

Arh.farm. 2011;61: 288 – 307

Stručni rad/Professional paper

Analiza kliničkih ispitivanja za procenu efikasnosti i bezbednosti kvetiapina u terapiji velike depresije

**Maja Lisičić¹, Branislava Miljković²,
Sandra Vezmar Kovačević², Silva Dobrić³**

¹Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,

²Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju,

³Institut za naučne informacije, Vojnomedicinska akademija, Republika Srbija

Kratak sadržaj

U radu je prikazana analiza kliničkih studija za procenu efikasnosti i bezbednosti atipičnog antipsihotika kvetiapina, u obliku tableta sa produženom brzinom oslobađanja kod odraslih pacijenata sa velikom depresijom, primenjenog kao: kratkotrajna monoterapija, kratkotrajna dodatna terapija na primenjivani antidepressiv i monoterapija održavanja u prevenciji relapsa epizode velike depresije. Preporučeni opseg doza kvetiapina u ovim studijama bio je 50 do 300 mg/dan. Rezultati šest od sedam sprovedenih kliničkih studija pokazali su da je kvetiapin u obliku tableta sa produženom brzinom oslobađanja statistički značajno efikasniji u odnosu na placebo, s obzirom na primarni parametar efikasnosti, promenu ukupnog MADRS skora (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale Score*) za bar jednu od doza koje su ispitivane u studijama, dok u jednoj od studija nije pokazana statistički značajna razlika između kvetiapina i placeba, u odnosu na ovaj parametar efikasnosti. Niti u jednoj od studija kvetiapin u obliku tableta sa produženim oslobađanjem nije bio statistički značajno efikasniji od placeba u odnosu na sekundarni parametar efikasnosti: poboljšanje kvaliteta života procenjeno na osnovu promene ukupnog skora Q-LES-Q upitnika (*Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire total score*). Profil neželjenih efekata kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u sprovedenim kliničkim studijama na pacijentima sa velikom depresijom nije se razlikovao od poznatog

bezbednosnog profila kvetiapina ustanovljenog u ranije odobrenim indikacijama za ovaj lek (shizofrenija i bipolarni poremećaj). Međutim, kratkotrajna izloženost pacijenata sa velikom depresijom kvetiapinu u sprovedenim kliničkim studijama, nije dovoljna za procenu rizika od njegovih dugoročnih ozbiljnih neželjenih efekata kao što su: metabolički poremećaji, potencijalni rizik za razvoj tardivne diskinezije i mogućnost povećanja rizika od iznenadne srčane smrti, tako da se odnos korist/rizik primene ovog leka kod pacijenata sa velikom depresijom, još uvek ne može, sa velikom pouzdanošću, proceniti kao povoljan. Uprkos tome, regulatorna tela u SAD (FDA - *Food and Drug Administration*) i EU (EMA – *European Medicines Agency*) odobrila su, doduše, suženu indikaciju za kvetiapin u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u terapiji velike depresije: dodatna terapija (*add-on*) kod pacijenata sa velikom depresijom, koji su imali suboptimalan odgovor na monoterapiju antidepresivom, uz napomenu da, pre započinjanja terapije, lekari treba da razmotre profil bezbednosti ovog leka.

Ključne reči: kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem, velika depresija, efikasnost, bezbednost

Uvod

Velika depresija ili veliki depresivni poremećaj (MDD – *Major Depressive Disorder*) je jedan od najčešćih psihijatrijskih poremećaja sa prevalencom tokom života od oko 15%, a kod žena verovatno i do 25%. Velika depresija je hroničan poremećaj sa čestom pojavom recidiva i velikim rizikom od suicida (1). Danas se u terapiji depresije koristi veliki broj hemijski različitih lekova, koji u osnovi imaju sličan mehanizam dejstva, a to je pojačanje serotonergičke i noradrenergičke transmisije u centralnom nervnom sistemu. Najpoznatiji su: selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI), npr. fluoksetin, sertralin, escitalopram, inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), npr. venlafaksin i duloksetin, triciklični antidepresivi i inhibitori monoamino oksidaze (2).

Uprkos velikom broju odobrenih lekova za terapiju velike depresije i dalje postoje brojni problemi vezani za ovo oboljenje, koji čekaju rešenje u budućnosti. Neki od ovih problema su sigurno morbiditet i mortalitet, uključujući suicide, istovremeno postojanje drugih bolesti, neželjeni efekti odobrenih antidepresiva i rezistentnost pacijenata na postojeću antidepresivnu terapiju. Zbog toga se i dalje traga za novim efikasnim i bezbednim antidepresivnim lekovima (3).

Kvetiapin je atipični antipsihotik novije generacije koji je najpre razvijen u obliku tableta sa trenutnim oslobađanjem (*immediate release*), koje su odobrene u SAD još 1997. za lečenje shizofrenije, a zatim i bipolarnog poremećaja. Kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem (*extended release*), razvijene su kasnije, da bi se omogućilo doziranje leka jedanput dnevno i brža titracija do klinički efektivne doze. Kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem su, kao i formulacija sa trenutnim oslobađanjem, odobrene za lečenje shizofrenije, bipolarnu maniju, bipolarnu depresiju i kao terapija održavanja u bipolarnom poremećaju. U ovim indikacijama najveća preporučena doza je 800 mg/dan. Kvetiapin je lek sa polivalentnim mehanizmom delovanja. Pokazano je da norkvetiapin (aktivan metabolit kvetiapina) ima visok afinitet i potentan inhibički efekat za transporter za noradrenalin, čime je sprečeno preuzimanje noradrenalina iz sinaptičkih pukotina u presinaptičke nervne završetke i samim tim pojačan njegov efekat na postsinaptičkim receptorima. Ovu osobinu imaju i pojedini antidepresivi kao što su pomenuti inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (duloksetin i venlafaksin) i triciklični antidepresivi (imipramin) (3). To je i bio razlog da se pokuša sa primenom kvetiapina i kod bolesnika sa velikom depresijom.

Cilj ovog rada je da se na osnovu rezultata sprovedenih kliničkih studija analizira efikasnost i bezbednost primene kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kod odraslih pacijenata sa velikom depresijom.

Klinička ispitivanja efikasnosti i bezbednosti kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u terapiji velike depresije

Analiza efikasnosti i bezbednosti primene kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u terapiji velike depresije zasniva se na rezultatima kliničkih ispitivanja, preuzetih iz originalne dokumentacije proizvođača i objavljenih u stručnoj literaturi (3-11). Program sprovedenih kliničkih studija sa kvetiapienom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem na pacijentima sa velikom depresijom predstavljen je u Tabeli I.

Tabela I Sažetak programa kliničkih studija kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u velikoj depresiji (4)

Table I Summary of quetiapine extended release tablets clinical development program for MDD (4)

Broj studije	Karakteristike studije	Ispitivane grupe	Dužina primene leka
D1448C00001 (Studija 1)	Fiksne doze Monoterapija	- Kvetiapin 50 mg - Kvetiapin 150 mg - Kvetiapin 300 mg - Placebo	6 nedelja
D1448C00002 (Studija 2)	Fiksne doze Monoterapija	- Kvetiapin 150 mg - Kvetiapin 300 mg - Duloksetin 60 mg - Placebo	6 nedelja
D1448C00003 (Studija 3)	Podršene fiksne doze Monoterapija	- Kvetiapin 150/300 mg - Placebo	8 nedelja
D1448C00004 (Studija 4)	Podršene fiksne doze Monoterapija	- Kvetiapin 150/300 mg - Escitalopram 10/20 mg - Placebo	8 nedelja
D1448C00005 (Studija 5)	Fiksne doze Terapija održavanja	- Kvetiapin 50-300 mg - Placebo	4-8 nedelja otvoren <i>run-in</i> period / najmanje 16 nedelja otvoren period stabilizacije / 52 nedelje dvostruko slep period
D1448C00006 (Studija 6)	Fiksne doze Dodatna terapija kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na primenjivani antidepresiv	- Kvetiapin 150, 300 mg - Placebo	6 nedelja
D1448C00007 (Studija 7)	Fiksne doze Dodatna terapija kod pacijenata sa neadekvatnim odgovorom na primenjivani antidepresiv	- Kvetiapin 150, 300 mg - Placebo	6 nedelja

Kliničke studije za ispitivanje kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u terapiji velike depresije sprovedene su na odraslim, vanbolničkim pacijentima, oba pola, starosti 18 do 65 god. sa dokumentovanom kliničkom dijagnozom velike depresije, prema DSM-IV kriterijumima. Kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem primenjivane su jedanput dnevno, uveče, pre odlaska na spavanje. Da bi se povećala podnošljivost kvetiapina, doza je postepeno povećavana za 50 mg do konačne doze od 150 ili 300 mg na dan. Istovremena primena psihotropnih lekova bila je zabranjena, osim hipnotika, koji su bili dozvoljeni samo ako je pacijent koristio lek svake noći 28 dana pre uključivanja u studiju. Svi lekovi koji su mogli indukovati ili inhibirati izoenzim CYP 3A4 odgovoran za metabolizam mnogih lekova,

uključujući i kvetiapin, bili su zabranjeni 2 nedelje pre početka i tokom trajanja kliničkih ispitivanja leka. U svim studijama, u momentu randomizacije, bile su adekvatno izbalansirane demografske i kliničke karakteristike pacijenata u ispitivanim grupama (4).

Podaci o ovim studijama preuzeti su iz izveštaja koji su objavljeni na sajtu FDA, a u kojima su dati originalni rezultati studija sa akcentom na parametrima efikasnosti koji su bili specificirani protokolom kao ključni: promena ukupnog MADRS skora na kraju lečenja u odnosu na početne vrednosti, kao primarni parametar efikasnosti i poboljšanje kvaliteta života na kraju lečenja u odnosu na početne vrednosti, procenjeno na osnovu promene ukupnog skora Q-LES-Q upitnika, kao glavni sekundarni parametar efikasnosti (3,4). Stoga je u ovoj analizi akcentat na ovim parametrima efikasnosti, iako je u ovim studijama praćeno i niz drugih sekundarnih parametara (promene skorova na skalama: HAM-D - *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-A - *Hamilton Anxiety Rating Scale*, PSQI - *Pittsburgh Sleep Quality Index* i CGI-S - *Clinical Global Impression-Severity of Illness Scale*) na osnovu kojih se, takođe, može zaključivati o efikasnosti antidepresivnog tretmana. Nedavno su neke od ovih studija objavljene, a u datim publikacijama analizirani su upravo ti parametri efikasnosti (5-11).

Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u studijama kratkotrajne monoterapije velike depresije (studije 1-4)

Sve četiri studije primene kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, kao kratkotrajne monoterapije velike depresije, bile su placebo-kontrolisane, dvostruko slepe, randomizovane studije, sa paralelnim grupama, u trajanju od 8 ili 10 nedelja, sprovedene u velikom broju centara u SAD, u periodu od 2006. do 2007. Sastojale su se iz 3 faze: *wash-out* period koji je trajao od 7 do 28 dana, dvostruko slep period primene lekova koji je trajao 6 ili 8 nedelja i period praćenja od 2 nedelje, u kome su procenjivani simptomi obustave leka (4).

Studija 1: fiksne doze, placebo kontrolisana, bez aktivne kontrole

U Studiji 1 ispitivana je efikasnost i bezbednost fiksnih doza: 50 mg/dan, 150 mg/dan i 300 mg/dan kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo. U studiju nije bio uključen aktivni komparator. Od ukupno 1075 pacijenata koji su bili uključeni u skrining program, 725 randomizovano je na jednu od 4 grupe: kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem 50 mg/dan, 150 mg/dan, 300 mg/dan i placebo. Oko 70% pacijenata u svim grupama završilo je 6-nedeljni period lečenja. Glavni

razlozi za odustajanje/isključenje pacijenata, pre završetka studije bili su neželjeni događaji: 6% u grupi na placebo, 14% u grupi koja je uzimala kvetiapin u dozi od 150 mg/dan i 19% u grupi koja je bila na dozi kvetiapina od 300 mg/dan. Kao što se i očekivalo bilo je više isključenja iz studije u grupama sa većom i srednjom dozom leka: 33% i 30,9% u odnosu na placebo, 27,2%, odnosno manju dozu leka, 26,4% (4). Rezultati efikasnosti za primarni parametar praćenja prikazani su u Tabeli II:

Tabela II Promena ukupnog MADRS skora od randomizacije do 6. nedelje u studiji 1 (4)

Table II Change in the MADRS total score from randomization to week 6 in Study 1 (4)

MADRS skor	Placebo N=178	Kvetiapin 50 mg N=178	Kvetiapin 150 mg N=168	Kvetiapin 300 mg N=176
Prosečna promena	-11,07	-13,56	-14,50	-14,18
Razlika vs placebo		-2,50	-3,44	- 3,11
95% CI		(-4,48; -0,51)	(-5,45; -1,42)	(-5,10; -1,12)
p-vrednost		0,014	0,001	0,004

Studija 2: fiksne doze, placebo kontrolisana, sa aktivnom kontrolom

U Studiji 2 ispitivana je efikasnost i bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u fiksnim dozama 150 mg/dan i 300 mg/dan u odnosu na placebo i aktivni komparator – duloksetin. Duloksetin je primenjen u standardnoj dozi od 60 mg/dan. Od 912 pacijenata koji su bili uključeni u skrining program, 612 je randomizovano na jednu od 4 grupe: kvetiapin u dozama od 150 i 300 mg/dan, duloksetin 60 mg/dan i placebo. Oko 28% pacijenata u svim grupama odustalo je ili je bilo isključeno pre zvaničnog završetka studije, najčešće zbog neželjenih događaja (4,5% na placebo, 19,7% na kvetiapinu u dozi od 150 mg, 15,1% na dozi kvetiapina od 300 mg i 13,1% na duloksetinu). Kao što se i očekivalo, bilo je više odustajanja u grupama koje su bile na aktivnom tretmanu u odnosu na placebo grupu: 34,2% u grupi koja je uzimala dozu kvetiapina od 150 mg, 27,7% u grupi koja je bila na dozi od 300 mg i 30,5% u grupi na duloksetinu i 21% u placebo grupi (4). Rezultati efikasnosti za primarni parametar praćenja prikazani su u Tabeli III.

Tabela III Promena ukupnog MADRS skora od randomizacije do 6. nedelje u studiji 2 (4)

Table III Change in the MADRS total score from randomization to week 6 in Study 2 (4)

MADRS skor	Placebo N=144	Kvetiapin 150 mg N=136	Kvetiapin 300 mg N=141	Duloksetin N=129
Prosečna promena	-11,18	-14,81	-15,29	-14,64
Razlika vs placebo		-3,63	-4,11	- 3,46
95% CI		(-5,73; -1,53)	(-6,21; -2,01)	(-5,59; -1,34)
p-vrednost		0,001	<0,001	0,002

Studija 3: podešene fiksne doze, placebo kontrolisana, bez aktivne kontrole

U Studiji 3 ispitivana je efikasnost i bezbednost podešenih fiksnih doza kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, u odnosu na placebo. U studiju nije bio uključen aktivni komparator. Pacijenti su randomizovani da primaju: kvetiapin 150 mg/dan ili placebo. Nakon dve nedelje lečenja, pacijentima koji nisu imali adekvatan odgovor na terapiju (nisu uspeali da postignu poboljšanje simptoma od minimum 20% u ukupnom MADRS skor) povećana je doza kvetiapina na 300 mg/dan ili je primenjen odgovarajući placebo. Od ukupno 513 pacijenata koji su bili uključeni u skrining program, 310 randomizovano je na kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem 150/300 mg/dan ili placebo. Oko 29% pacijenata u svim grupama odustalo je od studije pre njenog završetka, u najvećoj meri zbog neželjenih događaja (2,6% u grupi na placebo i 8,4% u grupi na kvetiapinu 150/300 mg/dan) i izostanka terapijskog odgovora (4,5% u grupi na placebo i 4,5% u grupi na kvetiapinu 150/300 mg/dan). Nakon 2 nedelje lečenja 39 (25,7%) pacijenata na placebo i 28 (19,0%) pacijenata u grupi na kvetiapinu, nije postiglo poboljšanje od 20% u ukupnom MADRS skor, pa im je povećana doza leka. Grupa koja je uzimala kvetiapin tablete sa produženim oslobađanjem bila je na prosečnoj dnevnoj dozi od 162,2 mg, što znači da je veliki broj pacijenata (83%) ostao na dozi od 150 mg/dan tokom ukupnog trajanja studije (4, 5). Rezultati efikasnosti za primarni parametar praćenja prikazani su u Tabeli IV.

Tabela IV Promena ukupnog MADRS skora od randomizacije do 8. nedelje u studiji 3 (4,5)

Table IV Change in the MADRS total score from randomization to week 8 in Study 3 (4,5)

MADRS skor	Placebo N=152	Kvetiapin 150/300 mg N=147
Prosečna promena	-13,10	-16,49
Razlika vs placebo		-3,39
95% CI		(-5,48; -1,30)
p-vrednost		0,002

Studija 4: podešene fiksne doze, placebom kontrolisana, sa aktivnom kontrolom

U Studiji 4 ispitivana je efikasnost i bezbednost podešenih fiksnih doza kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, u odnosu na placebo i aktivni komparator – escitalopram. Svi pacijenti u grupi na kvetiapinu započeli su lečenje dozom leka od 50 mg/dan. Doza je zatim povećana na 150 mg/dan, tokom naredna 2 dana. Pacijenti u escitalopram grupi započeli su lečenje dozom leka od 10 mg/dan. Nakon 2 nedelje lečenja pacijentima koji nisu postigli adekvatan terapijski odgovor povećana je doza na 300 mg/dan u grupi na kvetiapinu i na 20 mg/dan u grupi na escitalopramu ili je primenjen odgovarajući placebo. Od 660 pacijenata koji su bili uključeni u skrining program, 471 randomizovan je da prima: placebo, kvetiapin i escitalopram. Oko 28% pacijenata u svim grupama isključeno je iz studije pre njenog zvaničnog završetka, u najvećoj meri zbog neželjenih događaja (kvetiapin: 15,3%, escitalopram: 5,7% i placebo: 4,5%) i izostanka poboljšanja tokom ispitivanja (kvetiapin: 2,5%, escitalopram: 3,8% i placebo: 4,5%). Nakon 2 nedelje lečenja 26,1% pacijenata u placebo grupi, 13,0% u grupi na kvetiapinu i 23,7% u grupi na escitalopramu imalo je neadekvatan odgovor na terapiju, nakon čega je povećana doza leka koji su uzimali. Grupa na kvetiapinu uzimala je prosečnu dnevnu dozu od 139,8 mg, što znači da je veliki broj pacijenata ostao na nižim dozama leka tokom čitavog ispitivanja (4). Rezultati efikasnosti za primarni parametar praćenja prikazani su u Tabeli V.

Tabela V Promena ukupnog MADRS skora od randomizacije do 8. nedelje u studiji 4 (4)

Table V Change in the MADRS total score from randomization to week 8 in Study 4 (4)

MADRS skor	Placebo N=155	Kvetiapin 150/300 mg N=157	Escitalopram N=156
Prosečna promena	-15,61	-17,21	-16,73
Razlika vs placebo		-1,6	-1,1
p-vrednost		0,174	0,346

Bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u studijama kratkotrajne monoterapije

Ukupno 1154 pacijenta bilo je izloženo kvetiapinu u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u studijama kratkotrajne monoterapije velike depresije. Kao što je i navedeno u svakoj od studija, veća incidenca neželjenih događaja uočena je kod pacijenata lečenih kvetiapinom u poređenju sa pacijentima koji su bili na placebo. Učestalost ispoljavanja neželjenih efekata kod pacijenata koji su uzimali kvetiapin bila je dozno zavisna. Najčešći neželjeni događaji povezani sa primenom kvetiapina bili su: suvoća usta, sedacija, somnolencija i vrtoglavica. Pacijenti su najčešće odustajali od studija zbog somnolencije (6,1%) i sedacije (2,4%). Uočena je veća incidenca ekstrapiramidalnih simptoma (EPS) u grupama koje su bile na kvetiapinu (5,4%) u poređenju sa placebo (3,2%). Četiri pacijenta na kvetiapinu bilo je isključeno iz studija zbog EPS, a niti jedan pacijent na placebo. Povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na vrednosti pre primene leka bilo je registrovano kod 2,4% pacijenata na placebo, 1,1% u grupi na kvetiapinu 50 mg/dan, 3,8% u grupi na kvetiapinu 150 mg/dan i 5,5% u grupi na kvetiapinu 300 mg/dan. Pokazalo se da su klinički značajne vrednosti glikemije bile najveće u grupama koje su uzimale dozu kvetiapina od 300 mg/dan i to pre svega kod pacijenata kod kojih je postojao rizik za razvoj dijabetesa. Nagli prekid lečenja doveo je do blagih i umerenih neželjenih događaja kao što su povraćanje, nauzeja, glavobolja, dijareja, insomnija, iritabilnost i vrtoglavica, u grupama koje su lečene kvetiapinom (23,8%) u poređenju sa placebo (14,8%). Ovi simptomi su obično prolazili za nedelju dana, a incidenca i težina ovih simptoma smanjena je postepenim smanjivanjem doze leka (4).

Kod pacijenata lečenih kvetiapinom bilo je više neželjenih događaja i veći procenat odustajanja/isključenja iz studija usled neželjenih događaja, u poređenju sa pacijentima koji su lečeni aktivnim kontrolama: duloksetinom i escitalopramom (4).

Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u studijama kratkotrajne dodatne terapije na primenjivani antidepresiv

Studije 6 i 7: placebo kontrolisane, bez aktivne kontrole

Obe studije bile su dvostruko slepe, placebo-kontrolisane, randomizovane, sa paralelnim grupama, u trajanju od 8 i 6 nedelja. Ispitivale su efikasnost i bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u dozama 150 mg/dan i 300 mg/dan u kombinaciji sa antidepresivom, kod pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na monoterapiju antidepresivom. Dozvoljeni antidepresivi bili su: amitriptilin, bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ili venlafaksin. Studije su sprovedene u periodu od 2006. do 2007. u velikom broju centara u SAD, Evropi, Kanadi, Australiji i Južnoj Africi. Studije su se sastojale iz 3 faze: *wash-out* period koji je trajao do 14 dana, period primene terapije u trajanju od 6 nedelja, u kome su pacijenti randomizovani da primaju kvetiapin u dozi od 150 mg/dan, 300 mg/dan ili placebo, svaki u kombinaciji sa već primenjivanim antidepresivom, čija se doza nije menjala tokom studije, i period praćenja od 2 nedelje posle završetka terapije, za ispitivanje simptoma obustave leka. Uzorci krvi bili su uzeti pre primene kvetiapina i u 2. i 4. nedelji studije sa ciljem da se procene promene u koncentraciji antidepresiva i njihovih metabolita u plazmi, nakon uključivanja kvetiapina u terapiju (4,6,7).

U **studiji 6**, od 659 pacijenata koji su bili uključeni u skrining program, 446 je randomizovano na jednu od 3 ispitivane grupe: kvetiapin u dozi od 150 mg/dan, 300 mg/dan i placebo, svaki u kombinaciji sa antidepresivom. U obe grupe na kvetiapinu bilo je više pacijenata koji su odustali od studije, u odnosu na placebo grupu (placebo: 15,5%, kvetiapin 150 mg/dan: 23,0% i kvetiapin 300 mg/dan: 30%). Najčešći razlozi za odustajanje/isključenje pacijenata iz studije bili su neželjeni događaji (placebo: 0,7%, kvetiapin 150 mg/dan: 10,8% i kvetiapin 300 mg/dan: 18,0%) (4,6). Rezultati efikasnosti primenjenih lekova, s obzirom na primarni parametar za procenu efikasnosti prikazani su u Tabeli VI.

Tabela VI Promena ukupnog MADRS skora od randomizacije do 6. nedelje u studiji 6 (4,6)

Table VI Change in the MADRS total score from randomization to week 6 in Study 6 (4,6)

MADRS skor	Placebo N=143	Kvetiapin 150 mg N=143	Kvetiapin 300 mg N=146
Prosečna promena	-11,70	-13,60	-14,70
Razlika vs placebo		-1,90	-2,99
95% CI		(-3,93; -0,14)	(-5,02; -0,97)
p-vrednost		0,067	0,004

U **studiji 7**, od 572 pacijenta koji su ušli u skrining program, 493 randomizovano je da prima kvetiapin 150 mg/dan, kvetiapin 300 mg/dan ili placebo, svi u kombinaciji sa antidepresivom. I u ovoj studiji veći procenat odustajanja od studije uočen je u grupama na kvetiapinu u odnosu na placebo: 11,0% placebo, 12,6% kvetiapin 150 mg/dan i 18,4% kvetiapin 300 mg/dan. Najčešći razlozi za odustajanje/isključenje pacijenata iz studije bili su neželjeni događaji: 3,1% placebo, 6,6% kvetiapin 150 mg/dan i 11,7% kvetiapin 300 mg/dan, kao i izostanak terapijskog odgovora: 3,1% placebo, 0% kvetiapin 150 mg/dan i 0,6% kvetiapin 300 mg/dan (4,7). Rezultati efikasnosti, s obzirom na primarni parametar za njenu procenu prikazani su u Tabeli VII.

Tabela VII Promena ukupnog MADRS skora od randomizacije do 6. nedelje u studiji 7 (4)

Table VII Change in the MADRS total score from randomization to week 6 in Study 7 (4)

MADRS skor	Placebo N=160	Kvetiapin 150 mg N=166	Kvetiapin 300 mg N=161
Prosečna promena	-12,21	-15,26	-14,94
Razlika vs placebo		-3,05	-2,73
95% CI		(-4,92; -1,17)	(-4,62; -0,84)
p-vrednost		0,003	0,005

Bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u studijama kratkotrajne dodatne terapije

U ove dve studije, ukupno 632 pacijenta bilo je izloženo kvetiapinu u obliku tableta sa produženim oslobađanjem. Veća incidenca neželjenih događaja i veće odustajanje od studija zbog neželjenih događaja uočeno je kod

pacijenata lečenih kvetiapiinom u kombinaciji sa antidepresivom u poređenju sa pacijentima koji su bili na placebo u kombinaciji sa antidepresivom. Ova incidenca bila je veća kod pacijenata koji su bili na dozi od 300 mg/dan u poređenju sa onima koji su uzimali dozu od 150 mg/dan. Najčešći neželjeni događaji izazvani kvetiapiinom bili su: suvoća usta, sedacija, somnolencija i vrtoglavica, a pacijenti su najčešće odustajali od studija zbog somnolencije, sedacije, vrtoglavice i zamora. Procenat ekstrapiramidalnih simptoma bio je veći u grupama na kvetiapiinu u dozama 150 mg/dan (3,8%) i 300 mg/dan (6,4%) u poređenju sa placebo (4,2%). Tri pacijenta na kvetiapiinu prekinula su lečenje zbog EPS, a niti jedan pacijent na placebo. Povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na vrednosti pre primene leka, uočeno je kod 1,7% pacijenata na placebo, 3,2% na kvetiapiinu 150 mg/dan i 7,2% na kvetiapiinu 300 mg/dan. Klinički značajne vrednosti glikemije prijavljene su kod pacijenata koji su uzimali dozu od 300 mg/dan, i to pre svega kod onih kod kojih je postojao rizik za razvoj dijabetesa. Simptomi obustave leka bili su blagi do umereni i obično su prolazili za nedelju dana. Analiza podgrupa u ove dve studije, pokazala je da se koncentracije u plazmi poznatih antidepresiva i njihovih metabolita nisu značajno menjale nakon uvođenja kvetiapina u terapiju (4,6,7).

Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u studiji prevencije relapsa epizode velike depresije

Studija 5: monoterapija u terapiji održavanja, placebo kontrolisana, bez aktivne kontrole

Studija 5 je bila dvostruko slepa, placebo-kontrolisana, randomizovana studija povlačenja, za procenu efikasnosti (vreme do pojave relapsa, odnosno depresivnog događaja) i bezbednosti kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem, tokom 52 nedelje terapije održavanja kod odraslih pacijenata sa velikom depresijom. Sprovedena je u velikom broju centara u Evropi, SAD i Južnoj Africi, u periodu od 2005. do 2007. Studija se sastojala iz 4 faze: 1. period uključivanja pacijenata u studiju koji je trajao do 28 dana; 2. otvoren *run-in* period u kome su svi pacijenti lečeni kvetiapiinom tokom 4 do 8 nedelja. Tokom ovog perioda procenjivan je odgovor pacijenata na terapiju kvetiapiinom. Prema kriterijumima definisanim u protokolu pacijenti su odgovorili na terapiju ukoliko je ukupan MADRS skor na kraju ovog perioda bio ≤ 12 , a CGI-S (*Clinical Global Impressive-Severity of Illness Scale*) skor ≤ 3 ; 3. otvoren period stabilizacije tokom koga su svi pacijenti i dalje bili na terapiji kvetiapiinom, tokom 12 nedelja + 6 nedelja, kako bi se odredili pacijenti koji su i dalje imali adekvatan odgovor na terapiju kvetiapiinom (*responders*): MADRS skor ≤ 12 , a CGI-S skor ≤ 3 , na kraju ovog perioda; 4. dvostruko slep period studije u kome su pacijenti, koji su odgovorili na terapiju kvetiapiinom, randomizovani da primaju kvetiapin ili placebo tokom 52 nedelje terapije održavanja (4,8).

Cilj studije bio je procena efikasnosti kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u poređenju sa placebo u terapiji održavanja, od momenta randomizacije do pojave relapsa. Smatralo se da je relaps nastupio ukoliko je bio ispunjen barem jedan od sledećih kriterijuma: uvođenje terapije za lečenje depresivnih simptoma, od strane istraživača ili samog pacijenta; hospitalizacija zbog depresivnih simptoma, MADRS skor >18 tokom 2 uzastopne procene urađene sa razmakom od nedelju dana ili pri konačnoj proceni, ukoliko se pacijent isključuje iz studije; CGI-S skor ≥ 5 ; pokušaj suicida ili isključenje iz studije zbog značajnog rizika od suicida. Nakon pojave relapsa pacijenti su bili povučeni iz studije, a kada se traženi, protokolom specificiran broj relapsa dogodio, sponzor je obustavio dalji tok studije (4,8).

Od 1854 pacijenta koji su bili na terapiji kvetiapiinom tokom otvorene faze studije, njih 776 odgovorilo je na ovu terapiju (*responders*), te su randomizovani da primaju kvetiapin (391 pacijent) ili placebo (385 pacijenata) tokom dvostruko slepe faze studije. Razlozi za ovako veliko odustajanje/isključenje pacijenata tokom otvorene faze studije u kojoj su svi pacijenti lečeni kvetiapiinom bili su: neželjeni događaji (n=350), pacijenti nisu želeli da nastave studiju (n=272), pacijenti nisu ispunili kriterijume za uključivanje u studiju (*non-responders*) (n=222) i pacijenti izgubljeni tokom praćenja (*lost to follow up*) (n=176). Tokom otvorene faze studije pacijenti su stabilizovani sa sledećim efektivnim dozama kvetiapina: 21% sa dozom od 50 mg/dan, 46% sa dozom od 150 mg/dan i 32% sa dozom od 300 mg/dan (4,8).

Tokom 52 nedelje terapije održavanja, povlačenje pacijenata iz studije zbog relapsa bilo je rede u grupi na kvetiapiinu u poređenju sa placebo, što znači da je terapija održavanja kvetiapiinom u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u podešenim fiksnim dozama 50, 150 i 300 mg/dan, statistički značajno produžila vreme do pojave relapsa bolesti, u odnosu na placebo. Rezultati efikasnosti, za primarni parametar praćenja (vreme do pojave relapsa bolesti), prikazani su u Tabeli VIII.

Tabela VIII Vreme do relapsa, u studiji 5 (4,8)
Table VIII Time to depressed event in Study 5 (4,8)

Broj relapsa (%)	Placebo N=384	Kvetiapin N=387
Broj relapsa (%)	132 (34,4%)	55 (14,2%)
Hazardni odnos		0,34
95% CI		(0,25; 0,46)
p-vrednost		<0,001

U momentu kada je sponzor obustavio dalji tok studije, samo je 15 pacijenata završilo maksimalne 52 nedelje lečenja tokom terapije održavanja: 10 na kvetiapinu i 5 na placebo. U studiji je u tom trenutku još uvek bilo 348 pacijenata: 202 na kvetiapinu i 146 na placebo. Prosečna izloženost pacijenata ispitivanom leku tokom ove dvostruko slepe faze studije bila je 167 dana u grupi koja je uzimala kvetiapin, u poređenju sa 126 dana u placebo grupi (4,8).

Bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u studiji prevencije relapsa

Ukupno 1854 pacijenta bilo je izloženo kvetiapinu u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u otvorenoj fazi ove studije i 385 pacijenata u dvostruko slepoj fazi studije. U otvorenom delu studije, pacijenti su najčešće odustajali zbog neželjenih događaja izazvanih kvetiapinom (19,8%). Uzrok su bile poznate neželjene reakcije na kvetiapin: somnolencija, sedacija i zamor. Incidenca ekstrapiramidalnih simptoma tokom otvorene faze studije bila je 6,7%. Od ekstrapiramidalnih simptoma javljali su se nemir, ekstrapiramidalni poremećaji, tremor i akatizija. Ipak, mali broj pacijenata (0,2%) prekinuo je studiju zbog ovih neželjenih efekata. I tokom dvostruko slepe faze pacijenti su najčešće odustajali od studije zbog neželjenih događaja (u placebo grupi 16, a u grupi na kvetiapinu 27 pacijenata). U ovoj fazi studije, ekstrapiramidalni simptomi bili su blagog do umerenog intenziteta, i registrovani su kod 2,8% pacijenata u grupi na kvetiapinu i 1,8% pacijenata u placebo grupi. Povećanje telesne mase $\geq 7\%$ u odnosu na početne vrednosti, bilo je veće u grupi na kvetiapinu u odnosu na placebo (5,4% vs 2,9%) (4,8).

Diskusija

Svih sedam studija koje su ispitivale efikasnost i bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kod pacijenata sa velikom depresijom bile su dobro dizajnirane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije. Sprovedene na dovoljno velikom broju pacijenata sa dijagnozom velike depresije, prema DSM-IV kriterijumima. Međutim, samo je u dve studije bio uključen aktivni komparator: duloksetin u studiji 2 i escitalopram u studiji 4. Uključivanjem aktivnog komparatora u studiju, postiže se unutrašnja validacija studije i prevazilazi problem osetljivosti ispitivanja, tako da je veliki nedostatak ostalih pet studija odsustvo aktivne kontrole. Izabrani ključni parametri efikasnosti: promena ukupnog MADRS skora na kraju lečenja u odnosu na početne vrednosti, poboljšanje kvaliteta života procenjeno na osnovu promene ukupnog skora Q-LES-Q upitnika i broj relapsa, adekvatni su i u skladu su sa vodičima za kliničku procenu antidepresivnih lekova (1,12,13).

Od četiri studije (studije 1-4) koje su ispitivale efikasnost i bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kao kratkotrajne (6 ili 8 nedelja) monoterapije velike depresije, u tri studije kvetiapin je bio statistički značajno efikasniji u odnosu na placebo, s obzirom na promenu ukupnog MADRS skora na kraju lečenja u odnosu na početne vrednosti, za bar jednu od doza koje su ispitivane u studijama. U Studiji 1 koja je ispitivala efikasnost kvetiapina u fiksnim dozama od 50, 150 i 300 mg/dan vs placebo, sve tri doze kvetiapina pokazale su statistički značajno bolju efikasnost u odnosu na placebo. Međutim, nije pokazana prednost veće doze od 300 mg/dan u odnosu na dozu od 150 mg/dan. U Studiji 2 koja je ispitivala efikasnost kvetiapina u fiksnim dozama 150 mg/dan i 300 mg/dan vs placebo i aktivni komparator (duloksetin), obe doze kvetiapina, kao i duloksetin, bili su superiorniji u odnosu na placebo. U studiji 3 kvetiapin u podešenim fiksnim dozama od 150/300 mg/dan pokazao se statistički značajno efikasniji u odnosu na placebo. Međutim, u studiji 4 nije postignuta statistički značajna razlika u efikasnosti između kvetiapina i placeba kao ni između aktivne kontrole escitaloprama i placeba. Kroz sve četiri studije, pokazana je samo blaga prednost veće doze od 300 mg/dan u poređenju sa nižom dozom od 150 mg/dan. Međutim, ova razlika nije bila konzistentna u svim studijama, za razliku od incidence neželjenih efekata koja je u svim studijama bila dozno zavisna (4,5).

U Studijama 6 i 7 ispitivana je efikasnost i bezbednost kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kao dodatne, kratkotrajne (6 nedelja) terapije velike depresije kod pacijenata koji nisu adekvatno odgovorili na terapiju nekim od standardnih antidepresiva. U Studiji 6, kvetiapin u kombinaciji sa antidepresivom bio je statistički značajno efikasniji od placeba u kombinaciji sa antidepresivom, samo u većoj dozi od 300 mg/dan, dok su u Studiji 7, obe doze kvetiapina (150 mg/dan i 300 mg/dan), u kombinaciji sa antidepresivom bile statistički značajno efikasnije u odnosu na kombinaciju placebo plus antidepresiv (4,6,7). Problem u obe studije bio je neadekvatno definisana populacija uključenih pacijenata. Naime, kvetiapin je dodat na primenjivani antidepresiv pacijentima koji nisu imali adekvatan odgovor na dati antidepresiv, pri čemu nije objašnjeno zašto se ovim pacijentima, koji nisu bili protokolom definisani kao pacijenti rezistentni na terapiju (TRD, *treatment resistant depression*) dodaje baš kvetiapin, bez prethodnog pokušaja da se terapijski odgovor postigne prebacivanjem pacijenta na drugi odobreni antidepresiv, npr. iz druge terapijske klase ili dodavanjem drugog antidepresiva na dati antidepresiv (13). Ovi problemi bi jednim delom bili rešeni da je u studiju bio uključen aktivni komparator pošto bi se dobio odgovor na pitanje da li je kombinacija antidepresiv plus kvetiapin efikasnija od kombinacije dva antidepresiva u datoj populaciji pacijenata.

U studiji terapije održavanja, kvetiapin u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u podešenim fiksnim dozama 50 mg/dan, 150 mg/dan i 300 mg/dan, statistički je značajno produžio vreme do pojave relapsa bolesti u odnosu na placebo. Međutim, ozbiljan problem u ovoj studiji bilo je veliko odustajanje/isključenje pacijenata tokom otvorene faze studije: od 1854 pacijenta lečena kvetiapienom, samo njih 776 odgovorilo je na terapiju i bilo uključeno u dvostruko slepu fazu studije (*responders*) (4,8). To znači da je u datoj populaciji pacijenata sa velikom depresijom terapijski odgovor postignut kod približno 40% pacijenata.

Treba naglasiti da ni u jednoj od sprovedenih studija kvetiapin u obliku tableta sa produženim oslobađanjem nije bio statistički značajno efikasniji od placebo u odnosu na ključni sekundarni parametar efikasnosti: poboljšanje kvaliteta života, procenjeno na osnovu promene ukupnog skora Q-LES-Q upitnika. Međutim, važno je istaći da je u jednoj od dve studije sa aktivnom kontrolom, duloksetin bio statistički značajno efikasniji od placebo, u odnosu na ovaj sekundarni parametar efikasnosti (4-8).

Ukupan profil bezbednosti kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kod pacijenata sa velikom depresijom nije se razlikovao od poznatog bezbednosnog profila ovog leka u drugim, ranije odobrenim indikacijama: shizofreniji i bipolarnom poremećaju (4-8). Međutim, na osnovu kratkotrajne izloženosti pacijenata kvetiapinu u sprovedenim kliničkim studijama, može se zaključiti da dugoročni neželjeni efekti koji se mogu javiti pri primeni kvetiapina, kao što su: metabolički poremećaji, potencijalni rizik za razvoj tardivne diskinezije i mogućnost povećanja rizika od iznenadne srčane smrti, ne mogu biti adekvatno procenjeni. Potrebne su dugotrajne randomizovane kliničke studije sa dugotrajnim praćenjem da bi se adekvatno definisali ovi rizici u populaciji pacijenata sa velikom depresijom. Ovo je značajno i zbog toga što bi se proširenjem indikacionog područja kvetiapina na pacijente sa velikom depresijom značajno povećala ukupna populacija psihijatrijskih pacijenata kod kojih bi se primenjivao ovaj lek (prevalenca shizofrenije tokom života je 0.3-0.7%, bipolarnog poremećaja oko 1%, dok je prevalenca unipolarne depresije čak do 15% (3,14).

Uprkos navedenim ograničenjima sprovedenih kliničkih studija primene kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kod pacijenata sa velikom depresijom, FDA je odobrila primenu kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u velikoj depresiji, ali samo kao dodatne terapije odraslih pacijenata, koji nisu imali adekvatan odgovor na monoterapiju antidepressivom (15). Godinu dana kasnije EMA je, takođe, prihvatila upotrebu kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem u istoj indikaciji, uz

napomenu da pre započinjanja terapije, lekari treba da razmotre profil bezbednosti kvetiapina (16).

Zaključak

Na osnovu sprovedenih kliničkih studija kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kod pacijenata sa velikom depresijom, može se zaključiti da je po pitanju efikasnosti, on samo donekle superiorniji u odnosu na placebo, dok profil bezbednosti kvetiapina u ovoj indikaciji, odgovara onom koji je već ustanovljen u ranije odobrenim indikacijama. Međutim, kratkotrajna izloženost pacijenata sa velikom depresijom kvetiapinu u sprovedenim kliničkim studijama nije dovoljna za procenu rizika od njegovih dugoročnih ozbiljnih neželjenih efekata kao što su: metabolički poremećaji, potencijalni rizik za razvoj tardivne diskinezije i mogućnost povećanja rizika od iznenadne srčane smrti, tako da se odnos korist/rizik primene kvetiapina u obliku tableta sa produženim oslobađanjem kod pacijenata sa velikom depresijom, još uvek ne može, sa velikom pouzdanošću, proceniti kao povoljan. Stoga, iako je odobren od strane FDA i EMA kao dodatna terapija na standardni antidepresiv kod pacijenata koji su imali suboptimalan odgovor na sam antidepresiv, njegovu primenu u ovoj indikaciji treba sprovoditi sa velikim oprezom.

Literatura

1. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression; CPMP/EWP/518/97, Rev. 1, 2002; pristup: maj 2011.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003526.pdf
2. Clinical Pharmacy and Therapeutics, Roger Walker, Cate Whittlesea, fourth edition, 2007; Churchill, Livingstone, Elsevier
3. Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release Tablets for the Treatment of Patients with either Major Depressive Disorder or Generalized Anxiety Disorder, Advisory Committee Briefing Document, 2009; pristup: maj 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/UCM161963.pdf>
4. Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release Tablets for the Treatment of Patients with either Major Depressive Disorder or Generalized Anxiety Disorder, Clinical Review, Statistical Review, 2008; pristup: maj 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/UCM161917.pdf>

5. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study: *J Affect Disord.* 2011;128(1-2):83-94.
6. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study: *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(7):917-32.
7. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: *J Affect Disord.* 2010;127(1-3):19-30.
8. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial: *Depress Anxiety.* 2010;27(10):964-76.
9. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study: *J Clin Psychiatry.* 2009;70(4):526-39.
10. McIntyre RS, Muzina DJ, Adams A, Lourenco MT, Law CW, Soczynska JK et al. Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials: *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(18):3061-75.
11. Pae CU, Sohi MS, Seo HJ, Serretti A, Patkar AA, Steffens DC, et al. Quetiapine XR: current status for the treatment of major depressive disorder: *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(7):1165-73.
12. Guidance for Industry, Guidelines for the Clinical Evaluation of the Antidepressant Drugs, 1977; pristup: maj 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/ucm071299.pdf>
13. Concept Paper on the Need for Revision of Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Depression with Regard to Treatment Resistant Depression; Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/484366/2009; pristup: maj 2011.
14. Summary minutes of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee April 8, 2009; pristup: maj 2011.
<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM198219.pdf>
15. Seroquel XR, Full Prescribing Information, revised 12/2010; pristup: maj 2011.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022047s025lbl.pdf

16. Scientific Conclusions and Grounds for Amendment of the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet presented by the EMEA 19/11/2010; pristup: maj 2011.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Seroquel_XR_6/WC500099193.pdf
17. Seroquel XL, 50, 150, 200, 300 i 400mg, prolonged release tablets, Summary of the Product Characteristics last updated on the eMC: 16/03/2011; pristup: maj 2011.
18. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10, 1998; pristup: maj 2011.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
19. Description of the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), 2007; pristup: maj 2011.
[http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/20074273b1_04DescriptionofMADRSHAMDDepressionR\(1\).pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/20074273b1_04DescriptionofMADRSHAMDDepressionR(1).pdf)
20. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure, 1993; pristup: maj 2011.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290681>
21. The Clinical Global Impression Scale and the influence of patient or staff perspective on outcome, 2011; pristup: maj 2011.
<http://www.biomedcentral.com/1471-244X/11/83>
22. The Hamilton Rating Scale for Depression, 1997; pristup: maj 2011.
<http://healthnet.umassmed.edu/mhealth/HAMD.pdf>
23. Montgomery and Asberg Depression Rating Scale, Br. J. Psychiat. 1979; pristup: maj 2011.
<http://www.psy-world.com/madrs.htm>
24. Wang Z, Kemp DE, Chan PK, Fang Y, Ganocy SJ, Calabrese JR et al. Comparisons of the tolerability and sensitivity of quetiapine-XR in the acute treatment of schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder: *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(1):131-42.
25. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression: *J Affect Disord.* 2010;121(1-2):106-15.
26. Nord M, Nyberg S, Brogren J, Jucaite A, Halldin C, Farde L. Comparison of D2 dopamine receptor occupancy after oral administration of quetiapine fumarate immediate-release and extended-release formulations in healthy subjects: *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011:1-10.

Critical analysis of clinical studies of the efficacy and safety of quetiapine in the treatment of patients with major depressive disorder

Maja Lisičić¹, Branislava Miljković²,
Sandra Vezmar Kovačević², Silva Dobrić³

¹Medicines and Medical Devices Agency of Serbia

²University of Belgrade, Faculty of Pharmacy, Department of
Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy

³Institute for Scientific Information, Medical Military Academy,
Republic of Serbia

Summary

In this review is shown the analysis of clinical studies of the efficacy and safety of atypical antipsychotic extended release quetiapine, in the treatment of adult patients with major depressive disorder (MDD), as short-term monotherapy, short-term adjunctive treatment to on-going antidepressant and maintenance treatment or relapse prevention in major depressive episodes. Recommended dosing regimen was 50 to 300 mg daily. Six of seven studies were positive on the primary efficacy variable (MADRS, Montgomery Asberg Depression Rating Scale score) on at least one dose under investigation, whilst one study was not significant. None of the studies was positive on the secondary endpoint: improvement in the quality of life, by assessing the change in Q-LES-Q total score (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire). Overall, the safety findings from the extended release quetiapine MDD clinical studies are consistent with known adverse event profile for quetiapine in other known indications: schizophrenia and bipolar disorder. However, during the short-term exposure in the extended release quetiapine MDD clinical studies, the long-term serious adverse events, in particular risk related to metabolic changes, and possibility of tardive dyskinesia and increased risk of sudden cardiac death, has not been adequately studied, therefore the risk benefit ratio, for now, can not be assessed as favorable, with high reliability. Despite that, the regulatory authorities in the U.S. (FDA - Food and Drug Administration) and EU (EMA - European Medicines Agency) have approved, however, reduced indication for extended release quetiapine in the treatment of major depressive disorder: add-on treatment of major depressive episodes in patients with MDD who had suboptimal response to antidepressant monotherapy, noting that, prior to initiating treatment, clinicians should consider the safety profile of extended release quetiapine.

Key words: extended release quetiapine, major depressive disorder,
efficacy, safety
