

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

Analiza skuteczności klinicznej

Aneks

Olga Adamowicz-Sidor, Joanna Jakubiak-Lasocka, Elżbieta Rdzanek, Michał Jakubczyk, Maciej Niewada



Warszawa

2015

# 1 Kryteria selekcji badań pierwotnych w części II Analizy klinicznej

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczące części II Analizy klinicznej, por. Tab. 1.

Tab. 1. Kryteria selekcji badań pierwotnych w części II Analizy klinicznej.

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 Emsam Moklobemid Emsam Doksepina Klomipramina Amitryptylina Dezypramina Trimipramina Imipramina Protriptylina Maprotylina Agomelatyna Mianseryna Reboksetyna Trazodon Mirtazapina Nefazodon Bupropion Wortioksetyna Wilazodon Terapia poznawczo-behawioralna Terapia interpersonalna i inne psychoterapie Terapia światłem Ćwiczenia Terapie uzupełniające i medycyny alternatywnej	Przegląd zawiera (1) optymalizację strategii leczenia (poprzez zwiększanie 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.
Komparator	Placebo Którakolwiek terapia wymieniona jako interwencja w monoterapii Jakakolwiek niefarmakologiczna 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.
Punkty końcowe	kliniczne punkty końcowe	
<b>Dodatkowe kryteria włączenia dodane na potrzeby części II Analizy klinicznej</b>		
Interwencja	Przynajmniej dwa z wymienionych produktów leczniczych: <ul style="list-style-type: none"> <li>wortioksetyna,</li> <li>sertralina,</li> <li>agomelatyna,</li> <li>wenlafaksyna.</li> </ul>	

Kryterium	Kryterium włączenia	Uzasadnienie
Punkty końcowe	Skuteczność: remisja jest najbardziej pożądanym i znaczącym punktem końcowym w krótkoterminowej ocenie leczenia depresji. Tolerowalność: wybrano przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych jako punkt końcowy raportowany spójnie w badaniach klinicznych	

## 2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych w części II Analizy klinicznej

### 2.1 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 przedstawiono w Tab. 2-Tab. 4.

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.

### 2.2 Selekcja informacji

Selekcji publikacji dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (J.J.-L., O.A-S.). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.3) 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.

## 2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do części II Analizy 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 nieodpowiednią odpowiedzią na wcześniejsze terapie lekami z grupy SSRI lub SNRI,
- publikacja dotyczyła co najmniej dwóch leków, tj.:
  - wortioksetyna,
  - sertralina,
  - agomelatyna,
  - wenlafaksyna.
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - zmiana nasilenia objawów depresji, remisja, odpowiedź na leczenie,
  - bezpieczeństwo, w tym przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

## 2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z części II Analizy 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
- przeglądy systematyczne dotyczące populacji innej niż ta z nieodpowiednią odpowiedzią na wcześniejsze terapie lekami z grupy SSRI lub SNRI.

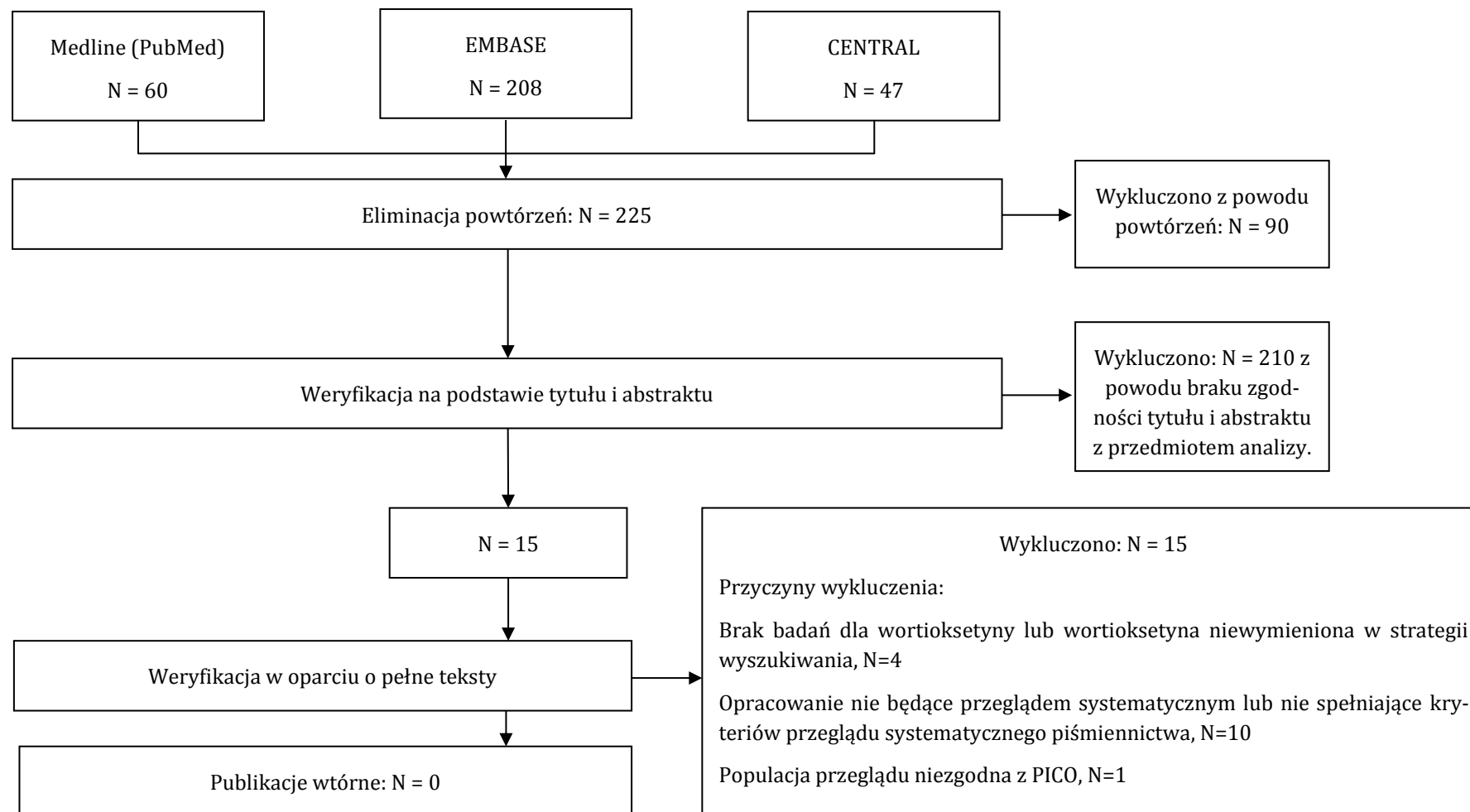
## 2.5 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

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. Żadna spośród zidentyfikowanych publikacji nie spełniała kryteriów włączenia do przeglądu sys-

tematycznego (por. rozdz. 2.3). 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 wykluczonych z przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 2.6.

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.







## 2.6 Strategia wyszukiwania

W poniższych tabelach przedstawiono strategię wyszukiwania opracowań wtórnych.

Tab. 2. 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. 3. 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. 4. 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

## 2.7 Opracowania wtórne wykluczone z przeglądu

Tab. 5. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Sanchez C. Asin K.E. Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal 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 wortioksetyny
11	Everitt Hazel. Antidepressants for insomnia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2013	brak badań dotyczących wortioksetyny
12	Eshun-Wilson Ingrid. Antidepressants for depression in adults with HIV infection. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2014	brak wortioksetyny 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
14	Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 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)
15	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]	Przegląd systematyczny nie spełniający kryteriów przeglądu systematycznego piśmiennictwa: do przeglądu włączono publikacje dotyczące tylko porównania wortioksetyny z placebo

## Spis tabel

Tab. 1. Kryteria selekcji badań pierwotnych w części II Analizy klinicznej.....	2
Tab. 2. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014. ....	9
Tab. 3. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014. ....	9
Tab. 4. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 05.08.2014. ....	9
Tab. 5. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.....	10

## **Spis rycin**

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych włączonych do opracowania.....7

## **Piśmiennictwo**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=830>, ostatni dostęp 2015.02.09;