarez 2012, z wyjątkiem z wyjątkiem leków przeciwartmicycznych, leków przeciwko nadciśnieniu i inhibitorów pompy protonowej; stosowanie w ciągu 2 tygodni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie ryfampicyny i ciprofloksyny; okazjonalne stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tygodniu i nie w noc poprzedzającą wizytę); istotna klinicznie niestabilna choroba; poziom TSH poza zakresem normy; choroba nowotworowa w remisji $< 5$ lat; nieprawidłowe wyniki EKG
Boulenger 2012	duża depresja stwierdzona według kryteriów DSM-IV-TR; duży epizod depresyjny trwający co najmniej 4 tygodnie i co najmniej jeden epizod depresji przebyty wcześniej; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$	zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne w tym ciężka depresja z objawami psychotycznymi; upośledzenie umysłowe; zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnej (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; poważne choroby neurologiczne; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); pacjenci w trakcie terapii behawioralnej lub psychoterapii; ciąża lub karmienie piersią; aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodni; wcześniejsze leczenie wortiooksetyną; przyjmowanie w ciągu 2 tygodni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie: narkotycznych leków przeciwbólowych; leków anorektycznych; leków przeciwwymiotnych; leków przeciwdepresyjnych (w tym inhibitorów MAO odwracalnych i nieodwracalnych), psychoaktywnych środków ziołowych, leków na biegunkę, leków antyhistaminowych, leków na migrenę, leków przeciwdrgawkowych, leków na otyłość, leków przeciwpsychotycznych, leków anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), leków na kaszel lub przeziębienie, diuretyków, sterydów, leków normotymicznych, leków nasennych; epizodyczne stosowanie insuliny, leków przeciwglukemicznych i hormonów; okazjonalne stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tygodniu i nie w noc poprzedzającą wizytę)
Henigsberg 2012	duża depresja stwierdzona według kryteriów DSM-IV-TR; duży epizod depresyjny trwający co najmniej 3 miesiące; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$	wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze) lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 6 miesięcy; choroba psychiczna inna niż depresja; uzależnienie od substancji czynnych lub zaburzenie neurologiczne; istotne klinicznie schorzenie lub istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych
Jain 2013	duża depresja stwierdzona według kryteriów DSM-IV-TR; duży epizod depresyjny trwający co najmniej 3 miesiące; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 30$ ; brak innej choroby psychicznej	aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodni; wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze) lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 6 miesięcy; uzależnienie od substancji czynnych lub zaburzenie neurologiczne; istotne klinicznie schorzenie lub istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych; środki neuroaktywne stosowane w ciągu 2-5 tygodni do rozpoczęcia leczenia (w zależności od czasu półtrwania leku)
Katona	duża depresja stwier-	wynik na skali MMSE $< 24$ ; zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
2012	dziona według kryteriów DSM-IV-TR; duży epizod depresyjny trwający co najmniej 4 tygodnie; pierwszy epizod depresji przed 60-tym rokiem życia; wiek $\geq 65$ lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$ ;	zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne, upośledzenie umysłowe; zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; zaburzenia neurologiczne obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); oporność na leczenie; wysokie ryzyko samobójstwa; wysokie ciśnienie śródgałkowe; jaskra z wąskim kątem przesączania; nadwrażliwość na duloksetynę; przewlekła choroba wątroby; jakiegokolwiek niestabilna choroba; zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy; choroba nowotworowa w remisji $< 5$ lat; poziom TSH poza zakresem normy; stosowanie leków wymienionych w kryteriach wykluczenia w badaniu Alvarez 2012, z wyjątkiem leków przeciwarytmicznych, leków przeciwko nadciśnieniu, inhibitorów pompy protonowej, aspiryny i leków przeciwplatekcyjnych
Mahableshwar- kar 2013	duży epizod depresyjny stwierdzony według kryteriów DSM-IV-TR trwający co najmniej 3 miesiące; wiek 18-65 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 22$ ; brak innej choroby psychicznej	psychoza w wywiadzie; uzależnienie od substancji czynnej; istotne klinicznie schorzenie neurologiczne; wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze) lub próba samobójcza w ciągu ostatnich 6 miesięcy; aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodni; terapia elektrowstrząsami w ciągu ostatnich 6 miesięcy
FOCUS	duża depresja stwierdzona według kryteriów DSM-IV-TR; duży epizod depresyjny trwający co najmniej 3 miesiące; wiek 18-65 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$	przyjmowanie w ciągu 2 tygodni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie: odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, SSRI, SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tygodni); SNRI; trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych; psychoaktywnych środków ziołowych; leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych
Montgomery 2014 (REVIVE)	pierwszy lub kolejny duży epizod depresyjny wg kryteriów DSM-IV-TR trwający $< 12$ miesięcy; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 22$ i ocena $\geq 3$ w pytaniu 1; objawy depresji pomimo monoterapii trwającej co najmniej 6 tygodni; chęć zmiany terapii ze względu na niesatysfakcjonującą odpowiedź na leczenie	brak odpowiedzi na agomelatynę; wcześniejsze leczenie wortiooksetyną; obecne zaburzenia kliniczne z osi I w klasyfikacji DSM-IV-TR inne niż fobie społeczne i zespół lęku uogólnionego; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne, upośledzenie umysłowe; zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania; zaburzenia neurologiczne obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna lub jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej, poznawczej lub systematycznej psychoterapii; ciąża lub karmienie piersią; przyjmowanie w ciągu 2 tygodni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie: odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tygodni); SNRI; trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych; psychoaktywnych środków ziołowych; leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), przeciwdrgawkowych, agonistów serotoninergergicznych, narkotycznych leków przeciwbólowych, leków na kaszel, leków, doustnych antykoagulantów, sterydów, cisaprydu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych, wszystkich leków przeciwzapalnych, przeciwko migrenie, pseudoefedryny, leków hipolipemizujących, insuliny (epizodyczne stosowanie); stosowanie ryfampicyny i ciprofloksyny; okazjonalne stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tygodniu i nie w noc poprzedzającą wizytę)
NCT01163- 266	duży epizod depresyjny stwierdzony we-	wcześniejsze stosowanie wortiooksetyny; zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hi-

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>dług kryteriów DSM-IV-TR; całkowity wynik na skali MADRS <math>\geq</math> 26; wyjściowa wartość CGI-S <math>\geq</math> 4</p>	<p>pomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; uzależnienie od substancji czynnej (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR aktywne bądź w remisji trwającej &lt; 1 rok; istotne klinicznie zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka) obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); poziom TSH poza zakresem normy; istotne klinicznie zaburzenia czynności życiowych (potwierdzone przez badacza); nieprawidłowości w EKG; wysokie ciśnienie śródgałkowe obecne lub w przeszłości; podwyższone ryzyko wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania; choroba nowotworowa w remisji &lt; 5 lat; nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; jakiegokolwiek istotna klinicznie niestabilna choroba; wysokie ryzyko samobójstwa;</p>
<p>NCT01179 516</p>	<p>duży epizod depresyjny stwierdzony według kryteriów DSM-IV-TR trwający co najmniej 3 miesiące; całkowity wynik na skali MADRS <math>\geq</math> 26; wyjściowa wartość CGI-S <math>\geq</math> 4</p>	<p>wcześniejsze stosowanie wortiooksetyny podczas badania klinicznego; stosowanie jakiegokolwiek leków badanych 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed rozpoczęciem rekrutacji do badania; zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne w tym ciężka depresja z objawami psychiatrycznymi, upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; uzależnienie od substancji czynnej (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR aktywne bądź w remisji trwającej &lt; 2 lat; istotne klinicznie zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka) obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); poziom TSH poza zakresem normy; istotne klinicznie zaburzenia czynności życiowych; nieprawidłowości w EKG; nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodnie; jakiegokolwiek istotna klinicznie niestabilna choroba; wysokie ryzyko samobójstwa; ocena <math>\geq</math> 5 pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); próba samobójcza w ciągu ostatnich 6 miesięcy; terapia elektrowstrząsami, stymulacja nerwu błędnego, przeczaskowa stymulacja magnetyczna w ciągu ostatnich 6 miesięcy; pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej, poznawczej lub systematycznej psychoterapii lub planujący rozpoczęcie terapii w trakcie trwania badania</p>
<p>NCT01255 787</p>	<p>duża depresja stwierdzona według kryteriów DSM-IV-TR z dużym epizodem trwający co najmniej 3 miesiące; całkowity wynik na skali MADRS <math>\geq</math> 26; wyjściowa wartość CGI-S <math>\geq</math> 4</p>	<p>zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne lub inne zaburzenie psychiatryczne w tym ciężka depresja z objawami psychiatrycznymi, upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; uzależnienie od substancji czynnej (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; istotne klinicznie zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka) obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodnie; wysokie ryzyko samobójstwa; ocena <math>\geq</math> 5 pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); terapia elektrowstrząsami, stymulacja nerwu błędnego, przeczaskowa stymulacja magnetyczna w ciągu ostatnich 6 miesięcy; pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej, poznawczej lub systematycznej psychoterapii lub planujący rozpoczęcie terapii w trakcie trwania badania</p>
<p>NCT01153 009</p>	<p>duży epizod depresyjny stwierdzony według kryteriów DSM-IV-TR trwający co najmniej 3 miesiące; całkowity wynik na skali MADRS <math>\geq</math> 26; wyjściowa wartość</p>	<p>wcześniejsze udział w badaniu klinicznym dotyczącym wortiooksetyny; zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne lub inne zaburzenie psychiatryczne w tym ciężka depresja z objawami psychiatrycznymi, upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; uzależnienie od substancji czynnej (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny) zdefiniowane wg kryte-</p>



Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	CGI-S $\geq 4$	riów DSM-IV-TR aktywne bądź w remisji trwającej < 2 lata; istotne klinicznie zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka) obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); poziom TSH poza zakresem normy; istotne klinicznie zaburzenia czynności życiowych (potwierdzone przez badacza); nieprawidłowości w EKG; wysokie ciśnienie śródgałkowe obecne lub w przeszłości; podwyższone ryzyko wystąpienia jaskry z wąskim kątem przesączania; choroba nowotworowa w remisji < 5 lat, z wyjątkiem pacjentów z nowotworem podstawniokomórkowym lub rakiem kolczystokomórkowym w stadium I; nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych; aktualny epizod depresyjny oporny na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi co najmniej 6 tygodnie; jakiegokolwiek istotna klinicznie niestabilna choroba; wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze);
Badanie 318	wiek 18-55 lat; leczenie dużego epizodu depresji za pomocą SSRI w monoterapii (citalopramem, paroksetyną lub sertralina) od co najmniej 8 tygodni; stabilna depresja, CGI-I $\leq 3$ ; występowanie dysfunkcji seksualnych, których występowanie może być związane z terapią SSRI	wcześniejsze uczestnictwo w badaniu dotyczącym wortioksetyny; zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii obecnie lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne; upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; uzależnienie od substancji czynnej (z wyjątkiem nikotyny i kofeiny); istotne klinicznie zaburzenia neurologiczne (w tym padaczka) obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna; jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); występowanie dysfunkcji seksualnych o etiologii innej niż terapia SSRI lub aktualny epizod depresji; pacjent nieaktywny seksualnie; mężczyźni zgłaszający występowanie przedwczesnego wytrysku w przeciągu roku do rozpoczęcia badania; istotne zmiany w związku partnerskim podczas terapii SSRI; planowane rozpoczęcie leczenia dysfunkcji seksualnych
SOLUTION	wiek 18-65 lat; duże nawracające zaburzenie depresyjne stwierdzone według kryteriów DSM-IV-TR; duży epizod depresji trwający co najmniej 3 miesiące; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$ ; wyjściowa wartość CGI-S $\geq 4$	(informacja z <a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a> ): pacjent spełnia którekolwiek z kryteriów wyłączenia wymienionych w protokole badania lub – w opinii badacza – jest mało prawdopodobne, aby spełniał protokół lub nie nadaje się z jakiegokolwiek powodu.
NCT01355081	wiek 20-65 lat; duży epizod depresji stwierdzony wg kryteriów DSM-IV-TR trwający co najmniej 3 miesiące; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 26$ ; CGI-S $\geq 4$	aktualny epizod depresji oporny na leczenie dwoma lekami przeciwdepresyjnymi przez co najmniej 6 tygodni każdym z leków; jakiegokolwiek zaburzenie psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; epizod manii lub hipomanii, schizofrenia lub inne zaburzenie psychotyczne, upośledzenie umysłowe obecnie lub w przeszłości zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); uzależnienie od substancji czynnych zdefiniowane wg kryteriów DSM-IV-TR; zaburzenia psychiatryczne inne niż duża depresja zdefiniowana wg kryteriów DSM-IV-TR; choroba neurodegeneracyjna (choroba Alzheimera, Parkinsona, stwardnienie rozsiane, choroba Huntingtona); istotne zaburzenie neurologiczne (w tym epilepsja); jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR)

#### 1.4.4 Charakterystyka początkowa pacjentów

We wszystkich włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego badaniach zamieszczono charakterystykę badanych grup. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem badania Katona 2012, średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił od 37,6 do 48,1 lat. W badaniu Katona 2012 jednym z kryteriów włączenia był wiek powyżej 65 lat,

średni wiek włączonych do badania pacjentów wyniósł około 70 lat. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem badania NCT01355081, większość populacji stanowiły kobiety (od 54,7% do 78,30%). Czas trwania obecnego epizodu depresji wynosił od 18 tygodni do 42 tygodni, przy czym w części badań nie podano informacji nt. średniego czasu trwania epizodu depresji.

Charakterystykę początkową pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia ± SD)	Płeć żeńska (%)	Dni od początku obecnego MDE (średnia ± SD)	MADRS (średnia ± SD)
Alvarez 2012	WOR 5 mg	105	43,8 ± 11,6	64,8%	161 ± 60	34,1 ± 2,6, n=108
	WOR 10 mg	100	42,3 ± 13,1	66,0%	163 ± 68	34,0 ± 2,8, n=100
	WENL 225 mg	113	45,0 ± 10,3	54,9%	163 ± 68	34,2 ± 3,1, n=112
	PLA	105	42,0 ± 10,9	65,7%	176 ± 82	33,9 ± 2,7, n=105
Baldwin 2012	WOR 2,5 mg	155	46,0 ± 12,5	71,0%	225 ± 308	31,6 ± 4,0, n=155
	WOR 5 mg	157	44,7 ± 13,1	66,2%	262 ± 585	32,7 ± 4,8, n=155
	WOR 10 mg	151	45,2 ± 13,1	68,1%	236 ± 454	31,8 ± 3,9, n=151
	DUL 60 mg	157	45,3 ± 12,0	67,7%	250 ± 325	31,4 ± 4,2, n=149
	PLA	148	43,4 ± 12,5	69,6%	296 ± 634	31,7 ± 4,3, n=145
Boulenger 2014	WOR 15 mg	151	47,0 ± 14,6	64,2%	21*	31,8 ± 3,4
	WOR 20 mg	151	46,2 ± 13,4	60,3%	22*	31,2 ± 3,4
	DUL 60 mg	147	45,6 ± 13,6	69,4%	22*	31,2 ± 3,5
	PLA	158	48,1 ± 13,1	69,6%	24*	31,5 ± 3,6
Boulenger 2012	WOR 5-10 mg	204	44,8 ± 12,4	63,7%	146 ± 126	4,9 ± 3,0
	PLA	192	45,1 ± 12,1	62,5%	164 ± 152	4,7 ± 3,2
Henigsberg 2012	WOR 1 mg	140	45,4 ± 11,9	66,4%	-	30,4 ± 3,01
	WOR 5 mg	140	47,3 ± 12,0	62,1%	-	30,6 ± 2,83
	WOR 10 mg	140	46,4 ± 12,3	60,7%	-	31,6 ± 3,83
	PLA	140	46,4 ± 12,3	61,4%	-	30,6 ± 2,89
Jain 2013	WOR 1 mg	300	42,5 ± 13,0	62,0%	-	34,1 ± 3,4
	PLA	300	42,4 ± 12,7	54,7%	-	34,0 ± 3,4
Katona 2012	WOR 5 mg	156	70,5 ± 4,8	68,8%	33 ± 52**	30,7 ± 3,6, n=155
	DUL 60 mg	151	70,9 ± 5,5	66,2%	34 ± 46**	30,4 ± 3,1, n=148
	PLA	145	70,3 ± 4,4	62,1%	33 ± 38**	30,3 ± 3,2, n=145
Mahableshwarkar 2013	WOR 2,5 mg	153	42,6 ± 12,9	64,1%	24*	29,8 ± 4,6
	WOR 5 mg	153	43,1 ± 13,9	69,3%	24*	30,1 ± 4,5
	DUL 60 mg	152	42,7 ± 14,4	59,9%	26*	29,4 ± 4,3
	PLA	153	42,6 ± 13,8	60,8%	28*	30,0 ± 4,4
FOCUS	WOR 10 mg	195	45,4 ± 12,2	68,7%	19*	31,6 ± 3,8
	WOR 20 mg	207	46,1 ± 11,8	64,3%	19*	31,7 ± 3,5
	PLA	196	45,6 ± 12,1	65,8%	18*	31,3 ± 3,8
Montgomery 2014 (REVIVE)	WOR 10-20 mg	255	47 ± 12	77,1%	19 ± 10**	-
	AGO 25-50 mg	246	46 ± 12	72,3%	19 ± 11**	-
NCT01163266	WOR 10 mg	155	43,1 ± 12,04	76,1%	-	32,3 ± 4,52
	WOR 20 mg	150	43,1 ± 13,09	71,3%	-	32,4 ± 4,30
	PLA	157	42,3 ± 11,61	70,1%	-	32,0 ± 3,99
NCT01179516	WOR 10 mg	157	45,2 ± 11,94	72,0%	-	34,1 ± 4,07
	WOR 15 mg	152	43,8 ± 13,51	71,1%	-	33,7 ± 4,51
	PLA	160	46,2 ± 11,79	67,5%	-	33,4 ± 4,53
NCT01255787	WOR 5 mg	144	44,2 ± 11,89	68,1%	-	31,6 ± 3,67, n=144
	WOR 10 mg	150	45,7 ± 10,90	62,0%	-	31,8 ± 4,02, n=147
	WOR 20 mg	154	44,0 ± 11,79	60,4%	-	31,7 ± 3,73, n=149
	PLA	152	43,6 ± 11,57	59,9%	-	31,6 ± 3,56, n=152
NCT01153009	WOR 15 mg	147	43,1 ± 12,28	70,7%	-	31,9 ± 4,08

Badanie	Grupa	N	Wiek, lata (średnia ± SD)	Płeć żeńska (%)	Dni od początku obecności MDE (średnia ± SD)	MADRS (średnia ± SD)
	WOR 20 mg	154	42,8 ± 12,40	74,0%	-	32,0 ± 4,36
	DUL 60 mg	152	43,4 ± 12,24	78,3%	-	32,9 ± 4,39
	PLA	161	42,4 ± 12,55	72,0%	-	31,6 ± 4,18
Badanie 318	WOR 10-20 mg	225	39,3 ± 10,0	56,9%	-	7,9 ± 6,3
	ESCIT	222	40,2 ± 10,0	60,8%	-	8,3 ± 6,5
SOLUTION	WOR 10 mg	221	40 ± 12	58,3%	29 ± 25**	32,3 ± 4,6
	WENL 150 mg	226	41 ± 12	61,5%	31 ± 35**	32,3 ± 4,5
NCT01355081	WOR 5 mg	119	38,8 ± 10,5	42%	-	32,2 ± 4,81
	WOR 10 mg	123	38,8 ± 10,99	43,9%	-	32,5 ± 4,93
	PLA	124	37,6 ± 10,67	54,0%	-	32,5 ± 4,50

WOR – wortiooksetyny, DUL – duloksetyna, PLA – placebo, WEN – wenlafaksyna, AGO – agomelatyna, ESCIT – escitalopram  
 \*mediana, tygodnie  
 \*\*tygodnie

### 1.4.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 10 wymieniono pierwszorzędowe punkty końcowe oraz inne elementy poddane ocenie w poszczególnych badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego. W większości badań pierwszorzędowym punktem końcowym była średnia zmiana całkowitego wyniku na skali MADRS.

Tab. 10. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
Alvarez 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku na skali MADRS po 6 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku na skali MADRS po 1 tygodniu leczenia</li> <li>całkowity wyniki MADRS, HAMD<sub>24</sub>, CGI-I, CGI-S, HAMA,</li> <li>odsetek pacjentów z remisją – MADRS ≤ 10, HAMD<sub>17</sub> ≤ 7 lub CGI-S ≤ 2;</li> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie zdefiniowany jako ≥ 50% spadek na skali MADRS lub HAMD<sub>24</sub> lub CGI-I ≤ 2 podczas wszystkich pomiarów</li> </ul>
Baldwin 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HAMD<sub>24</sub>, HAMA, CGI-I, CGI-S, SDS, ASEX po 8 tygodniach leczenia</li> <li>zmiana HAMD<sub>24</sub> po 8 tygodniach u pacjentów z wyjściowym wynikiem HAMD<sub>24</sub> ≥ 20 punktów</li> <li>odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤ 10 punktów</li> </ul>
Boulenger 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana całkowitego wyniku na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oceniany w 8 tygodniu (≥ 50% redukcja wyniku na skali MADRS)</li> <li>odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤ 10 punktów</li> <li>zmiana CGI-I, SDS i ASEX w 8 tygodniu w porównaniu ze stanem początkowym</li> <li>zmiana HAMD<sub>24</sub> po 8 tygodniach u pacjentów z wyjściowym wynikiem HAMD<sub>24</sub> ≥ 20 punktów</li> <li>zmiana na skali DESS po przerwaniu terapii wortiooksetyną</li> </ul>
Boulenger 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas do wystąpienia nawrotu epizodu depresji w ciągu 24-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>czas do wystąpienia nawrotu epizodu depresji w ciągu 64-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej</li> <li>zmiana MADRS, HAMD<sub>17</sub>, HAMA, CGI-S, SDS po 24 tygodniach w porównaniu z początkiem fazy podwójnie zaślepionej</li> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oceniany po 24 tygodniach fazy podwójnie zaślepionej (≥ 50%)</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
		redukcja wyniku na skali MADRS) • odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤10 punktów po 24 tygodniach fazy podwójnie zaślepionej
Henigsberg 2012	• zmiana HAMD <sub>24</sub> po 8 tygodniach leczenia	• odpowiedź na leczenie HAMD <sub>24</sub> – odsetek pacjentów z najmniej 50% spadkiem na skali HAMD <sub>24</sub> • remisja HAMD <sub>17</sub> – odsetek pacjentów z sumą wyników punktów 1-17 na skali HAMD <sub>24</sub> ≤7 • HAMD <sub>24</sub> po 8 tygodniach u pacjentów z wyjściowym wynikiem HAMD <sub>24</sub> ≥ 20 punktów • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie MADRS ≥ 50% redukcja wyniku na skali MADRS • odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤10 punktów po 24 tygodniach fazy podwójnie zaślepionej • średnia zmiana HAMD <sub>24</sub> , HAMA, SDS, CGI-I po 8 tygodniach leczenia • bezpieczeństwo
Jain 2013	• średnia zmiana HAMD <sub>24</sub> po 6 tygodniach leczenia • średnia zmiana HAMD <sub>24</sub> w 1, 2, 3, 4 i 5 tygodniu leczenia	• odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤10 punktów w 6 tygodniu • odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zdefiniowaną jako ≥50% spadek na skali HAMD <sub>24</sub> w 6 tygodniu • średnia zmiana MADRS w 1, 2, 3, 4, 5, 6 tygodniu • średnia zmiana na skali HAMA w 1, 2, 4 i 6 tygodniu • zmiana CGI-S i CGI-I w 1, 2, 3, 4, 5, 6 tygodniu • średnia zmiana MADRS-S, SF-36, SDS w 6 tygodniu • bezpieczeństwo
Katona 2012	• średnia zmiana HAMD <sub>24</sub> po 8 tygodniach leczenia	• średnia zmiana HAMD <sub>24</sub> po 1, 2, 4, 6 tygodniach leczenia • zmiana MADRS, HAMA, CGI-S, CGI-I, GDS po 8 tygodniach leczenia • zmiana wyników testów DSST, RAVLT • bezpieczeństwo i tolerowalność
Mahableshwarkar 2013	• średnia zmiana HAMD <sub>24</sub> po 8 tygodniach	• odpowiedź na leczenie HAMD <sub>24</sub> – odsetek pacjentów z najmniej 50% spadkiem na skali HAMD <sub>24</sub> • zmiana CGI-I, • HAMD <sub>24</sub> po 8 tygodniach u pacjentów z wyjściowym wynikiem HAMD <sub>24</sub> ≥20 punktów • odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤10 punktów • zmiana na skali ASEX • bezpieczeństwo
FOCUS	• sumaryczna zmiana wyników testów DSST i RAVLT po 8 tygodniach	• zmiana wyników CGI-S, CGI-I, MADRS • zmiana wyników testów DSST, RAVLT, TMT, STROOP, SRT, CRT • zmiana wyniku w kwestionariuszu PDQ • odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – ≥50% spadek wyniku MADRS • odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤10 punktów • ryzyko samobójstwa oceniane na skali C-SSRS
Montgomery 2014 (REVIVE)	• zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia	• zmiana na skali MADRS po 12 tygodniach • zmiana wyników HAMA, CGI-S, CGI-I, SDS, EQ-5D • zmiana wyników kwestionariusza WLQ i na skali DFFS
NCT01163266	• zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia	• odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – ≥50% spadek wyniku MADRS • odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS ≤10 punktów • zmiana na skali SDS, CGI-I • zmiana wyniku na skali MADRS wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem na skali HAMA ≥20

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
NCT01179516	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – <math>\geq 50\%</math> spadek wyniku MADRS</li> <li>odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS <math>\leq 10</math> punktów</li> <li>zmiana na skali SDS, CGI-I</li> <li>zmiana wyniku na skali MADRS wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem na skali HAMA <math>\geq 20</math></li> </ul>
NCT01255787	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – <math>\geq 50\%</math> spadek wyniku MADRS</li> <li>odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS <math>\leq 10</math> punktów</li> <li>zmiana na skali SDS, CGI-I</li> </ul>
NCT01153009	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – <math>\geq 50\%</math> spadek wyniku MADRS</li> <li>odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS <math>\leq 10</math> punktów</li> <li>zmiana na skali SDS, CGI-I</li> <li>zmiana wyniku na skali MADRS wśród pacjentów z wyjściowym wynikiem na skali HAMA <math>\geq 20</math></li> </ul>
Badanie 318	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena funkcji seksualnych po 8 tygodniach leczenia – średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu CSFQ-14</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana wyniku w kwestionariuszu CSFQ-14 podczas każdej wizyty kontrolnej w porównaniu ze stanem początkowym</li> <li>odsetek pacjentów, którzy poprawili swój wynik w kwestionariuszu CSFQ-14 w porównaniu ze stanem początkowym</li> <li>zmiana w porównaniu ze stanem początkowym poszczególnych domen kwestionariusza CSFQ-14</li> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie zdefiniowany jako wzrost wyniku w kwestionariuszu CSFQ-14 <math>\geq 3</math> punkty</li> <li>zmiana wyniku MADRS, CGI-S, odsetek pacjentów z remisją zdefiniowany jako CGI-S <math>\leq 2</math></li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>
SOLUTION	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – <math>\geq 50\%</math> spadek wyniku MADRS</li> <li>odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS <math>\leq 10</math> punktów</li> <li>zmiana wyniku HAMA, CGI, SDS Q-LES-Q</li> </ul>
NCT01355081	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie – <math>\geq 50\%</math> spadek wyniku MADRS</li> <li>odsetek pacjentów z remisją zdefiniowaną jako MADRS <math>\leq 10</math> punktów</li> <li>zmiana HAMD<sub>17</sub> po 8 tygodniach w porównaniu ze stanem początkowym</li> <li>wynik CGI-I</li> <li>zmiana na skali SDS</li> </ul>

#### 1.4.6 Ocena wiarygodności badań klinicznych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad wsp. (por. Aneks 5). Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Szczegóły dot. oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 11. Badania dostępne w formie opublikowanych artykułów charakteryzują się jakością dobrą i bardzo dobrą (4-5 pkt. w skali Jadad). Z kolei w przypadku badań, których wyniki opublikowano wyłącznie na [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), liczba uzyskanych punktów w skali Jadad była niższa (mediana wynosiła 3). Pomimo to, zdecydowano się włączyć wyniki tych badań – uznano, że pominięcie takiej liczby dowodów naukowych zmniejszyłoby znacznie możliwość wnioskowania nt. wortioksetyny.

Tab. 11. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Alvarez 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	16,1%	IIA	superiority	APTS^ mITT – FAS*	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S
Baldwin 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	22,0%	IIA	superiority	APTS^ FAS*	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S
Boulenger 2014	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	16,8%	IIA	superiority	APTS^ FAS*	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S

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

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Boulenger 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	41,8%	IIA	superiority	APTS^ FAS#	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S
Henigsberg 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	9,8%	IIA	superiority	APTS^ FAS^^	badanie sponsorowane przez Takeda Pharmaceutical Company
Jain 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	20,0%	IIA	superiority	APTS^ FAS^^	badanie sponsorowane przez Takeda Pharmaceutical Company
Katona 2012	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	13,2%	IIA	superiority	APTS^ FAS^^	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S



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

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Mahableshwarkar 2013	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	26,1%	IIA	superiority	APTS^ FAS^^	badanie sponsorowane przez Takeda Pharmaceutical Company
FOCUS	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	14,0%	IIA	superiority	APTS^ mITT – FAS^^	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S
Montgomery 2014 (REVIVE)	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	23,1%	IIA	noninferiority	APTS^ mITT – FAS**	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S
badania opisane na <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>										
NCT01163266	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	0	2	1	3	16,7%	IIA	bd	FAS^^	badanie sponsorowane przez Takeda

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

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
NCT01179516	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	0	2	1	3	17,9%	IIA	bd	FAS^^	badanie sponsorowane przez Takeda
NCT01255787	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	0	2	1	3	12,2%	IIA	bd	FAS#	badanie sponsorowane przez Takeda
NCT01153009	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	0	2	1	3	23,5%	IIA	bd	FAS^^	badanie sponsorowane przez Takeda
Badanie 318	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	22,1%	IIA	bd	FAS^^	badanie sponsorowane przez Takeda Pharmaceutical Company i Lundbeck A\Ś

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

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
SOLUTION	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	non-inferiority	FAS*	badanie sponsorowane przez Lundbeck A\S
NCT01355081	wieloośrodkowe, badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	7,7%	IIA	bd	FAS#	badanie sponsorowane przez Takeda

^ analiza bezpieczeństwa - APTS - populacja obejmująca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku  
 # analiza skuteczności - FAS - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku  
 \* analiza skuteczności - FAS - wszyscy pacjenci z populacji APTS, którzy mieli co najmniej jedną ocenę MADRS po rozpoczęciu badania  
 \*\* analiza skuteczności - FAS - wszyscy pacjenci z populacji APTS, którzy mieli co najmniej jedną ocenę MADRS przed i po rozpoczęciu badania  
 ^^ analiza skuteczności - FAS - wszyscy pacjenci z populacji APTS, którzy mieli co najmniej jedną ocenę po rozpoczęciu badania pierwszorzędownego punktu końcowego

## 2 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE lub SEM, przedziału ufności (o podanej, najczęściej 95%, ufności) lub wartości poziomu krytycznego (*p-value*) odpowiedniego testu. Brakujące wartości średnie wyznaczano na podstawie podanego przedziału ufności (o ile dla danej miary należy oczekiwać symetrycznego względem estymatora punktowego przedziału). W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w oryginalnej publikacji. W przypadku braku danych w postaci liczbowej, odczytywano je na podstawie wykresów. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Jeśli łączono wyniki dla kilku podgrup pacjentów stosujących ten sam lek (np. w różnych zarejestrowanych dawkach), jako średnią w grupie przyjmowano średnią dla podgrup ważoną liczebnością podgrup, zaś w szacowaniu wariancji w połączonych grupach uwzględniano zarówno wariancje wewnątrzgrupowe, jak i wariancję międzygrupową (czyli dokładnie obliczano faktyczną wartość wariancji w połączonych grupach).

Jeśli występowała taka konieczność, to powyższe uzupełnienia danych wykonywano kilkuetapowo, tak aby uzupełnić wszystkie możliwe wartości. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Wnioskowania statystyczne prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [3].

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

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference; WMD*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczane przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np.  $< 0,001$  lub  $< 0,01$ , obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości  $p = 0,001$  oraz  $p = 0,01$ . Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3.4 oraz arkusza MS Excel 2010.

### 3 Analiza wyników badań pierwotnych

W rozdziałach 3.1 i 3.2 przedstawiono wyniki badań dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ogólnej, tj. bez względu na stosowanie wcześniejszej terapii. W pozostałych rozdziałach dodatkowo przedstawiano wyniki badań przeprowadzonych w różnych subpopulacjach, tj.:

- w rozdz. 3.3 omówiono wyniki badania REVIVE, w którym porównywano bezpośrednio przedmiotowy produkt leczniczy z agomelatyną w docelowej populacji, tj. po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;
- w rozdz. 3.4 przedstawiono wyniki badania Boulenger 2012, w którym oceniano skuteczność wortioksetyny w zapobieganiu nawrotom choroby wśród pacjentów, którzy pozostawali w stanie remisji po uprzednim leczeniu dużego epizodu depresji wortioksetyną;
- w rozdz. 3.5 zaprezentowano wyniki badania 318 (wortioksetyna vs escitalopram), którego celem była ocena wpływu wortioksetyny na poprawę funkcji seksualnych u pacjentów z poważnym epizodem depresyjnym, skutecznie leczonych lekami z grupy SSRI;

W rozdziale 3.6 przedstawiono wyniki badań otwartych, będących kontynuacją badań omówionych w dwóch pierwszych rozdziałach.

#### 3.1 Analiza skuteczności

Do analizy skuteczności włączono wszystkie badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Poniżej przedstawiono wyniki dla następujących porównań:

- Wortioksetyna vs placebo.
- wortioksetyna vs wenlafaksyna

Analiza ilościowa skuteczności była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- nasilenie depresji wg skali MADRS
- remisja wg skali MADRS
- odpowiedź na leczenie wg MADRS
- remisja wg skali MADRS
- nasilenie depresji wg skali HAM-D
- odpowiedź na leczenie wg HAM-D
- remisja wg skali HAM-D
- nasilenie depresji wg skali CGI-S
- remisja wg skali CGI-S
- zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I
- odpowiedź na leczenie wg skali CGI-I

- nasilenie lęku wg skali HAM-A
- nasilenie depresji wg skali GDS
- objawy odstawiennne
- ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX
- ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS
- wartości poznawcze
- jakość życia
- kwestionariusz EQ-5D
- ocena radości i zadowolenia z życia w kwestionariuszu Q-LES-Q SF
- SF-36

### 3.1.1 Nasilenie depresji wg skali MADRS

#### 3.1.1.1 Wortiooksetyna vs placebo

Nasilenie depresji wg skali MADRS oceniano w trzynastu badaniach.

Wortiooksetynę 5 mg porównywano z placebo w 8 badaniach. Nasilenie depresji oceniane wg skali MADRS uległo większemu zmniejszeniu podczas terapii wortiooksetyną niż w grupach otrzymujących placebo, jednak wyniki nie były istotne statystycznie dla każdego porównania.

Wortiooksetyna istotnie statystycznie bardziej zmniejszała nasilenie depresji ocenianej na skali MADRS w następujących porównaniach:



W pozostałych porównaniach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, por. tabela poniżej.





Ryc. 3. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



W badaniach Boulenger 2014, NCT01179516, NCT01153009 i NCT01163266 nasilenie depresji na skali MADRS oceniano w populacji ogólnej, ale także w subpopulacji pacjentów z większym nasileniem lęku (wyjściowy wynik na skali HAM-A  $\geq 20$ , por. Aneks 6 Aneks 6. Skale i kwestionariusze uwzględnione w raporcie). Wortiooksetyna istotnie statystycznie bardziej zmniejszała nasilenie depresji u pacjentów z wyjściowym wynikiem na skali HAM-A  $\geq 20$  w następujących porównaniach:

W pozostałych porównaniach różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, por. tabela poniżej.

Tab. 13. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS w populacji z wyjściowym wynikiem na skali HAM-A  $\geq 20$ . Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Wyniki metaanaliz wskazują, że wortiooksetyna w dawce [redacted] w zakresie zmniejszenia nasilenia depresji w populacji z wyjściowym wynikiem na skali HAM-A  $\geq 20$ . Metaanalizy dla dawek [redacted] w zakresie ww. punktu końcowego. Metaanaliza wszystkich dawek [redacted], por. rycina poniżej.

Ryc. 4. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS w populacji z wyjściowym wynikiem na skali HAM-A  $\geq 20$ . Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### 3.1.1.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION średnia redukcja wyniku na skali MADRS była [redacted] [redacted] por. tabela poniżej.

Tab. 14. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			WEN			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

## 3.1.2 Nasilenie depresji wg skali MADRS – ocena samodzielna

### 3.1.2.1 Wortiooksetyna vs placebo

Samodzielną ocenę na skali MADRS oceniano w dwóch badaniach: Jain 2013 i Mahableshwarkar 2013. Wyniki wskazują na [redacted] [redacted], por. tabela poniżej.

**Tab. 15. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS – ocena samodzielna. Wortiooksetyna vs placebo.**

Badanie	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Metaanaliza dwóch badań wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy wortiooksetyną 5 mg a placebo w ocenie MADRS dokonywanej samodzielnie, por. rycina poniżej.

Ryc. 5. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS, ocena samodzielna. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### **3.1.3 Remisja wg skali MADRS**

#### **3.1.3.1 Wortiooksetyna vs placebo**

Odsetek pacjentów osiągających remisję wg skali MADRS (wynik na skali MADRS ≤ 10) był istotnie statystycznie wyższy wśród przyjmujących wortiooksetynę następujących porównaniach:





W pozostałych porównaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy wortiooksetyną a placebo.

Tab. 16. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągniętych remisję. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli remisję. W przypadku porównania wortioksetyny [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła remisja. Metaanaliza [REDACTED] w zakresie występowania remisji, por. ryciny poniżej.

Ryc. 6. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 7. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.1.3.2 Wortioksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION odsetek pacjentów osiągających remisję wg skali MADRS [redacted]  
[redacted]  
[redacted] tabela poniżej.

Tab. 17. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.1.4 Odpowiedź na leczenie wg MADRS

#### 3.1.4.1 Wortioksetyna vs placebo

Odpowiedź na leczenie zdefiniowana została jako co najmniej 50% spadek wyniku na skali MADRS. Analiza wykazała [redacted]  
[redacted]  
[redacted] W pozostałych dwóch badaniach [redacted] w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. W przypadku porównania wortioksetyny w [redacted]  
[redacted]  
[redacted], por. tabela poniżej. [redacted]  
[redacted] w badaniu Boulenger 2014.

Wortioksetynę w dawce 20 mg porównywano z placebo łącznie w 5 badaniach. We wszystkich badaniach odsetki pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS były większe wśród leczonych wortioksetyną w porównaniu do tych obserwowanych w grupach otrzymujących placebo, z wyjątkiem badania NCT01153009, różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie, por. tabela poniżej.

Tab. 18. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs placebo.

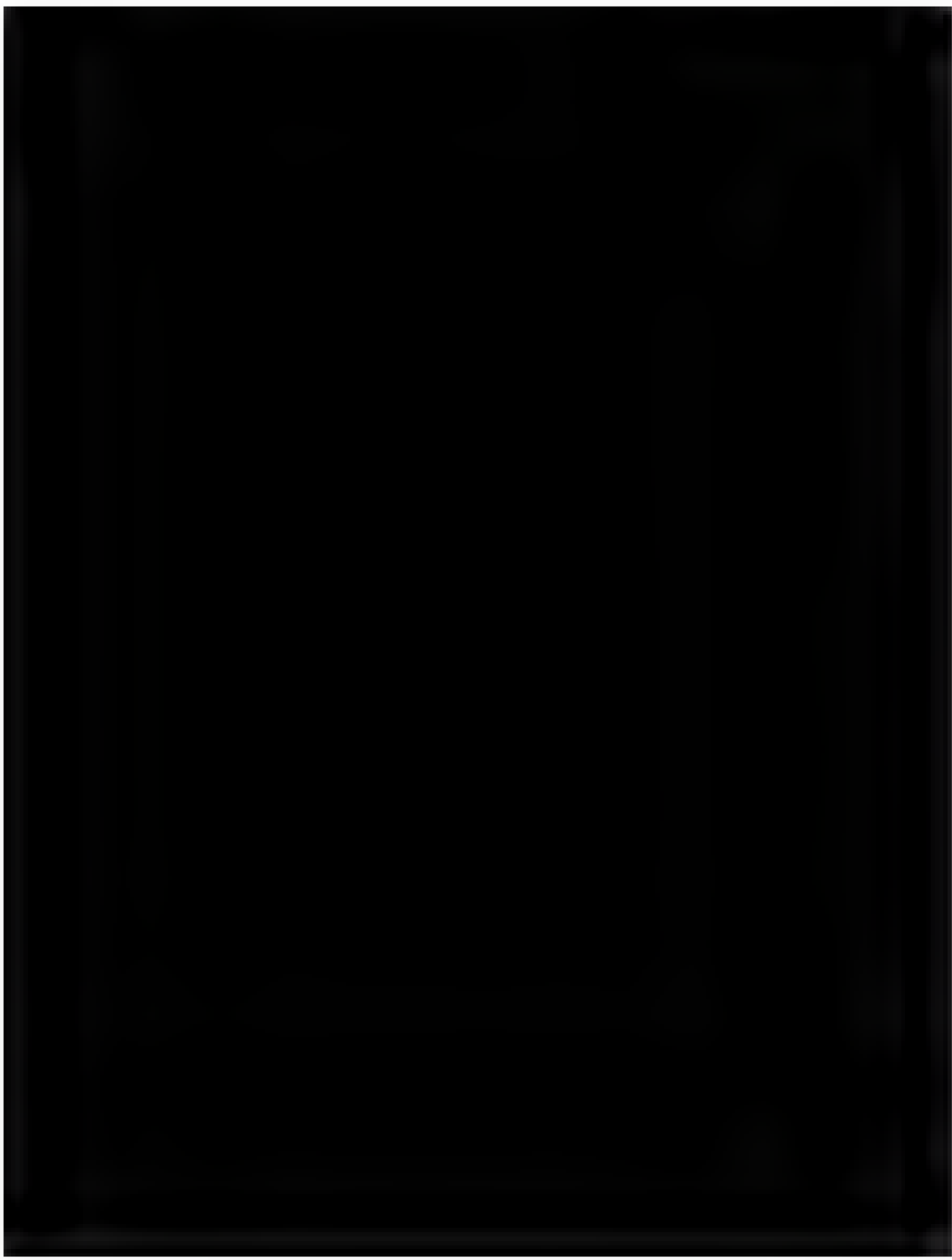
Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [REDACTED]  
[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie. W przypadku porównania wortioksetyny 5 mg z placebo, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie. Metaanaliza [REDACTED]  
[REDACTED], por. ryciny poniżej.

Ryc. 8. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 9. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.1.4.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wg kryteriów MADRS zdefiniowany jako co najmniej 50% spadek wyniku na skali MADRS

por.

tabela poniżej.

Tab. 19. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.1.5 Nasilenie depresji wg skali HAM-D

Wyższy wynik w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji, a więc pożądaną sytuacją jest obniżenie wyniku.

#### 3.1.5.1 Wortiooksetyna vs placebo

Redukcja wyniku na skali HAM-D

jedynie w trzech badaniach: Alvarez 2012, Henigsberg 2012 i Katona 2012. W pozostałych trzech badaniach

por. tabela poniżej.

or. tabela poniżej.

W przypadku wortiooksetyny w

por. tabela poniżej.

por. tabela poniżej.

Tab. 20. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Wyniki metaanaliz wskazują, że

w zakresie zmniejszenia nasilenia depresji ocenianego na skali HAM-D. Metaanaliza obu dawek



Ryc. 10. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>24</sub>. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



Redukcja wyniku na skali HAM-D w subpopulacji pacjentów z większym nasileniem lęku (wyjściowy wynik na skali HAM-A  $\geq 20$ , por. Aneks 6 Aneks 6. Skale i kwestionariusze uwzględnione w raporcie) oceniano w 4 badaniach. W badaniu Jain 2013 nie podano średnią zmianę na skali MADRS w ww. subpopulacji, nie podano jednak jej wielkości, dlatego też analiza statystyczna nie była możliwa.

W badaniu Henigsberg 2012 wśród pacjentów przyjmujących [redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted] por. tabela poniżej.



Tab. 21. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>24</sub> w populacji z wyjściowym HAM-A ≥20. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Wyniki metaanaliz [redacted] w zakresie nasilenia depresji ocenianego wg skali HAM-D w populacji z wyjściowym HAM-A ≥20, por. rycina poniżej.

Ryc. 11. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D<sub>24</sub> w populacji z wyjściowym HAM-A ≥20. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### 3.1.6 Odpowiedź na leczenie wg HAM-D

#### 3.1.6.1 Wortiooksetyna vs placebo

Skala oceny depresji Hamiltona służy do oceny zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej. W zależności od wersji składa się z 17, 21 lub 24 pytań. Wyższy wynik uzyskany w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji. Odpowiedź na leczenie HAM-D<sub>24</sub> została zdefiniowana jako zmniejszanie wyniku ≥50%. Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie oceniano łącznie w pięciu badaniach.

Analiza wykazała [REDACTED] w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie w trzech badaniach: Alvarez 2012, Henigsberg 2012 i Katona 2012. W pozostałych dwóch badaniach [REDACTED]

[REDACTED]. W przypadku wortioksetyny w dawce [REDACTED]

por. tabela poniżej.

Tab. 22. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Metaanaliza wyników badań [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie. W przypadku porównania wortioksetyny [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie. Metaanaliza [REDACTED] w zakresie występowania remisji, por. ryciny poniżej.

Ryc. 12. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 13. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.1.7 Remisja wg skali HAM-D

#### 3.1.7.1 Wortiooksetyna vs placebo

Skala oceny depresji Hamiltona służy do oceny zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej. W zależności od wersji składa się z 17, 21 lub 24 pytań. Wyższy wynik uzyskany w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji. Remisja wg skali HAM-D<sub>17</sub> została zdefiniowana jako wynik  $\leq 7$ . We wszystkich porównaniach wortiooksetyny z placebo, niezależnie od wielkości dawki odsetek pacjentów osiągających remisję wg kryteriów HAM-D był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów leczonych wortiooksetyną, por. tabela poniżej.

Tab. 23. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wykazała, że terapia wortiooksetyną w dawce 5 mg i 10 mg jest istotnie statystycznie skuteczniejsza od placebo w zakresie uzyskiwania remisji, por. ryciny poniżej.

Ryc. 14. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 15. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka



### 3.1.8 Nasilenie depresji wg skali CGI-S

#### 3.1.8.1 Wortiooksetyna vs placebo

Ciężkość choroby w skali CGI-S ocenia się w zakresie od 1 (normalny) do 7 (należy do grupy najcięższej chorych pacjentów), pożądanym stanem jest zatem obniżenie wyniku. Nasilenie depresji w skali CGI-S oceniano łącznie w ośmiu badaniach.

Analiza wykazała istotną statystycznie przewagę wortiooksetyny w dawce 5 mg nad placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia depresji w trzech badaniach: Alvarez 2012, Henigsberg 2012 i Katona 2012. W pozostałych trzech badaniach wortiooksetyna miała większy od placebo wpływ na zmniejszenie depresji jednak różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

W przypadku wortiooksetyny w dawce 10 mg, we wszystkich czterech badaniach wortiooksetyna miała większy od placebo wpływ na zmniejszenie nasilenia depresji, z czego w trzech badaniach Alvarez 2012, FOCUS i Henigsberg 2012 różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie. Skuteczność wortiooksetyny w dawce 15 mg i 20 mg oceniana była odpowiednio w jednym i dwóch badaniach. We wszystkich trzech porównaniach wortiook-



Ryc. 16. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### **3.1.9 Remisja wg skali CGI-S**

Ciężkość choroby w skali CGI-S ocenia się w zakresie od 1 (normalny) do 7 (należy do grupy najciężej chorych pacjentów). Osiągnięcie remisji zostało zdefiniowane jako wynik na skali CGI-S  $\leq 2$ .



### 3.1.9.1 Wortiooksetyna vs placebo

Odsetek pacjentów osiągniętych remisję wg kryteriów CGI-S był [redacted]  
 [redacted]  
 [redacted] por. tabela poniżej.

Tab. 25. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągniętych remisję wg kryteriów CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Metaanaliza trzech badań wskazuje na [redacted]  
 [redacted] w zakresie uzyskiwania remisji zdefiniowanej jako wynik na skali CGI-S ≤ 2, por. ryciny poniżej.

Ryc. 17. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję wg kryteriów CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 18. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję wg kryteriów CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



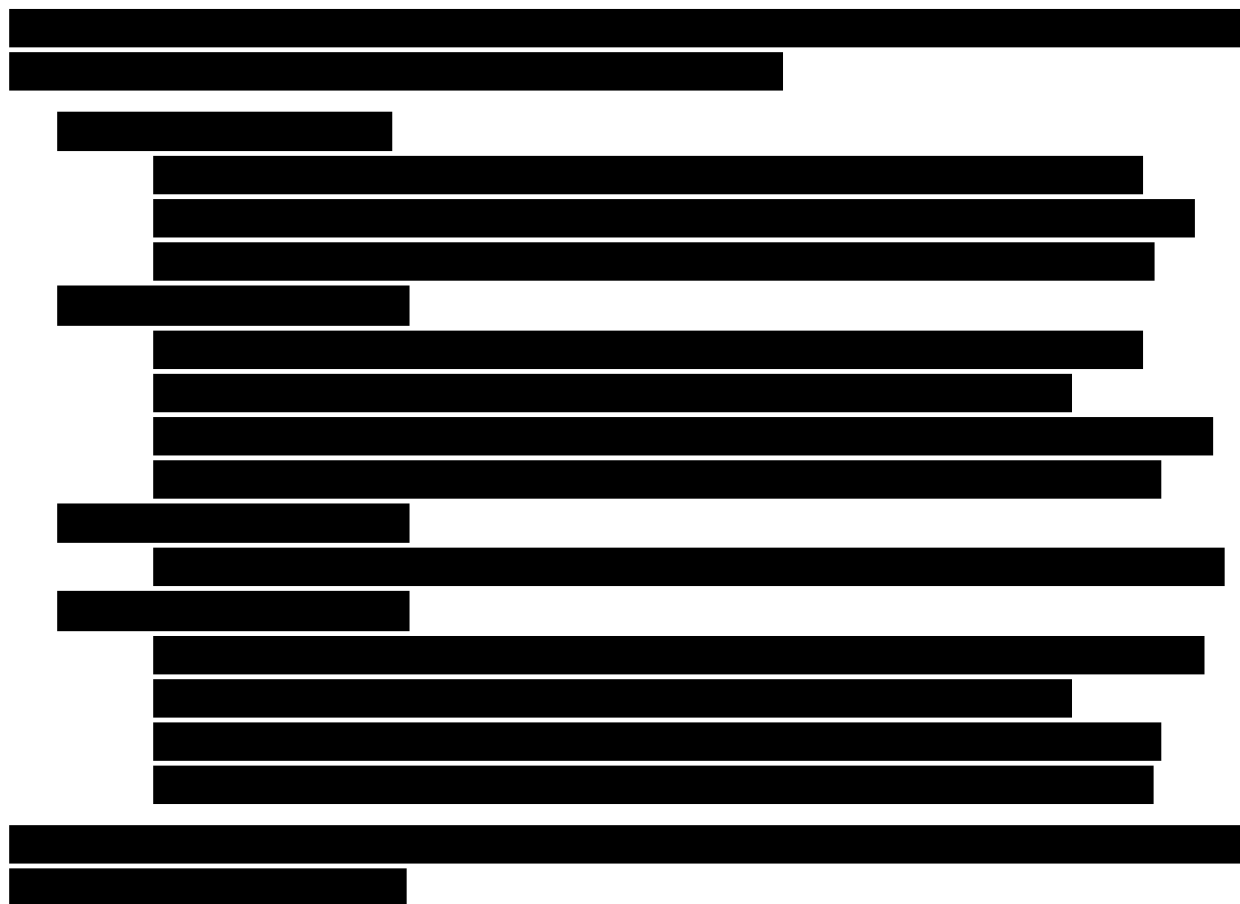
### **3.1.10 Zmiana stanu pacjenta wg skali CGI-I**

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

#### **3.1.10.1 Wortiooksetyna vs placebo**

Zmianę stanu pacjenta wg skali CGI-I oceniano w 13 badaniach. We wszystkich porównaniach pacjenci przyjmujący [redacted]

wyników obserwowanych wśród przyjmujących placebo, [redacted] por. tabela poniżej.



The table is almost entirely obscured by redaction bars. Only the text 'por. tabela poniżej.' is visible in the first row. The rest of the table structure is lost to black boxes.

Tab. 26. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Wyniki metaanaliz wskazują, że [redacted] w zakresie uzyskania poprawy stanu zdrowia.

W przypadku dawki [redacted]

[redacted]. Podczas interpretacji wyników metaanaliz należy zwrócić uwagę na wysoką heterogeniczność badań włączonych do poszczególnych metaanaliz, I<sup>2</sup> od 49% do 88%.

Ryc. 19. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### 3.1.10.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION wśród pacjentów stosujących [REDACTED]

Tab. 27. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			WEN			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

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

Ocena CGI-I zawiera się w zakresie 1-7, gdzie 1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 7 bardzo duże pogorszenie. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako wynik na skali CGI-I ≤ 2, tj. duża lub bardzo duża poprawa.

#### 3.1.11.1 Wortiooksetyna vs placebo

Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wg skali CGI-I był istotnie statystycznie wyższe wśród pacjentów przyjmujących wortiooksetynę (niezależnie od wielkości dawki) w porównaniu do placebo, por. tabela poniżej.

Tab. 28. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie w skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Metaanaliza wyników badań wskazuje, że terapia [REDACTED]

[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, których wynik na skali CGI-I ≤ 2, por. ryciny poniżej.

Ryc. 20. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie w skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 21. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie w skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.1.12 Nasilenie lęku wg skali HAM-A

Skali Oceny Lęku Hamiltona służy do oceny lęku jako objawu choroby i składa się z 14 pytań. Każdy punkt jest oceniany w 5-punktowej skali, od 0 do 4 pkt, gdzie zero punktów oznacza brak objawów lęku, cztery natomiast obezwładniające nasilenie lęku. Im wyższy całkowity wynik uzyskany na skali tym większe nasilenie lęku.

### 3.1.12.1 Wortiooksetyna vs placebo

Nasilenie lęku oceniano w siedmiu badaniach. W większości porównań pacjenci przyjmujący

[Redacted text block]

Tab. 29. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Metaanaliza wykazała, że terapia w [Redacted] por. rycina poniżej. Metaanaliza [Redacted]

█ w zakresie zmniejszenia nasilenia lęku w porównaniu do placebo, należy jednak zwrócić uwagę na dużą heterogeniczność ww. metaanalizy ( $I^2=84\%$ ), por. rycina poniżej.

Ryc. 22. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### 3.1.12.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION terapia wortiooksetyną wiązała się z █

█

█ por. tabela poniżej.

Tab. 30. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			WEN			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.1.13 Nasilenie depresji wg skali GDS

#### 3.1.13.1 Wortiooksetyna vs placebo

GDS to geriatryczna skala oceny depresji umożliwiająca dokonywanie oceny natężenia symptomów depresji u osób w starszym wieku. W zależności od wersji skala ta składa się z 30 lub 15 krótkich pytań punktowanych 0 lub 1. Im większy uzyskany całkowity wynik tym większe jest nasilenie depresji, a więc pożądaną sytuacją jest obniżenie tego wyniku podczas leczenia depresji. W badaniu Katona 2012, w którym oceniano skuteczność wortiooksetyny wśród pacjentów w podeszłym wieku redukcja wyniku na skali GDS była większa wśród przyjmujących wortiooksetynę w porównaniu do wyników uzyskanych pośród leczonych placebo, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie, por. tabel a poniżej.

Tab. 31. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali GDS. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.1.14 Objawy odstawienne

Ocena w 10 tygodniu, zmiana w porównaniu z 8 tygodniem (zakończenie leczenia). Wyższy wynik oznacza wzrost objawów odstawiennych.

#### 3.1.14.1 Wortiooksetyna vs placebo

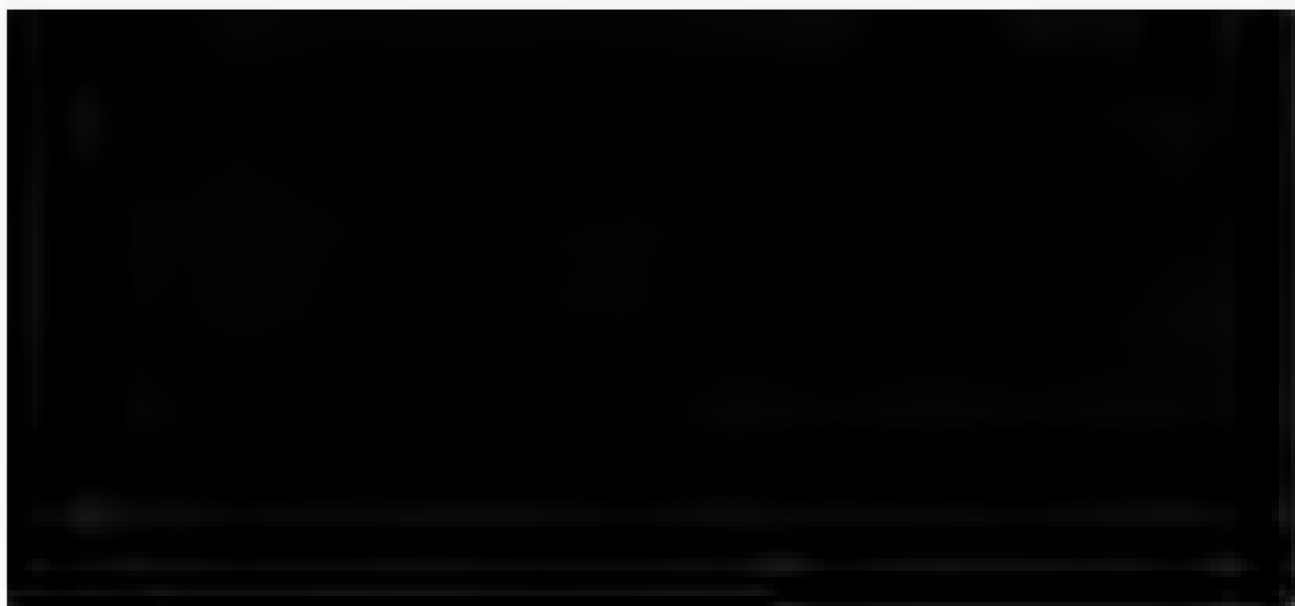
w zakresie występowania objawów odstawiennych ocenianych na skali DESS, por. tabela poniżej.

Tab. 32. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali DESS. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Dawka	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

w zakresie występowania objawów odstawiennych ocenianych na skali DESS, por. rycina poniżej.

Ryc. 23. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali DESS. Wortiooksetyna vs placebo. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### 3.1.15 Ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX

Możliwy do uzyskania całkowity wynik zawiera się w zakresie od 5 do 30, przy czym wyższe wyniki wskazujące więcej zaburzeń seksualnych, a więc pożądane jest obniżenie tego wyniku.

#### 3.1.15.1 Wortiooksetyna vs placebo

Redukcja wyniku na skali ASEX była większa wśród pacjentów przyjmujących wortiooksetynę w porównaniu do wyników uzyskiwanych wśród leczonych placebo, jednak różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, por. tabela poniżej.

Tab. 33. Skuteczność leczenia – ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Metaanaliza dwóch badań

, por. tabela poniżej.

Ryc. 24. Skuteczność leczenia – ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### 3.1.16 Ocena radości i zadowolenia z życia wg kwestionariusza Q-LES-Q SF

#### 3.1.16.1 Wortiooksetyna vs placebo

Kwestionariusz Q-LES-Q ocenia zadowolenie i satysfakcję z życia pacjentów. Wyższy uzyskany wynik oznacza wyższą jakość życia (por. Aneks 6). W badaniu Boulenger 2014 pacjenci przyjmujący placebo odnotowali istotnie większą poprawę jakości życia ocenianą w kwestionariuszu Q-LES-Q w porównaniu do wyników uzyskanych podczas terapii wortiooksetyną w dawce 15 mg i 20 mg, por. tabela poniżej.

Tab. 34. Skuteczność leczenia – średnia zmiana w kwestionariuszu Q-LES-Q SF. Wortiooksetyna vs placebo.

Boulenger 2014	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.1.17 Ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS

Skala ogólnej sprawności życiowej to 3-punktowa skala samooceny określająca stopień sprawności w pełnieniu ról w rodzinie, pracy oraz relacjach społecznych. Pacjenci oceniają wpływ choroby na trzy dziedziny życia na 10-stopniowej skali, w której 0 oznacza brak wpływu na daną aktywność, natomiast 10 – objawy w ogromnym stopniu zaburzają funkcjonowanie w danej dziedzinie życia.

#### 3.1.17.1 Wortiooksetyna vs placebo

Sprawność życiową pacjentów na skali SDS oceniano w dziesięciu badaniach. W większości porównań pacjenci stosujący [REDACTED]

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

Tab. 35. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali SDS. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

Wyniki metaanaliz wskazują, że [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]



Ryc. 25. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali SDS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.



### **3.1.18 Wartości poznawcze**

#### **3.1.18.1 Wortiooksetyna vs placebo**

Wartości poznawcze oceniano w dwóch badaniach: FOCUS i Katona 2012, przy czym drugie badanie dotyczyło populacji pacjentów w wieku podeszłym. Do oceny wartości poznawczych wykorzystano liczne testy. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



Tab. 37. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36. Wortiooksetyna 5 mg vs placebo, horyzont obserwacji 6 tygodni.

Jain 2013	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.2 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których oceniano punkty końcowe związane z bezpieczeństwem.

Analiza bezpieczeństwa była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*),
- przerwanie leczenia ogółem,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- poważne zdarzenia niepożądane (ang. *severe adverse events*)
- zgony
- zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem
- CSSR-S nasilenie myśli samobójczych oceniane na skali the Columbia-Suicide Severity Rating Scale
- myśli samobójcze
- próby samobójcze
- nasilenie depresji
- mdłości
- ból głowy
- zawroty głowy
- biegunka
- zaparcia
- wymioty
- bezsenność
- senność
- zmęczenie
- suchość w ustach
- wzmożona potliwość
- zapalenie nosogardła
- zmniejszenie apetytu
- zaburzenia ostrości widzenia
- drżenia
- zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi
- zaburzenia erekcji
- przedwczesna ejakulacja
- anorgazmia

### **3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem**

#### **3.2.1.1 Wortioksetyna vs placebo**

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w badaniu Henigsberg 2012, wśród przyjmujących [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] por. tabela poniżej.

Tab. 38. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. W przypadku porównania [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Metaanaliza [REDACTED] w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, por. ryciny poniżej.

Ryc. 26. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 27. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.





Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie

[Redacted text block]

poniżej.

por. tabela

Tab. 39. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [REDACTED]

[REDACTED] w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych innych niż ciężkie, por. ryciny poniżej.

Ryc. 28. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 29. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

#### 3.2.2.1 Wortiooksetyna vs placebo

[redacted] w odsetku pacjentów u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, por. tabela poniżej.

Tab. 40. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań n [REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, por. ryciny poniżej.

Ryc. 30. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 31. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.2.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION [REDACTED]

[REDACTED] por. tabela poniżej.

Tab. 41. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.3 Przerwanie leczenia ogółem

#### 3.2.3.1 Wortiooksetyna vs placebo

Z wyjątkiem badania [REDACTED]

[REDACTED] por. tabela poniżej.



Tab. 42. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [redacted] [redacted] por. ryciny poniżej.

Ryc. 32. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przzerwali badanie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 33. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.3.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION [redacted]  
[redacted]  
[redacted], por. tabela poniżej.

Tab. 43. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.2.4 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

#### 3.2.4.1 Wortiooksetyna vs placebo

W większości badań [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted], por. tabela poniżej.

Tab. 44. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [REDACTED]

[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, por. ryciny poniżej.

Ryc. 34. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 35. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.4.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION [REDACTED]

[REDACTED], por. tabela poniżej.

Tab. 45. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.5 Poważne zdarzenia niepożądane (ang. severe adverse events)

#### 3.2.5.1 Wortiooksetyna vs placebo

Poważne zdarzenia niepożądane [REDACTED]

[REDACTED], por. tabela poniżej.

Tab. 46. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Metaanaliza wyników badań [REDACTED]

[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane, por. ryciny poniżej.

Ryc. 36. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: ilorzaz szans.





Ryc. 37. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.6 Zgony

#### 3.2.6.1 Wortiooksetyna vs placebo

Zanotowano

[redacted], por. tabela poniżej.

Tab. 47. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.2.7 Zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem

#### 3.2.7.1 Wortioksetyna vs placebo

Zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem występowały u pojedynczych pacjentów zarówno w grupach otrzymujących wortioksetynę, jak i placebo, por. tabela poniżej.

Tab. 48. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortioksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [redacted] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem, por. ryciny poniżej.

Ryc. 38. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortioksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 39. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.8 Myśli samobójcze

#### 3.2.8.1 Wortioksetyna vs placebo

W badaniu NCT01355081 odsetek pacjentów, którzy raportowali myśli samobójcze wyniósł w grupie otrzymujących [REDACTED]

W pozostałych porównaniach [REDACTED]

[REDACTED], por. Tab. 49.

Tab. 49. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników [REDACTED]  
[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze, por. ryciny poniżej.

Ryc. 40. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortioksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 41. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.





### 3.2.9 Próby samobójcze

#### 3.2.9.1 Wortiooksetyna vs placebo

[Redacted] por. Tab. 50.

Tab. 50. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły próby samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████ w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły próby samobójcze, por. ryciny  
poniżej.

Ryc. 42. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły próby samobójcze.  
Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 43. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły próby samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.9.2 Wortioksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION próbę samobójczą odnotowano u [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

Tab. 51. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których u których wystąpiły próby samobójcze. Wortioksetyna wenlafaksyna

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.10 Nasilenie depresji

#### 3.2.10.1 Wortioksetyna vs placebo

Odsetek pacjentów u których zaobserwowano nasilenie depresji raportowano w trzech badaniach. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED], por. tabela poniżej.

Tab. 52. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wortioksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Metaanaliza wyników badań [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów u których wystąpiło nasilenie depresji, por. ryciny poniżej.

Ryc. 44. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wортиoksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 45. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wортиoksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Ciężkie nasilenie depresji występowało u pojedynczych pacjentów zarówno wśród przyjmujących wortioksetynę jak i placebo, por. tabela poniżej.



Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████████ w zakresie odsetka pacjentów, którzy raportowali ciężkie nasilenie depresji, por.  
ryciny poniżej.

Ryc. 46. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie nasilenie de-  
presji. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 47. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.10.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION nasilenie depresji i epizod ciężkiej depresji [redacted], por. tabela poniżej.

Tab. 54. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

SOLUTION	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.2.11 Mdłości

#### 3.2.11.1 Wortiooksetyna vs placebo

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tab. 55. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [REDACTED]

[REDACTED] w zakresie występowania mdłości.

Ryc. 48. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 49. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.11.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION m [redacted] por. Tab. 56.

Tab. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.2.12 Ból głowy

#### 3.2.12.1 Wortiooksetyna vs placebo

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tab. 57. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań [REDACTED]

[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów raportujących ból głowy, por. ryciny poniżej.

Ryc. 50. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 51. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortioksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.12.2 Wortioksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION ból głowy zgłaszało [REDACTED]

por. Tab. 58.

Tab. 58. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.13 Zawroty głowy

#### 3.2.13.1 Wortioksetyna vs placebo

Zawroty głowy występowały [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 59. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████ w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy, por. ryciny poniżej.

Ryc. 52. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 53. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.13.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION odsetek pacjentów, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED], por. Tab. 60.

Tab. 60. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.14 Biegunka

#### 3.2.14.1 Wortiooksetyna vs placebo

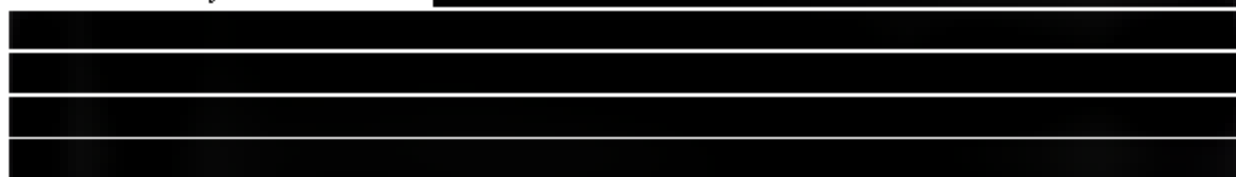
Biegunka występowała [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W badaniu Baldwin 2012 odsetek pacjentów z biegunką wyniósł w grupie przyjmującej [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED], por. Tab. 61.  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Tab. 61. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań n



w zakresie odsetka pacjentów raportujących biegunki, por. ryciny poniżej.

Ryc. 54. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 55. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.15 Zaparcia

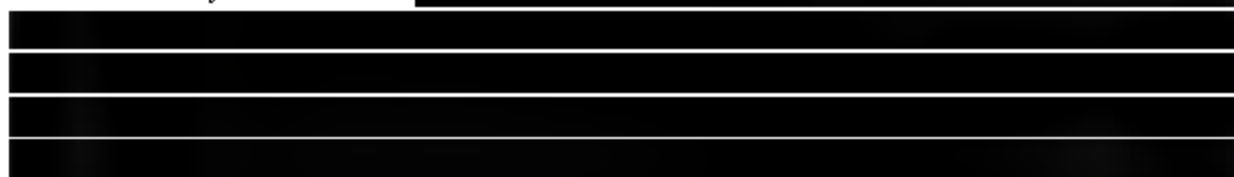
#### 3.2.15.1 Wortiooksetyna vs placebo

Wymioty występowały i [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted], por. Tab. 62.

Tab. 62. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia. Wortioksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań



w zakresie odsetka pacjentów raportujących zaparcia, por. ryciny poniżej.

Ryc. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 57. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia. Wortioksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica rzvzka.





Tab. 64. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań



w zakresie odsetka pacjentów raportujących wymioty, por. ryciny poniżej.

Ryc. 58. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 59. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.17 Bezsenność

#### 3.2.17.1 Wortiooksetyna vs placebo

Częstość występowania bezsenności oceniano w ośmiu badaniach. We wszystkich badaniach z wyjątkiem badania [REDACTED]

[REDACTED] por. Tab. 65.

W badaniu [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED], por. Tab. 65.



Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████ w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła bezsenność, por. ryciny poniżej.

Ryc. 60. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Wортиoksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 61. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Wortioksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.17.2 Wortioksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION odsetek pacjentów, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] por. Tab. 66.

Tab. 66. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Wortioksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.18 Senność

#### 3.2.18.1 Wortioksetyna vs placebo

Niezależnie od stosowanej [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED], por. Tab. 67.



Metaanaliza wyników badań [REDACTED]

[REDACTED] por. ryciny poniżej.

Ryc. 62. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 63. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### **3.2.19 Zmęczenie**

#### **3.2.19.1 Wortioksetyna vs placebo**

Zmęczenie oceniano w 9 badaniach. We wszystkich badaniach, [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED], por. Tab.  
68.



Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████ w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie, por. ryciny poniżej.

Ryc. 64. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 65. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie. Wортиoksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.20 Suchość w ustach

#### 3.2.20.1 Wortiooksetyna vs placebo

Częstość występowania suchości w ustach oceniano w 11 badaniach. We wszystkich badaniach z wyjątkiem badania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] por. Tab. 69.

W badaniu N [REDACTED]

[REDACTED]

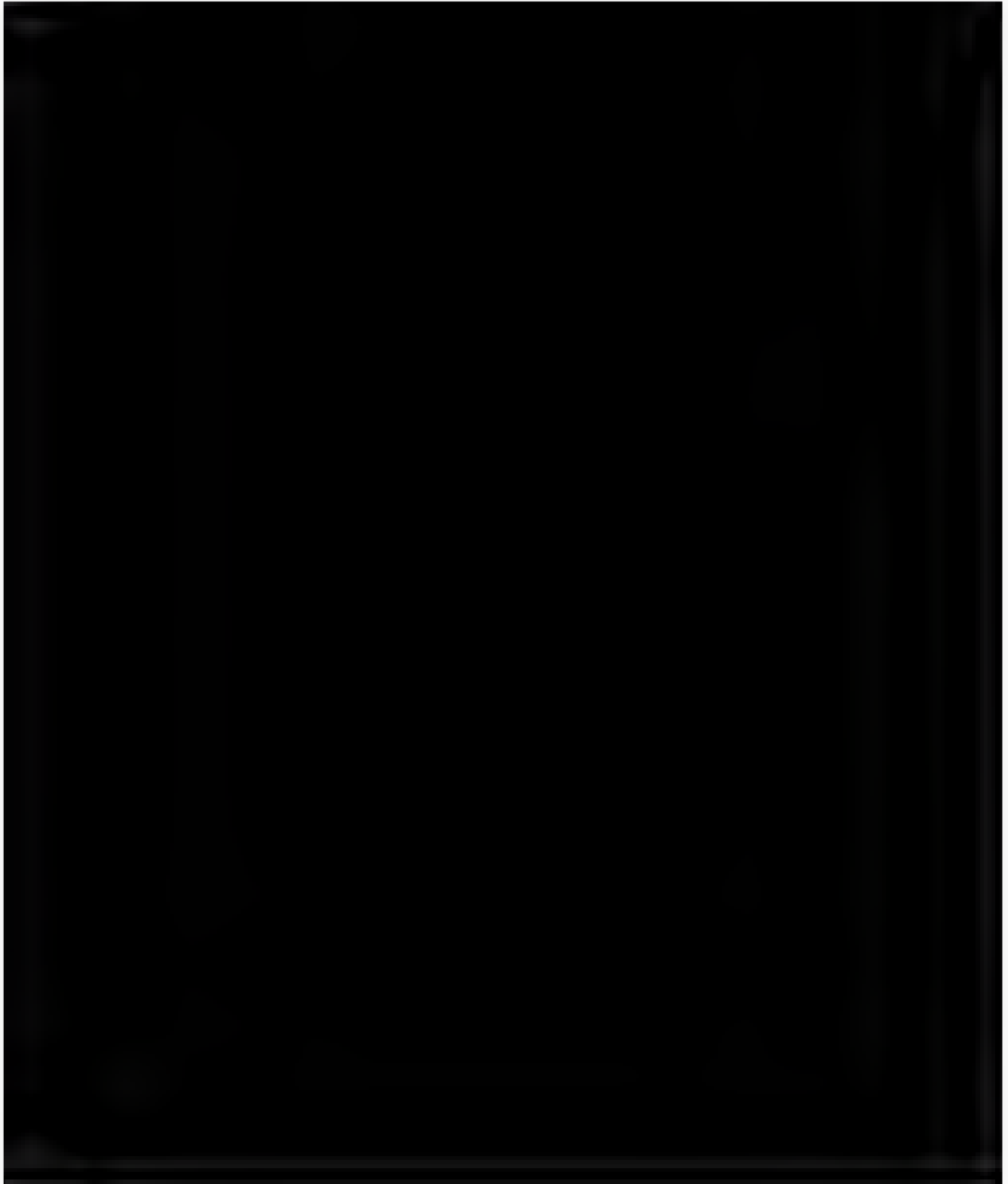
[REDACTED]

[REDACTED] por. Tab. 69.



Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████ w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach, por. ryciny  
poniżej.

Ryc. 66. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach.  
Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 67. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.20.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION suchość w ustach zgłaszało [REDACTED]

[REDACTED] por. Tab. 70.

Tab. 70. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2.21 Wzmożona potliwość

#### 3.2.21.1 Wortiooksetyna vs placebo

Występowanie wzmożonej potliwości raportowano w ośmiu badaniach. [REDACTED]

[REDACTED] w odsetku pacjentów, którzy zaobserwowali wzmożoną potliwość, por. Tab. 71.

Tab. 71. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wzmożona potliwość. Wортиoksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	

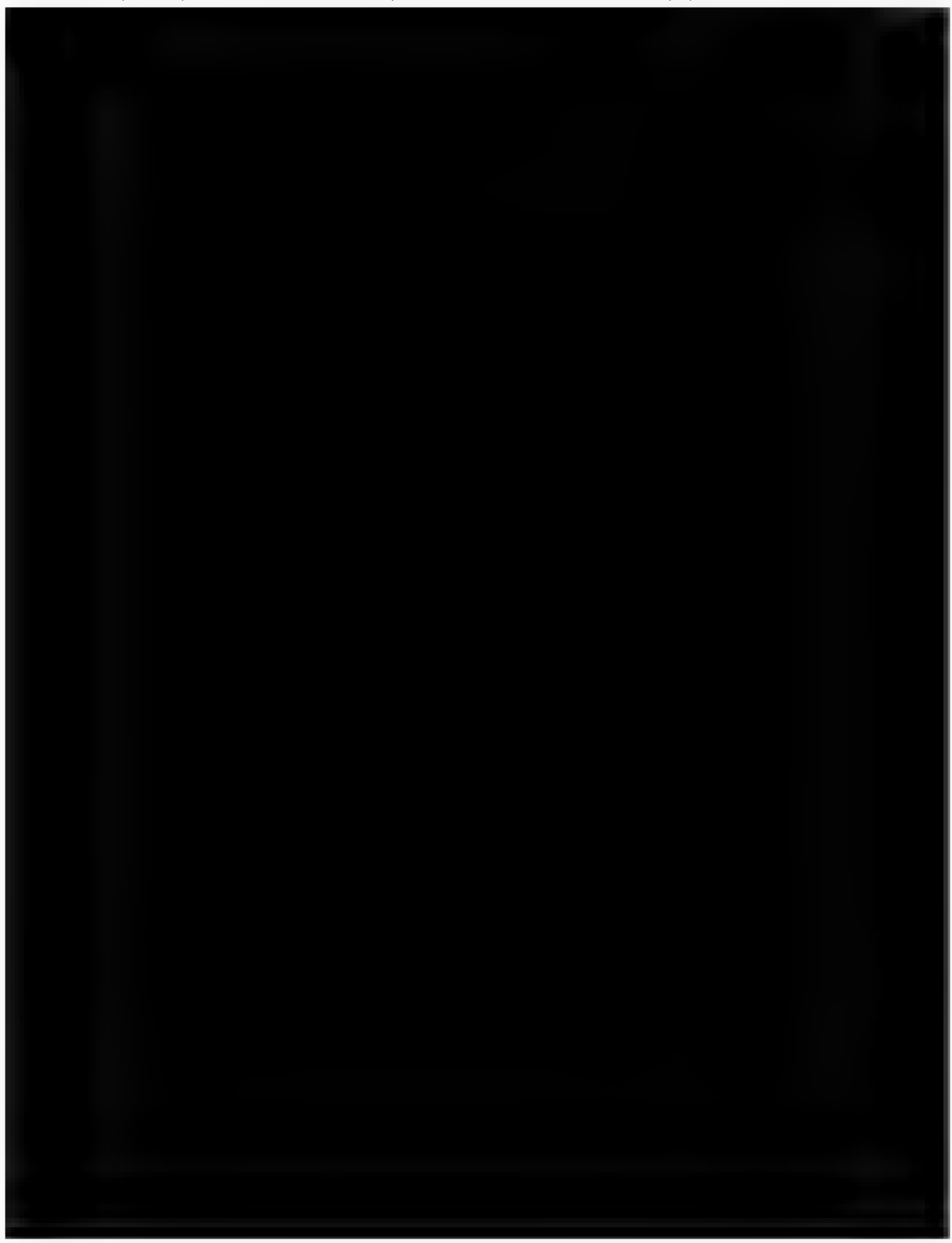
Metaanaliza wyników badań [REDACTED]

[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów raportujących wzmożoną potliwość, por. ryciny poniżej.

Ryc. 68. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wzmożona potliwość. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans



Ryc. 69. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wzmożona potliwość. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### **3.2.22 Zapalenie nosogardła**

#### **3.2.22.1 Wortiooksetyna vs placebo**

[Redacted text block]

por. Tab. 72.



Metaanaliza wyników badań [REDACTED]  
[REDACTED] w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła, por. ryciny poniżej.

Ryc. 70. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 71. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.23 Zmniejszenie apetytu

#### 3.2.23.1 Wortioksetyna vs placebo

Zmniejszenie apetytu obserwowano w pięciu badaniach. [REDACTED]

[REDACTED], por. Tab. 73.

Tab. 73. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortioksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████ w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu, por. ryciny poniżej.

Ryc. 72. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 73. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.23.2 Wortiooksetyna vs wenlafaksyna

W badaniu SOLUTION zmniejszenie apetytu zgłaszało [redacted]

[redacted]

[redacted], por. Tab. 74.

Tab. 74. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	WEN	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.2.24 Zaburzenia ostrości widzenia

#### 3.2.24.1 Wortiooksetyna vs placebo

Zaburzenia ostrości widzenia raportowano w pięciu badaniach.

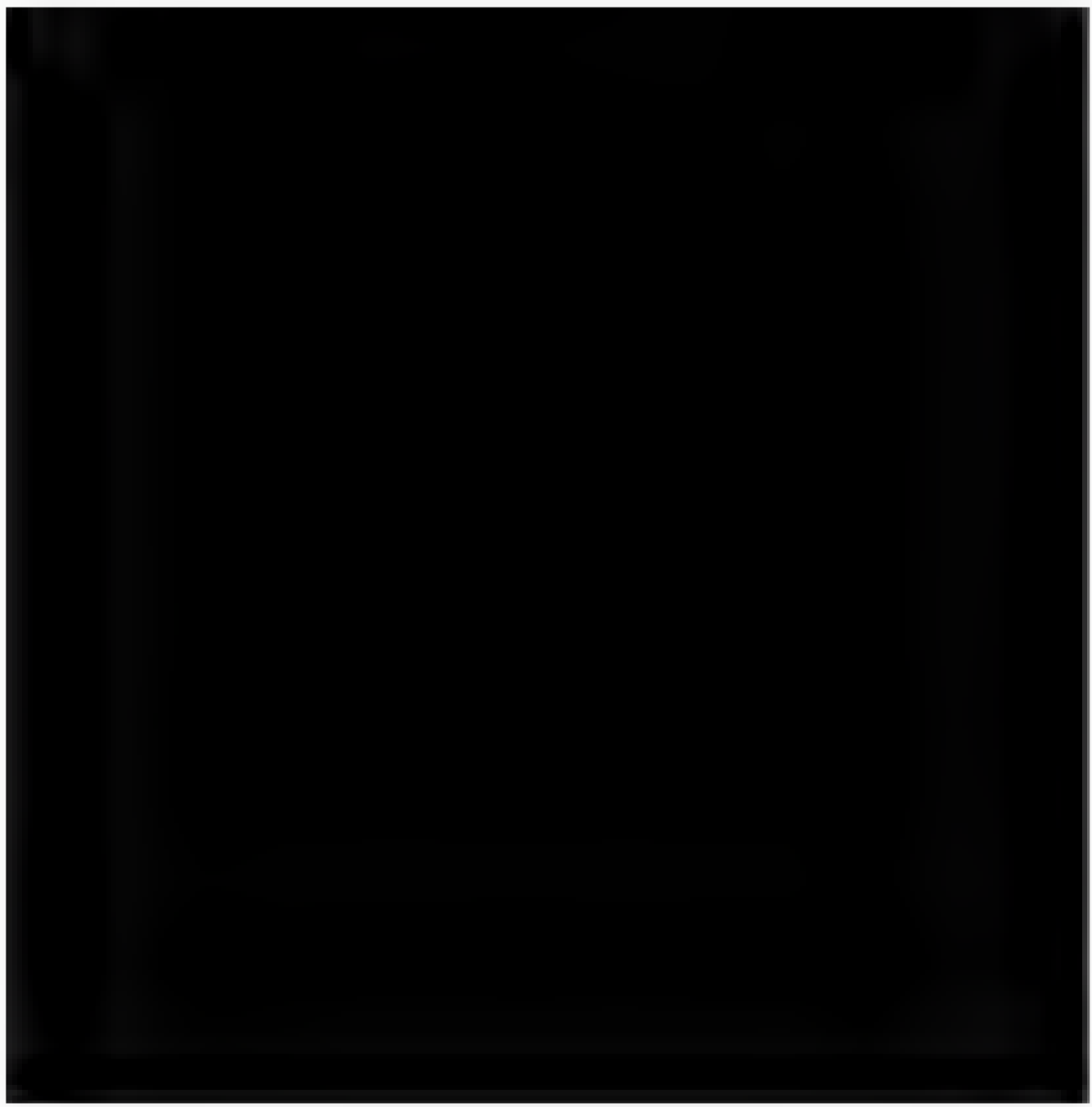
, por. Tab. 75.

Tab. 75. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ostrości widzenia. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	



Ryc. 74. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ostrości widzenia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 75. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ostrości widzenia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.25 Drżenia

#### 3.2.25.1 Wortioksetyna vs placebo

Drżenia raportowano w badaniach Alvarez 2012 i Mahableschwarkar 2013. W obu badaniach różnice pomiędzy grupą otrzymującą wortioksetynę i placebo nie były istotne statystycznie, por. Tab. 76.

Tab. 76. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia. Wortioksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły drżenia, por. ryciny poniżej.

Ryc. 76. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia. Wortioksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 77. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.26 Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi

#### 3.2.26.1 Wortiooksetyna vs placebo

Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi oceniano w sześciu badaniach. Z wyjątkiem badania Mahableshwarkar 2013, odsetek pacjentów raportujących ww. zdarzenia niepożądane był niższy niż [redacted] zarówno w grupie przyjmującej wortiooksetynę, jak i placebo. W badaniu Mahableshwarkar 2013 odsetki te wyniosły odpowiednio [redacted] [redacted] jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, por. Tab. 77.

Tab. 77. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

Metaanaliza wyników badań ██████████  
██████ w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi, por. ryciny poniżej.

Ryc. 78. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 79. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wортиoksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 3.2.27 Zaburzenia erekcji

#### 3.2.27.1 Wortioksetyna vs placebo

Zaburzenia erekcji oceniano w badaniach Alvarez 2012, katona 2012 i NCT01153009. W ww. wymienionych badaniach pacjenci nie zgłaszali zaburzeń erekcji, por. Tab. 78.

Tab. 78. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia erekcji. Wortioksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.2.28 Przedwczesna ejakulacja

#### 3.2.28.1 Wortioksetyna vs placebo

W badaniach Alvarez 2012 i Katona 2012 żaden z pacjentów nie zgłosił występowania przedwczesnej ejakulacji, por. Tab. 79.

Tab. 79. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła przedwczesna ejakulacja. Wortioksetyna vs placebo.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.2.29 Anorgazmia

#### 3.2.29.1 Wortioksetyna vs placebo

Występowanie anorgazmii oceniano w dwóch badaniach. W badaniu Alvarez 2012

, por. Tab. 80.

Tab. 80. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła anorgazmia. Wortiooksetyna vs placebo.

Badanie	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3 Populacja po niepowodzeniu terapii – badanie REVIVE

#### 3.3.1 Analiza skuteczności

##### 3.3.1.1 Nasilenie depresji wg skali MADRS

W badaniu REVIVE nasilenie depresji oceniano na skali MADRS. Wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji, a więc pożądane jest obniżenie tego wyniku. W populacji przyjmującej wortiooksetynę zaobserwowano

[Redacted]

por. Tab. 81.

Tab. 81. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			AGO			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

##### 3.3.1.2 Remisja wg skali MADRS

W 8. tygodniu obserwacji odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję definiowaną jako całkowity wynik na skali MADRS  $\leq 10$ , wyniósł w

[Redacted]

por. Tab. 82.

Tab. 82. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3.1.3 Odpowiedź na leczenie wg MADRS

W badaniu REVIVE odpowiedź na leczenie wg kryteriów MADRS zdefiniowano jako co najmniej 50% wzrost całkowitego wyniku na skali MADRS w porównaniu ze stanem początkowym. Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, wyniósł w grupach otrzymujących [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED], por. Tab. 83.

Tab. 83. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3.1.4 Nasilenie depresji wg skali CGI-S

Wśród pacjentów otrzymujących [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED], por. Tab. 84.

Tab. 84. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali CGI-S. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			AGO			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

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

Ocena CGI-I zawiera się w zakresie 1-7, gdzie 1 oznacza bardzo dużą poprawę, a 7 bardzo duże pogorszenie, a zatem im niższy wynik, tym większą poprawę odnotowuje się u pacjenta. W badaniu REVIVE pacjenci przyjmujący w

por. Tab. 85.

Tab. 85. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			AGO			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.3.1.6 Nasilenie lęku wg skali HAM-A

W skali HAM-A im mniejszy wynik, tym nasilenie lęku mniejsze, a więc pożądanym wynikiem jest obniżenie wyniku na ww. skali. W badaniu REVIVE różnice pomiędzy grupami były

por. Tab. 86.

Tab. 86. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			AGO			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.3.1.7 Ocena ogólnej sprawności życiowej wg skali SDS

Na skali SDS pacjenci oceniają wpływ choroby na trzy dziedziny życia na 10-stopniowej skali, w której 0 oznacza brak wpływu na daną aktywność, natomiast 10 – ogromne zaburzenie funkcjonowania w danej dziedzinie życia, a więc obniżenie średniego wyniku na skali SDS oznacza poprawę ogólnej sprawności życiowej. W badaniu REVIVE pacjenci przyjmujący wortiooksetynę istotnie statystycznie bardziej, w porównaniu do grupy leczonoj agomelatyną, poprawili zarówno całkowity wynik na skali SDS, jak i wyniki w poszczególnych domenach, por. Tab. 87.



Tab. 87. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali SDS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

REVIVE	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			AGO			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.3.1.8 Kwestionariusz EQ-VAS

Pacjenci przyjmujący wortiooksetynę zanotowali

por. Tab. 88.

Tab. 88. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-VAS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			AGO			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.3.1.9 Zmiana DFFS

#### 3.3.1.10 Zmiana wyniku na skali DFFS

Pacjenci otrzymujący

, por. Tab. 89.

Tab. 89. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali DFFS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	WOR			AGO			WMD, 95% CI	p
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

### 3.3.2 Analiza bezpieczeństwa

#### 3.3.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem wyniósł w grupie leczone

por. Tab. 90.

Tab. 90. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u

por. Tab. 91.

Tab. 91. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.3 Przerwanie leczenia ogółem

Odsetek pacjentów przerywających badanie wyniósł

por. Tab. 92.

Tab. 92. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.4 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

W publikacji dotyczącej badania REVIVE odsetek pacjentów przerywających badania podano zarówno na diagramie ilustrującym przepływ pacjentów, jak i w rozdziale dotyczącym analizy bezpieczeństwa. Z powodu rozbieżności, w tabeli poniżej podano oba zestawy danych. W obu wariantach, odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych był porównywalny pomiędzy grupami, por. Tab. 93.

Tab. 93. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.5 Zgony

Zarówno w grupie otrzymujących wortiooksetynę, jak i w grupie leczonej agomelatyną nie odnotowano zgonów, por. Tab. 94.

Tab. 94. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.6 Zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem

Zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem nie wystąpiły u żadnego pacjenta, zarówno w grupie otrzymujących wortiooksetynę, jak i w grupie leczonej agomelatyną, por. Tab. 95.

Tab. 95. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.7 Myśli samobójcze

Myśli samobójcze nie wystąpiły u żadnego pacjenta, zarówno w grupie otrzymujących wortiooksetynę, jak i w grupie leczonej agomelatyną, por. Tab. 96.

Tab. 96. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.8 Nasilenie depresji

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tab. 97. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.9 Mdłości

Tab. 98. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.10 Ból głowy

Tab. 99. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.11 Zawroty głowy

Tab. 100

Tab. 100. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.12 Senność

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tab. 101. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

### 3.3.2.13 Zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tab. 102

Tab. 102. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wortiooksetyna vs agomelatyna.

Badanie	Dawka	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
			WOR	AGO	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	

## 3.4 Populacja w stanie remisji – badanie Boulenger 2012

W badaniu tym oceniano skuteczność wortiooksetyny w zapobieganiu nawrotom choroby wśród pacjentów, którzy pozostawali w stanie remisji po uprzednim leczeniu dużego epizodu depresji wortiooksetyną. Badanie składało się z dwóch faz. W fazie otwartej, wszyscy pacjenci byli leczeni wortiooksetyną. Pacjenci, którzy w 10 i 12 tygodniu badania uzyskali wyniku na skali MADRS  $\leq 10$  przechodzili do kolejnej fazy badania. W randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazie pacjenci przyjmowali placebo lub wortiooksetynę przez co najmniej 24 tygodnie.

### 3.4.1 Skuteczność

W badaniu oceniano zmianę nasilenia depresji wg skali MADRS, w grupie kontynuującej terapię wortiooksetyną i wśród pacjentów randomizowanych do placebo. U pacjentów

[Redacted text block]

Wśród pacjentów przyjmujących [Redacted] por. Tab. 103. Nie zaobserwowano [Redacted] w skali HAM-A i ogólnej sprawności życiowej ocenianej na skali SDS.

Nawrót choroby zdefiniowano jako wynik MADRS ≥ 22 punkty lub niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny (brak skuteczności) w opinii lekarza prowadzącego. W badaniu oceniano odsetek pacjentów z nawrotem choroby w ciągu pierwszych 24 tygodni fazy podwójnie zaślepionej, oraz w przeciągu 64 tygodni. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby był istotnie niższy wśród pacjentów otrzymujących wortiooksetynę w porównaniu do placebo, podczas pierwszych 24 tygodni i w ciągu 64 tygodni, por. Tab. 104.

Tab. 103. Skuteczność leczenia – badanie Boulenger 2012 – faza randomizowana. Wortiooksetyna 5-10 mg vs placebo.

Punkt końcowy	Horyzont obserwacji	WOR			PLA			WMD, 95% CI	p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Tab. 104. Skuteczność leczenia – badanie Boulenger 2012 – faza randomizowana. Wortiooksetyna 5-10 mg vs placebo.

Punkt końcowy	Horyzont obserwacji	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
		WOR	PLA	OR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

**3.4.2 Bezpieczeństwo**

[Redacted text block]



Tab. 105. Bezpieczeństwo leczenia – badanie Boulenger 2012 – faza randomizowana. Wortiooksetyna 5-10 mg vs placebo.

Punkt końcowy	n/N (%)		OR		RD		NNT, 95% CI
	WOR	PLA	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ryc. 80. Bezpieczeństwo wortiooksetyny w porównaniu z placebo. Badanie Boulanger 2012. Miara efektu: iloraz szans.





Ryc. 81. Bezpieczeństwo wortioksetyny w porównaniu z placebo. Badanie Boulanger 2012. Miara efektu: iloraz szans. Miara efektu: różnica ryzyka.



### **3.5 Populacja skutecznie leczona, z zaburzeniami seksualnymi – badanie 318**

Celem badania 318 była ocena wpływu wortioksetyny na poprawę funkcji seksualnych u pacjentów z poważnym epizodem depresyjnym, skutecznie leczonych lekami z grupy SSRI.









[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted] Tab. 112

Tab. 112. Niekontrolowane badania otwarte – badanie NCT00761306, wortioksetyna 15 mg, 20 mg.

Punkt końcowy	Horyzont obserwacji	n/N (%)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.6.5 NCT01152996

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

Tab. 113

Tab. 113. Niekontrolowane badania otwarte – badanie NCT01152996, wortiooksetyna 15 mg, 20 mg, horyzont obserwacji: 56 tygodni.

Punkt końcowy	Horyzont obserwacji	n/N (%)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]

## Część II

W tej części raportu przeprowadzono porównanie wortiooksetyny z aktywnymi komparatorami w populacji docelowej. Z uwagi na brak badań typu *head-to-head* z refundowanymi komparatorami w tej populacji wykonano porównanie pośrednie, dostosowując przy tym dokument udostępniony przez wnioskodawcę.

## 1 Przegląd systematyczny

### 1.1 Strategia wyszukiwania

Strategię przeszukiwania przeprowadzono w następujących bazach:

- EMBASE i Medline (poprzez stronę Embase.com),
- The Cochrane Library,
- Medline (poprzez stronę Pubmed, wyszukiwanie badań przed publikacją),
- PsychInfo (poprzez stronę APA PsycNET).

W sformułowaniu strategii wyszukiwania wzorowano się na opublikowanym przeglądzie systematycznym Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [47], przy czym ograniczono się wyłącznie do badań porównujących monoterapie (w przypadku przeglądu AHRQ włączano także terapie łączone), a rozszerzono przegląd o pacjentów po niepowodzeniu terapią SSRI lub SNRI (podczas gdy we wcześniejszym przeglądzie byli to pacjenci wyłącznie nieodpowiadający na terapię lekami SSRI). Autorzy przeglądu sformułowali następujące kryteria włączenia – por. Tab. 114.

Tab. 114. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Kryterium	Kryterium włączenia	Uzasadnienie	
Typ badania	Randomizowane badania kliniczne (RCT) Nierandomizowane badania kliniczne	Badania nierandomizowane uzupełnią dowody pochodzące z RCT.	
Pacjenci	Płeć: obie Wiek: ≥18 lat Rasa: dowolna Choroba: MDD, dystymia lub depresja maskowana Linia leczenia: pacjenci z nieodpowiednią odpowiedzią na wcześniejsze terapie lekami z grupy SSRI lub SNRI	Przeciętny wiek, w którym rozpoczyna się depresja to 20-40 lat. MDD występuje zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.	
Interwencja	Fluoksetyna Citalopram Fluwoksamina Sertralina Paroksetyna Escitalopram Duloksetyna Wenlafaksyna Deswenlafaksyna Milnacipran Fenelzyna Tranilcypromina	Agomelatyna Mianseryna Reboksetyna Trazodon Mirtazapina Nefazodon Bupropion Wortiooksetyna Wilazodon Terapia poznawczo-behawioralna Terapia interpersonalna i inne psychoterapie	Przegląd zawiera (1) optymalizację strategii leczenia (poprzez zwiększenie dawki lub wydłużenie czasu stosowania SSRI), (2) zmianę leku na inny SSRI, (3) zmianę na lek z innej grupy leków przeciwdepresyjnych, (4) zmianę na niefarmakologiczną interwencję.



	Emsam Moklobemid Emsam Doksepina Klomipramina Amitryptylina Dezypramina Trimipramina Imipramina Protriptylina Maprotylina	Terapia światłem Ćwiczenia Terapie uzupełniające i medycyny alternatywnej	
Komparator	Placebo Którakolwiek terapia wymieniona jako interwencja w monoterapii Jakakolwiek nefarmakologiczna terapia Zmiana dawki lub czasu trwania tego samego leku z grupy SSRI/SNRI.		Taki wybór komparatorów umożliwi pośrednie oraz bezpośrednie porównania między interwencjami.
Język	Angielski		Ograniczenie nie powinno spowodować utraty istotnych danych.
Okres	Od 1980 roku		Leki z grup SSRI oraz SNRI nie były używane przed 1980 rokiem.

Strategię wyszukiwania w wymienionych bazach wraz z liczbą rekordów przedstawia Aneks 8.

## 1.2 Strategia wyboru badań i ekstrakcja danych

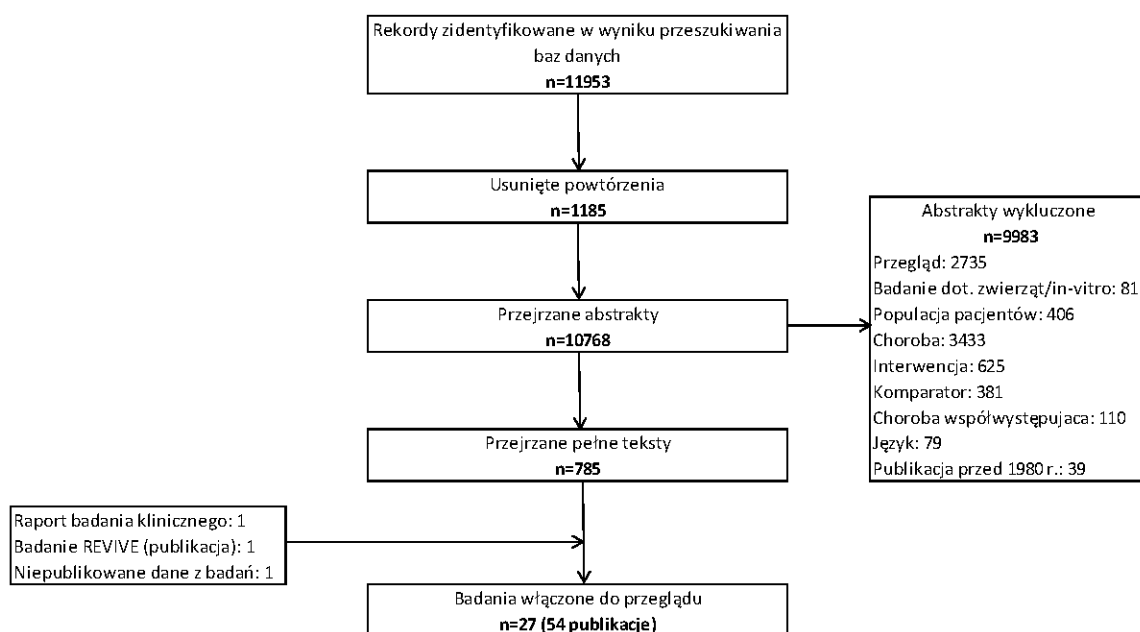
Dwoje niezależnych badaczy dokonało wyboru badań w dwuetapowym procesie. W przypadku niezgodności między nimi decyzję podejmował trzeci badacz. W pierwszym kroku przejrzano wszystkie abstrakty odnalezionych badań i wytypowano te, które następnie – w drugim etapie – przejrzano w wersji pełnotekstowej.

Ekstrakcję danych przeprowadził jeden badacz. Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza pod kątem dokładności.

## 1.3 Wyniki przeglądu badań klinicznych

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono 10 768 niepowtarzających się abstraktów. W wyniku ich przeglądu do dalszego etapu zakwalifikowano 785 abstraktów, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia. Ostatecznie, sformułowane kryteria włączenia spełniało 27 badań opublikowanych w 54 publikacjach. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (por. Ryc. 82).

Ryc. 82. Selekcja badań włączonych do opracowania.



Listę wszystkich wybranych badań z opisem interwencji, komparatora oraz liczbą uczestników badania przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 115).

Tab. 115. Lista badań włączona do szeroko określonego przeglądu systematycznego.

Badanie	N	Interwencja	Komparator	Dodatkowe publikacje*
AK1102356 (GSK 2009)	325	bupropion SR 200-300 mg	placebo	-
(Benkert 1997)	86	paroksetyna 40 mg	paroksetyna 20 mg	-
(Birkenhager 2004)	58	fenelazyne 20-100 mg	tranylcypromina 20-100 mg	-
(Bondolfi 2006)	32	wenlafaksyna 75-150 mg	paroksetyna 40 mg	-
(Bose 2012)	484	duloksetyna 120 mg	escitalopram 40 mg	-
(Brecht 2011)	134	duloksetyna 120 mg	duloksetyna 120 mg	-
(Corya 2006)	119	wenlafaksyna 75-375 mg	fluoksetyna 20-40 mg	-
(Costa e Silva 1998)	97	wenlafaksyna 75-150 mg	fluoksetyna 20-40 mg	-
(Dornseif 1989)	371	fluoksetyna 60 mg	fluoksetyna 20 mg	-
(Ferreri 2001)	72	mianseryna 60 mg	fluoksetyna 20 mg	-
(Kasper 2007)	94 <sup>^</sup>	agomelatyna 25-50 mg	placebo	(Kasper 2013)
(Kasper 2010)	177 <sup>^</sup>	agomelatyna 25-50 mg	sertralina 50-100 mg	(Kasper 2013)
(Kornstein 2008)	255	duloksetyna 120 mg	duloksetyna 60 mg	-
(Lenox-Smith 2008)	406	wenlafaksyna ER 75-300 mg	citalopram 20-60 mg	-
(Licht 2002)	197	sertralina 100 mg	sertralina 200 mg	(Licht 2001)
(Nakajima 2011)	41	sertralina 50-100 mg	paroksetyna 10-40 mg	(Nakajima 2009)
(Perahia 2009)	368	duloksetyna 60-120	duloksetyna 60-120	(Perahia 2008)

Badanie	N	Interwencja	Komparator	Dodatkowe publikacje*
REVIVE study (Montgomery 2014)	501	wenlafaksyna 10-20 mg	agomelatyna 25-50 mg	(Haggstrom 2013b; Haggstrom 2013a)
(Romera 2012a)	566	duloksetyna 60-120 mg	escitalopram 10-20 mg	(Menchon 2011; Romera 2011; Romera 2012b)
(Rosso 2012)	49	bupropion 150-300 mg	duloksetyna 60-120 mg	-
(Ruhe 2009)	60	paroksetyna 30-50 mg	paroksetyna 20 mg	(Mocking 2014; Ruhe 2012)
(Schweizer 1990)	77	fluoksetyna 60 mg	fluoksetyna 20 mg	-
(Schweizer 2001)	75	sertralina 150 mg	sertralina 50 mg	-
(Souery 2011)	34	dezypramina 150-200 mg	citalopram 40 mg	-
STAR*D study (Rush 2006a)	789	bupropion 150-400 mg	sertralina 50-200 mg wenlafaksyna 37.5-375 mg terapia poznawcza	(Boren 2007; Fava 2008; Gaynes 2011; Gaynes 2009; Haley 2013; Katz 2012; Kennedy 2006; Perlis 2012; Rush 2008; Rush 2009; Rush 2006b; Thase 2007; Trivedi 2007; Trivedi 2013; Warden 2009; Zifra 2007)
(Suri 2000)	30	fluoksetyna 40 mg	sertralina 100 mg sertralina 200 mg	-
(Thase 2006)	232	wenlafaksyna 309 mg	wenlafaksyna 148 mg	-

^Dane z analizy post-hoc (Kasper 2013) dla subpopulacji wcześniej leczonej.\* Szczegóły: por. Aneks 10.

#### 1.4 Kryteria włączenia badań w niniejszej analizie

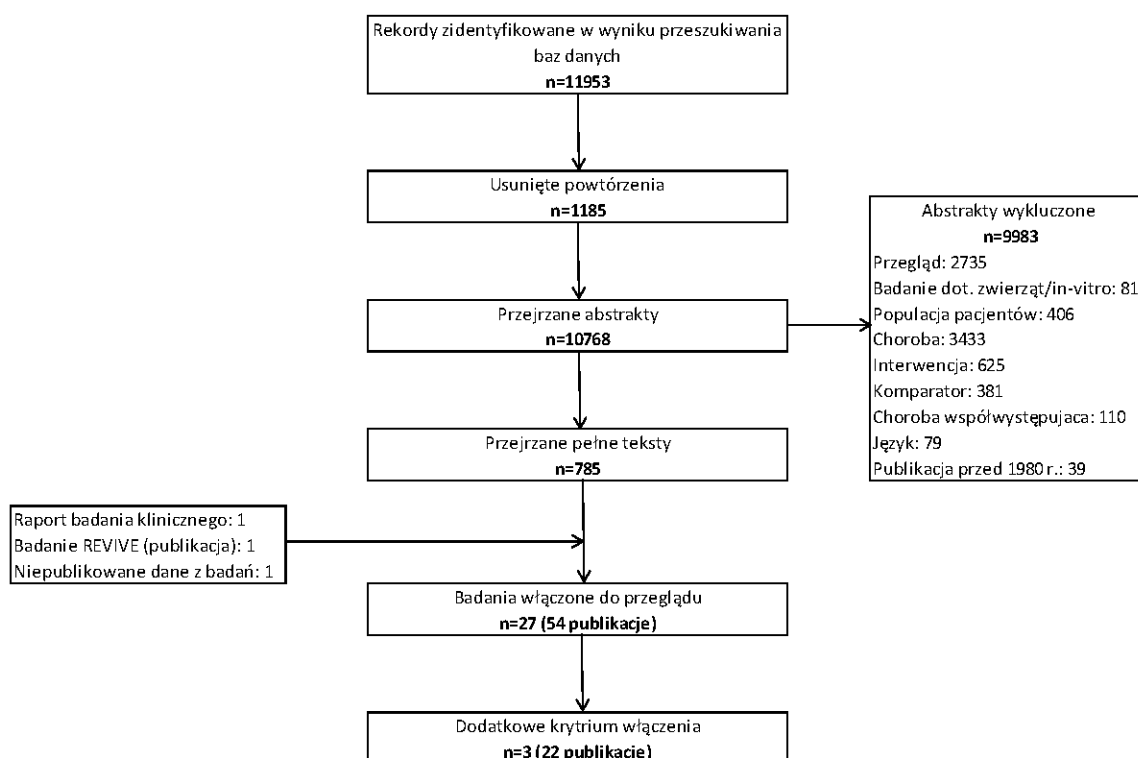
Przeprowadzona strategia wyszukiwania była bardzo szeroka i obejmowała wiele leków przeciwdepresyjnych oraz terapii nielekowych, wykraczających poza zakres niniejszej analizy. Na jej podstawie możliwe było utworzenie dużej sieci łączącej poszczególne badania i umożliwiającej porównania między nimi. Sieć ta obejmowała jednak leki, które nie są komparatorami w niniejszej analizie. Z tego powodu na wyselekcjonowane w ramach pierwotnego przeglądu systematycznego badania nałożono dodatkowe kryterium włączenia: w badaniu pacjenci musieli stosować przynajmniej dwa z wymienionych produktów leczniczych:

- wortioksetyna,
- sertralina,
- agomelatyna,
- wenlafaksyna.

Kryterium to nałożono, aby nie rozbudowywać sieci o długie połączenia, wykorzystujące na ścieżce także leki niebędące komparatorami, które to ścieżki charakteryzowałyby się dużym błędem wynikającym z wielu łączonych porównań bezpośrednich. Należy jednak podkreślić, że gdyby przyjąć jako kryterium możliwość porównania tych leków ze względu na rozpatrywane (pokrywające się) w badaniach punkty końcowe, wówczas uzyskano by takie same wyniki.

W wyniku zastosowania tego kryterium liczba włączonych badań zmniejszyła się do trzech (22 publikacje).

Ryc. 83. Selekcja badań włączonych do opracowania z dodatkowym kryterium włączenia.



W wyniku zastosowania tego kryterium liczba włączonych badań zmniejszyła się do trzech (22 publikacje).

Tab. 116. Lista badań ostatecznie włączona do analizy.

Badanie	N	Interwencja	Komparator	Dodatkowe publikacje*
(Kasper 2010)	177 <sup>^</sup>	agomelatyna 25-50 mg	sertralina 50-100 mg	(Kasper 2013)
REVIVE study (Montgomery 2014)	501	wenlafaksyna 10-20 mg	agomelatyna 25-50 mg	(Haggstrom 2013b; Haggstrom 2013a)
STAR*D study (Rush 2006a)	789	bupropion 150-400 mg	sertralina 50-200 mg wenlafaksyna 37.5-375 mg terapia poznawcza	(Boren 2007; Fava 2008; Gaynes 2011; Gaynes 2009; Haley 2013; Katz 2012; Kennedy 2006; Perlis 2012; Rush 2008; Rush 2009; Rush 2006b; Thase 2007; Trivedi 2007; Trivedi 2013; Warden 2009; Zifra 2007)

<sup>^</sup>Dane z analizy post-hoc (Kasper 2013) dla subpopulacji wcześniej leczonej. \* Szczegóły: por. Aneks 9.

## 1.5 Charakterystyka badań pierwotnych

Do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 3 badania:

- badanie, w którym porównywano wortioksetynę z agomelatyną – REVIVE;
- badanie, w którym porównywano agomelatynę z sertraliną – Kasper 2013;
- badanie, w którym porównywano sertralinę z wenlafaksyną – STAR\*D.

W Tab. 117 przedstawiono charakterystykę włączonych badań. Można zauważyć pewną heterogeniczność między nimi. Wydaje się, że najważniejszą różnicą jest określenie populacji w badaniach, w szczególności w analizie post-hoc Kasper 2013, w której populację stanowili dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym, którzy stosowali przy najmniej raz lek przeciwdepresyjny w roku poprzedzającym włączenie do badania. W badaniu STAR\*D wyniki oceniano po 14 tygodniach, podczas gdy w badaniu Kasper 2013 po 6 tygodniach, a w badaniu REVIVE po 8 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy – odsetek pacjentów osiągających remisję) i 12 tygodniach (odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AE). Remisję w badaniu REVIVE mierzono przy pomocy skali MADRS, zaś w pozostałych badaniach przy użyciu skali HAMD-17.

Tab. 117. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Punkt końcowy	Definicja remisji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
REVIVE	74 ośrodków w 14 krajach (Austria, Belgia, Bułgaria, Czechy, Estonia, Niemcy, Włochy, Litwa, Polska, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania)	501	8 i 12 tygodni	MADRS	MADRS $\leq$ 10	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym po nieodpowiedniej odpowiedzi na wcześniejszy lek z grupy SSRI	wortioksetyna 10-20 mg/dzień, N=255	agomelatyna 25-50 mg/dzień, N=246
Kasper 2013	37 ośrodków w 6 krajach Europy (Francja, Niemcy, Austria, Hiszpania, Włochy, Polska)	313 (w tym 177* uprzednio leczonych lekami przeciwdepresyjnymi)	6 tygodni	HAMD-17	HAMD-17 $\leq$ 7	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym, tzw. "wcześniej leczona subpopulacja": pacjenci leczeni przynajmniej raz lekiem przeciwdepresyjnym w roku poprzedzającym włączenie do badania	agomelatyna 25-50mg/dzień, N=154 (uprzednio leczeni: N=80)	sertralina 50-100 mg/dzień, N=159 (uprzednio leczeni: N=96)
STAR*D	41 ośrodków w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej	1439 (w tym 488 leczonych rozważanymi terapiami po niepowodzeniu terapią citalopramem)	14 tygodni	HAMD-17	HAMD-17 $\leq$ 7	dorośli pacjenci z dużym epizodem depresyjnym – pacjenci zmieniający terapię po niepowodzeniu leczenia bądź doświadczeniu zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, stosujący wcześniej citalopram	sertralina 50-200 mg/dzień, N=238	wenlafaksyna 37,5-375 mg/dzień, N=250

\* brak informacji o przypisaniu do grupy jednego pacjenta

Tab. 118 przedstawia wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do poszczególnych badań. Badania REVIVE i Kasper są bardzo zbliżone pod względem średniego wieku pacjentów, struktury płci oraz wyjściowego stanu pacjentów z depresją. W badaniu STAR\*D populacja była nieco młodsza, z mniej ciężką depresją i większym udziałem mężczyzn. W każdym z badań zdecydowana większość pacjentów była wcześniej leczona lekiem z grupy SSRI. Średni czas leczenia w badaniach REVIVE i STAR\*D był zbliżony – 9-10 tygodni, w badaniu Kasper 2013 nie podano takiej informacji.

Tab. 118. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Cecha	REVIVE	Kasper 2013	STAR*D
Wiek: średnia $\pm$ SD (lata)	46 $\pm$ 12	44,1 $\pm$ 9,8	41,8 $\pm$ 12,8
Płeć: % kobiet	74,7%	73,4%	58,7%
Wcześniejsza terapia	SSRI: 75,9% pacjentów	SSRI: 66,7% pacjentów	citalopram (SSRI: 100% pacjentów)
Czas trwania leczenia: średnia $\pm$ SD (tygodnie)	wortiooksetyna: 10,4 $\pm$ 3,0 agomelatyna: 9,7 $\pm$ 3,9	Bd	sertralina: 9,1 $\pm$ 5,0 wenlafaksyna: 9,3 $\pm$ 5,1
Wyjściowa liczba punktów wg skali HAM-D	Bd	26,5 $\pm$ 3,0	18,9 $\pm$ 7,3
Wyjściowa liczba punktów wg skali MADRS	28,9 ( $\pm$ 4,2)	Bd	Bd

W Tab. 119 opisano punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach, z kolei w Tab. 120 punkty te przedstawiono w sposób ukazujący możliwość przeprowadzenia porównań między nimi.

Tab. 119. Punkty końcowe we włączonych badaniach (1).

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Pozostałe punkty końcowe
REVIVE	zmiana na skali MADRS po 8 tygodniach leczenia	zmiana na skali MADRS po 12 tygodniach; zmiana wyników HAMA, CGI-S, CGI-I, SDS, EQ-5D; zmiana wyników kwestionariusza WLQ i na skali DFFS; bezpieczeństwo
Kasper 2013	zmiana na skali HAMD-17 po 6 tygodniach leczenia	zmiana na skali CGI-I, zdarzenia niepożądane
STAR*D	zmiana na skali HAMD-17 po 12 tygodniach leczenia	zmiana na skali QIDS-SR-16, przerwanie badania, bezpieczeństwo, czas do wystąpienia remisji, czas do uzyskania odpowiedzi

Tab. 120. Punkty końcowe we włączonych badaniach (2).

Badanie	Odpowiedź na leczenie - HAMD	Remisja - HAMD	Nasilenie depresji wg HAMD	Odpowiedź na leczenie - MADRS	Remisja - MADRS	Nasilenie depresji wg MADRS	Odpowiedź na leczenie - CGI - I	Nasilenie depresji wg CGI - I	Odpowiedź na leczenie - CGI - S	Remisja - CGI - S	Nasilenie depresji wg CGI - S	Nasilenie depresji wg IDS	Odpowiedź na leczenie - QIDS SR-16	Remisja - QIDS SR-16	Nasilenie depresji wg QIDS SR-16	Czas do uzyskania odpowiedzi	Czas do osiągnięcia remisji	Przerwanie leczenia z powodu AE
Kasper 2013	✓	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓
REVIVE Study	-	-	-	✓	✓	✓ <sup>^</sup>	✓	✓	-	✓	✓ <sup>^</sup>	-	-	-	-	-	-	✓
STAR*D study	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓

<sup>^</sup>Podano zarówno wynik punktowy, jak i średnią zmianę wyniku w stosunku do wartości początkowej

Szczegóły dotyczące metodyki badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tab. 121. Opis metodyki badań zakwalifikowanych do analizy.

Badanie	Metoda badania	Metoda randomizacji	Stan zaślepienia	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Źródło finansowania
REVIVE	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	randomizacja komputerowa, wygenerowana przez Lundbeck A/S; szczegóły dotyczące serii randomizacji zawarto w zestawie uszczelnionych, nieprzezroczystych kopert; kolejno zakwalifikowanym pacjentom został przydzielony najniższy dostępny numer w blokach po 4, korzystając z interaktywnego systemu odpowiedzi	podwójne zaślepienie; tabletki o identycznym wyglądzie	23,10%	IIA	noninferiority	APTS* mITT - FAS**	badanie sponsorowane przez H. Lundbeck A/S
Kasper 2013	analiza post hoc wieloośrodkowego, międzynarodowego badania klinicznego z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	centralny sposób randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej (zarówno badacz, jak i pacjent byli zaślepieni)	podwójne zaślepienie; pacjenci stosowali doustnie 2 tabletki raz dziennie wieczorem (niezależnie od przypisanego leczenia i dawki); wygląd i smak obu leków był jednakowy przez cały okres badania; opakowanie i etykiety obu leków były jednakowe	16,29%	IIA	bd	AAS*** FAS****	badanie sponsorowane przez Servier (Courbevoie, France)
STAR*D	wieloośrodkowe, wielostopniowe, prospektywne badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone bez zaślepienia	przypisanie do grupy za pomocą blokowego systemu randomizacji, stratyfikowanego ośrodkiem badawczym i opcją terapeutyczną, które zostały zaakceptowane przez pacjenta na danym etapie badania	brak zaślepienia	20,87% (w czasie terapii citalopramem) 22,37% (w czasie terapii lekowej drugiego wyboru)	IIB	bd	bd	badanie sponsorowane przez the National Institute of Mental Health (kontrakt N01MH90003, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas)
<p>* analiza bezpieczeństwa - APTS - populacja obejmująca wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku</p> <p>** analiza skuteczności - FAS - wszyscy pacjenci z populacji APTS, którzy mieli co najmniej jedną ocenę MADRS przed i po rozpoczęciu badania</p> <p>*** analiza punktów końcowych związanych z zaburzeniami snu - AAS - populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, mieli 1 wiarygodny wynik na początku badania oraz co najmniej 1 wiarygodny wynik w trakcie trwania badania aktygrafii (w tej populacji badano punkty końcowe związane z zaburzeniami snu)</p> <p>**** pozostałe punkty końcowe - FAS - populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, i którzy mieli co najmniej 1 ocenę skuteczności (inną niż</p>								



aktygrafia) w ciągu 6 tyg. leczenia

Tab. 122. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Montgomery 2014 (REVIVE)	pierwszy lub kolejny duży epizod depresyjny wg kryteriów DSM-IV-TR trwający <12 miesięcy; wiek 18-75 lat; całkowity wynik na skali MADRS $\geq 22$ i ocena $\geq 3$ w pytaniu 1; objawy depresji pomimo monoterapii trwającej co najmniej 6 tygodni; chęć zmiany terapii ze względu na niesatysfakcjonującą odpowiedź na leczenie	brak odpowiedzi na agomelatynę; wcześniejsze leczenie wortioksetyną; obecne zaburzenia kliniczne z osi I w klasyfikacji DSM-IV-TR inne niż fobie społeczne i zespół lęku uogólnionego; epizod manii lub hipomanii obecne lub w przeszłości; schizofrenia lub inne zaburzenie psychiatryczne, upośledzenie umysłowe; zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem i dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną; uzależnienie od substancji czynnej w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania; zaburzenia neurologiczne obecne lub w przeszłości; choroba neurodegeneracyjna lub jakiegokolwiek zaburzenia osobowości mogące wpływać na przebieg badania (oś II w klasyfikacji DSM-IV-TR); wysokie ryzyko samobójstwa; ocena $\geq 5$ pytania nr 10 na skali MADRS (myśli samobójcze); pacjenci będący w trakcie terapii behawioralnej, poznawczej lub systematycznej psychoterapii; ciąża lub karmienie piersią; przyjmowanie w ciągu 2 tygodni do rozpoczęcia badania lub w jego trakcie: odwracalnych lub nieodwracalnych inhibitorów MAO, SSRI (fluoksetyny w ciągu 5 tygodni); SNRI; trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych; psychoaktywnych środków ziołowych; leków stosowanych uzupełniająco w leczeniu depresji lub innych leków przeciwdepresyjnych, doustnych leków przeciwpsychotycznych, przeciwmaniakalnych, antagonistów dopaminy, anksjolitycznych (w tym benzodiazepin), przeciwdrgawkowych, agonistów serotoninergeicznych, narkotycznych leków przeciwbólowych, leków na kaszel, leków, doustnych antykoagulantów, sterydów, cisaprydu, antybiotyków makrolidowych, leków przeciwgrzybiczych, wszystkich leków przeciwzapalnych, przeciwko migrenie, pseudoefedryny, leków hipolipemizujących, insuliny (epizodyczne stosowanie); stosowanie ryfampicyny i ciprofloksyny; okazjonalne stosowanie zolpidemu, zopiklonu i zaleplonu na bezsenność było dopuszczalne (maksymalnie 2 dni w tygodniu i nie w noc poprzedzającą wizytę)
Kasper 2013	kobiety i mężczyźni w wieku od 18 do 60 lat; zdiagnozowane duże zaburzenia depresyjne (pojedyncze lub nawracające) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu zgodnie z kryteriami DSM-IV-TR, potwierdzone przez Mini-International Neuropsychiatric Interview, z wynikiem $\geq 22$ pkt na skali HDRS i oceną $\geq 3$ w pytaniu 5. i 6;  w przypadku analizowanej podgrupy pacjentów: stosowanie leków przeciwdepresyjnych przynajmniej raz w ciągu roku przed włączeniem do badania	sezonowość, funkcje psychiatryczne lub objawy katatoniczne, depresja poporodowa i bieżący epizod trwający mniej niż 4 tyg.; wysokie ryzyko samobójstwa lub przeżyta próba samobójcza w ciągu 6 mc-y (wynik $>2$ na skali HRDS dla pytania 3.); zaburzenia dwubiegunowe; objawy lękowe takie jak: lęk napadowy, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zespół stresu pourazowego, ostre zaburzenia stresowe; nadużywanie narkotyków lub uzależnienie w ciągu ostatnich 12 mc-y; depresja odporna na leki przeciwdepresyjne w wywiadzie; wcześniejsza terapia elektrowstrząsami lub formalna psychoterapia w ciągu 3 mc-y; terapia światłem rozpoczęta w ciągu 2 tyg.; pacjenci z pozytywnym wynikiem bezdechu sennego i zespołu niespokojnych nóg w trakcie badania przesiewowego; pacjenci z zaburzeniami neurologicznymi (demencja, drgawki, udar); otyłość z upośledzeniem czynności; poważna lub niestabilizowana choroba organiczna (nowotwór, choroby układu krążenia lub płuc, niekontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2)
STAR*D	wiek od 18 do 75 lat; pacjenci z niepsychotycznym dużym epizodem depresyjnym zgodnie z kryteriami DSM-IV (potwierdzone checkliście DSM-IV przez koordynatora badania); pacjenci leczeni citalopramem	ciąża; okres karmienia; zaburzenia dwubiegunowe; pacjenci z pierwotną diagnozą zaburzeń obsesyjno-konwulsyjnych lub z zaburzeniami odżywiania; substancji wymagających detoksykacji; pacjenci po próbie samobójczej wymagający natychmiastowej hospitalizacji

## 2 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, wartości średnich, odchylenia standardowego) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście.

Wyniki badań porównano ze sobą pośrednio za pomocą metody Buchera, w postaci miary bezwzględnej redukcji ryzyka. Pośrednią wielkość efektu wraz z jej wariancją wyznaczono w następujący sposób:

$$\hat{\theta}_{AC} = \hat{\theta}_{AB} - \hat{\theta}_{CB}$$

$$\text{var}(\hat{\theta}_{AC}) = \text{var}(\hat{\theta}_{AB}) + \text{var}(\hat{\theta}_{CB})$$

gdzie  $\hat{\theta}$  jest różnicą ryzyk między lekami.

Metoda Buchera może być stosowana nie tylko do miar bezwzględnych, ale także i względnych (np. ilorazu szans). W niniejszym oszacowaniu przyjęto jednak podejście oparte na miarach bezwzględnych, ponieważ wyniki uzyskane w oparciu o miary względne wypadały na niekorzyść komparatorów w odniesieniu do punktu końcowego związanego z bezpieczeństwem (wyniki dla remisji były porównywalne przy wykorzystaniu obu podejść). W aneksie (Aneks 11) zestawiono wyniki uzyskane z użyciem miar względnych i bezwzględnych.

### 3 Analiza wyników badań pierwotnych

#### 3.1 Skuteczność leków mierzona remisją

W przypadku badań REVIVE oraz STAR\*D odsetek pacjentów osiągających remisję podano w publikacji. Niestety, w badaniu Kasper 2013 nie zamieszczono informacji odnośnie do tego punktu końcowego. W celu wyznaczenia wartości tego punktu końcowego należało przyjąć pewne założenia, które opisano szczegółowo w aneksie (Aneks 11). Tab. 123 przedstawia odsetki pacjentów osiągających remisję.

Tab. 123. Odsetek pacjentów osiągających remisję.

Badanie	Punkt końcowy	wortioksetyna	agomelatyna	sertralina	wenlafaksyna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 3.2 Bezpieczeństwo leków mierzone przerwaniem leczenia z powodu AE

Tab. 124 przedstawia odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu doświadczenia zdarzeń niepożądanych. Wyniki zostały wyekstrahowane z badań. Szczególnie dużą różnicę odnotowano w przypadku badania STAR\*D, gdzie odsetki wydają się być znacznie wyższe niż w pozostałych badaniach.

Tab. 124. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu doświadczenia zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Punkt końcowy	wortioksetyna	agomelatyna	sertralina	wenlafaksyna
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych




[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 4.3 Omówienie wyników

W efekcie przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania dotyczące przedmiotowego produktu leczniczego i jego komparatorów w populacji zbliżonej do docelowej (czyli po niepowodzeniu wcześniejszej terapii). Umożliwiły one przeprowadzenie porównania pośredniego wortioksetyny z sertralina oraz wenlafaksyną (z agomelatyną dostępne są wyniki porównania bezpośredniego) pod kątem skuteczności (odsetek pacjentów uzyskujących remisję) oraz bezpieczeństwa (odsetek pacjentów przerywający leczenie z powodu AE). Tab. 127 przedstawia uzyskane wyniki porównania pośredniego oraz danych wejściowych (pochodzących bezpośrednio z badań) w odniesieniu do pierwszego wymienionego punktu końcowego. Analizując dane wejściowe można stwierdzić, że odsetki dla agomelatyny w badaniach REVIVE i Kasper 2013 były bardzo zbliżone, z kolei dla sertraliny odsetek z badania STAR\*D był niższy niż w badaniu Kasper 2013. Zestawiając dane wejściowe z wynikami z porównania pośredniego można zauważyć, że odsetki dla sertraliny i wenlafaksyny są wyższe w przypadku porównania pośredniego, niż te pochodzące bezpośrednio z badań (w szczególności dotyczy to wenlafaksyny, pomimo że horyzont badania STAR\*D był najdłuższy). Odsetki te osiągają poziom zbliżony do agomelatyny w badaniu REVIVE.

Tab. 127. Odsetki pacjentów z remisją: porównanie pośrednie vs dane wejściowe.

Lek	Porównanie pośrednie	Dane wejściowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 128 przedstawia uzyskane wyniki porównania pośredniego oraz danych wejściowych (pochodzących bezpośrednio z badań) w odniesieniu do odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu AE. Analizując dane wejściowe można stwierdzić, że odsetki dla agomelatyny w badaniach REVIVE i Kasper 2013 oraz dla sertraliny w badaniach STAR\*D i Kasper 2013 różniły się dość znacznie. Zestawiając dane wejściowe z wynikami z porównania pośredniego można zauważyć, że wynik dla wenlafaksyny jest nieco niższy w przypadku porównania pośredniego, niż ten pochodzący bezpośrednio z

badania. W przypadku sertraliny wyjściowy wynik jest niższy niż w badaniu STAR\*D i wyższy niż w badaniu Kasper 2013. Odsetki te osiągają poziom zbliżony do agomelatyny w badaniu REVIVE.

Tab. 128. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu AE: porównanie pośrednie vs dane wejściowe.

Lek	Porównanie pośrednie	Dane wejściowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Podsumowanie części I i II

### 1 Dyskusja

#### 1.1 Dostępne dane

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 1.2 Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



[Redacted text block]

## 2 Ograniczenia

Niniejsza analiza została przeprowadzona w szerokim zakresie – uwzględniono w niej wszystkie dowody naukowe dotyczące wortioksetyny. Niemniej jednak, w trakcie wykonywania analizy zidentyfikowano kilka ograniczeń, przyczyniających się do zwiększenia niepewności związanej z oceną przedmiotowego produktu leczniczego.

Głównym ograniczeniem jest mała liczba badań przeprowadzonych w populacji pacjentów po nieskutecznej terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Dla przedmiotowego produktu leczniczego dostępne jest tylko jedno bezpośrednie porównanie z agomelatyną (która jest wprawdzie rekomendowana przez Radę Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT, ale nie jest obecnie refundowana w Polsce) w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (jednym lekiem, więc de facto jest to populacja zbliżona do docelowej, ale nie identyczna). Dodatkowo, porównanie bezpośrednio wortioksetyny z wenlafaksyną w populacji szerzej zdefiniowanej jest także możliwe tylko na podstawie jednego badania, przeprowadzonego wśród Azjatów.

W populacji ogólnej, tj. bez względu na stosowaną wcześniej terapię, problematyczna jest kwestia heterogeniczności badań włączonych do metaanaliz. Wyniki czterech badań: Alvarez 2012, Henigsberg 2012, FOCUS i Boulenger 2014 znacznie odbiegają od wyników pozostałych badań. Analiza charakterystyk wejściowych pacjentów i kryteriów włączenia/wykluczenia nie pozwoliła na zidentyfikowanie jednoznacznej przyczyny heterogeniczności uzyskanych wyników. Jednocześnie nie ma podstaw do wyłonienia subpopulacji złożonej z ww. badań.

W odniesieniu do przeprowadzonego porównania pośredniego jako ograniczenie należy potraktować fakt, że badanie Kasper 2013 jest analizą post-hoc randomizowanego badania klinicznego w subpopulacji pacjentów wcześniej leczonych. Wykorzystanie tego badania było jednak niezbędne w świetle braku innych dowodów naukowych. Dodatkowo badanie to dotyczy populacji zdefiniowanej jako pacjenci, którzy stosowali leki przeciwdepresyjne w roku poprzedzającym włączenie do badania – oznacza to, że jest to populacja nieco szerzej określona niż w przypadku dwóch pozostałych badań (REVIVE i STAR\*D). Ostatnim zidentyfikowanym ograniczeniem jest fakt, że badanie STAR\*D różni się pod kątem charakterystyki populacji wejściowej od badania REVIVE i Kasper 2013, niemniej jednak nie powinno mieć to dużego wpływu na wyniki porównania pośredniego.

### 3 Wnioski

[Redacted content]

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych (część I)

### Opracowania pierwotne i wtórne

Tab. 129. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Search vortioxetine	59
#2	Search "vortioxetine" [Supplementary Concept]	29
#3	Search Brintellix	59
#4	Search Lu AA21004	60
#5	Search LuAA21004	59
#6	Search Lu-AA21004	60
#7	Search 1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine	2
#8	Search vortioxetine hydrobromide	59
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	60

Tab. 130. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vortioxetine (Word variations have been searched)	21
#2	Brintellix (Word variations have been searched)	0
#3	Lu-AA21004 (Word variations have been searched)	41
#4	LuAA21004 (Word variations have been searched)	0
#5	Lu AA21004 (Word variations have been searched)	41
#6	vortioxetine hydrobromide (Word variations have been searched)	0
#7	1- (2- (2,4-dimethylphenylsulfanyl) phenyl) piperazine (Word variations have been searched)	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	47

Tab. 131. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vortioxetine'/syn OR vortioxetine	208
#2	'brintellix'/syn OR brintellix	208
#3	'lu aa21004'/syn OR 'lu aa21004'	208
#4	luaa21004'/syn OR 'luaa21004'	208
#5	'lu-aa21004'/syn OR 'lu-aa21004'	208
#6	'vortioxetine hydrobromide'/syn OR 'vortioxetine hydrobromide'	208
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	208

## Aneks 2. Prace włączone do opracowania (część I)

### Opracowania wtórne

Tab. 132. Opracowania wtórne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Fu 2014	Fu J, Chen Y. The efficacy and safety of 5 mg/d Vortioxetine compared to placebo for major depressive disorder: A meta-analysis. <i>Psychopharmacology</i> (2014) May 29. [Epub ahead of print]

### Badania pierwotne

Tab. 133. Badania pierwotne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Alvarez 2012	Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled, active reference study of vortioxetine (Lu AA21004) in patients with major depressive disorder. <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2012;15(5):589-600.  Artigas F, Dragheim M, Loft H, Perez V, Alvarez E. A randomised, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of Lu AA21004 in patients with major depression. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2009) 19 SUPPL. 3 (S426-S427).
2	Baldwin 2012	Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of vortioxetine (Lu AA21004) in acute treatment of major depressive disorder. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2012;22:482-491.  Baldwin D, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in MDD treatment. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2011) 21 SUPPL. 3 (S390).
3	Boulenger 2014	Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2014 May;29(3):138-49.
4	Boulenger 2012	Boulenger JP, Lot H, Forea I. A randomised clinical study of vortioxetine in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. <i>J Psychopharmacol</i> 2012;26(11):1406-1416.  Dragheim M, Loft H, Florea I, Boulenger J.P. A double-blind, randomised, placebo-controlled, relapse-prevention study with Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2011) 21 SUPPL. 3 (S396-S397).
5	Henigsberg 2012	Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomised, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of vortioxetine (Lu AA21004) in adults with major depressive disorder. <i>J Clin Psychiatry</i> 2012;73(7):953-959.  Henigsberg N, Mahableshwarkar A, Jacobsen P, Chen Y, Thase M.E. Efficacy and tolerability of multiple doses of LU AA21004 in an 8-week trial of adults with major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2011) 21 SUPPL. 3 (S393).
6	Jain 2013	Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomised, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and safety of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. <i>Int J Neuropsychopharmacology</i> 2013;16:313-321.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
7	Katona 2012	Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 2012;27:215-223  Katona C. Hansen T. Olsen C.K. A randomised, double-blind, placebocontrolled, active-referenced study of the multimodal antidepressant Lu AA21004 in the treatment of elderly depressed patients. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2012) 22 SUPPL. 2 (S258-S259).
8	Mahableshwarkar 2013	Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomised, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin</i> 2013;29(3):217-226.
9	FOCUS	McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. <i>Int J Neuropsychopharmacol.</i> 2014  McIntyre R.S. Lophaven S. Olsen C.K. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD). <i>Neuropsychopharmacology</i> (2013) 38 SUPPL. 2 (S380-S381).
10	Montgomery 2014 (REVIVE)	Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. <i>Hum Psychopharmacol.</i> 2014  Haggstrom L. Nielsen R.Z. Danchenko N. Poulsen L. A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2013) 23 SUPPL. 2 (S412).  Haggstrom L. Nielsen R.Z. Dragheim M. Randomized, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with MDD after inadequate response to SSRI or SNRI treatment. <i>European Psychiatry</i> (2013) 28 SUPPL. 1.
11	NCT01163266	Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder
12	NCT01179516	Safety and Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder
13	NCT01255787	Efficacy and Safety Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder
14	NCT01153009	Safety and Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in Adults With Major Depressive Disorder
15	Badanie 318	Effect of Lu AA21004 Versus Escitalopram on Sexual Functioning in Adults With Well-Treated Major Depressive Disorder (badanie NCT01364649)  P. L. Jacobsen, A. R. Mahableshwarkar, Y. Chen, L. Chrones, A. H. Clayton. Randomized, double-blind, head-to-head, flexible-dose study of vortioxetine vs escitalopram in sexual functioning in adults with well controlled major depressive disorder experiencing treatment-emergent sexual dysfunction. 29 <sup>th</sup> CINP World Congress of Neuropsychopharmacology 22-26 June 2014, Vancouver, Canada
16	SOLUTION	Study of Vortioxetine (Lu AA21004) in Major Depressive Disorder in Asian Countries (badanie NCT01571453)  G. Wang, M. Gislum, G. Filippov. Randomised, double-blind study of vortioxetine versus venlafaxine in adults with major depressive disorder (MDD). 29 <sup>th</sup> CINP World Congress of Neuropsychopharmacology 22-26 June 2014, Vancouver, Canada
17	NCT01355081	Efficacy Study of Vortioxetine (Lu AA21004) for Treatment of Major Depressive Disorder
<b>Przedłużone fazy otwarte badań klinicznych</b>		
18	Alam 2014	Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 2014 Jan;29(1):36-44.  Alam M. Jacobsen P.L. Chen Y. Serenko M. Mahableshwarkar A.R. Long-term safety and tolerability of the multimodal antidepressant Lu AA21004 in subjects with major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2012) 22 SUPPL. 2 (S263-S264).

*Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych*

Nr	Oznaczenie	Publikacja
19	Baldwin 2012a	Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2012;28(10):1717-1724 Baldwin D.S. Hansen T. Florea I. Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the open-label, long-term treatment of major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2012) 22 SUPPL. 2 (S227-S228).
20	NCT01323 478	Open-label Safety Extension Study of 15 and 20 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults Filippov G. Christens P.F. Vortioxetine (Lu AA21004) 15 and 20 mg/day: Open-label long-term safety and tolerability in major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2013) 23 SUPPL. 2 (S325).
21	NCT00761 306	Open-label Safety Extension Study of 5 and 10 mg of Vortioxetine (Lu AA21004) in Long-term Treatment of Major Depressive Disorder in Adults Florea I. Dragheim M. Loft H. The multimodal antidepressant Lu AA21004: Open-label long-term safety and tolerability study in major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i> (2012) 22 SUPPL. 2 (S255-S256).
22	NCT01152 996	Safety and Tolerability of Vortioxetine (LuAA21004) – Open Label Extension Study

## Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania (część I)

### Opracowania wtórne

Tab. 134. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Sanchez C. Asin K.E. Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multi-modal activity: Review of preclinical and clinical data. <i>Pharmacology and Therapeutics</i> (2014)	Nie jest to przegląd systematyczny
2	Alvarez E. Perez V. Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> (2014) 10 (1297-1307)	Nie jest to przegląd systematyczny
3	Sandner F. Vortioxetine – A new approach in the treatment of major depression in adults. <i>Journal fur Pharmakologie und Therapie</i> (2014) 23:1 (23).	Nie jest to przegląd systematyczny (jeden autor)
4	Baune B.T. Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – A systematic review. <i>Psychiatry Research</i> (2014) 219:1 (25-50).	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa – brak informacji nt dwóch autorów przeszukujących bazy danych
5	Pizarro M. Fontenelle L.F. Paravidino D.C. Yucel M. Miguel E.C. De Menezes. An updated review of antidepressants with marked serotonergic effects in obsessive-compulsive disorder. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> (2014) 15:10 (1391-1401).	Populacja przeglądu niezgodna z PICO – pacjenci z zaburzeniami kompulsywno-obsesyjnymi
6	Pearce E.F. Murphy J.A. Vortioxetine for the Treatment of Depression. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> (2014) 48:6 (758-765).	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa – przeszukiwana tylko jedna baza danych
7	Mago R. Tripathi N. Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> (2014) 14:5 (539-551).	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa – przeszukiwana tylko jedna baza danych
8	Lincoln J. Wehler C. Vortioxetine for major depressive disorder. <i>Current Psychiatry</i> (2014) 13:2 (67-70).	Nie jest to przegląd systematyczny
9	Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – What is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed?. <i>International Journal of Clinical Practice</i> (2014) 68:1 (60-82).	Opracowanie wtórne nie spełniające kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa – przeszukiwana tylko jedna baza danych i jeden autor
10	Gordon Andrea. Antidepressants for depression during pregnancy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2013	brak badań dotyczących wortiooksetyny
11	Everitt Hazel. Antidepressants for insomnia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2013	brak badań dotyczących wortiooksetyny
12	Eshun-Wilson Ingrid. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2014	brak wortiooksetyny w strategii wyszukiwania
13	Katona C.L. Katona C.P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. <i>Neuropsychiatr Dis Treat.</i> 2014 Feb 19;10:349-54.	Nie jest to przegląd systematyczny



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
14	Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD003382. DOI:10.1002/14651858.CD003382.pub3.	brak badań dotyczących wortioksetyny (jedno odnalezione badanie nie zostało włączone, ponieważ nie było ukończone w momencie wykonywania przeglądu)

## Badania pierwotne

Nie było badań wykluczonych

## **Aneks 4. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych**

Poszukiwano informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (ang. *Food and Drug Administration*, FDA). Przeszukano również stronę internetową DrugLib.com.

Poszukiwano informacji dla substancji czynnej (wortioksetyna) bez względu na formę podania. Wyniki przeszukania przedstawiono poniżej.

### **URPL**

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania wortioksetyny, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne [50].

### **EMA/ EudraVigilance**

Informacje na temat bezpieczeństwa wortioksetyny odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [17]. Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do 22 sierpnia lipca 2014 roku odnotowano ogółem 58 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Brintellix®.

Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń psychicznych (30 zdarzeń) i związanych z układem nerwowym (16 zdarzeń). Pozostałe zdarzenia związane były m.in. z układem żołądkowo – jelitowym, metabolizmem i odżywianiem, zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania.

### **FDA/MedWatch**

Na stronie FDA zidentyfikowano jedno ostrzeżenie. Podczas leczenia ciężkich epizodów depresji lekami przeciwdepresyjnymi m.in. wortioksetyną istnieje ryzyko wystąpienia jaskry z zamkniętym kątem przesączania [18].

### **DrugLib**

Na stronie DrugLib nie odnaleziono informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Brintellix [15].

## Aneks 5. Skala Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

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

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

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

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

Odjąć 1 punkt, jeśli:

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

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

## Aneks 6. Skale i kwestionariusze uwzględnione w raporcie

### Skala DFFS

Skalę DFFS (ang. Depression and Family Functioning Scale) opisano szczegółowo w niżej wymienionych publikacjach: [39] i [13].

### Kwestionariusz WLQ

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

### SF-36

Formularz SF-36 (The Medical Outcome Study Short Form 36) jest generycznym kwestionariuszem oceny jakości życia. Pytania zawarte w formularzu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia:

- funkcjonowanie fizyczne,
- ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego,
- dolegliwości bólowe,
- ogólne poczucie zdrowia,
- witalność,
- funkcjonowanie społeczne,
- ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych,
- poczucie zdrowia psychicznego.

Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najwyższy stopień w ocenie jakości życia.

### EuroQol -5D

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

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

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

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

## Testy stosowane w ocenie funkcji poznawczych

### Test Stroopa [33]

Test Stroopa (ang. *Color-Word Interference Test*) w oryginalnej wersji składa się z dwóch części: czytania nazw kolorów napisanych czarnym drukiem (RCNb, ang. *reading color names in black*) i nazywania koloru druku słów (NCWd, ang. *naming color of word — different*). W fazie RCNb zadaniem badanej osoby jest jak najszybsze przeczytanie 10 rzędów po 5 słów oznaczających nazwy kolorów napisanych czarnym drukiem na białej kartce. W części NCWd badana osoba musi, najszybciej jak potrafi, nazwać kolory druku poszczególnych słów, przy czym kolor druku słowa nie pokrywa się z kolorem, którego jest desygnatem. W ocenie wyników testu uwzględnia się liczbę popełnionych błędów (perseweracji) i czas w sekundach, w jakim zostało wykonane zadanie. W teście tym wytwarza się specyficzną sytuację prowokacji perseweracji, w której kryterium wyuczone w części pierwszej jest nadal przypominane, choć już nieaktualne. Obecnie istnieje bardzo wiele wersji testu opartego na efekcie Stroopa, w tym liczne wersje komputerowe.

### Test RAVLT [7]

Test uczenia się 15 słów Reya (ang. *Rey Auditory Verbal Learning Test*) – bada procesy odtwarzania bezpośredniego i odroczonego. Badanej osobie prezentuje się listę 15 słów (lista A), których uczy się ona w czasie 5 oddzielnych prób. Badający czyta słowa z listy, po czym badana osoba musi powtórzyć wszystkie słowa, które zapamiętała w każdej próbie uczenia (odtworzenie bezpośrednie). Po zakończeniu 5 prób uczenia słów następuje prezentacja nowej listy 15 słów (lista B). Badaną osobę prosi się następnie o odtworzenie zapamiętanych słów z wcześniej prezentowanej listy A (odtworzenie bezpośrednie po dystrakcji). Po 20 minutach następuje ponowne odtwarzanie słów z listy A (odtworzenie odroczone). Dodatkową próbą jest rozpoznawanie wcześniej przyswojonych słów wśród 40 różnych słów.

### Test TMT

Test łączenia punktów (ang. *TMT A and B, Trail Making Test*) służy do oceny szybkości psychomotorycznej (część A) oraz wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i zdolności przełączania uwagi (część B). W fazie A zadaniem badanej osoby jest jak najszyb-

sze połączenie linią ciągłą punktów oznaczonych cyframi 1–25, w kolejności numerycznej. W fazie B badana osoba musi jak najszybciej połączyć linią ciągłą naprzemiennie cyfry z kolejnymi literami alfabetu, w porządku 1-A-2-B-3-C-4-D itd. W ocenie wyników testu uwzględnia się czas określony w sekundach oraz liczbę popełnionych błędów

### **PDQ [52]**

Kwestionariusz PDQ (ang. *Perceived Deficits Questionnaire*) opracowany w roku 1980 kwestionariusz na potrzeby oceny funkcji poznawczych w przebiegu stwardnienia rozsianego. Pełna wersja kwestionariusza składa się z 20 punktów, wersja skrócona z 5.

Wersja 20 punktowa składa się z następujących podskal:

- Uwaga/koncentracja
- Pamięć retrospektywna
- Pamięć prospektywna
- Planowanie/organizacja

Każdy z elementów punktowany jest od 0 (nigdy) do 4 (prawie zawsze) punktów. W przypadku maksymalnego wyniku w przypadku wersji pełnej kwestionariusza wynosi 80 punktów. Im wyższy wynik tym większe zaburzenia funkcji poznawczych.

### **DSST**

Test dopasowania symboli do cyfr (ang. digit symbol substitution test) ocenia funkcje poznawcze i motoryczne pacjentów. Niższy wynik testu oznacza większe ryzyko wystąpienia problemów poznawczych.

### **Testy oceniające funkcje uwagi: SRT i CRT**

Simple reaction time task (SRT: speed of processing),

Choice reaction time task (CRT: attention)

### **Kwestionariusz Jakości Życia Dotyczący Radości i Zadowolenia (Q-LES-Q)**

Kwestionariusz Q-LES-Q (ang. *The Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*) ocenia zadowolenie i satysfakcję z życia pacjentów [40]. Składa się z 93 pytań i jest wypełniany samodzielnie przez pacjenta, który zaznacza odpowiedzi na 5-punktowej skali. Kwestionariusz składa się z 8 skal, z których pięć można stosować w odniesieniu do wszystkich osób, dotyczą one następujących wymiarów: zdrowie fizyczne, subiektywne odczucia, czas wolny, społeczne związki i aktywności ogólne. Trzy pozostałe skale przeznaczone są dla poszczególnych podgrup, zawierają bowiem pytania dotyczące pracy, domowych obowiązków i szkoły. Wersja skrócona kwestionariusza składa się z 16 pytań, punktowanych od 1 do 5 punktów. Wyższy wynik oznacza wyższą jakość życia [31].

## Skala oceny depresji Hamiltona (HAMD)

Skala oceny depresji Hamiltona (ang. *The Hamilton Rating Scale for Depression*) służy do oceny zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej [22]. Pierwotna wersja skali składa się z 17 punktów, jednak często stosowane są wersje 21- i 24-punktowe. W przypadku skali 17-punktowej: wynik 0-7 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wynik 8-12 o łagodnej depresji, wynik 13-17 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 18-29 ciężką depresję, 30-52 bardzo ciężką depresję. Wyższy wynik w skali HAM-D oznacza większe nasilenie objawów depresji.

### Kwestionariusz oceny nasilenia depresji Hamiltona (skala HAMD<sub>17</sub>)

#### 1. Nastroj depresyjny

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

#### 2. Poczucie winy

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

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

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Poczucie, że nie warto żyć
- 2 = Pragnienie (życzenie) śmierci, np. drogą naturalną
- 3 = Myśli o samobójstwie, zamiary
- 4 = Próby samobójcze (brać pod uwagę jedynie poważne)

#### 4. Zaburzenia zasypiania

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

#### 5. Sen płytki, przerywany

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

#### 6. Wczesne budzenie się

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

**7. Aktywność złożona, praca**

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

**8. Spowolnienie, zahamowanie (myślenia, mowy, upośledzenie koncentracji uwagi, obniżenie aktywności ruchowej w czasie badania)**

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

**9. Niepokój, podniecenie ruchowe**

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Zaznaczony niepokój manipulacyjny
- 2 = Wyraźny niepokój manipulacyjny; przebieranie palcami, bawienie się włosami
- 3 = Niepokój ruchowy; niemożność przebywania w jednym miejscu
- 4 = Podniecenie ruchowe, wykręcanie rąk, obgryzanie paznokci, wrywanie włosów, przygryzanie warg

**10. Lęk – objawy depresyjne**

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Subiektywne: napięcie, rozdrażnienie
- 2 = Martwienie się drobiazgami
- 3 = Cechy lęku w wyrazie twarzy i w wypowiedziach
- 4 = Lęk i obawy ujawniane spontanicznie przez pacjenta

**11. Lęk – objawy somatyczne (oceniać: suchość w jamie ustnej, biegunki, wzdęcia, palpacje, objawy hiperwentylacji, pocenie się, częste oddawanie moczu, zawroty głowy, nieostre widzenie)**

- 0 = Nie stwierdza się
- 1 = Łagodnie (nieznacznie) nasilone
- 2 = Umiarkowanie nasilone



- 3 = *Znaczne (ciężkie) nasilenie*
- 4 = *Nasilenie bardzo duże, dominuje*

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

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Brak apetytu, ale pokarmy spożywa bez pomocy personelu*
- 2 = *Jada mało, pod namową lub przy pomocy personelu, stałe zaparcia (potrzeba stosowania laxantia)*

**13. Objawy somatyczne ogólne**

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Uczucie ciężaru w głowie, karku, barkach, wzmożona męczliwość, utrata energii*
- 2 = *Znaczne nasilenie dolegliwości wymienionych w punkcie 1*

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

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Nasilenie łagodne*
- 2 = *Nasilenie znaczne*
- x = *Nie dotyczy*

**15. Hipochondria**

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Zaabsorbowanie problemem własnego ciała*
- 2 = *Nadmierna dbałość o zdrowie, obawy przed chorobą*
- 3 = *Narzekanie i skargi na złe zdrowie, żądanie pomocy, leczenia*
- 4 = *Urojenia hipochondryczne*

**16. Ubytek masy ciała**

A = Ocena danych z wywiadu (przeszłość)

- 0 = *Nie stwierdza się*
- 1 = *Prawdopodobnie wystąpiła utrata masy w związku z obecną chorobą*
- 2 = *Potwierdzona utrata masy ciała*

B = Ocena stanu aktualnego (oceniać okres 1 tygodnia)

- 0 = *Poniżej 0,5 kg*
- 1 = *Od 0,5 do 1 kg (na tydzień)*
- 2 = *Powyżej 1 kg (na tydzień)*

**17. Krytycyzm (wgląd)**

- 0 = *Poczucie obecności depresji jako choroby (krytycyzm zachowany)*
- 1 = *Krytycyzm częściowo zachowany – poczucie obecności choroby; ale jest ona na-*

stępstwem np. wadliwej diety, infekcji, przemęczenia itp.

2 = Brak krytycyzmu.

## Skala GDS

Geriatryczna skala depresji (ang. The Geriatric Depression Scale) opracowana w 1983 roku jako narzędzie przesiewowe umożliwiające dokonywanie oceny natężenia symptomów depresji u osób w starszym wieku [31]. Podstawowa wersja GDS (długa, GDS-LF) składa się z 30 krótkich pytań z dwiema możliwościami odpowiedzi do wyboru (tak/nie). Istnieje także skrócona wersja skali GDS, składająca się z 15 pytań (GDS-SF, GDS-15). Standardowo w GDS-LF (long form) stosuje się punktację, zgodnie z którą wynik od 0 do 10 punktów oznacza brak depresji, od 11 do 20 punktów wskazuje na lekką depresję, wynik zaś od 21 do 30 punktów sugeruje obecność głębokiej depresji. Punktacja dla GDS-SF przedstawia się następująco: 0–5 punktów – brak depresji; 6–15punktów – depresja.

### Wersja pełna skali GDS [25]

Proszę ocenić swoje samopoczucie w ciągu ostatnich 2 tygodni zakreślając właściwą odpowiedź

Pytanie	TAK	NIE
1. Myśląc o całym swoim życiu, czy jest Pan(i) z niego zadowolony(a)?		
2. Czy zmniejszyła się liczba Pana(i) aktywności i zainteresowań?		
3. Czy ma Pan(i) uczucie, że życie jest puste?		
4. Czy często czuje się Pan(i) znudzony(a)?		
5. Czy myśli Pan(i) z nadzieją o przyszłości?		
6. Czy miewa Pan(i) natrętne myśli, których nie może się Pan(i) pozbyć?		
7. Czy jest Pan(i) w dobrym nastroju przez większość czasu?		
8. Czy obawia się Pan(i), że może się zdarzyć Panu(i) coś złego?		
9. Czy przez większość czasu czuje się Pan(i) szczęśliwy(a)?		
10. Czy często czuje się Pan(i) bezradny(a)?		
11. Czy często jest Pan(i) niespokojny(a)?		
12. Czy zamiast wyjść wieczorem z domu, woli Pan(i) w nim pozostać?		
13. Czy często martwi się Pan(i) o przyszłość?		
14. Czy czuje Pan(i), że ma więcej kłopotów z pamięcią niż inni ludzie?		
15. Czy myśli Pan(i), że wspaniale jest żyć?		
16. Czy często czuje się Pan(i) przygnębiony(a) i smutny(a)?		
17. Czy obecnie czuje się Pan(i) gorszy(a) od innych ludzi?		
18. Czy martwi się Pan(i) tym, co zdarzyło się w przeszłości?		
19. Czy uważa Pan(i), że życie jest ciekawe?		
20. Czy trudno jest Panu(i) realizować nowe pomysły?		
21. Czy czuje się Pan(i) pełny(a) energii?		
22. Czy uważa Pan(i), że sytuacja jest beznadziejna?		
23. Czy myśli Pan(i), że ludzie są lepsi niż Pan(i)?		
24. Czy drobne rzeczy często wyprowadzają Pana(ia) z równowagi?		
25. Czy często chce się Panu(i) płakać?		
26. Czy ma Pan(i) kłopoty z koncentracją uwagi?		
27. Czy rano budzi się Pan(i) w dobrym nastroju?		
28. Czy ostatnio unika Pan(i) spotkań towarzyskich?		
29. Czy łatwo podejmuje Pan(i) decyzje?		
30. Czy zdolność Pana(i) myślenia jest taka sama jak dawniej?		

### Wersja skrócona – GDS-15 [25]

Proszę ocenić swoje samopoczucie w ciągu ostatnich 2 tygodni zakreślając właściwą odpowiedź

Pytanie	TAK	NIE
1. Myśląc o całym swoim życiu, czy jest Pan(i) z niego zadowolony(a)?		
2. Czy zmniejszyła się liczba Pana(i) aktywności i zainteresowań?		
3. Czy ma Pan(i) uczucie, że życie jest puste?		
4. Czy często czuje się Pan(i) znudzony(a)?		
5. Czy jest Pan(i) w dobrym nastroju przez większość czasu?		
6. Czy obawia się Pan(i), że może się zdarzyć Panu(i) coś złego?		
7. Czy przez większość czasu czuje się Pan(i) szczęśliwy(a)?		
8. Czy często czuje się Pan(i) bezradny(a)?		
9. Czy zamiast wyjść wieczorem z domu, woli Pan(i) w nim pozostać?		
10. Czy czuje Pan(i), że ma więcej kłopotów z pamięcią niż inni ludzie?		
11. Czy myśli Pan(i), że wspaniale jest żyć?		
12. Czy obecnie czuje się Pan(i) gorszy(a) od innych ludzi?		
13. Czy czuje się Pan(i) pełny(a) energii?		
14. Czy uważa Pan(i), że sytuacja jest beznadziejna?		
15. Czy myśli Pan(i), że ludzie są lepsi niż Pan(i)?		

## Skala SDS

Skala ogólnej sprawności życiowej (ang. The Sheehan Disability Scale) 3-punktowa skala samooceny określająca stopień sprawności w pełnieniu ról w rodzinie, pracy oraz relacjach społecznych [29]. Pacjenci oceniają wpływ choroby na trzy dziedziny życia na 10 – stopniowej skali, w której 0 oznacza brak wpływu na daną aktywność, natomiast 10 – objawy w ogromnym stopniu zaburzają funkcjonowanie w danej dziedzinie życia.

Pacjent ocenia wpływ choroby na 3 aspekty życia [30]:

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

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

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

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

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

• Wcale	0 pkt		
• Umiarkowanie	1 pkt	2 pkt	3 pkt
• Średnio	4 pkt	5 pkt	6 pkt
• Znacznie	7 pkt	8 pkt	9 pkt

- W ogromnym stopniu 10 pkt

## Skala objawów odstawienia DESS

Skala oceny objawów odstawiennych (ang. The Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms Scale) jest 43-punktową skalą, w której wymienione są oznaki i objawy odnotowane w literaturze o reakcjach odstawiennych po lekach antydepresyjnych [24]. Skala może być stosowana jako narzędzie samooceny badanego lub w formie wywiadu strukturyzowanego, w którym ocenę prowadzi badacz. Występują również wersje do samooceny oparte na rozwiązaniach informatycznych z zastosowaniem komputera lub telefonu. Możliwe jest także stosowanie modyfikacji inwentarza DESS. Nie jest to jednak zalecane, gdyż różnorodność ocenianych objawów może powodować ich niedoszacowanie lub nadmierną reprezentację względną, prowadząc do uzyskania fałszywego obrazu zjawiska [12].

Instrukcja dla pacjenta obejmuje pytanie: „Czy w okresie ostatnich 7 dni doznała Pani/Pan zmian w zakresie któregośkolwiek z następujących objawów?” [28]

Pacjent wybiera z pięciu możliwych odpowiedzi. Objawy klasyfikowane są jako:

1. nowy objaw;
2. pogorszenie istniejącego objawu;
3. poprawa istniejącego objawu;
4. istniejący objaw, bez zmian;
5. brak objawu.

Ocenie podlegają jedynie objawy pojawiające się po zaprzestaniu lub redukcji dawki leku lub już obecne objawy, których nasilenie wzrosło. W przypadku ich wystąpienia należy zliczyć dany item jako jeden punkt. Maksymalny wynik inwentarza wynosi 43 punkty. Dodatkowo istotne jest stwierdzenie wystąpienia co najmniej 4 nowych objawów, konieczne do spełnienia kryterium wystąpienia zespołu odstawienia leków SSRI [27].

Objaw	(1) Nowy objaw	(2) Pogorszenie istniejącego objawu	(3) Poprawa istniejącego objawu	(4) Istniejący objaw bez zmian	(5) Brak objawu
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					

15	Nadmierna potliwość				
16	Drżenie				
17	Napięcie lub sztywność mięśni				
18	Bóle mięśni				
19	Uczucie niepokoju w nogach				
20	Skurcze lub drgania mięśni				
21	Zmęczenie lub nadmierna męczliwość				
22	Chwiejny krok lub brak koordynacji				
23	Zamazane/nieostre widzenie				
24	Uczucie zmęczenia oczu				
25	Niekontrolowane ruchy ust lub języka				
26	Kłopoty z wystawianiem lub wyraźną mową				
27	Ból głowy				
28	Nadmiar śliny w ustach				
29	Uczucie oszołomienia, zawroty głowy				
30	Katar				
31	Duszność, brak powietrza				
32	Dreszcze				
33	Gorączka				
34	Wymioty				
35	Mdłości/nudności				
36	Biegunka				
37	Skurcze żołądka				
38	Wzdęcia żołądka				
39	Nietypowe doznania wzrokowe (błyski, barwy, figury geometryczne)				
40	Uczucie odrętwienia, mrowienia, pieczenia				
41	Nietypowa wrażliwość na dźwięk				
42	Dzwonienie lub hałas w uszach				
43	Nietypowe doznania smakowe lub zapachowe				

Od czasu ostatniej wizyty, czy odczułeś/aś jakiegokolwiek zmiany w zakresie poniższych objawów? (Dla każdego objawu proszę zaznaczyć tylko jedną odpowiedź)

## Skala HAMA

Skali Oceny Lęku Hamiltona (ang. *The Hamilton Anxiety Rating Scale*) została stworzona do oceny lęku jako objawu choroby, łącznie z aspektami fizjologicznymi, psychicznymi i behawioralnymi [23]. Została dostosowana do oceny lęku u osób dorosłych i dzieci. Wynik w skali HAM-A opiera się na subiektywnej ocenie osoby przeprowadzającej wywiad.

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

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

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

Skala HAM-A została zwalidowana w populacji osób zaburzeniami depresyjnymi i zaburzeniami lękowymi i okazała się wystarczająco rzetelnym i trafnym instrumentem oceny lęku [51].

Kwestionariusz oceny lęku Hamiltona [27]

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

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

### **1. Stan zaniepokojenia**

Obawy, oczekiwanie i przewidywanie najgorszego, drażliwość.

### **2. Napięcie**

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

### **3. Lęk**

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

### **4. Bezsenna**

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

### **5. Intelktualne**

Trudności w koncentracji, słaba pamięć.

### **6. Nastrój depresyjny**

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

### **7. Somatyczne (mięśnie)**

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

### **8. Somatyczne (zmysły)**

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

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

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

### **10. Objawy układu oddechowego**

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

### **11. Objawy żołądkowo-jelitowe**

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

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

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

### **13. Objawy wegetatywne**

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

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

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

## **Skala MADRS**

Skala Montgomery-Asberg (ang. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) służy do oceny nasilenia depresji [43]. Kwestionariusz składa się z 10-ciu punktów ocenianych w skali od 0 do 6. Wynik skali MADRS w zakresie 0-11 świadczy o braku zaburzeń depresyjnych, wynik 12-19 o łagodnej depresji, wynik 20-28 oznacza depresję o nasileniu umiarkowanym, 29-43 – ciężką depresję, 44-60 – bardzo ciężką depresję. Wyższy wynik w skali MADRS oznacza większe nasilenie objawów depresji. Minimalna, klinicznie istotna różnica (MCID, ang. *minimal clinically important difference*) została oszacowana na 1,6 1,9 punktu w populacji pacjentów z depresją [16].

## **Skala ASEX**

Skala oceny funkcji seksualnych Arizona (ang. *The Arizona Sexual Experience Scale*) jest 5-punktową skalą umożliwiającą ilościową ocenę popędu płciowego, podniecenia, nawilżenia pochwy/erekcji, zdolności do osiągnięcia orgazmu i satysfakcji z orgazmu. Możliwy do uzyskania całkowity wynik zawiera się w zakresie od 5 do 30, przy czym wyższe wyniki wskazujące więcej zaburzeń seksualnych [24].

Arizona Sexual Experience Scale (tłumaczenie własne) [4]

1. Jak silny jest Twój popęd płciowy?

1. Niezwykle silny
2. Bardzo silny
3. Dość silny
4. Nieco słaby
5. Bardzo słaby
6. Brak

2. Jak łatwo ulegasz podnieceniu seksualnemu?

1. Niezwykle łatwo

2. Bardzo łatwo
3. Dość łatwo
4. Nieco trudno
5. Bardzo trudno
6. Wcale

3a. Jak łatwo uzyskujesz i utrzymujesz erekcję?

1. Niezwykle łatwo
2. Bardzo łatwo
3. Dość łatwo
4. Nieco trudno
5. Bardzo trudno
6. Nigdy

3b. Jak łatwo uzyskujesz nawilżenie pochwy?

1. Niezwykle łatwo
2. Bardzo łatwo
3. Dość łatwo
4. Nieco trudno
5. Bardzo trudno
6. Nigdy

4. Jak łatwo możesz uzyskać orgazm?

1. Niezwykle łatwo
2. Bardzo łatwo
3. Dość łatwo
4. Nieco trudno
5. Bardzo trudno
6. Wcale

6. Czy Twoje orgazmy przynoszą satysfakcję seksualną?

1. Niezwykle satysfakcjonujące
2. Bardzo satysfakcjonujące
3. Dość satysfakcjonujące
4. Nieco niesatysfakcjonujące
5. Bardzo niesatysfakcjonujące
6. Nigdy nie osiągam orgazmu.

## **Skala CGI**

Skala CGI jest narzędziem służącym wykorzystywanym w psychiatrii do oceny ciężkości choroby, poprawy i odpowiedzi na leczenie [26]. Oceny w skali CGI dokonuje lekarz. Skalę tą wykorzystuje się w populacji osób dorosłych. Skala składa się z 3 głównych komponentów:



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

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

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

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

0 = Nie oceniono

1 = Normalny, nie jest chory

2 = Granicznie chory psychicznie

3 = Łagodnie chory

4 = Umiarkowanie chory

5 = Wyraźnie chory

6 = Ciężko chory

7 = Należy do grupy najciężej chorych pacjentów

### **2. CGI-I (*Global Improvement*)**

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

0 = Nie oceniono

1 = Bardzo duża poprawa

2 = Duża poprawa

3 = Minimalna poprawa

4 = Bez zmian

5 = Minimalne pogorszenie

6 = Duże pogorszenie

7 = Bardzo duże pogorszenie

### **3. Odpowiedź na terapię (*Efficacy Index*)**

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

Tab. 135. Skala CGI – odpowiedź na terapię.

Efekt terapeutyczny		Działania niepożądane			
		Brak	Nie wpływają znacząco na funkcjonowanie pacjenta	Wpływają znacząco na funkcjonowanie pacjenta	Przeważają efekt terapeutyczny
Znaczący	Duża poprawa. Całkowita lub prawie całkowita remisja objawów	01	02	03	04
Umiarkowany	Zdecydowana poprawa. Częściowa remisja objawów	05	06	07	08
Minimalny	Niewielka poprawa, która nie zmienia statusu klinicznego pacjenta	09	10	11	12
Brak zmian lub pogorszenie		13	14	15	16

## Skala CSFQ-14

Skala Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form składa się z 14 pytań, w których ocenia się następujące elementy:

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

Maksymalny wynik wynosi 70 punktów. Wyższe wyniki oznaczają lepsze funkcjonowanie seksualne. Normą są wyniki >41 dla kobiet i >47 dla mężczyzn [36, 11].

1.	<p>Jak udane obecnie jest Twoje życie płciowe?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak przyjemności lub radości</li> <li>2. Niewielka przyjemność lub radość</li> <li>3. Umiarkowana (SOME) przyjemność lub radość</li> <li>4. Wiele przyjemności lub radości</li> <li>5. Ogromna przyjemność lub radość</li> </ol>
2.	<p>Jak często jesteś aktywny/a seksualnie (masturbacja, stosunek płciowy itd.)?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>
3.	<p>Jak często chciałbyś/chciałabyś być aktywny/a seksualnie?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> </ol>

	5. Codziennie	
4.	<p>Jak często masz fantazje seksualne?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>	
5.	<p>Czy lubisz/odczuwasz przyjemność z korzystania z książek, filmów, muzyki lub sztuki o zabarwieniu/treściach seksualnych/erotycznych?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>	
6.	<p>Jak dużo przyjemności lub radości czerpiesz z myślenia i fantazjowania na temat seksu?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak przyjemności lub radości</li> <li>2. Niewielka przyjemność lub radość</li> <li>3. Umiarkowana (SOME) przyjemność lub radość</li> <li>4. Wiele przyjemności lub radości</li> <li>5. Ogromna przyjemność lub radość</li> </ol>	
7.	<p>Jak często bywasz pobudzona seksualnie?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>	<p>jak często osiągasz erekcję związaną lub nie z aktywnością seksualną?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>
8.	<p>Czy łatwo osiągasz podniecenie?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)</li> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>	<p>Czy łatwo osiągasz erekcję?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)</li> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>
9.	<p>Czy osiągasz odpowiednie nawilżenie pochwy podczas seksualnej aktywności?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)</li> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>	<p>Czy jesteś w stanie utrzymać erekcję?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>
10.	<p>Jak często osiągasz podniecenie a następnie tracisz zainteresowanie?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przy-</li> </ol>	<p>Jak często osiągasz bolesną, przedłużającą się erekcję?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przy-</li> </ol>

	<p>padków)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>	<p>padków)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>
11.	<p>Jak często osiągasz orgazm?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)</li> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>	<p>Jak często masz ejakulację?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>
12.	<p>Czy jesteś w stanie osiągnąć orgazm kiedy chcesz?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)</li> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>	<p>Czy jesteś w stanie osiągnąć ejakulację kiedy chcesz?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (mniej niż w połowie przypadków)</li> <li>3. Czasami (w połowie przypadków)</li> <li>4. Często (więcej niż w połowie przypadków)</li> <li>5. Zawsze</li> </ol>
13.	<p>Jak dużo przyjemności lub radości czerpiesz z orgazmu?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak przyjemności lub radości</li> <li>2. Niewielka przyjemność lub radość</li> <li>3. Umiarkowana (SOME) przyjemność lub radość</li> <li>4. Wiele przyjemności lub radości</li> <li>5. Ogromna przyjemność lub radość</li> </ol>	
14.	<p>Jak często odczuwasz bolesny orgazm?</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nigdy</li> <li>2. Rzadko (raz w miesiącu lub mniej)</li> <li>3. Czasami (więcej niż raz miesiącu do dwóch razy w tygodniu)</li> <li>4. Często (więcej niż dwa razy w tygodniu)</li> <li>5. Codziennie</li> </ol>	

## **Aneks 7. Kryteria diagnostyczne DSM-IV**

Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) jest jednym z najbardziej znanych i rozpowszechnionych na świecie systemów diagnostyczno-klasyfikacyjnych. Podstawą klasyfikacji DSM-IV jest diagnostyka wieloosiowa. Osie diagnostyczne DSM-IV przedstawiają się następująco [12]:

- Zespoły kliniczne i inne stany mogące zainteresować klinicystę
- Zaburzenia osobowości i upośledzenia umysłowe
- Stany ogólnomedyczne
- Problemy psychospołeczne i środowiskowe
- Poziom funkcjonowania

## Aneks 8. Strategia przeszukiwania baz danych (część II)

Tab. 136. Strategia wyszukiwania w bazach Embase® i MEDLINE® (poprzez stronę Embase.com) z dnia 27.03.2014

Nr	Kwerenda	L. rekordów
1	'depression'/de OR 'agitated depression'/exp OR 'atypical depression'/exp OR 'dysthymia'/exp OR 'endogenous depression'/exp OR 'involuntional depression'/exp OR 'major depression'/exp OR 'masked depression'/exp OR 'melancholia'/exp OR 'mixed anxiety and depression'/exp OR 'mixed depression and dementia'/exp OR 'organic depression'/exp OR 'reactive depression'/exp OR 'recurrent brief depression'/exp	274,632
2	dysthm*:ab,ti	18
3	(subclinical NEAR/2 depressi*):ab,ti	290
4	(subsyndromal NEAR/2 depressi*):ab,ti	311
5	(subthreshold NEAR/2 depressi*):ab,ti	313
6	(subdiagnostic NEAR/2 depressi*):ab,ti	5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	274 739
8	'serotonin uptake inhibitor'/syn OR 'citalopram'/syn OR 'escitalopram'/syn OR 'fluoxetine'/syn OR 'fluvoxamine'/syn OR 'paroxetine'/syn OR 'sertraline'/syn	144 284
9	ssri*:ab,ti	10781
10	('selective serotonin reuptake' NEAR/1 inhibit*):ab,ti	10325
11	citalopram OR celexa OR cipramil OR dalsan OR recital OR emocal OR sepram OR seropram	17582
12	escitalopram OR 'es citalopram' OR lexapro OR cipralex OR esertia	6830
13	fluoxetine OR prozac OR fontex OR seromex OR seronil OR sarafem OR fluctin OR fluox OR lovan	37595
14	fluvoxamine OR luvox OR fevarin OR faverin OR dumyrox OR favoxil OR movox	12000
15	paroxetine OR paxil OR seroxat OR sereupin OR aropax OR deroxat OR rexetin OR xetanor OR paroxat	22921
16	sertraline OR zoloft OR lustral OR serlain	19645
17	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	145252
18	'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor'/syn OR 'serotonin noradrenalin reuptake inhibitor' OR 'desvenlafaxine'/syn OR 'desvenlafaxine' OR 'duloxetine'/syn OR 'duloxetine' OR 'venlafaxine'/syn OR 'venlafaxine' OR (('selective serotonin noradrenalin? reuptake' OR 'serotonin norepinephrin? uptake' OR 'serotonin noradrenalin? uptake') NEAR/1 inhibit*):ab,ti OR snri:ab,ti OR ssnri:ab,ti OR 'dvs 233'/exp OR 'dvs 233' OR 'dvs233'/exp OR dvs233 OR 'ellefore'/exp OR ellefore OR 'khedezla'/exp OR khedezla OR 'o desmethylvenlafaxine'/exp OR 'o desmethylvenlafaxine' OR 'o norvenlafaxine'/exp OR 'o norvenlafaxine' OR 'pristiq'/exp OR pristiq OR 'pristiqs'/exp OR pristiqs OR 'ariclam'/exp OR ariclam OR 'cymbalta'/exp OR cymbalta OR 'duzela'/exp OR duzela OR 'ly 248686'/exp OR 'ly 248686' OR 'ly248686'/exp OR ly248686 OR 'xeristar'/exp OR xeristar OR 'yentreve'/exp OR yentreve OR 'efectin'/exp OR efectin OR 'efexor'/exp OR efexor OR 'efexor-xr sr'/exp OR 'efexor-xr sr' OR 'efexor xr'/exp OR 'efexor xr' OR 'effexor'/exp OR effexor OR 'effexor xr'/exp OR 'effexor xr' OR 'elafax'/exp OR elafax OR 'elafax xr'/exp OR 'elafax xr' OR 'trevilor'/exp OR trevilor OR 'trewilor'/exp OR trewilor OR 'vaxor'/exp OR vaxor OR 'venix xr'/exp OR 'venix xr' OR 'venla'/exp OR venla OR 'venlalic' OR venlalic OR 'venlax'/exp OR venlax OR 'viepax'/exp OR viepax OR 'viepax xr'/exp OR 'viepax xr' OR 'wy 45030'/exp OR 'wy 45030' OR 'wy45030'/exp OR wy45030 OR dalcipran OR 'f 2207' OR 'f 2695' OR f2207 OR f2695 OR fetzima OR impulsor OR ixel OR levomilnacipran OR 'levomilnacipran hydrochloride' OR midalcipran OR 'milnacipran hydrochloride' OR savella OR 'tn 912' OR tn912 OR toledomin	69985
19	#17 OR #18	145489
20	'drug resistance'/de	55484
21	'treatment failure'/exp	81990
22	'retreatment'/de	5561
23	((difficult OR hard) NEAR/3 treat):ab,ti	10884
24	(non NEAR/1 respon*):ab,ti	23538
25	nonrespon*:ab,ti	17600
26	switch*:ab,ti	112783
27	((insufficient OR inadequate OR incomplete) NEAR/3 respon*):ab,ti	7667
28	(ssri? NEAR/3 (resist* OR fail* OR response OR refractory)):ab,ti	213
29	(partial NEAR/3 respon*):ab,ti	36674
30	((treat* OR therap* OR drug) NEAR/4 (resist* OR fail*)):ab,ti	222034
31	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	512047
32	#7 AND #31	11429
33	((('treatment resistant' OR 'treatment refractory') NEAR/3 (depress*)):ab,ti	2070
34	#32 OR #33	11881
35	#7 AND #19	42652

Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Nr	Kwerenda	L. rekordów
36	#34 OR #35	50281
37	'side effect'/exp	356897
38	harm*:ab,ti OR adverse:ab,ti OR (side NEAR/1 effect?):ab,ti	679315
39	#37 OR #38	919875
40	#7 AND #39	38109
41	'5 hydroxytryptophan'/syn	7995
42	'vitamin'/syn	543002
43	'omega 3 fatty acid'	19267
44	'acupuncture'	34911
45	'exercise'/syn	449391
46	'massage'/syn	16873
47	'relaxation training'/syn	9807
48	'phototherapy'/de	15829
49	'light therapy':ab,ti	1485
50	'hypericum perforatum'/syn	5197
51	methylfolate:ab,ti	139
52	'folic acid'/syn	208927
53	's adenosylmethionine'/syn	13221
54	'sam e':ab,ti	30
55	cbt:ab,ti OR (cognitive NEAR/1 ('behavior therapy' OR 'behaviour therapy')):ab,ti	8895
56	'cognitive therapy'/syn	36282
57	'inositol'	41801
58	'crocus sativus'/syn	720
59	'crocus'	874
60	'tryptophan'/syn	60402
61	'diet therapy'/exp	235119
62	#41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61	1494050
63	#7 AND #62	33531
64	#36 OR #40 OR #63	93028
65	#36 OR #40 OR #63 AND [(editorial]/lim OR [note]/lim)	4484
66	#64 NOT #65 AND [humans]/lim	80725
67	#64 NOT #65 AND [humans]/lim AND [review]/lim	22198
68	'meta analysis'/exp	77522
69	(meta NEAR/2 analy*):ab,ti	76799
70	(meta NEAR/1 anal*):ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR ((methodol* OR systematic* OR quantitative*) NEAR/3 (review* OR overview* OR survey*)):ti	106397
71	#68 OR #69 OR #70	135466
72	[(pool* OR combined OR combining) NEAR/1 (data OR trials OR studies OR results)):ab,ti	24013
73	medline:ab,ti OR embase:ab,ti OR cochrane:ab,ti	82692
74	[(methodol* OR systematic* OR quantitative*) NEAR/3 (review* OR overview* OR survey*)):ab	64555
75	#72 OR #73 OR #74 AND [review]/lim	64302
76	#71 OR #75	169656
77	#66 AND #76	4610
78	#67 NOT #77	19060
79	#66 NOT #78	61665
80	'monotherapy'/syn OR 'drug dose increase'/syn OR 'drug dose escalation'/syn OR (single NEAR/2 (agent OR therap* OR drug)):ab,ti OR (dos? NEAR/2 (increas* OR escalat*)):ab,ti OR 'dose response'/de OR monotherap*:ab,ti OR ((drug OR dos* OR therap* OR intervention*) NEAR/3 (increas* OR escalat* OR chang*)):ab,ti OR (duration NEAR/3 change):ab,ti OR switch*:ab,ti OR (single NEAR/3 (agent* OR drug* OR therap* OR intervention*)):ab,ti OR (withdraw* NEAR/2 (treatment* OR medication* OR therap* OR inter-vention* OR agent*)):ab,ti OR (dose NEAR/3 response):ab,ti	773344
81	#79 AND #80 AND [english]/lim	8575

Tab. 137. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane z dnia 27.03.2014

Nr	Kwerenda	L. rekordów
1	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	4922
2	"agitated depression" or "atypical depression" or "dysthymia" or "endogenous depression" or "involutional depression" or "major depression" or "masked depression" or melancholia or "mixed anxiety and depression" or "mixed depression and dementia" or "organic depression" or "reactive depression" or "recurrent brief depression"	4525
3	dysthm*:ti,ab	6
4	(subclinical near/2 depressi*):ti,ab	23
5	(subsyndromal near/2 depressi*):ti,ab	39
6	(subthreshold near/2 depressi*):ti,ab	41

Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Nr	Kwerenda	L. rekordów
7	(subdiagnostic near/2 depressi*):ti,ab	2
8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	9105
9	citalopram or celexa or cipramil or dalsan or recital or emocal or sepram or seropram	1457
10	escitalopram or "es citalopram" or cipralex or " escitalopram oxalate" or "lexapro" or "lu 26054 0" or "lu 260540" or lu260540 or "seroplex" or "sipralexa"	711
11	fluoxetine or prozac or fontex or seromex or seronil or sarafem or fluctin or fluox or lovan	2827
12	fluvoxamine or luvox or fevarin or faverin or dumyrox or favoxil or movox	899
13	paroxetine or paxil or seroxat or sereupin or aropax or deroxat or rexinet or xetanor or paroxat	2110
14	sertraline or zoloft or lustral or serlain	1655
15	("selective serotonin reuptake" near/1 inhibit*):ti,ab	1245
16	ssri*:ti,ab	1189
17	MeSH descriptor: [Serotonin Uptake Inhibitors] explode all trees	2313
18	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	8302
19	desvenlafaxine or "dvs 233" or dvs233 or ellefore or khedezla or "o desmethylvenlafaxine" or "o norvenlafaxine" or pristiq or pristiqs	118
20	duloxetine or ariclaim or cymbalta or "duloxetine boehringer ingelheim" or "duloxetine Eli Lilly" or "duloxetine hydrochloride" or xeristar or yentreve or duzela or "ly 248686" or ly248686	581
21	venlafaxine or efectin or efexor or "efexor-xr sr" or "efexor xr" or effexor or "effexor xr" or elafax or "elafax xr" or trevilor or trewilor or vaxor or "venix-xr" or venla or "venlafaxine hydrochloride" or venlax or "venlax retard" or viepax or "viepax xr" or "wy 45030" or wy45030 or venlalic or dalcipran OR "f 2207" OR "f 2695" OR f2207 OR f2695 OR fetzima OR impulsor OR ixel OR levomilnacipran OR "levomilnacipran hydrochloride" OR midalcipran OR "milnacipran hydrochloride" OR savella OR "tn 912" OR tn912 OR toledomin	1243
22	(Uptake or reuptake near/3 inhibit*):ti,ab or ((serotonin or norepinephrin? or monoamine or noradrenalin?) near/3 inhibit*):ti,ab or snri:ti,ab or ssri:ti,ab	8938
23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	10414
24	#23 OR #18	16097
25	MeSH descriptor: [Drug resistance] explode all trees	5926
26	MeSH descriptor: [treatment failure] explode all trees	2658
27	MeSH descriptor: [retreatment] explode all trees	517
28	((difficult OR hard) NEAR/3 treat):ti,ab	501
29	(non NEAR/1 respon*): ti,ab	2041
30	nonrespon*:ti,ab	2193
31	switch*:ti,ab	4691
32	((insufficient OR inadequate OR incomplete) NEAR/3 respon*):ti,ab	646
33	(ssri? NEAR/3 (resist* OR fail* OR response OR refractory)):ti,ab	42
34	(partial NEAR/3 respon*):ti,ab	2790
35	((treat* OR therapy OR drug) NEAR/4 (resist* OR fail*)):ti,ab	12978
36	((('treatment resistant' OR 'treatment refractory') NEAR/3 (depression OR depressive)):ti,ab	335
37	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	30571
38	#8 AND #37	615
39	#36 OR #38	838
40	#8 AND 24	1360
41	#39 OR #40	2076
42	MeSH descriptor: [5 hydroxytryptophan] explode all trees	96
43	MeSH descriptor: [phototherapy] explode all trees	2053
44	"light therapy",ti,ab,kw	0
45	MeSH descriptor: [exercise therapy] explode all trees	6161
46	MeSH descriptor: [acupuncture therapy] explode all trees	2833
47	MeSH descriptor: [massage] explode all trees	650
48	MeSH descriptor: [relaxation therapy] explode all trees	1343
49	MeSH descriptor: [vitamin] explode all trees	1582
50	MeSH descriptor: [Hypericum] explode all trees	164
51	MeSH descriptor: [folic acid] explode all trees	2202
52	MeSH descriptor: [S-Adenosylmethionine] explode all trees	111
53	MeSH descriptor: [omega 3 fatty acid] explode all trees	1877
54	MeSH descriptor: [Cognitive Therapy] explode all trees	4419
55	MeSH descriptor: [Crocus] explode all trees	18
56	MeSH descriptor: [Tryptophan] explode all trees	637
57	MeSH descriptor: [Inositol] explode all trees	264
58	(esbericum OR hyperforat OR jarsin OR "li 160" OR li 160 OR neuropas OR neuroplant OR psychotonin OR "john's wort" OR "johns wort" OR "ws 5572" OR ws5572 OR "ze 117" OR ze 117):ti,ab	14
59	("L-methylfolate" OR deplin):ti,ab	6
60	methylfolate:ti,ab	8
61	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60	23289



Nr	Kwerenda	L. rekordów
62	#61 AND #8	1283
63	harm*:ti,ab OR adverse:ti,ab OR (side NEAR/1 effect?):ti,ab	88164
64	MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees	2279
65	("adverse drug reaction" or adverse near/2 reaction or toxicity near/2 drug):ti,ab	6516
66	#63 OR #64 OR #65	89810
67	#66 AND #8	1508
68	#41 OR #62 OR #67	4032
69	(Monotherap* or ((Drug or dos* or therap* or intervention*) near/3 (increas* or escalat* or chang*)) or (Duration near/3 change) or Switch* or (Single near/3 (agent* or drug* or therap* or intervention*)) or (Withdraw* near/2 (treatment* or medication* or therap* or intervention* or agent*)) or (Dose near/3 response)):ti,ab,kw	67830
70	#69 AND #68, Publication Date from 1980 to 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials	595

Tab. 138. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – wyszukiwanie badań jeszcze nieopublikowanych (poprzez stronę PubMed) z dnia 27.03.2014

Nr	Kwerenda	L. rekordów
1	Search depression OR "agitated depression" OR "atypical depression" OR dysthymia OR "endogenous depression" OR "involuntal depression" OR "major depression" OR "masked depression" OR melancholia OR "mixed anxiety" and depression OR "mixed depression" and dementia OR "organic depression" OR "reactive depression" OR "recurrent brief depression"	11674
2	Search "depressive disorder" OR "major depressive disorder" or "dysthymic disorder"	79697
3	Search dysthm*[Title/Abstract]	17
4	Search "subclinical depression"[Title/Abstract]	111
5	Search "subsyndromal depression"[Title/Abstract]	159
6	Search "subthreshold depression"[Title/Abstract]	165
7	Search "subdiagnostic depression"[Title/Abstract]	0
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	87410
9	Search "serotonin uptake inhibitor" OR citalopram OR escitalopram OR fluoxetine OR fluvoxamine OR paroxetine OR sertraline	22405
10	Search ssri*[Title/Abstract]	6928
11	Search "selective serotonin reuptake inhibitor"[Title/Abstract]	2868
12	Search citalopram OR celexa OR cipramil OR dalsan OR recital OR emocal OR sepram OR seropram	5088
13	Search escitalopram OR "es citalopram" OR lexapro OR cipralex OR esertia	5371
14	Search fluoxetine OR prozac OR fontex OR seromex OR seronil OR sarafem OR fluctin OR fluox OR lovan	10919
15	Search fluvoxamine OR luvox OR fevarin OR faverin OR dumyrox OR favoxil OR movox	2551
16	Search paroxetine OR paxil OR seroxat OR sereupin OR aropax OR deroxat OR rexetin OR xetanor OR paroxat	5212
17	Search sertraline OR zoloft OR lustral OR serlain	3726
18	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	26313
19	Search "serotonin noradrenalin reuptake inhibitor" OR "serotonin noradrenalin uptake inhibitor" OR "serotonin norepinephrine reuptake inhibitor" OR "serotonin norepinephrine uptake inhibitor" OR desvenlafaxine OR desvenlafaxine OR duloxetine OR duloxetine OR venlafaxine OR venlafaxine OR snri[tiab] OR ssnri[tiab] OR "dvs 233" OR "dvs233" OR dvs233 OR ellefore OR khedezla OR "o desmethylvenlafaxine" OR "o norvenlafaxine" OR pristiq OR pristiqs OR ariclaim OR cymbalta OR duzela OR "ly 248686" OR ly248686 OR xeristar OR yentreve OR efectin OR efexor OR "efexor-xr sr" OR "efexor xr" OR effexor OR "effexor xr" OR elafax OR "elafax xr" OR trevilor OR trewilor OR vaxor OR "venix xr" OR venla OR venlax OR viepax OR "viepax xr" OR "wy 45030" OR wy45030 OR venlalic OR dalcipran OR "f 2207" OR "f 2695" OR f2207 OR f2695 OR fetzima OR impulsor OR ixel OR levomilnacipran OR "levomilnacipran hydrochloride" OR midalcipran OR "milnacipran hydrochloride" OR savella OR "tn 912" OR tn912 OR toledomin	7620
20	#18 OR #19	31593
21	Search "drug resistance"	183491
22	Search "treatment failure"	35989
23	Search "retreatment"	9060
24	Search Non-respon*[Title/Abstract]	13727
25	Search nonrespon*[Title/Abstract]	14504
26	Search switch*[Title/Abstract]	99282
27	Search (("incomplete response"[Title/Abstract]) OR "inadequate response"[Title/Abstract]) OR "insufficient response"[Title/Abstract]	2227
28	Search ("treatment resistant depression"[Title/Abstract]) OR "treatment refractory depressive"[Title/Abstract]	1022
29	Search ("resistant depression"[Title/Abstract]) OR "refractory depressive"[Title/Abstract]	1389
30	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	348252
31	#8 AND #30	3332
32	#8 AND #20	8146
33	#31 OR #32	10508

Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Nr	Kwerenda	L. rekordów
34	Search "5 hydroxytryptophan"	5072
35	Search "phototherapy"	8594
36	Search "light therapy"[Title/Abstract]	1143
37	Search "exercise therapy"	25731
38	Search "acupuncture therapy"	11606
39	Search "massage"	11391
40	Search "relaxation therapy"	5857
41	Search "vitamin"	185179
42	Search "hypericum"	2202
43	Search ((((((((((esbericum[Title/Abstract]) OR hyperforat[Title/Abstract]) OR jarsin[Title/Abstract]) OR "li 160"[Title/Abstract]) OR li160[Title/Abstract]) OR neuropas[Title/Abstract]) OR neuroplant[Title/Abstract]) OR psychotonin[Title/Abstract]) OR "John's wort"[Title/Abstract]) OR "Johns wort"[Title/Abstract]) OR "ws 5572"[Title/Abstract]) OR ws5572[Title/Abstract]) OR "ze 117"[Title/Abstract]) OR ze117[Title/Abstract]	1494
44	Search ("L-methylfolate"[Title/Abstract]) OR deplin[Title/Abstract]	35
45	Search methylfolate[Title/Abstract]	105
46	Search "folic acid"	30985
47	Search "s adenosylmethionine"	7558
48	Search "sam e"[Title/Abstract]	24
49	Search "omega 3 fatty acid"	1563
50	Search "cognitive therapy"	15603
51	Search "crocus"	491
52	Search "tryptophan"	48765
53	Search "inositol"	36962
54	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53	380694
55	#8 AND #54	4720
56	Search (((((harms[Title/Abstract]) OR harm[Title/Abstract]) OR "adverse effects"[Title/Abstract]) OR "side effects"[Title/Abstract]) OR "adverse events"[Title/Abstract]) OR "side effects"[Title/Abstract]	320246
57	Search "Adverse Drug Reaction" OR "Drug Toxicity"	11177
58	#56 OR #57	329018
59	#58 and #8	5292
60	#33 OR #55 OR #59	17462
61	Search #60 AND (in process[sb] OR pubstatusaheadofprint)	351

Tab. 139. Strategia wyszukiwania w bazie PsychInfo (poprzez stronę APA PsycNET) z dnia 27.03.2014

Nr	Kwerenda	L. rekordów
1	Any Field: "major depression" OR Any Field: 'dysthymic disorder" OR Any Field: "endogenous depression" OR Any Field: "reactive depression" OR Any Field: "recurrent depression" OR Any Field: "atypical depression" OR Any Field: "depression (emotion)" OR Index Terms: {Atypical Depression} OR {Depression (Emotion)} OR {Dysthymic Disorder} OR {Endogenous Depression} OR {Major Depression} OR {Reactive Depression} OR {Recurrent Depression} OR Any Field: depression	227,025
2	Any Field: dysthymic OR Any Field: dysthymia OR Any Field: dysthym*	3487
3	Any Field: "subclinical depression" OR Any Field: "subclinical depressive" OR Any Field: subclinical NEAR/2 depressi*	920
4	Any Field: subsyndromal NEAR/2 depressi* OR Any Field: "subsyndromal depression" OR Any Field: "subsyndromal depressive"	532
5	Any Field: "subthreshold depression" OR Any Field: "subthreshold depressive" OR Any Field: subthreshold NEAR/2 depressi*	713
6	Any Field: "subdiagnostic depression" OR Any Field: "subdiagnostic depressive" OR Any Field: subdiagnostic NEAR/2 depressi*	17
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	227,576
8	Any Field: ((difficult OR hard) NEAR/3 treat)	1413
9	Any Field: nonrespon* OR Any Field: (non NEAR/1 respon*)	56,361
10	Any Field: switch*	17,165
11	Any Field: ((insufficient OR inadequate OR incomplete) NEAR/3 response)	611
12	Any Field: (ssri? NEAR/3 (resist* OR fail* OR response OR refractory))	1571
13	Any Field: (partial NEAR/3 respon*)	8537
14	Any Field: ((treat* OR therapy OR drug) NEAR/4 (resist* OR fail*))	58,856
15	Index Terms: {Treatment Resistant Depression} OR Any Field: (('treatment resistant' OR 'treatment refractory') NEAR/3 (depression OR depressive))	1716
16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 #14 or #15	138,385
17	Any Field: Cognitive Behavior Therapy OR Index Terms: {Cognitive Behavior Therapy} OR Index Terms: {Cognitive Therapy} OR Any Field: Cognitive Therapy	61,118

Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Nr	Kwerenda	L. rekordów
18	Index Terms: {Phototherapy} OR Any Field: phototherapy	899
19	Index Terms: {Hydroxytryptophan (5-)} OR Any Field: Hydroxytryptophan (5-) OR Any Field: "5-hydroxytryptophan" OR Any Field: "5 hydroxytryptophan"	731
20	Any Field: light therapy	5817
21	Index Terms: {Exercise} OR Any Field: Exercise	46,787
22	Index Terms: {Acupuncture} OR Any Field: acupuncture	1736
23	Index Terms: {Massage} OR Any Field: massage	1144
24	Index Terms: {Relaxation Therapy} OR Any Field: relaxation therapy	6944
25	Index Terms: {Vitamin Therapy} OR Any Field: Vitamin Therapy	1231
26	Index Terms: {Hypericum Perforatum} OR Any Field: hypericum perforatum	256
27	Any Field: "S-Adenosylmethionine" OR Any Field: SAM-e	154
28	Index Terms: {Folic Acid} OR Any Field: "folic acid"	754
29	Index Terms: {Fatty Acids} OR Any Field: "fatty acids"	2658
30	Any Field: saffron	92
31	Any Field: inositol	1016
32	Index Terms: {Tryptophan} OR Any Field: tryptophan	3052
33	#17 OR #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 OR #28 or #29 or #30 or #31 or #32	136,263
34	Index Terms: {Citalopram} OR {Fluoxetine} OR {Fluvoxamine} OR {Paroxetine} OR {Serotonin Reuptake Inhibitors} OR Index Terms: {Sertraline} OR Any Field: serotonin reuptake inhibitors OR Any Field: citalopram OR Any Field: fluoxetine OR Any Field: fluvoxamine OR Any Field: paroxetine OR Any Field: escitalopram OR Any Field: sertraline	16,275
35	Any Field: citalopram OR Any Field: celexa OR Any Field: cipramil OR Any Field: dalsan OR Any Field: recital OR Any Field: emocal OR Any Field: sepram OR Any Field: seropram	2258
36	Any Field: escitalopram OR Any Field: "es citalopram" OR Any Field: cipralex OR Any Field: "escitalopram oxalate" OR Any Field: "lexapro" OR Any Field: "lu 26054 0" OR Any Field: "lu 260540" OR Any Field: lu260540 OR Any Field: "seroplex" OR Any Field: "sipralexa"	931
37	Any Field: fluoxetine OR Any Field: prozac OR Any Field: fontex OR Any Field: seromex OR Any Field: seronil OR Any Field: sarafem OR Any Field: fluctin OR Any Field: fluox OR Any Field: lovan	5859
38	Any Field: fluvoxamine OR Any Field: luvox OR Any Field: fevarin OR Any Field: faverin OR Any Field: dumyrox OR Any Field: favoxil OR Any Field: movox	1466
39	Any Field: paroxetine OR Any Field: paxil OR Any Field: seroxat OR Any Field: sereupin OR Any Field: aropax OR Any Field: deroxat OR Any Field: rexin OR Any Field: xetanor OR Any Field: paroxat	2937
40	Any Field: sertraline OR Any Field: zoloft OR Any Field: lustral OR Any Field: serlain	2320
41	Any Field: ("selective serotonin reuptake" NEAR/1 inhibit*)	6702
42	Any Field: ssri*	4990
43	#34 or #35 or #36 or #37 OR #38 or #39 or #40 or #41 or #42	17,691
44	Any Field: "serotonin noradrenalin reuptake inhibitor" OR Title: {Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors} OR Any Field: "serotonin noradrenalin uptake inhibitor" OR Any Field: "serotonin norepinephrine reuptake inhibitor" OR Any Field: "serotonin norepinephrine uptake inhibitor"	527
45	Any Field: desvenlafaxine OR Any Field: "dvs 233" OR Any Field: dvs233 OR Any Field: ellefore OR Any Field: khedezla OR Any Field: "o desmethylvenlafaxine" OR Any Field: "o norvenlafaxine" OR Any Field: pristiq OR Any Field: pristiqs	98
46	Any Field: duloxetine OR Any Field: ariclaim OR Any Field: cymbalta OR Any Field: "duloxetine boehringer ingelheim" OR Any Field: "duloxetine Eli Lilly" OR Any Field: "duloxetine hydrochloride" OR Any Field: xeristar OR Any Field: yentreve OR Any Field: duzela OR Any Field: "ly 248686" OR Any Field: ly248686	717
47	Any Field: venlafaxine OR Any Field: efectin OR Any Field: efexor OR Any Field: "efexor-xr sr" OR Any Field: "efexor xr" OR Any Field: effexor OR Any Field: "effexor xr" OR Any Field: elafax OR Any Field: "elafax xr" OR Any Field: trevilor OR Any Field: trewilor OR Any Field: vaxor OR Any Field: "venix-xr" OR Any Field: venla OR Any Field: "venlafaxine hydrochloride" OR Any Field: venlax OR Any Field: "venlax retard" OR Any Field: viepax OR Any Field: "viepax xr" OR Any Field: "wy 45030" OR Any Field: wy45030 OR Any Field: venlalic OR Any Field: milnacipran OR Any Field: dalcipran OR Any Field: "f 2207" OR Any Field: "f 2695" OR Any Field: f2207 OR Any Field: f2695 OR Any Field: fetzima OR Any Field: impulsor OR Any Field: ixel OR Any Field: levomilnacipran OR Any Field: "levomilnacipran hydrochloride" OR Any Field: midalcipran OR Any Field: "milnacipran hydrochloride" OR Any Field: savella OR Any Field: "tn 912" OR Any Field: tn912 OR Any Field: toledomin	2182
48	#44 or #45 or #46 or #47	2967
49	#43 or #48	18,991
50	Index Terms: {Drug Interactions} OR {Side Effects (Drug)} OR {Side Effects (Treatment)} OR {Toxicity} OR Any Field: "side effect" OR Any Field: "side effects" OR Any Field: "Drug-Related adverse events" OR Any Field: "Drug related adverse events" OR Any Field: "adverse drug reaction" OR Any Field: "drug interaction" OR Any Field: "drug toxicity" OR Any Field: "harm effects" OR Any Field: "harm effect" OR Any Field: "adverse effect" OR Any Field: "adverse effects"	55,762
51	#50 or #33	186,782
52	#51 and #7	32,499
53	#7 and #49	10,818
54	#7 and #16	16,406

*Wortiooksetyna (Brintellix®) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych*

Nr	Kwerenda	L. rekordów
55	#53 or #54 or #55	48,890
56	#55 AND NOT Population Group: Animal	46,266
57	#55 AND NOT Population Group: Animal AND Document Type: Comment/Reply OR Editorial OR Encyclopedia Entry OR Obituary OR Review-Book OR Review-Media OR Review-Software & Other	43,822
58	#55 AND NOT Population Group: Animal AND NOT Document Type: Comment/Reply OR Editorial OR Encyclopedia Entry OR Obituary OR Review-Book OR Review-Media OR Review-Software & Other AND Year: 1980 TO 2014	42,532
59	Any Field: (Monotherap* OR ((Drug or dos* OR therap* or intervention*) near/3 (increas* OR escalat* or chang*)) OR (Duration near/3 change) OR Switch* OR (Single near/3 (agent* or drug* or therap* or intervention*)) OR (Withdraw* NEAR/2 (treatment* OR medication* or therap* or intervention* or agent*)) OR (Dose near/3 response)) OR Any Field: monotherapy OR Any Field: "drug dose increase" OR Any Field: "dosage increase" OR Any Field: "dose increase" OR Any Field: "drug dose escalation" OR Any Field: "dose escalation" OR Any Field: "dosage escalation"	37,410
60	#58 and #59	3,039
61	#60 AND NOT Document Type: Chapter OR Column/Opinion OR Dissertation OR Letter OR Poetry AND NOT Age Group: Childhood (birth to 12 yrs) OR Neonatal (birth to 1 mo) OR Infancy (2 to 23 mo) OR Preschool Age (2 to 5 yrs) OR School Age (6 to 12 yrs) OR Adolescence (13 to 17 yrs)	2,493

## Aneks 9. Prace włączone do opracowania (część II)

Tab. 140. Badania ostatecznie włączone do przeglądu – część II raportu.

Badanie	Publikacje
STAR*D	<p>Boren JJ. (2007) The effectiveness of antidepressant medications: Results from a major new study. <i>the Behavior Therapist</i>. 30(5): 96-99.</p> <p>Fava M. (2008) Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: A STAR*D report. <i>American Journal of Psychiatry</i>. 165(3): 342-351.</p> <p>Gaynes BN. (2011) Does the presence of accompanying symptom clusters differentiate the comparative effectiveness of second-line medication strategies for treating depression? <i>Depression and Anxiety</i>. 28(11): 989-998.</p> <p>Gaynes BN. (2009) What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. <i>Psychiatric Services</i>. 60(11): 1439-1445.</p> <p>Haley CL. (2013) The clinical relevance of self-reported premenstrual worsening of depressive symptoms in the management of depressed outpatients: A STAR*D report. <i>Journal of Women's Health</i>. 22(3): 219-229.</p> <p>Katz AJ. (2012) Distressing adverse events after antidepressant switch in the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: Influence of adverse events during initial treatment with citalopram on development of subsequent adverse events with an. <i>Pharmacotherapy</i>. 32(3): 234-243.</p> <p>Kennedy GJ. (2006) The sequenced treatment alternatives to relieve depression studies: How applicable are the results for older adults? <i>Primary Psychiatry</i>. 13(11): 33-36.</p> <p>Perlis RH. (2012) Do suicidal thoughts or behaviors recur during a second antidepressant treatment trial? <i>Journal of Clinical Psychiatry</i>. 73(11): 1439-1442.</p> <p>Rush AJ. (2008) Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: Predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. <i>Archives of General Psychiatry</i>. 65(8): 870-881.</p> <p>Rush AJ. (2009) STAR*D: Revising conventional wisdom. <i>CNS Drugs</i>. 23(8): 627-647.</p> <p>Rush JA. (2006b) Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. <i>Am J Psychiatry</i>. 163, 1905-1917.</p> <p>Thase ME. (2007) Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: A STAR*D report. <i>American Journal of Psychiatry</i>. 164(5): 739-752.</p> <p>Trivedi MH. (2007) Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR*D measurement-based care. <i>Neuropsychopharmacology</i>. 32(12): 2479-2489.</p> <p>Trivedi MH. (2013) Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. <i>American Journal of Psychiatry</i>. 170(6): 633-641.</p> <p>Warden D. (2009) What predicts attrition in second step medication treatments for depression?: A STAR D Report. <i>International Journal of Neuropsychopharmacology</i>. 12(4): 459-473.</p> <p>Ziffra MSGW. (2007) Star*D: Lessons Learned for Primary Care. <i>Primary Psychiatry</i>. 14(1): 51-58.</p>
Kasper 2013	<p>Kasper S. (2007) Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. <i>The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)</i>. 10(5): 661-673.</p> <p>Kasper S, Hajak. (2010) Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. <i>J Clin Psychiatry</i>. 7(2): 109-120.</p> <p>Kasper S, Hajak. (2013) The efficacy of agomelatine in previously-treated depressed patients. <i>European Neuropsychopharmacology</i>. 23(8): 814-821.</p>

REVIVE	<p>Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Haggstrom L. (2014) A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. Hum Psychopharmacol.</p> <p>Haggstrom L. (2013a) A randomised, double-blind, parallel-group, active controlled, flexible-dose study evaluating the effects of Lu AA21004 versus agomelatine in adult patients suffering from Major Depressive Disorder with inadequate response to antidepressant treatment (CSR).</p> <p>Haggstrom L. (2013b) A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. European Neuropsychopharmacology. 23, S412.</p>
--------	---

## Aneks 10. Prace wykluczone z opracowania (część II)

Tab. 141. Opracowania ostatecznie wykluczone z przeglądu – część II raportu.

Badanie	Publikacje
AK1102356 (GSK 2009)	GSK. (2009) Clinical evaluation of bupropion sustained release (SR) in patients with depression -Placebo-controlled, double-blind, comparative study in patients with depression who did not respond sufficiently to selective serotonin re-uptake inhibitors-AK1102365. Clinicaltrial.gov.
(Benkert 1997)	Benkert O. (1997) Dose escalation vs. continued doses of paroxetine and maprotiline: A prospective study in depressed out-patients with inadequate treatment response. Acta Psychiatrica Scandinavica. 95(4): 288-296
(Birkenhager 2004)	Birkenhager, Tom K. (2004) Efficacy and Tolerability of Tranylcypromine Versus Phenelzine: A Double-Blind Study in Antidepressant-Refractory Depressed Inpatients. Journal of Clinical Psychiatry. 65(11): 1505-1510.
(Bondolfi 2006)	Bondolfi G. (2006) A stepwise drug treatment algorithm to obtain complete remission in depression: a Geneva study. Swiss Med Wkly. 136(5-6): 78-85.
(Bose 2012)	Bose A. (2012) Early non-response in patients with severe depression: Escitalopram up-titration versus switch to duloxetine. Clinical Drug Investigation. 32(6): 373-385.
(Brecht 2011)	Brecht SD. (2011) Efficacy and safety of duloxetine 60 mg and 120 mg daily in patients hospitalized for severe depression: A double-blind randomized trial. Journal of Clinical Psychiatry. 72(8): 1086-1094.
(Corya 2006)	Corya SA. (2006) A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. Depression and Anxiety. 23(6): 364-372.
(Costa e Silva 1998)	Costa e Silva. (1998) Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. Journal of Clinical Psychiatry. 59(7): 352-357.
(Dornseif 1989)	Dornseif BE. (1989) Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy. Psychopharmacology Bulletin. 25(1): 71-79.
(Ferreri 2001)	Ferreri M. (2001) Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. Acta Psychiatrica Scandinavica. 103(1): 66-72.
(Kornstein 2008)	Kornstein SG. (2008) A randomized, double-blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. Journal of Clinical Psychiatry. 69(9): 1383-1392.
(Lenox-Smith 2008)	Lenox-Smith AJ. (2008) Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. International Clinical Psychopharmacology. 23(3): 113-119.
(Licht 2002)	Licht RW. (2002) Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment: A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. Psychopharmacology. 161(2): 143-151. Licht RW, Skovagervej A, Qvitzav S. (2001) Mianserin augmentation, sertraline dose increase, or extended duration of treatment in patients with major depression nonresponding after six weeks of sertraline treatment: A randomized, double-blind study. 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association ; 2001 May 5-10; New Orleans ; LA, NR369.
(Nakajima 2011)	Nakajima SU. (2009) Benefits of switching antidepressants following early nonresponse. European Neuropsychopharmacology. 19, S407. Nakajima SU. (2011) Is switching antidepressants following early nonresponse more beneficial in acute-phase treatment of depression?: A randomized open label trial. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 35(8): 1983-1989.

(Perahia 2009)	<p>Perahia DGS. (2008) Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: A multicenter trial comparing 2 switching techniques. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i>. 69(1): 95-105.</p> <p>Perahia DGS. (2009) Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: Effects on painful physical symptoms of depression. <i>Journal of Psychiatric Research</i>. 43(5): 512-518.</p>
(Romera 2012a)	<p>Romera I. (2011) Early antidepressant switch in MDD with pain symptoms: Functional improvement. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i>. 15, 36.</p> <p>Romera I. (2012a) Early switch strategy in patients with major depressive disorder: A double-blind, randomized study. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i>. 32(4): 479-486.</p> <p>Romera I. (2012b) Early vs. conventional switching of antidepressants in patients with MDD and moderate to severe pain: A double-blind randomized study. <i>Journal of Affective Disorders</i>. 143(1-3): 47-55.</p> <p>Menchon J. (2011) Early intervention in major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i>. 21, S624.</p>
(Rosso 2012)	-
(Ruhe 2009)	<p>Ruhe HG. (2009) Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: A randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. <i>Neuropsychopharmacology</i>. 34(4): 999-1010.</p> <p>Ruhe HG. (2012) Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: A functional magnetic resonance imaging study. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i>. 73(4): 451-459.</p> <p>Mocking RJT. (2014) Longitudinal interplay between paroxetine and fatty acid metabolism in recovery from major depressive disorder. <i>European Neuropsychopharmacology</i>. 24, S56-S57.</p>
(Schweizer 1990)	Schweizer ER. (1990) What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> . 51(1): 8-11.
(Schweizer 2001)	Schweizer ER. (2001) The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: Results from an outpatient clinical trial. <i>International Clinical Psychopharmacology</i> . 16(3): 137-143.
(Souery 2011)	Souery D. (2011) Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: Effect of continuation or switching strategies. A randomized open study. <i>World Journal of Biological Psychiatry</i> . 12(5): 364-375.
(Suri 2000)	Suri RA. (2000) Efficacy and response time to sertraline versus fluoxetine in the treatment of unipolar major depressive disorder. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> . 61(12): 942-946.
(Thase 2006)	Thase ME. (2006) Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: A randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> . 26(3): 250-258.



## Aneks 11. Oszacowanie odsetka pacjentów osiągających remisję w badaniu Kasper 2013

Aby móc przeprowadzić porównanie wortioksetyny z wenlafaksyną oraz sertralina w zakresie odsetka pacjentów osiągających remisję, konieczne było wyznaczenie takiego odsetka z badania Kasper 2013, w którym przedstawiono wyłącznie nasilenie depresji mierzone skalą HAM-D. Należało zatem dokonać przekształcenia danych ciągłych w binarne. Zgodnie z zaleceniami organizacji Cochrane takie przekształcenie jest możliwe przy założeniu rozkładu normalnego dla wyniku ciągłego. Przyjęto zatem, że osiągnięcie remisji odpowiada wynikowi 7 lub mniej wg skali HAM-D. W wyznaczeniu odsetka pacjentów osiągających remisję przyjęto zatem rozkład normalny, ze średnią i odchyleniem standardowym wynikającymi z badania – por. Tab. 142.

Tab. 142. Wyniki badania Kasper 2013

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

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

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

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

Osiągnięcie remisji było oszacowanie jako prawdopodobieństwo liczby punktów wg skali HAM-D równej 7 lub mniej. Wówczas odsetek pacjentów osiągających remisję przy stosowaniu agomelatyny wynosi ok. 27,9%, a sertraliny 24,5%.

## Aneks 12. Porównanie wyników porównania pośredniego z wykorzystaniem miar względnych i bezwzględnych

Tab. 143. Porównanie wyników porównania pośredniego z wykorzystaniem miar względnych i bezwzględnych

Substancja czynna	Remisja		Przerwanie leczenia z powodu AE	
	Wyniki - miary bezwzględne (RD)	Wyniki - miary względne (OR)	Wyniki - miary bezwzględne (RD)	Wyniki - miary względne (OR)
wortioksetyna	40,5%	40,5%	5,9%	5,9%
agomelatyna	29,5%	29,5%	9,5%	9,5%
sertralina	<b>26,1%</b>	<b>26%</b>	<b>18,0%</b>	<b>27,5%</b>
venlafaksyna	<b>33,3%</b>	<b>35%</b>	<b>18,2%</b>	<b>27,8%</b>

## Aneks 13. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?		Informacje te zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego [44]
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?		Informacje te zostały zawarte w Analizie Problemu Decyzyjnego [44]
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	rozd. 1.3 i rozdz. 1.4 i rozdz. 1 w cz. II	Analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych. Strategie wyszukiwania umieszczono w Aneksie 1 i w Aneksie 8, natomiast włączone prace – w Aneksie 2 i w Aneksie 9
Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:			
4	charakterystyki badanej populacji,	Kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu, odpowiednio: rozdz. 1.3.3 i rozdz. 1.3.4 (cz. I) oraz rozdz. 1.1 i 1.4 (cz. II)	Kryteria umieszczono w schemacie PICO, a także opisano szczegółowo w rozdziałach dotyczących metodyki.
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,		
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,		
	metodyki badań?		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	Tak, rozdz. 1.1 i rozdz. 1.2	W rozdziale 2.2 opisano zidentyfikowane przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:			
6	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:			
7	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	Rozdz. Cel analizy i struktura raportu cz. I Rozdz. 3 Analiza wyników badań pierwotnych cz. II Rozdz. 3 Analiza wyników badań pierwotnych	Tak, w opracowaniu uwzględniono aktywne komparatory i placebo
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Aneks 2 Aneks 9	Prace włączone do opracowania
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Aneks 1 Aneks 8	Strategia przeszukiwania baz danych

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	Ryc. 1 i Ryc. 2 (cz. I) oraz Ryc. 83 (cz. II)	Szczegółowy wykaz prac wykluczonych z przeglądu wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w Aneks 3 oraz w Aneksie 10 (przyczyny wykluczenia w rozdz. 1.4)
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Rozdz. 1.4.6 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	Ocena wiarygodności badań klinicznych. Opis hipotezy – superiority/non-inferiority
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Rozdz. 1.4.3 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	W tabelach zawarto kryteria włączania i wykluczania pacjentów w poszczególnych badaniach
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Rozdz. 1.4.6 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	charakterystyki grupy osób badanych,	Rozdz. 1.4.4 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	Wyjściowe dane demograficzne włączonych grup pacjentów
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Rozdz. 1.4.2 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	Porównywane interwencje
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Rozdz. 1.4.5 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	Punkty końcowe
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Rozdz. 1.4.6 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Rozdz. 1.4.6 (cz. I) i rozdz. 1.5 (cz. II)	Ocena wiarygodności badań klinicznych
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	Rozdz. 3 w części I i rozdz. 3 i 4 w części II	Analiza wyników badań pierwotnych
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Aneks 4	Komunikaty na temat bezpieczeństwa
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Nie dotyczy	Istnieją technologie opcjonalne – opisano je w niniejszym opracowaniu
Ogólne adnotacje			
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Aneks 2, Aneks 3, Aneks 8, Aneks 9 i Piśmiennictwo	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

## Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.....	15
Tab. 2. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu. ....	22
Tab. 3. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.....	22
Tab. 4. Podsumowanie wyników przeglądu Fu 2014 .....	23
Tab. 5. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 11.08.2014 .....	28
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	32
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II) .....	35
Tab. 8. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego .....	37
Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	42
Tab. 10. Punkty końcowe w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego .....	43
Tab. 11. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	47
Tab. 12. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS. Wortiooksetyna vs placebo.....	56
Tab. 13. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS w populacji z wyjściowym wynikiem na skali HAM-A $\geq 20$ . Wortiooksetyna vs placebo.....	58
Tab. 14. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	59
Tab. 15. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS – ocena samodzielna. Wortiooksetyna vs placebo.....	60
Tab. 16. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs placebo.....	62
Tab. 17. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	66
Tab. 18. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs placebo.....	67
Tab. 19. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	71
Tab. 20. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo.....	71
Tab. 21. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>24</sub> w populacji z wyjściowym HAM-A $\geq 20$ . Wortiooksetyna vs placebo.....	73
Tab. 22. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo.....	74

Tab. 23. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. ....	77
Tab. 24. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. ....	79
Tab. 25. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję wg kryteriów CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. ....	81
Tab. 26. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. ....	85
Tab. 27. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna. ....	87
Tab. 28. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie w skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. ....	87
Tab. 29. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs placebo. ....	90
Tab. 30. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna. ....	92
Tab. 31. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali GDS. Wortiooksetyna vs placebo. ....	92
Tab. 32. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali DESS. Wortiooksetyna vs placebo. ....	92
Tab. 33. Skuteczność leczenia – ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX. Wortiooksetyna vs placebo. ....	93
Tab. 34. Skuteczność leczenia – średnia zmiana w kwestionariuszu Q-LES-Q SF. Wortiooksetyna vs placebo. ....	95
Tab. 35. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali SDS. Wortiooksetyna vs placebo. ....	96
Tab. 36. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wartości poznawczych. Wortiooksetyna vs placebo. ....	98
Tab. 37. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36. Wortiooksetyna 5 mg vs placebo, horyzont obserwacji 6 tygodni. ....	99
Tab. 38. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs placebo. ....	102
Tab. 39. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Wortiooksetyna vs placebo. ....	106
Tab. 40. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. ....	109
Tab. 41. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna. ....	112
Tab. 42. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przzerwali badanie. Wortiooksetyna vs placebo. ....	113
Tab. 43. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przzerwali badanie. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna. ....	116

Tab. 44. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs placebo.....	117
Tab. 45. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	120
Tab. 46. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo.....	120
Tab. 47. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów. Wortiooksetyna vs placebo.....	122
Tab. 48. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortiooksetyna vs placebo.....	123
Tab. 49. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo.....	126
Tab. 50. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły próby samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo.....	129
Tab. 51. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których u których wystąpiły próby samobójcze. Wortiooksetyna wenlafaksyna.....	132
Tab. 52. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs placebo.....	132
Tab. 53. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs placebo.....	135
Tab. 54. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	138
Tab. 55. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs placebo.....	139
Tab. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	142
Tab. 57. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs placebo.....	143
Tab. 58. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	146
Tab. 59. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs placebo.....	147
Tab. 60. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	150
Tab. 61. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka. Wortiooksetyna vs placebo.....	151
Tab. 62. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia. Wortiooksetyna vs placebo.....	155
Tab. 63. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	158
Tab. 64. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty. Wortiooksetyna vs placebo.....	159



Tab. 65. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Wortiooksetyna vs placebo.....	163
Tab. 66. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	166
Tab. 67. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność. Wortiooksetyna vs placebo.....	167
Tab. 68. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie. Wortiooksetyna vs placebo.....	171
Tab. 69. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach. Wortiooksetyna vs placebo.....	175
Tab. 70. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	178
Tab. 71. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wzmożona potliwość. Wortiooksetyna vs placebo.....	179
Tab. 72. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła. Wortiooksetyna vs placebo.....	183
Tab. 73. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortiooksetyna vs placebo.....	186
Tab. 74. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortiooksetyna vs wenlafaksyna.....	189
Tab. 75. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ostrości widzenia. Wortiooksetyna vs placebo.....	189
Tab. 76. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia. Wortiooksetyna vs placebo.....	192
Tab. 77. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wortiooksetyna vs placebo.....	194
Tab. 78. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia erekcji. Wortiooksetyna vs placebo.....	197
Tab. 79. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła przedwczesna ejakulacja. Wortiooksetyna vs placebo.....	197
Tab. 80. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła anorgazmia. Wortiooksetyna vs placebo.....	198
Tab. 81. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	198
Tab. 82. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	199
Tab. 83. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	199
Tab. 84. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali CGI-S. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	200
Tab. 85. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	200

Tab. 86. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	200
Tab. 87. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali SDS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	201
Tab. 88. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu EQ-VAS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	201
Tab. 89. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali DFFS. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	201
Tab. 90. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	202
Tab. 91. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	202
Tab. 92. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	202
Tab. 93. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	203
Tab. 94. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek zgonów. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	203
Tab. 95. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	203
Tab. 96. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	203
Tab. 97. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	204
Tab. 98. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	204
Tab. 99. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	204
Tab. 100. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	205
Tab. 101. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	205
Tab. 102. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wortiooksetyna vs agomelatyna.....	205
Tab. 103. Skuteczność leczenia – badanie Boulenger 2012 – faza randomizowana. Wortiooksetyna 5-10 mg vs placebo.....	206
Tab. 104. Skuteczność leczenia – badanie Boulenger 2012 – faza randomizowana. Wortiooksetyna 5-10 mg vs placebo.....	206
Tab. 105. Bezpieczeństwo leczenia – badanie Boulenger 2012 – faza randomizowana. Wortiooksetyna 5-10 mg vs placebo.....	207
Tab. 106. Skuteczność leczenia – badanie 318. Wortiooksetyna 5-10 mg vs escitalopram.....	210

Tab. 107. Skuteczność leczenia – badanie 318, horyzont obserwacji 8 tygodni. Wortiooksetyna 5-10 mg vs escitalopram. ....	210
Tab. 108. Bezpieczeństwo leczenia – badanie 318, horyzont obserwacji 8 tygodni. Wortiooksetyna 5-10 mg vs escitalopram. ....	211
Tab. 109. Niekontrolowane badania otwarte – badanie ALAM 2014, wortiooksetyna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, horyzont obserwacji: 56 tygodni. ....	212
Tab. 110. Niekontrolowane badania otwarte – badanie Baldwin 2012a, wortiooksetyna 5 mg, 20 mg, horyzont bser56 tygodni. ....	213
Tab. 111. Niekontrolowane badania otwarte – badanie NCT01323478, wortiooksetyna 15 mg, 20 mg. ....	213
Tab. 112. Niekontrolowane badania otwarte – badanie NCT00761306, wortiooksetyna 15 mg, 20 mg. ....	214
Tab. 113. Niekontrolowane badania otwarte – badanie NCT01152996, wortiooksetyna 15 mg, 20 mg, horyzont obserwacji: 56 tygodni. ....	215
Tab. 114. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. ....	216
Tab. 115. Lista badań włączona do szeroko określonego przeglądu systematycznego. ....	218
Tab. 116. Lista badań ostatecznie włączona do analizy. ....	220
Tab. 117. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego. ....	222
Tab. 118. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	223
Tab. 119. Punkty końcowe we włączonych badaniach (1). ....	223
Tab. 120. Punkty końcowe we włączonych badaniach (2). ....	223
Tab. 121. Opis metodyki badań zakwalifikowanych do analizy. ....	224
Tab. 122. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego. ....	225
Tab. 123. Odsetek pacjentów osiągających remisję. ....	227
Tab. 124. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu doświadczenia zdarzeń niepożądanych. ....	227
Tab. 125. Odsetki pacjentów z remisją wyznaczone z porównania pośredniego versus wortiooksetyna. ....	229
Tab. 126. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu AE wyznaczone z porównania pośredniego versus wortiooksetyna. ....	229
Tab. 127. Odsetki pacjentów z remisją: porównanie pośrednie vs dane wejściowe. ....	230
Tab. 128. Odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu AE: porównanie pośrednie vs dane wejściowe. ....	231
Tab. 129. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014. ....	244
Tab. 130. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014. ....	244
Tab. 131. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014. ....	244

Tab. 132. Opracowania wtórne włączone do raportu .....	245
Tab. 133. Badania pierwotne włączone do raportu.....	245
Tab. 134. Opracowania wtórne wykluczone z raportu .....	248
Tab. 135. Skala CGI – odpowiedź na terapię .....	266
Tab. 136. Strategia wyszukiwania w bazach Embase® i MEDLINE® (poprzez stronę Embase.com) z dnia 27.03.2014 .....	270
Tab. 137. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane z dnia 27.03.2014 .....	271
Tab. 138. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE – wyszukiwanie badań jeszcze nieopublikowanych (poprzez stronę PubMed) z dnia 27.03.2014 .....	273
Tab. 139. Strategia wyszukiwania w bazie PsychInfo (poprzez stronę APA PsycNET) z dnia 27.03.2014 .....	274
Tab. 140. Badania ostatecznie włączone do przeglądu – część II raportu.....	277
Tab. 141. Opracowania ostatecznie wykluczone z przeglądu – część II raportu.....	279
Tab. 142. Wyniki badania Kasper 2013.....	281
Tab. 143. Porównanie wyników porównania pośredniego z wykorzystaniem miar względnych i bezwzględnych.....	282

## Spis rycin

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.....	21
Ryc. 2. Selekcja opracowań pierwotnych włączonych do opracowania. ....	27
Ryc. 3. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	57
Ryc. 4. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS w populacji z wyjściowym wynikiem na skali HAM-A $\geq 20$ . Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	59
Ryc. 5. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku MADRS, ocena samodzielna. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic. ....	60
Ryc. 6. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	64
Ryc. 7. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	65
Ryc. 8. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	69
Ryc. 9. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie wg kryteriów MADRS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	70
Ryc. 10. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>24</sub> . Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	72
Ryc. 11. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali HAM-D <sub>24</sub> w populacji z wyjściowym HAM-A $\geq 20$ . Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	73
Ryc. 12. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	75
Ryc. 13. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	76
Ryc. 14. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	77
Ryc. 15. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów z remisją wg kryteriów HAM-D. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	78
Ryc. 16. Skuteczność leczenia – nasilenie depresji wg skali CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	80
Ryc. 17. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję wg kryteriów CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	82
Ryc. 18. Skuteczność leczenia – odsetek pacjentów osiągających remisję wg kryteriów CGI-S. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	83

Ryc. 19. Skuteczność leczenia – stan pacjenta oceniany wg skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	86
Ryc. 20. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie w skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	88
Ryc. 21. Skuteczność leczenia – odpowiedź na leczenie w skali CGI-I. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	89
Ryc. 22. Skuteczność leczenia – nasilenie lęku wg skali HAM-A. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	91
Ryc. 23. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali DESS. Wortiooksetyna vs placebo. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	93
Ryc. 24. Skuteczność leczenia – ocena funkcji seksualnych wg skali ASEX. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	94
Ryc. 25. Skuteczność leczenia – średnia zmiana wyniku na skali SDS. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: średnia ważona różnic.....	97
Ryc. 26. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	103
Ryc. 27. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	104
Ryc. 28. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	107
Ryc. 29. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	108
Ryc. 30. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	110
Ryc. 31. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	111
Ryc. 32. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	114
Ryc. 33. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	115
Ryc. 34. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	118
Ryc. 35. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	119

Ryc. 36. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	120
Ryc. 37. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	121
Ryc. 38. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	123
Ryc. 39. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	124
Ryc. 40. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	127
Ryc. 41. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły myśli samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	128
Ryc. 42. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły próby samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	130
Ryc. 43. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły próby samobójcze. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	131
Ryc. 44. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	133
Ryc. 45. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	133
Ryc. 46. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	136
Ryc. 47. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło ciężkie nasilenie depresji. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	137
Ryc. 48. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	140
Ryc. 49. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły mdłości. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	141
Ryc. 50. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	144
Ryc. 51. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	145
Ryc. 52. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	148

Ryc. 53. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	149
Ryc. 54. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	152
Ryc. 55. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła biegunka. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	153
Ryc. 56. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	156
Ryc. 57. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	157
Ryc. 58. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	160
Ryc. 59. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	161
Ryc. 60. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	164
Ryc. 61. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła bezsenność. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	165
Ryc. 62. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	168
Ryc. 63. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła senność. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	169
Ryc. 64. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	172
Ryc. 65. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	173
Ryc. 66. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	176
Ryc. 67. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła suchość w ustach. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	177
Ryc. 68. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wzmożona potliwość. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	180
Ryc. 69. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiła wzmożona potliwość. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	181
Ryc. 70. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	184
Ryc. 71. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	185
Ryc. 72. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	187



Ryc. 73. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie apetytu. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	188
Ryc. 74. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ostrości widzenia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	190
Ryc. 75. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia ostrości widzenia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	191
Ryc. 76. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	192
Ryc. 77. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły drżenia. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	193
Ryc. 78. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	195
Ryc. 79. Bezpieczeństwo leczenia – odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z funkcjami seksualnymi. Wortiooksetyna vs placebo. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	196
Ryc. 80. Bezpieczeństwo wortiooksetyny w porównaniu z placebo. Badanie Boulanger 2012. Miara efektu: iloraz szans. ....	208
Ryc. 81. Bezpieczeństwo wortiooksetyny w porównaniu z placebo. Badanie Boulanger 2012. Miara efektu: iloraz szans. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	209
Ryc. 82. Selekcja badań włączonych do opracowania. ....	218
Ryc. 83. Selekcja badań włączonych do opracowania z dodatkowym kryterium włączenia. ....	220
Ryc. 84. Schemat porównania pośredniego wortiooksetyny z komparatorami .....	229

## Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;
2. Albiński R, Kleszczewska-Albińska A, Bedyńska S. [Geriatric Depression Scale (GDS). Validity and reliability of different versions of the scale--review]. *Psychiatr Pol.* 2011 Jul-Aug;45(4):555-62;
3. Altman D.G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal* 317(7168):1309–1312;
4. Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) [http://www.psy-world.com/asex\\_print.htm](http://www.psy-world.com/asex_print.htm);
5. Barnes Akathisia Rating Scale, <https://outcometracker.org/library/BAS.pdf>
6. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* 1989 May;154:672-6;
7. Borkowska A. Znaczenie zaburzeń funkcji poznawczych i możliwości ich oceny w chorobach psychicznych. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej* 2009; 2, 1: 30–40;
8. Brintellix, Charakterystyka Produktu Leczniczego [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002717/WC500159449.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf) [dostęp 19.08.2014];
9. Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., et al. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine* 9:90;
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:683-91;
11. Clayton AH, McGarvey EL, Clavet GJ. The Changes in Sexual Functioning Questionnaire (CSFQ): development, reliability, and validity. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(4):731-45.
12. Cudała W.J., Landowski J., Springer J. Inwentarz objawów odstawienia DESS – polska wersja językowa. *Psychiatria Polska* 2013, tom XLVII, (4), 715–725;
13. DiBenedetti DB, Danchenko N, François C, Lewis S, Davis KH, Fehnel SE. Development of a family functioning scale for major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012 Mar;28(3):303-13. doi: 10.1185/03007995.2012.658910.
14. Drózdź, W., Wojnar, M., Araszkievicz, A., et al. (2007). Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. *Wiadomości Lekarskie LX(3-4):109-113*;
15. DrugLib, <http://www.druglib.com/>; ostatni dostęp: 2014.08.22;
16. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery-Asberg De-depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1329-35;

17. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <http://www.adrreports.eu/PL/index.html>; ostatni dostęp: 2014.08.22;
18. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>; ostatni dostęp: 2014.08.22;
19. Główny Urząd Statystyczny. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2013 r. Stan w dniu 31 XII. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2013-r-stand-w-dniu-31-xii,6,12.html>; ostatni dostęp: 2014.09.29;
20. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. [http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO\\_stand\\_zdrowia\\_2009.pdf](http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stand_zdrowia_2009.pdf); ostatni dostęp: 2014.09.29;
21. Grabski, B., Dudek, D. Współwystępowanie zaburzeń osobowości, zaburzeń lękowych i uzależnień z zaburzeniami nastroju w populacji polskiej – analiza wyników rejestru epidemiologicznego. Część I: Dane epidemiologiczne wraz z analizą związku wybranych zmiennych z rodzajem współwystępujących zaburzeń nastroju. <http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCAQFjA-A&url=http%3A%2F%2Fwww.sanofi.pl%2F%2Fpl%2Fpl%2Fdownload.jsp%3Ffile%3D8451D4D8-C76C-489A-804F-029FAA991AB7.pdf&ei=8BApVODGE6u5ygO35IG4Cg&usg=AFQjCNEtOSceF88unkC0edltCB72zuJsGg&bvm=bv.76247554,d.bGQ&cad=rja>; ostatni dostęp: 2014.09.24;
22. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1996;23:56-62;
23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 1959;32:50-5;
24. Hitzman J., Solak M. Zespół objawów odstawiennych po lekach antydepresyjnych w badaniach naukowych – implikacje dla lekarzy i pacjentów. *Psychiatria Polska* 2009, tom XLIII, (5), 545-555;
25. <http://jarlacz.republika.pl/orpsych170.htm>, dostęp 19.09.2014;
26. <http://miksa.ils.unc.edu/unc-hit/media/CGI.pdf>;
27. <http://psychology-tools.com/hamilton-anxiety-rating-scale/>, ostatni dostęp 18.09.2014;
28. <http://www.atlantapsychiatry.com/forms/AIMS.pdf>;
29. [http://www.cqaimh.org/pdf/tool\\_lof\\_sds.pdf](http://www.cqaimh.org/pdf/tool_lof_sds.pdf), dostęp 19.09.2014;
30. <http://www.sen-instytut.pl/SkaleKwestionariusze/SkalaSheehana.pdf>, dostęp 19.09.2014;
31. <https://outcometracker.org/library/Q-LES-Q-SF.pdf>, dostęp 25.09.2014;

32. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Zakład Organizacji Ochrony Zdrowia. Zakłady Psychiatrycznej Opieki Zdrowotnej. Rocznik Statystyczny 2009. [http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN\\_RS/2009/title.html](http://www.ipin.edu.pl/wordpress/IPiN_RS/2009/title.html); ostatni dostęp: 2014.09.29;
33. International Conference on Harmonisation. Guidance E10: Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2000 Jul. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E10/Step4/E10_Guideline.pdf)
34. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12;
35. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76;
36. Keller A, McGarvey EL, Clayton AH. Reliability and construct validity of the Changes in Sexual Functioning Questionnaire short-form (CSFQ-14). *J Sex Marital Ther*. 2006 Jan-Feb;32(1):43-52.
37. Kozubski, W., Araszkiwicz, A., Wojnar, M., et al. (2003). Prevalence of depression in neurological outpatients. DEPEND study. [Abstrakt] *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 37(Suppl. 1):9-21;
38. Krawczyk, P. (2014). Depresja w praktyce lekarza POZ – diagnostyka i farmakoterapia. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 10(2):174-189;
39. Lançon C., DiBenedetti D.B., Lewis S., Davis K., Danchenko N., François C. PMH53 assessing the impact of major depressive disorder (MDD) on family functioning: development of the depression and family functioning scale. *Value in Health* 14 (3) A195, May 2011 [https://www.rtihs.org/sites/default/files/DiBenedetti\\_ISPOR\\_May2011.pdf](https://www.rtihs.org/sites/default/files/DiBenedetti_ISPOR_May2011.pdf)
40. Majkovicz M., Zdun-Ryżewska A. Ocena jakości życia w zaburzeniach psychicznych – koncepcje, badania, narzędzia pomiaru. *Psychiatria w Praktyce Klinicznej* 2009; 2, 2: 100–114;
41. McGahuey CA, Gelemberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PI, McKnight KM et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther* 2000;26(1):25-40;
42. Ministerstwo Zdrowia, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-sierpnia-2014-r.>, ostatni dostęp: 2014.09.11;
43. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry* 1979;134:382-9;
44. Rdzanek E., Jakubiak-Lasocka J., Jakubczyk M., Niewada M. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014;

45. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin reuptake inhibitors discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 77–87;
46. Rymaszewska, J., Adamowski, T., Pawłowski, T., et al. (2005). Rozpowszechnienie zaburzeń psychicznych – przegląd ważniejszych badań epidemiologicznych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 14(3):195-200;
47. Santaguida P, MacQueen G, Keshavarz H, Levine M, Beyene J, Raina P. Treatment for Depression After Unsatisfactory Response to SSRIs. Comparative Effectiveness Review No. 62. (Prepared by McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290 2007 10060 I.) AHRQ Publication No.12-EHC050-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2012. [www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm).
48. Simpson GM, Angus JWS. A rating scale for extrapyramidal side-effects. *Acta Psychiatr. Scand.* 1970; 212: 11–19;
49. Strona internetowa Ośrodka Psychogeriatrycznego w Toruniu. Skala oceny depresji Hamiltona. <http://jarlacz.republika.pl/orpsych160.htm>, ostatni dostęp 18.09.2014;
50. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych, <http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezsp>, ostatni dostęp: 2014.08.22;
51. W Maier, R Buller, M Philipp, & I Heuser. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, Validity and Sensitivity to Change in Anxiety and Depressive Disorders. *J Affect Disord* 1988;14(1):61-8;
52. Ware JE, Sherbourne CD “The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection”. *Med Care* 1992;30:473-83
53. Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* 21:655–679;
54. Wojnar, M., Drózdź, W., Araszkiwicz, Al., et al. (2002). Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych wśród pacjentów zgłaszających się do lekarzy rodzinnych. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej* 2(3):187-197;
55. World Federation for Mental Health. Depression: A Global Crisis. World Mental Health Day, October 10 2012. [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/wfmh\\_paper\\_depression\\_wmhd\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf); ostatni dostęp: 2014.09.25;