

SFIDA ALLA DEPRESSIONE MAGGIORE IN LOMBARDIA

STATO DELL'ARTE



21 NOVEMBRE 2016 MILANO
31° PIANO BELVEDERE ENZO JANNACCI
PALAZZO PIRELLI - VIA FABIO FILZI 22



Unmet needs e novità terapeutiche

Marco Toscano
Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura
ASST Rhodense

DEPRESSION

A Global Public Health Concern

*Developed by Marina Marcus, M. Taghi Yasamy, Mark van Ommeren, and Dan Chisholm, Shekhar Saxena
WHO Department of Mental Health and Substance Abuse*

- Progressi modesti nel trattamento della depressione
- Uno dei più comuni disturbi mentali nel mondo (350 milioni)
- Una delle principali cause di disabilità
- Notevole incidenza in termini di costi
- Unmet needs: malattia complessa e multidimensionale

sive disorders often start at a young age; they reduce people's functioning and often are recurring. For these reasons, depression is the leading cause of disability worldwide in terms of total years lost due to disability. The demand for curbing depression and other mental health conditions is on the rise globally. A recent World Health Assembly called on the World Health Organization and its member states to take action in this direction (WHO, 2012).





Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety

S. Rosenzweig-Lipson et al. / Pharmacology & Therapeutics 113 (2007) 134–153

Pharmacology
&
Therapeutics

www.elsevier.com/locate/pharmthera

Bisogni insoddisfatti attuali nel trattamento della depressione maggiore

-
- Efficacy in refractory patients
 - Treatment resistant depression (TRD)
 - Recovery, relapse, and recurrence
 - Faster onset of antidepressant action
 - Reduction of cognitive deficits
 - Treatment of symptomatic pain accompanying depression
 - Decreased side effect profile
 - Sexual dysfunction
 - Gastrointestinal events
 - Weight gain
 - Cardiovascular
-

La latenza dell'effetto degli AD

- **Una reale differenza fra le risposte al placebo e quelle al farmaco sono distinguibili soltanto a partire dalla seconda-terza settimana di trattamento^{1,2} (**latenza media 13 giorni**)^{3,4}**
- **I pazienti sottoposti a farmaci antidepressivi hanno già in prima/seconda settimana un tasso di risposta stabile significativamente maggiore rispetto a quello dei pazienti sotto placebo⁵**
- **Rispetto al placebo il trattamento con SSRI è associato ad un significativo miglioramento clinico già alla fine della prima settimana, con una probabilità di ottenere una riduzione del punteggio alla HAMD pari al 50% che è pari a 1.6 volte nei pazienti trattati con SSRI rispetto a quelli trattati con placebo⁶**

1 Quitckin FM et al, Arch Gen Psych, 1984, 41:782-86; 2 Quitckin FM et al, Arch Gen Psych, 1987, 44, 259-62; Stassen HH et al, Time course of improvement under antidepressant treatment. 3 A survival-analytical approach, Eur Neuropsychopharmacol, 1993, 3, 127-35; 4 Katze MM et al, Onset and early behavioral effect of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression, Neuropsychopharmacol, 2004, 29:566-579; 5 Papakostas GI et al, J Clin Psychopharmacol, 2006, 36, 56-60; 6 Taylor MJ et al, Arch Gen Psych, 2006, 63, 1217-23

Come sono cambiati gli obiettivi terapeutici nella depressione

Risposta

Persistenza di molti sintomi

Riduzione dei sintomi $\geq 50\%$, per esempio alla scala MADRS o alla scala HAM-D

Anni '70

Remissione

Possibile persistenza di alcuni sintomi

Definizione che varia da uno studio all'altro ma che viene comunemente valutata da un punteggio ≤ 10 alla scala MADRS o da un punteggio ≤ 7 alla scala HAM-D17.

Anni '90

Recupero funzionale completo

Possibile persistenza di sintomi o loro scomparsa

Nessuna definizione ufficiale; le misure devono comprendere una valutazione effettuata dal medico, l'autovalutazione del soggetto e le prestazioni ottenute in una serie di test al fine di valutare sia i sintomi sia il funzionamento del soggetto

2010

Italian Study on Depressive Disorders (STudio Italiano MALattia Depressiva, or STIMA-D): A Nationwide Snapshot of the Status of Treatment for Major Depression

Authors E. Aguglia¹, G. Biggio², M. S. Signorelli¹, C. Mencacci³ as Members of the Steering Committee on behalf of the STIMA-D Investigators

Affiliations
¹University of Catania, Department of Clinical and Molecular Biomedicine, Psychiatry Unit, Catania, Italy
²University of Cagliari, Department of Sciences of Life and Environment, Monserrato (CA), Italy
³Fatebenefratelli and Oftalmico General Hospital, Department of Neuroscience, Milano, Italy

Studio osservazionale 44 centri psichiatrici 1140 pazienti (18-65 anni)

Overall response to treatment in the last 6 months in patients receiving one drug
 - complete/partial/none/NA or other

25.5/57.9/11.6/5.0

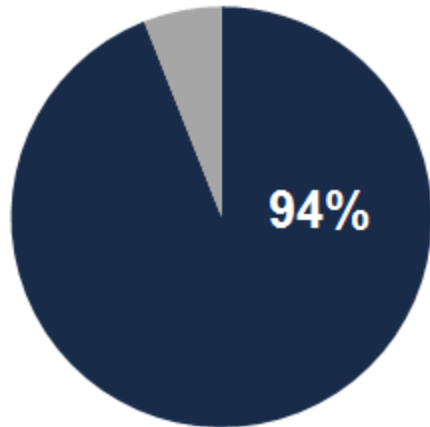
Overall response to treatment in the last 6 months in patients receiving 2 drugs
 - complete/partial/none/NA or other

12.4/51.6/12.0/11.6

I sintomi cognitivi sono comuni sia nella fase acuta della che nella fase di remissione della depressione

Sintomi cognitivi durante gli episodi depressivi

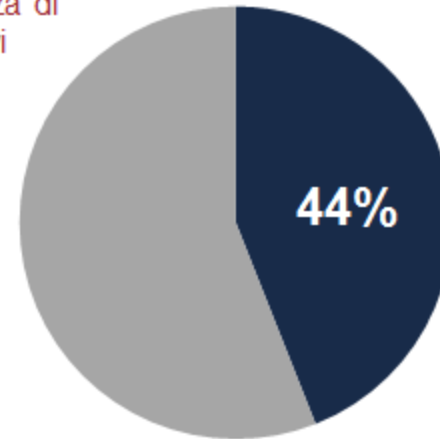
Percentuale di tempo trascorso in assenza di sintomi cognitivi



Percentuale di tempo trascorso in presenza di sintomi cognitivi^a

Sintomi cognitivi residui tra due episodi depressivi

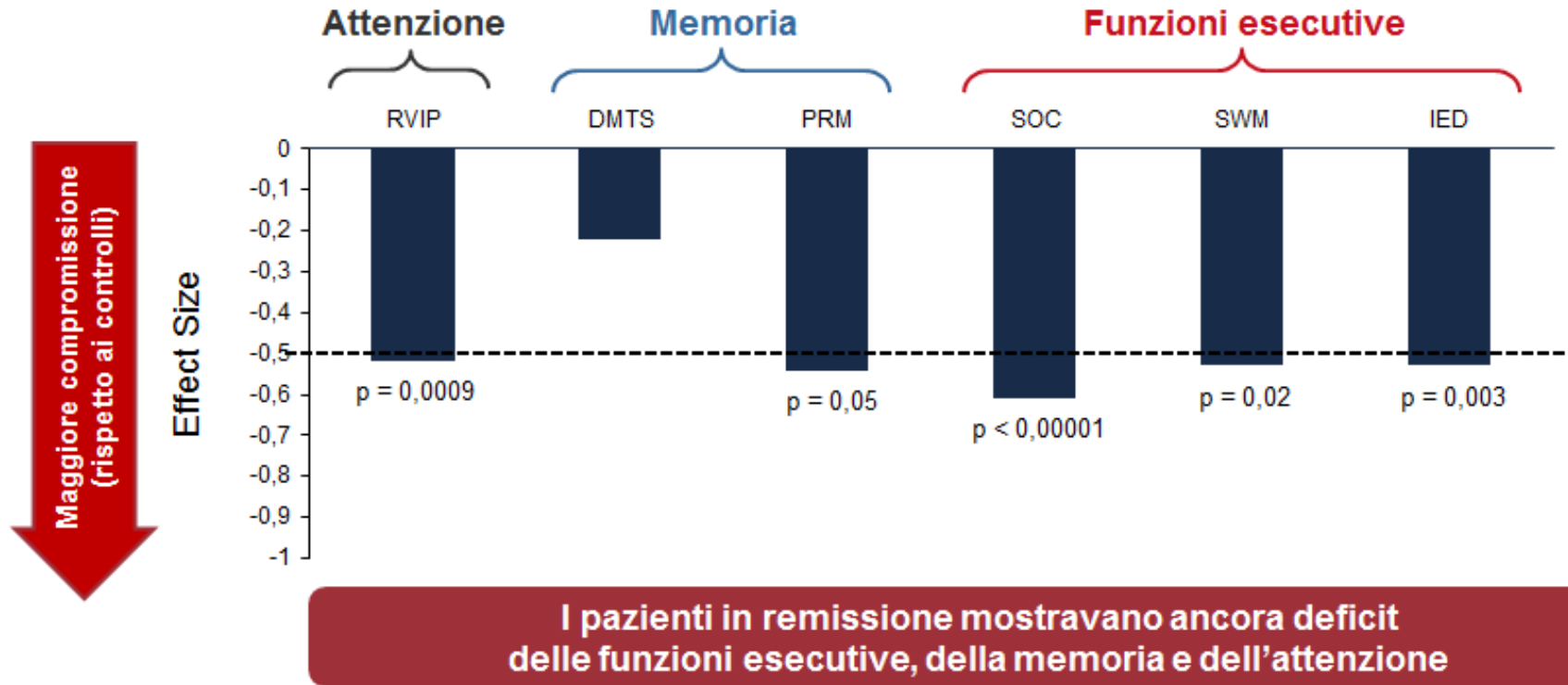
Percentuale di tempo trascorso in assenza di sintomi cognitivi



Percentuale di tempo trascorso in presenza di sintomi cognitivi^a

^aSecondo DSM 4^a edizione: ridotta capacità di pensare o concentrarsi, oppure indecisione
Studio prospettico (n = 267), valutazioni eseguite 12 volte nell'arco di 3 anni

Persistenza dei deficit cognitivi anche quando la depressione viene trattata



Metanalisi di studi CANTAB in pazienti con DDM in remissione (6 studi: 168 pazienti, 178 controlli)

RVIP: Rapid Visual Information Processing; DMTS: Delayed Matching-to-Sample;

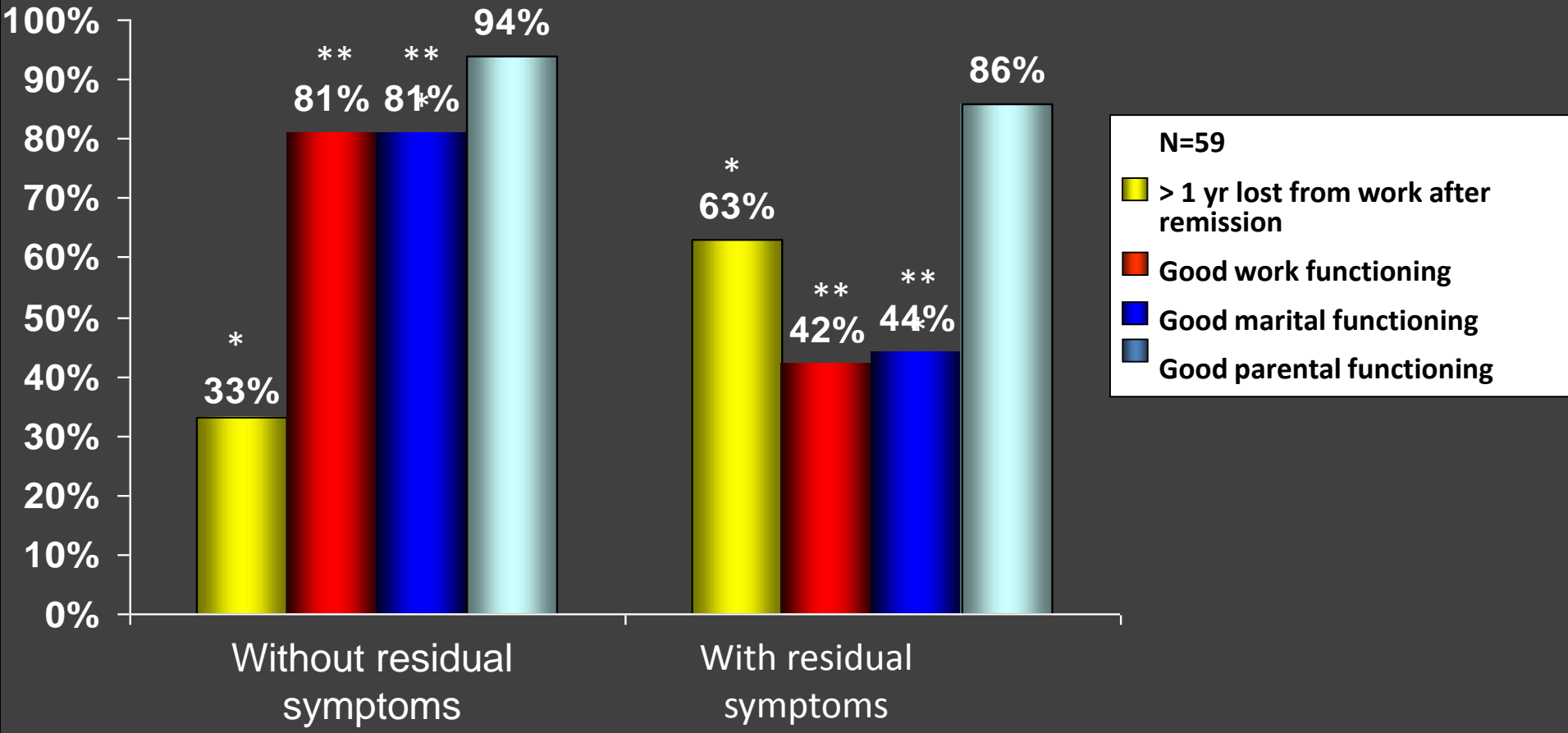
PRM: Pattern Recognition Memory; SOC: Stockings of Cambridge;

SWM: Spatial Working Memory; IED: Intra-Extra Dimensional Set-Shift;

CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; DDM: disturbo depressivo maggiore

I sintomi residui sono associati ad impatto negativo funzionale in pazienti con depressione

* p=0.06; ** p=0.01; *** p=0.018

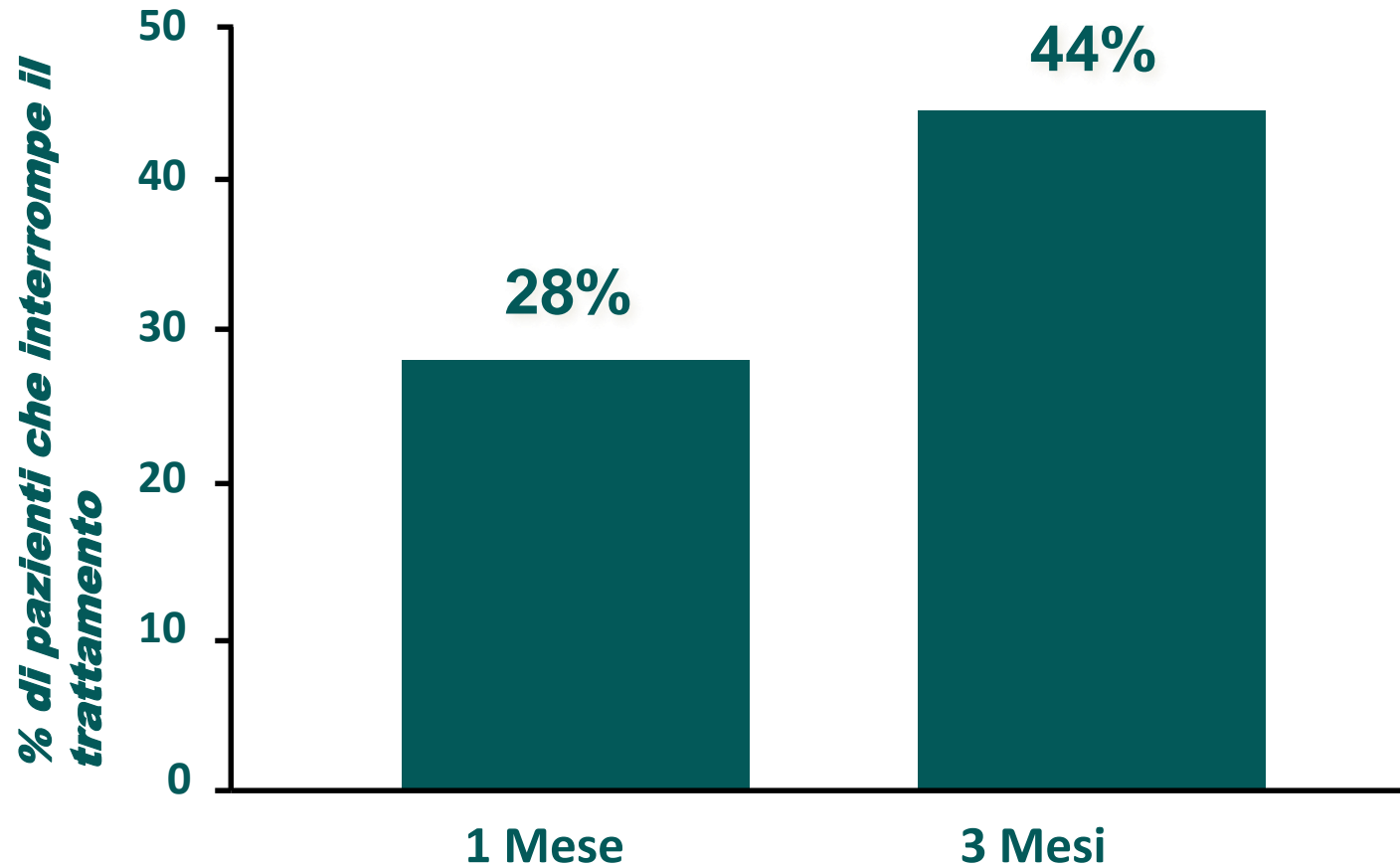


Conseguenze della persistenza di sintomi residuali

La permanenza di sintomi residuali è associata a:

- **Maggior rischio di ricadute depressive (3-6 volte maggiore)**
- **Maggior rischio di disabilità sociale**
- **Maggior rischio di suicidio**
- **Maggior rischio di cronicizzazione**
- **Maggior ricorso ai servizi socioassistenziali**
- **Maggior rischio di incremento della spesa sanitaria**

Mancata aderenza al trattamento AD



Italian Study on Depressive Disorders (STudio Italiano MALattia Depressiva, or STIMA-D): A Nationwide Snapshot of the Status of Treatment for Major Depression

Authors E. Aguglia¹, G. Biggio², M. S. Signorelli¹, C. Mencacci³ as Members of the Steering Committee on behalf of the STIMA-D Investigators

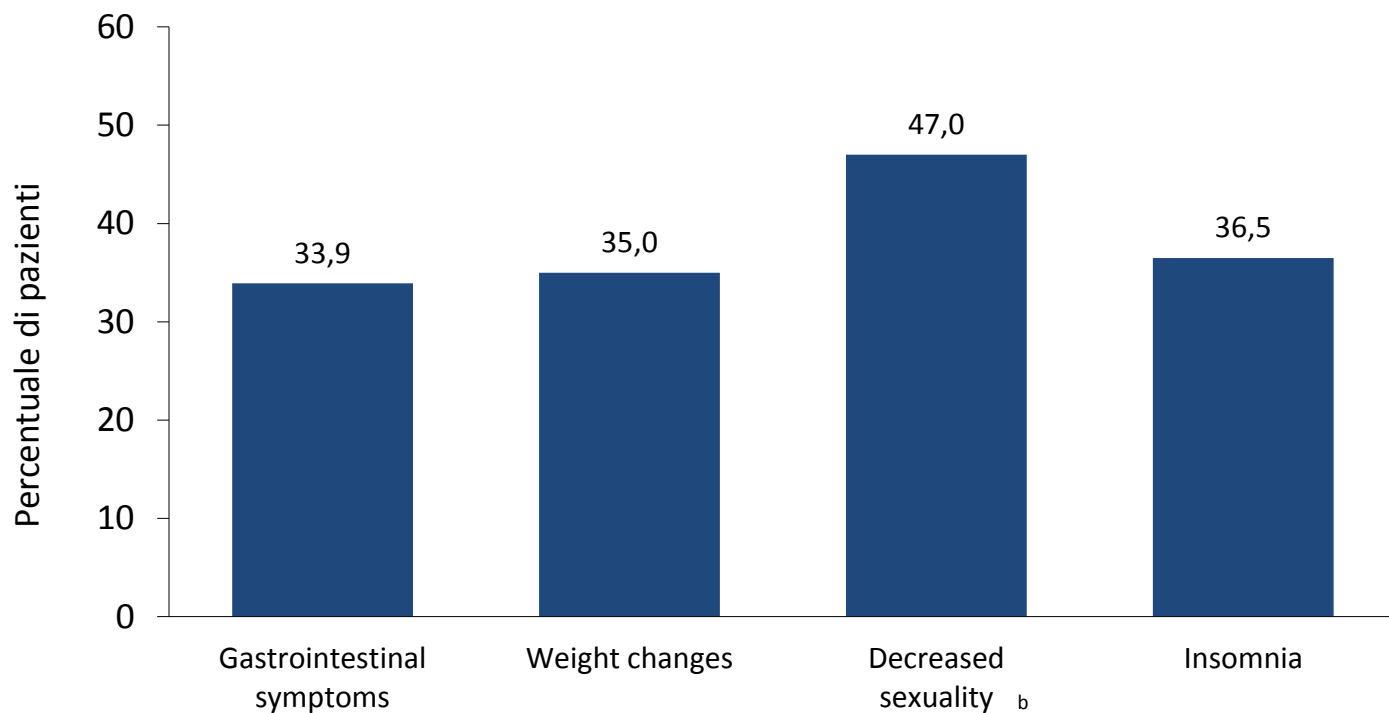
Affiliations ¹University of Catania, Department of Clinical and Molecular Biomedicine, Psychiatry Unit, Catania, Italy
²University of Cagliari, Department of Sciences of Life and Environment, Monserrato (CA), Italy
³Fatebenefratelli and Oftalmico General Hospital, Department of Neuroscience, Milano, Italy

Studio osservazionale 44 centri psichiatrici 1140 pazienti (18-65 anni)

Negative factors associated with current antidepressant treatment	35.6
– side effects at treatment start	17.8
– side effects during treatment	64.4
– residual symptoms	8.9
– withdrawal symptoms	40.0
– poor efficacy for core symptoms: depressive mood/sleep disturbances/anhedonia/psychomotor slowdown/sexual disturbances	22.2/38.9/55.6/22.2/38.9

In uno studio osservazionale , gli effetti collaterali sono stati tra le principali cause di interruzione del trattamento entro i 3 mesi dall'inizio della terapia con SSRI

Eventi avversi più “fastidiosi” più frequentemente riportati (n=406)
(% of no. experiencing that side effect)^a



- ^aPatients could indicate more than one ‘most’ bothersome side effect;
- ^bdefined as decreased sexual drive and functioning.
- GI, gastrointestinal; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

Le attuali terapie sono associate ad eventi avversi

AD Class	Examples	Side effects
SSRIs	Fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram	GI, agitation, insomnia, sexual dysfunction, migraines, falls, weight gain, serotonin syndrome, discontinuation syndrome ^{1,2}
SNRIs	Venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine	GI, agitation, sexual dysfunction, increased pulse rate, dry mouth, excessive sweating, increased blood pressure, discontinuation symptoms ^{1,2}
TCAs	Amitriptyline, nortriptyline, imipramine, desipramine, doxepin	Cardiovascular effects, arrhythmias, orthostatic hypotension, dry mouth, sexual dysfunction, tachycardia, impaired vision, memory and concentration impairments, sedation, weight gain, myoclonus ^{1,2}
MAOIs	Phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid, selegiline	Hypertensive crisis, serotonin syndrome, orthostatic hypotension, weight gain, sexual dysfunction, headaches, insomnia ^{1,2}
Others	Bupropion, nefazodone, trazodone, mirtazapine, agomelatine	Nausea, headaches, dizziness, insomnia, somnolence, tremors, seizures, dry mouth, sedation, weight gain ¹⁻³

AD, antidepressant; GI, gastrointestinal; MAOI, monoamine oxidase inhibitor; SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

1. American Psychiatric Association A. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2010;
2. Taylor et al. Maudsley Prescribing Guidelines, 10th Edition, 2009;
3. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics for Valdoxan (agomelatine). 2009. Updated July 16, 2014. Accessed October 27, 2014;
4. Forest Laboratories Inc. Prescribing Information for Viibryd (vilazodone hydrochloride). 2012. Updated April 2014.



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroeuro



A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature

Joseph Zohar^{a,*}, David J. Nutt^b, David J. Kupfer^c,
Hans-Jurgen Moller^d, Shigeto Yamawaki^e, Michael Spedding^{f,1},
Stephen M. Stahl^{g,h}

^aDepartment of Psychiatry, Sheba Medical Center, and Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Hashomer, Israel

^bNeuropsychopharmacology Unit, Division of Experimental Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom

^cDepartment of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine and Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, PA, USA

^dDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany

^eDepartment of Psychiatry and Neurosciences, Institute of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

^fLes laboratoires Servier, Suresnes, France

^gDepartment of Psychiatry, University of California San Diego, San Diego, CA, USA

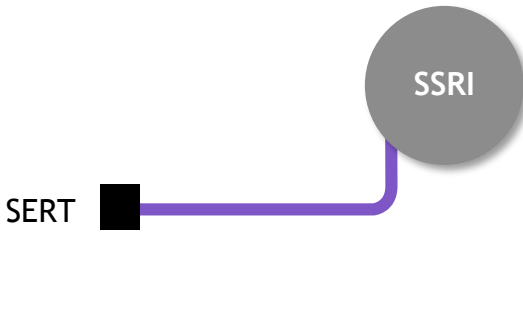
^hDepartment of Psychiatry, University of Cambridge, United Kingdom

Farmaci ad azione MULTIMODALE

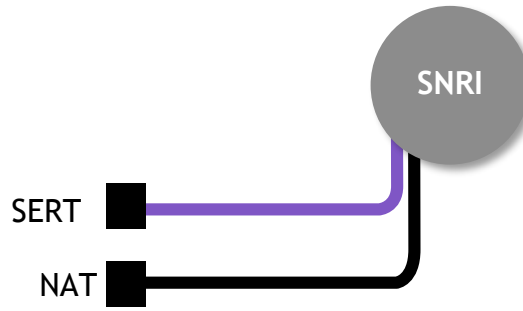
Secondo il nuovo sistema di classificazione dei farmaci psicotropi proposto dalla Task Force dell'European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), **vortioxetina** è un antidepressivo con meccanismo d'azione multimodale perché combina l'**inibizione del SERT** con la **modulazione dei recettori serotoninergici**

Zohar et al. 2013 European Neuropsychopharmacology
Volume 24, Issue 7, Pages 1005-1014 (July 2014)

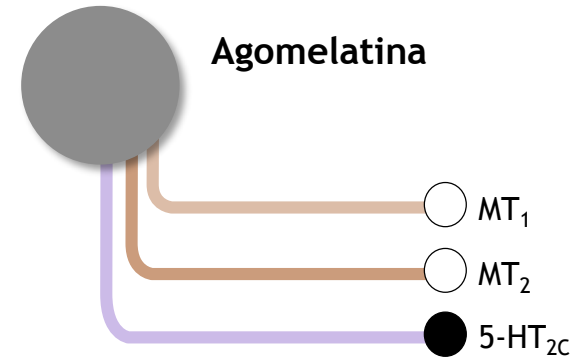
Multimodalità: azione farmacologica attraverso **ALMENO 2** MECCANISMI D'AZIONE DIFFERENTI



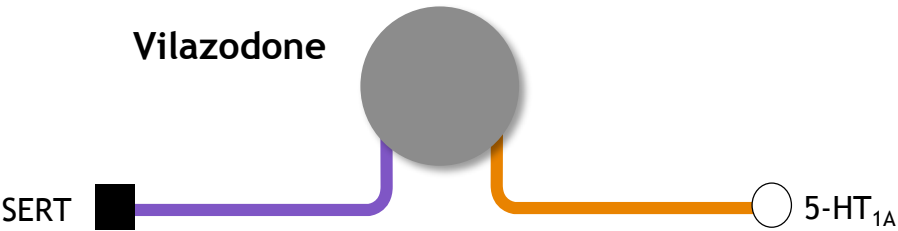
Multimodale?
1 meccanismo d'azione
(inibizione reuptake)



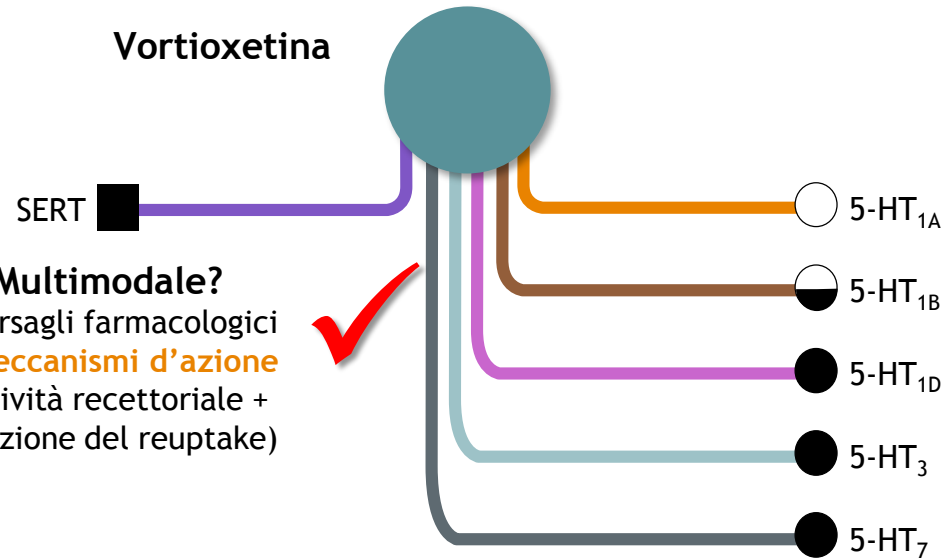
Multimodale?
2 bersagli farmacologici, ma
1 solo meccanismo d'azione
(inibizione reuptake)



Multimodale?
3 bersagli farmacologici, ma
1 solo meccanismo d'azione
(attività recettoriale)



Multimodale?
2 bersagli farmacologici
e 2 meccanismi d'azione
(attività recettoriale +
inibizione del reuptake)

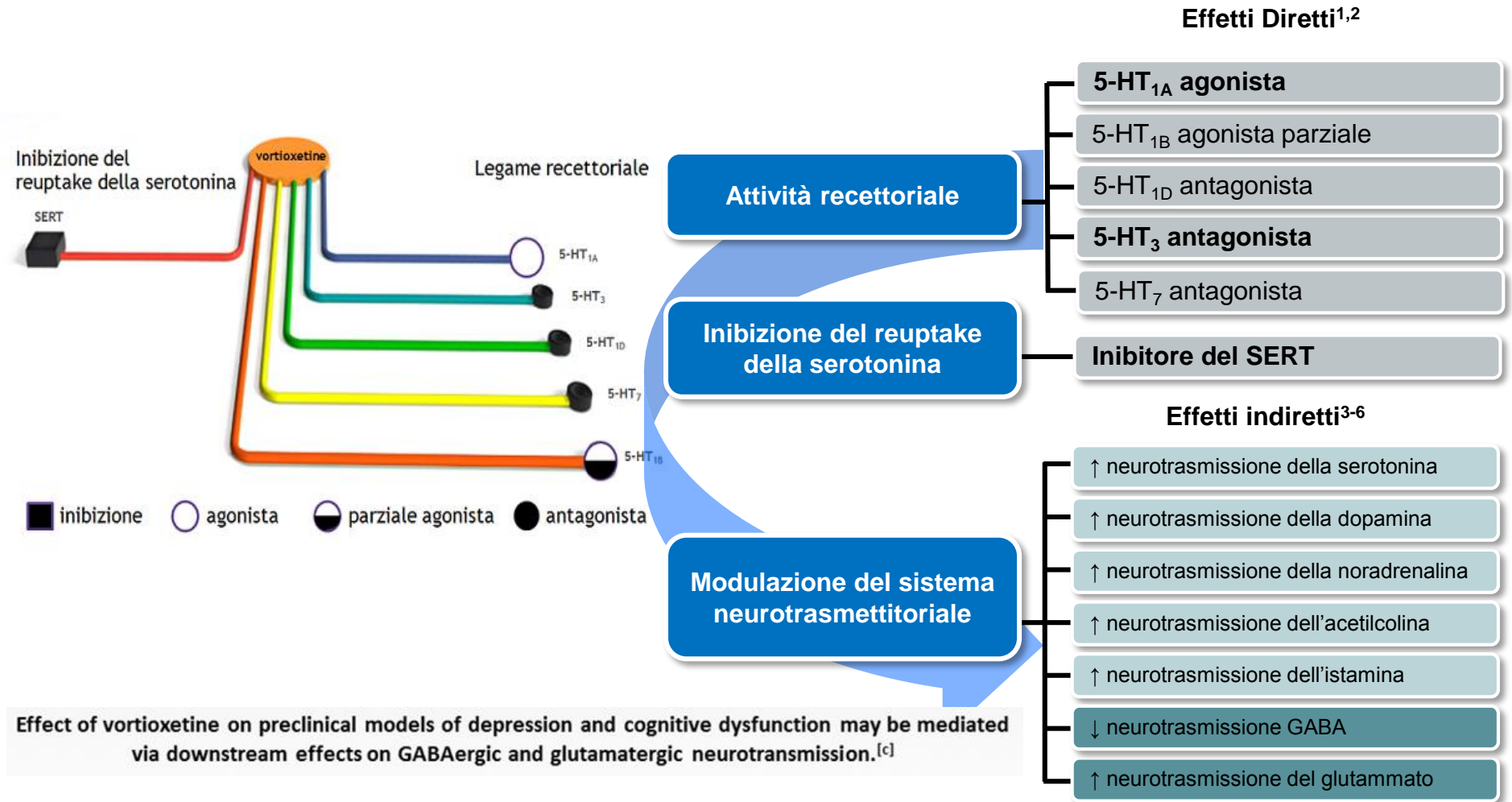


Multimodale?
6 bersagli farmacologici
2 meccanismi d'azione
(attività recettoriale +
inibizione del reuptake)



■ Inibizione del reuptake ○ Agonista ◐ Agonista parziale ● Antagonista

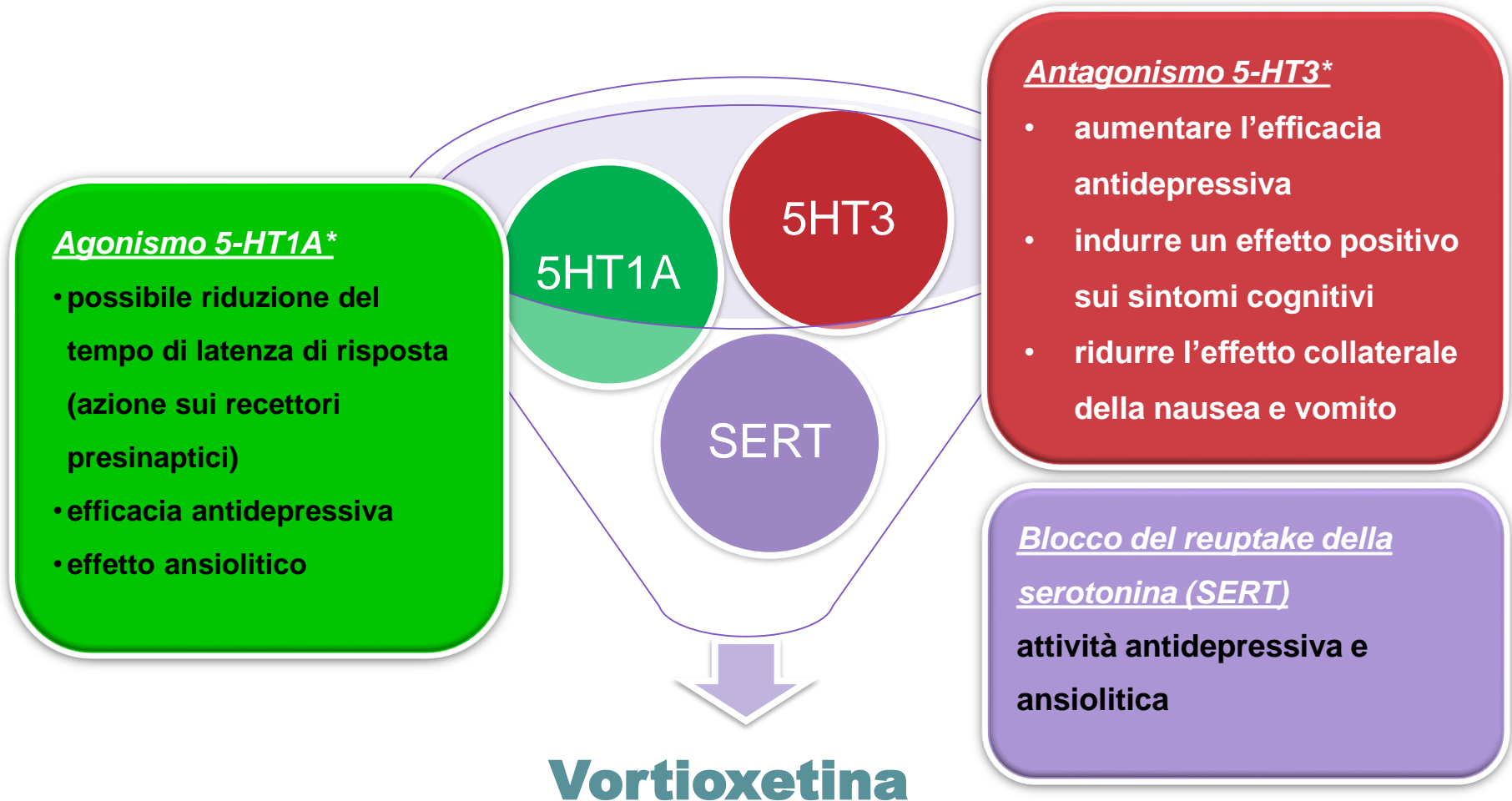
Vortioxetina: azioni DIRETTE ed INDIRETTE



^aIn the forebrain; the precise contribution of the individual targets to the observed pharmacodynamic profile remains unclear and caution should be applied when extrapolating animal data directly to man
GABA=gamma-aminobutyric acid; 5-HT=serotonin; SERT=serotonin transporter

1. Bang-Andersen et al. J Med Chem 2011;54:3206–3221;
2. Westrich et al. Poster at IFMAD 2012;
3. Mørk et al. Poster at ECNP 2011; 4. Mørk et al. Poster at SOBP 2011;
5. Pehrson et al. Poster at ECNP 2013; 6. Mørk et al. Poster at APA 2013

AZIONI FARMACOLOGICHE RICERCATE durante lo sviluppo di vortioxetina



*Da evidenze precliniche

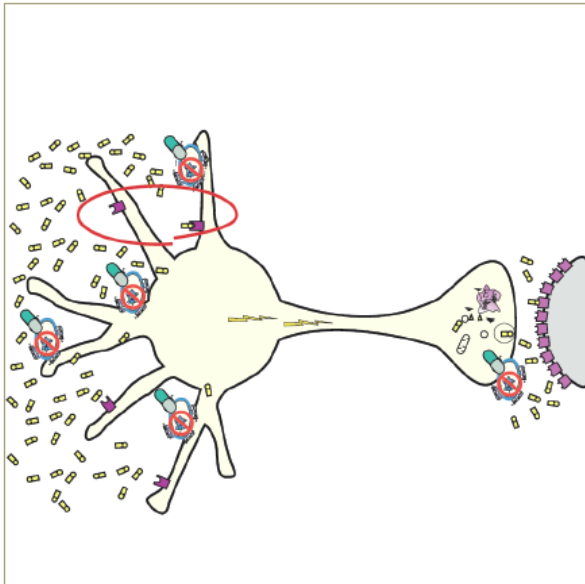
Bang-Andersen et al. 2011

Agonismo 5HT_{1A}

5-HT_{1A} pre-sinaptici somatodendritici
(**inibitori**) (nuclei del Raphe*)



Agonismo 5-HT_{1A}: Riduzione del tempo di latenza di risposta



5-HT_{1A} post-sinaptici
(aree corticali-limbiche, ippocampo, amigdala* (anche su neuroni gabaergici e glutammatergici))

Agonismo 5-HT_{1A}: effetto antidepressivo
(Corteccia prefrontale) e ansiolitico
(ippocampo, corteccia limbica)

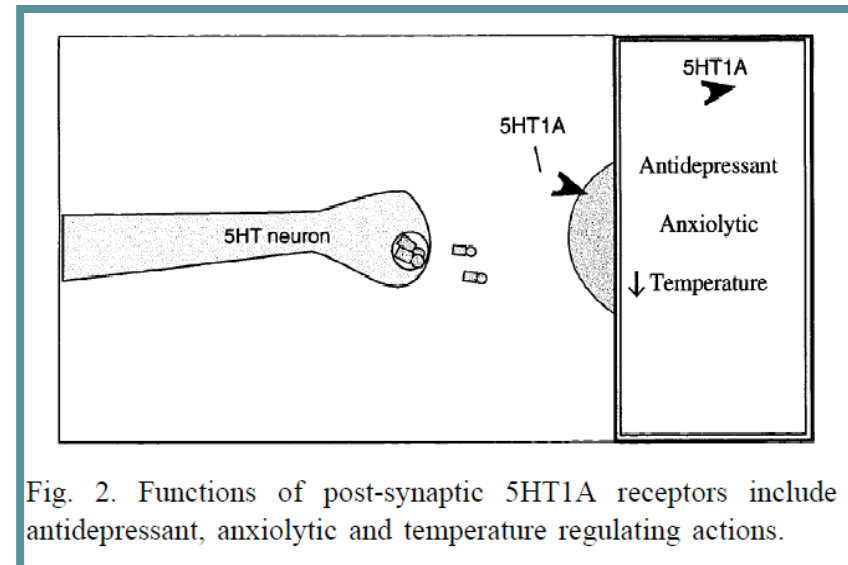
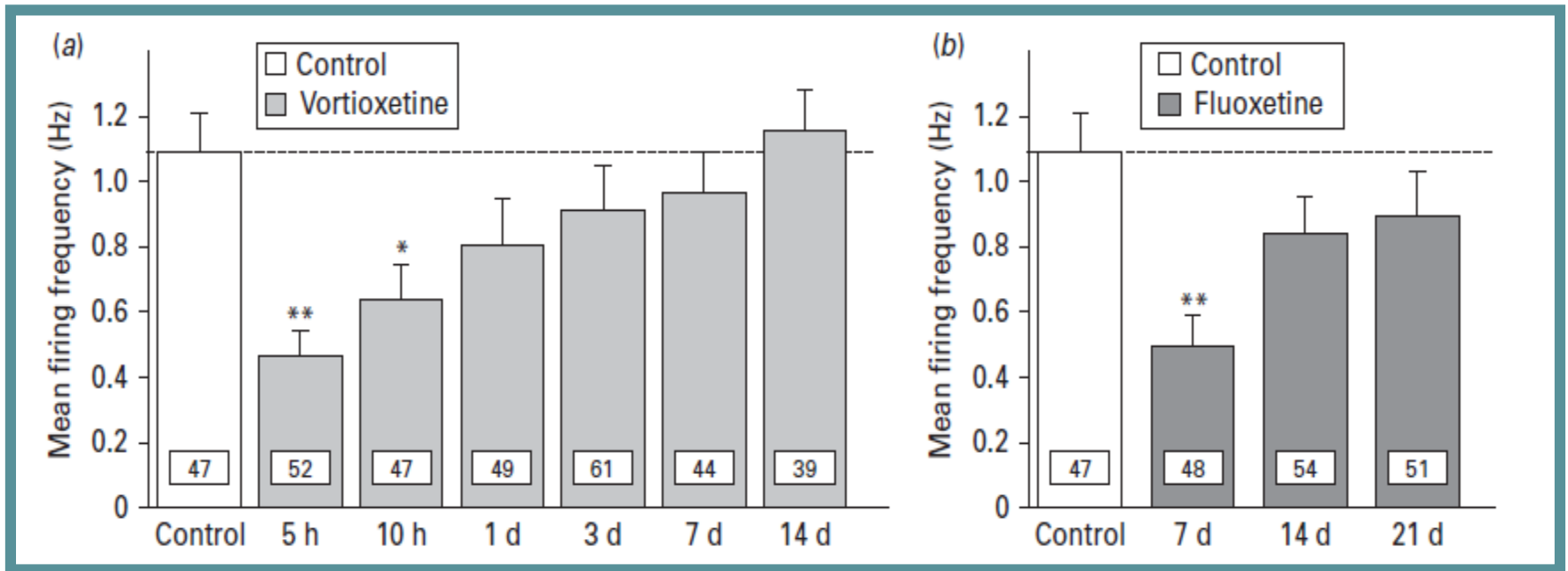


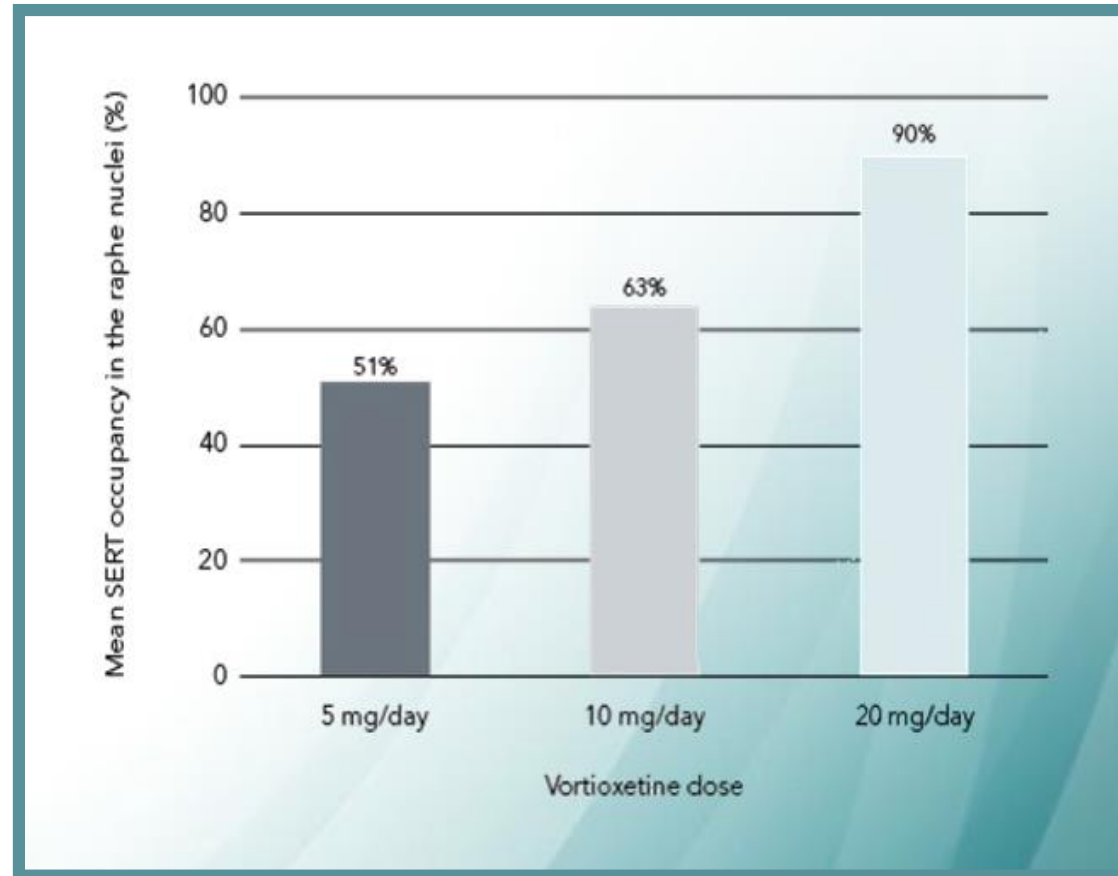
Fig. 2. Functions of post-synaptic 5HT_{1A} receptors include antidepressant, anxiolytic and temperature regulating actions.



Recupero firing neuronale su ratti con vortioxetina vs fluoxetina: 24h vs 14 gg con somministrazione in continuo attraverso minipompe osmotiche (*Betry et al.2013*)

Occupazione del SERT nell'uomo

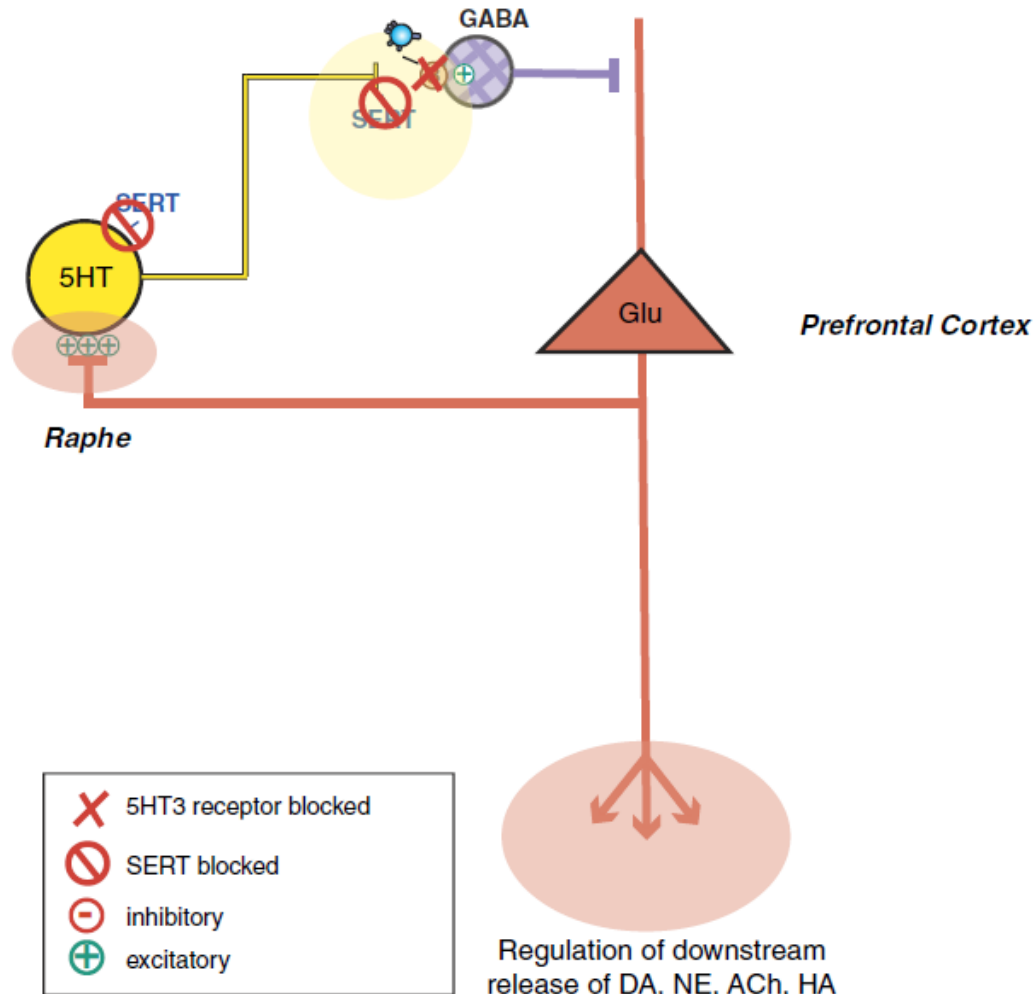
- **Per garantire l'efficacia clinica gli SSRI devono bloccare almeno l'80% del SERT**
- **Nell'uomo sono stati condotti due studi (PET) usando ligandi del trasportatore 5-HT (11C-MADAM o 11C-DASB) per quantificare l'occupazione del trasportatore 5-HT nel cervello a differenti livelli di dose.**
- **L'occupazione media del trasportatore 5-HT nei nuclei del rafe è stata approssimativamente del 50% a 5 mg/die, 65% a 10 mg/die e di oltre l'80% a 20 mg/die.**



- ^aData suggest that 80% SERT blockage is important for therapeutic effect (Meyer et al. Am J Psychiatry 2004;161[5]:826-835)

Vortioxetina blocca i recettori 5HT₃: disinibizione dei neuroni piramidali

Vortioxetine Actions at 5HT₃ Receptors:
Enhance 5HT Release by Disinhibiting Glutamate Release





ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/europharm



Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters—A rat microdialysis and electrophysiology study

Alan L. Pehrson^a, Thomas Cremers^b, Cecile Bétry^c, Marieke G.C. van der Hart^b,
Lærke Jørgensen^a, Mathias Madsen^a, Nasser Haddjeri^c, Bjarke Ebert^d,
Connie Sanchez^{a,*}

^aLundbeck Research USA, 215 College Rd, Paramus, NJ 07652, USA

^bBrains On-line, LLC CA, USA

^cUniversity Claude Bernard, Lyon, France

^dH Lundbeck A/S, Valby-Copenhagen, Denmark

Effetti periferici

- Vortioxetina **non inibisce** i trasportatori periferici della NA e della DA, pertanto può incrementare i livelli di NA e DA **solo a livello centrale** e non a livello periferico, effetto diverso da SNRI, TCA e bupropione
- Vortioxetina aumenta i livelli di Ach e Hist solo in mCPF e non a livello periferico (*Siepmann et al. 2007*)
- Vortioxetina non ha alcuna azione anticolinergica, antistaminergica né centrale, né periferica

Efficacia antidepressiva

- **Efficacia antidepressiva studiata in:**
 - **12 studi in acuto (6-8 settimane) ^{1,10}**
 - **1 studio di 12 settimane ⁷**
 - **1 studio prevenzione ricadute e ricorrenze ^{2,}**
 - **5 studi di estensione in aperto della durata di 1 anno (n.tot: 2405 pazienti) ^{1,11}**

- **Efficacia dimostrata su diverse tipologie di pazienti con depressione maggiore:**
 - **nella depressione di grado grave, ³**
 - **nella depressione con ansia grave al basale, ^{3,4}**
 - **nella depressione non responsiva adeguatamente ad altre terapie,⁷**
 - **nella depressione del paziente anziano⁹**

- **Efficacia dimostrata specificatamente sui sintomi cognitivi associati alla depressione**
 - **In 2 studi randomizzati in doppio cieco controllati verso placebo (endpoint primario), ^{5,6}**
 - **1 studio su pazienti anziani depressi (analisi esplorativa) ²**

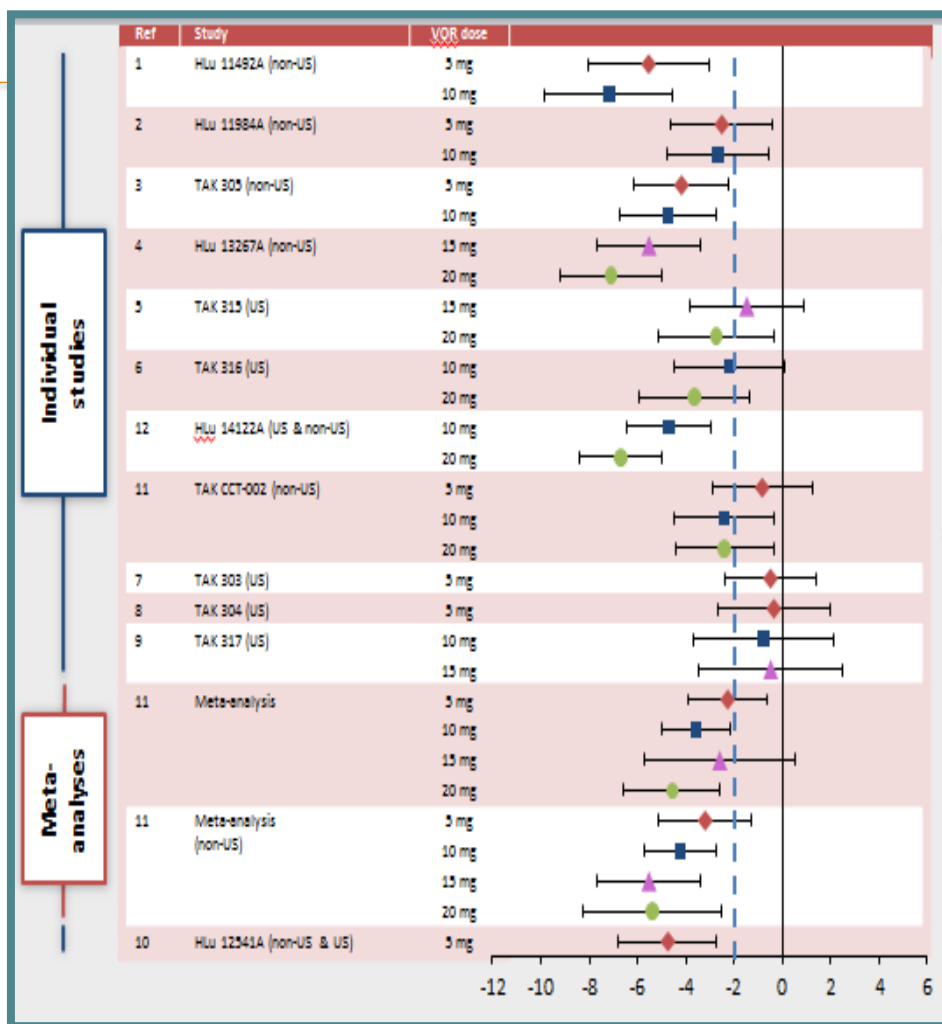
1. European Medicines Agency (EMA) Assessment Report (EPAR). Brintellix (vortioxetine). Assessment report for an initial marketing authorisation application. 24th October 2013.; 2.

Boulenger et al. 2012; 3. Alvarez E et al. 2012; 4. Boulenger JP et al. 2012; 5. McIntyre RS et al. 2014;

6. Mahableshwarkar AR et al. 2015; 7. Montgomery SA et al. 2014; 8 Boulenger et al. 2016; 9. Katona et al. 2012 ; 10 Chin-Un Pae et al. 2014; 11 Baldwin , abstract submitted to the 27th ECNP 18-21 October 2014

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione in acuto (11 studi e n.tot circa 5.600 pazienti)

Variazione rispetto al basale del punteggio della scala MADRS a 6/8 settimana (FAS, MMRM)



In sintesi:¹⁻¹²

- La metanalisi di 11 studi a breve termine conferma l'efficacia di vortioxetina a 5, 10 e 20 mg/die

In sintesi 1-12

- Una differenza di almeno 2 punti rispetto a placebo nella variazione vs basale della scala MADRS viene considerata clinicamente rilevante

n vortioxetina: 2.700
n placebo: 2.812

RCP: La dose iniziale per gli adulti è 10 mg/die. In base alla risposta individuale la dose può essere incrementata fino ad un massimo di 20 mg/die o ridotta ad un minimo di 5 mg /die. La minima dose efficace di 5 mg /die per i pazienti di età ≥ 65 anni. Cautela quando si trattano pazienti anziani con dosi > 10mg/die

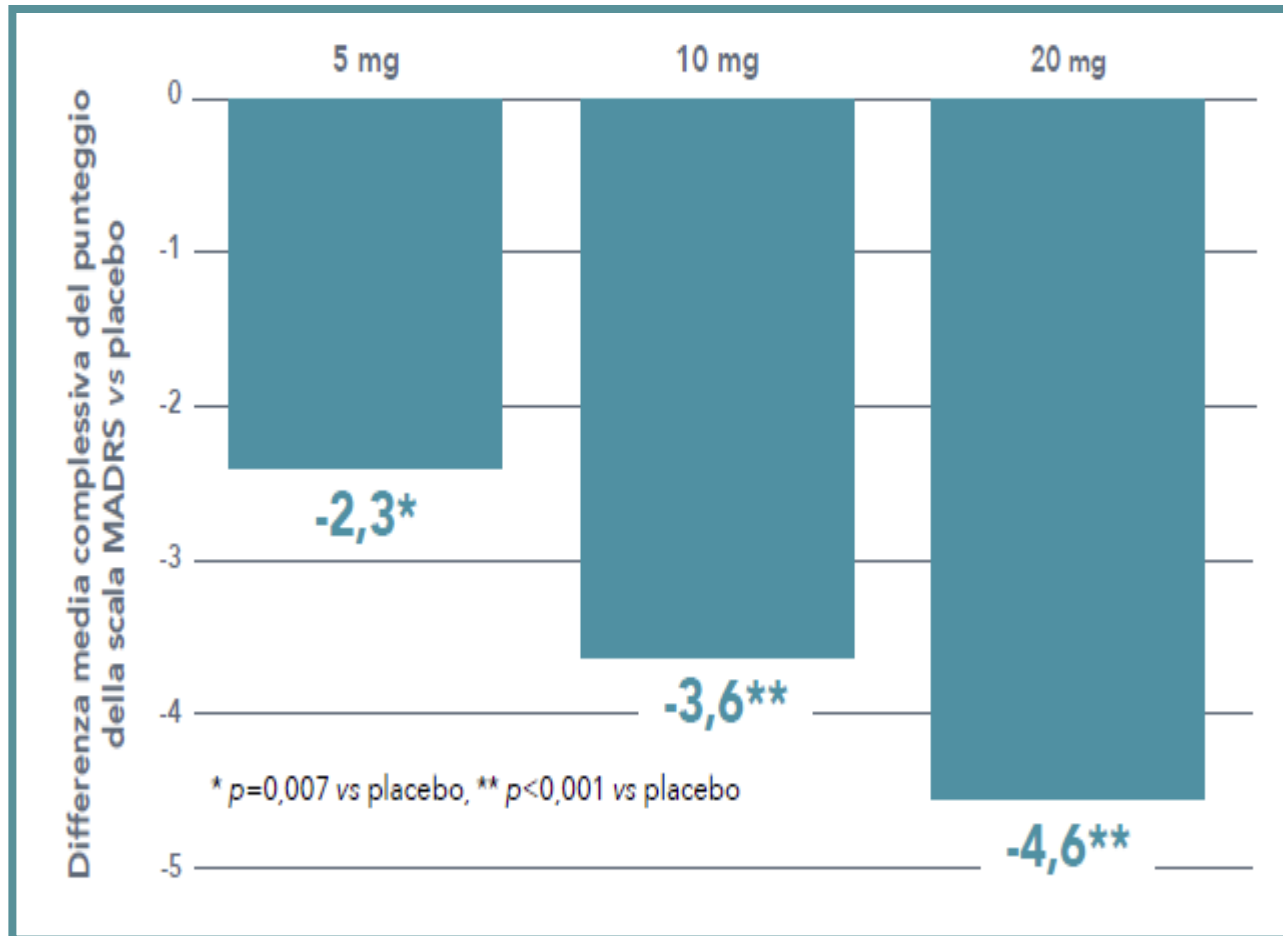
← Effetto migliore rispetto a placebo

Effetto peggiore rispetto a placebo →

11 .European Medicines Agency (EMA) Assessment Report (EPAR). Brintellix (vortioxetine). Assessment report for an initial marketing authorisation application. 24th October 2013.

1. Alvarez et al. 2012; 2. Baldwin et al. 2012; 3. Henigsberg et al. 2012; 4. Boulenger et al. 2013; 5. Mahableshwarkar et al. 2015; 6. Jacobsen et al. 2015; 7. Jain et al. 2013; 8. Mahableshwarkar et al. 2013; 9. Mahableshwarkar et al. 2015; 10. Katona et al. 2012; 11. Vortioxetine EPAR; 12. McIntyre et al. 2014;

Vortioxetina: efficacia dose-dipendente nel trattamento della depressione in acuto: metanalisi (11 studi e n.tot circa 5.600 pazienti)

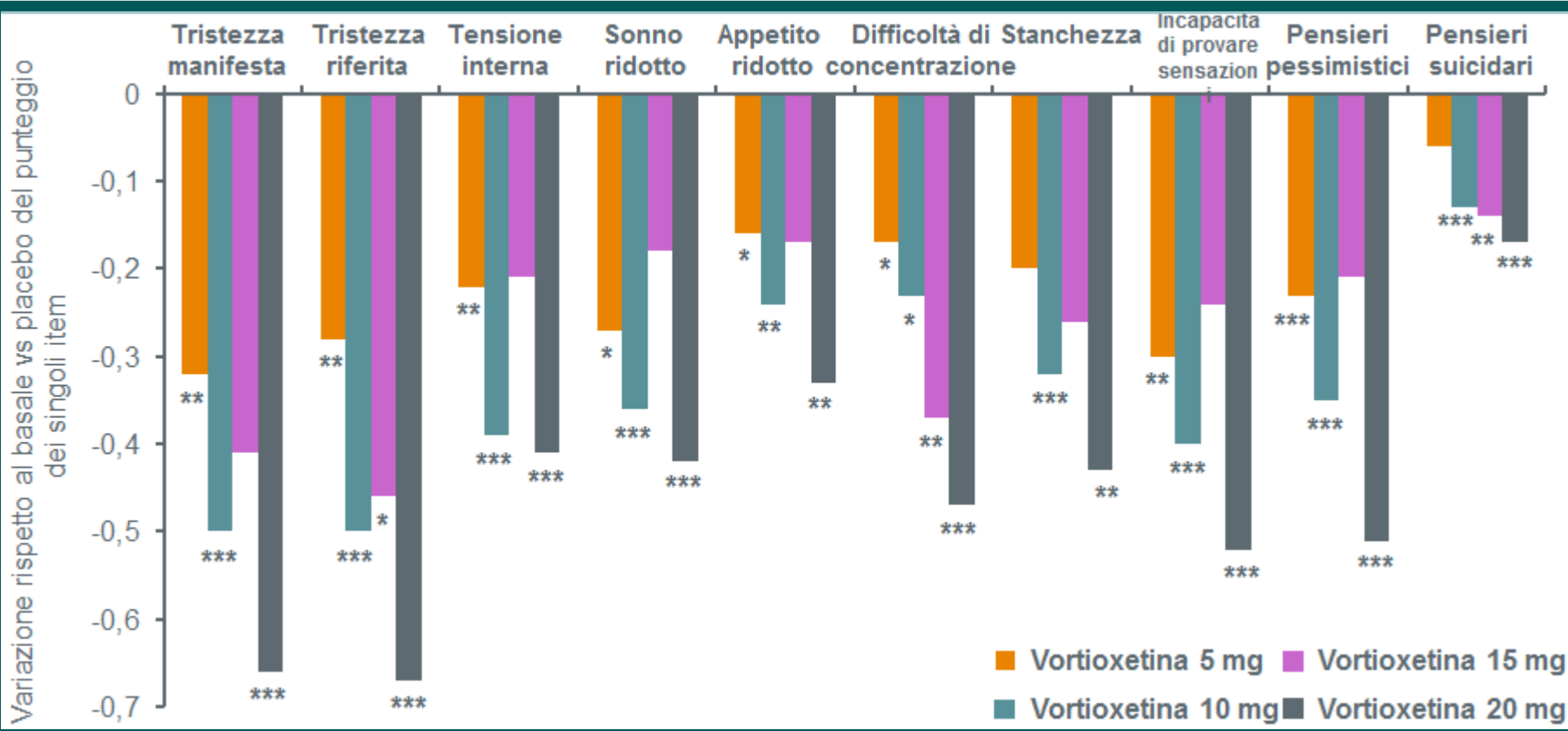


In sintesi 1-12

- Una differenza di almeno 2 punti rispetto a placebo nella variazione vs basale della scala MADRS viene considerata clinicamente rilevante

Vortioxetina: effetto su ampio spettro di sintomi della depressione (analisi singoli item MADRS)

Variatione dal basale del punteggio dei singoli item della scala MADRS a 6/8 settimane, differenze dal placebo – analisi degli 11 studi a breve termine (FAS, MMRM)



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs placebo

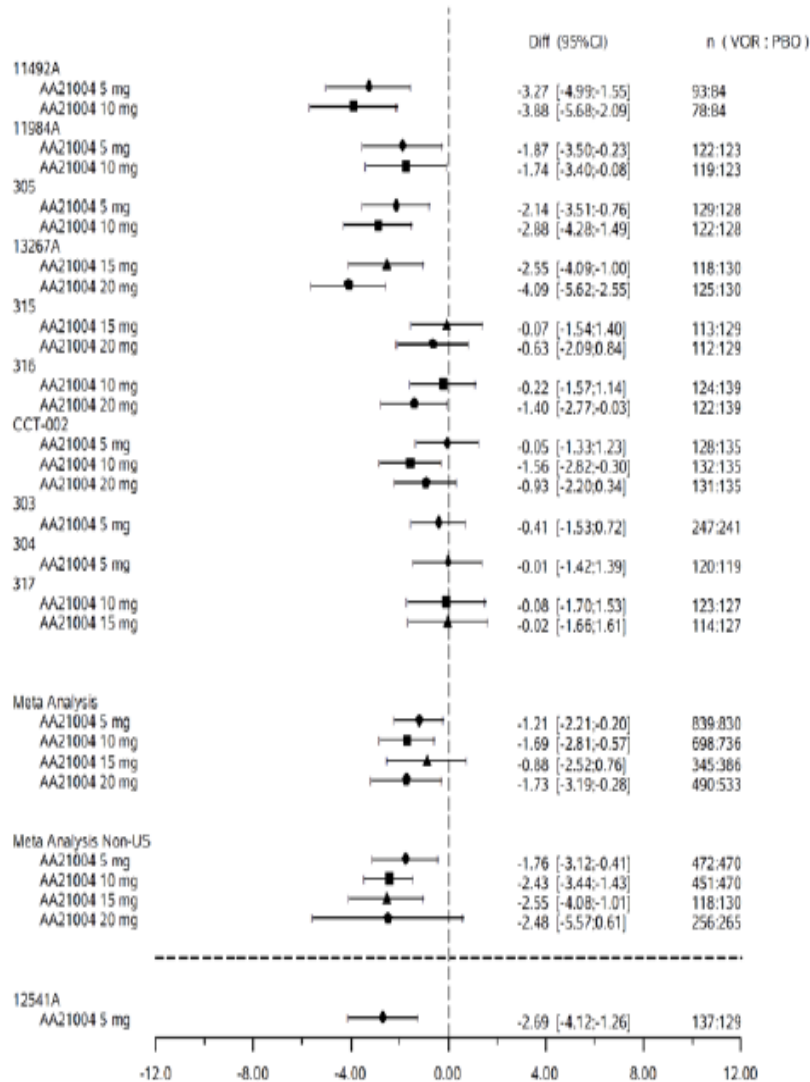
European Medicines Agency (EMA) Assessment Report (EPAR). Brintellix (vortioxetine). Assessment report for an initial marketing authorisation application. 24th October 2013.

Meta-analysis includes 11 studies

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione in acuto (10 studi e ntot circa 5.000 pazienti)

Variazione rispetto al basale del punteggio della scala HAMA a 6/8 settimana (FAS, MMRM)

Panel 8 Change from Baseline in HAM-A Total Score at Week 6/8 (FAS, MMRM)
All Short-term Studies - Original Adding Studies 317 and CCT-002



In sintesi:¹⁻¹²

- La metanalisi di 10 studi a breve termine in cui era stata utilizzata la scala HAMA conferma l'efficacia di vortioxetina si sintomi d'ansia della depressione a 5, 10 e 20 mg/die

n vortioxetina: 2.372

n placebo: 2.485

Vortioxetina è indicata nel trattamento degli episodi depressivi maggiori

A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder

Enric Alvarez^{1,2}, Victor Perez^{1,2}, Marianne Dragheim³, Henrik Loft³ and Francesc Artigas^{2,4}

¹ *Servei de Psiquiatria, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*

² *Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM)*

³ *H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark*

⁴ *Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, CSIC, Barcelona, Spain*

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione di grado grave

Disegno dello studio

- **Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo**

- **429 pazienti con diagnosi di depressione di grado grave (MADRS \geq 30)**
suddivisi in 4 gruppi di trattamento:
 - **Vortioxetina 5 mg/die**
 - **Vortioxetina 10 mg/die**
 - **Venlafaxina XR 225 (*gruppo di controllo attivo*)**
 - **Placebo**

- **Durata del trattamento: 6 settimane**

- **Obiettivo dello studio: verificare l'efficacia e la tollerabilità di vortioxetina nel trattamento della depressione di grado grave**

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione di grado grave

Criteria di inclusione: diagnosi di depressione maggiore (DSM-IV-TR) MADRS ≥ 30 , età 18-65 anni

	Placebo (n=105)	Vortioxetina 5 mg/die (n=108)	Vortioxetina 10 mg/die (n=100)	Venlafaxina 225 mg/die (n=113)
Women	69 (65.7%)	70 (64.8%)	66 (66.0%)	62 (54.9%)
Age (yr)				
Mean \pm s.d.	42.0 \pm 10.9	43.8 \pm 11.6	42.3 \pm 13.1	45.0 \pm 10.3
Range	20–61	20–64	18–65	21–63
Caucasian	93.3%	93.5%	89.0%	92.0%
Patients with first MDE	20.0%	22.2%	26.0%	25.7%
Years since first MDE \pm s.d.	10 \pm 8	10 \pm 8	9 \pm 9	11 \pm 9
Days since start of current MDE \pm s.d.	176 \pm 82	161 \pm 60	163 \pm 68	163 \pm 68
Efficacy scores ^a	(n=105)	(n=108)	(n=100)	(n=112)
MADRS total score \pm s.d.	33.9 \pm 2.7	34.1 \pm 2.6	34.0 \pm 2.8	34.2 \pm 3.1
HAMD ₂₄ \pm s.d.	29.7 \pm 5.0	29.9 \pm 5.4	29.3 \pm 5.6	29.4 \pm 5.0
HAMA total score \pm s.d.	22.9 \pm 5.9	21.7 \pm 6.2	22.3 \pm 5.6	22.0 \pm 5.5
CGI-S \pm s.d.	5.1 \pm 0.7	5.2 \pm 0.7	5.1 \pm 0.7	5.2 \pm 0.7

Range
età: 18-
65

MADRS
media:
34

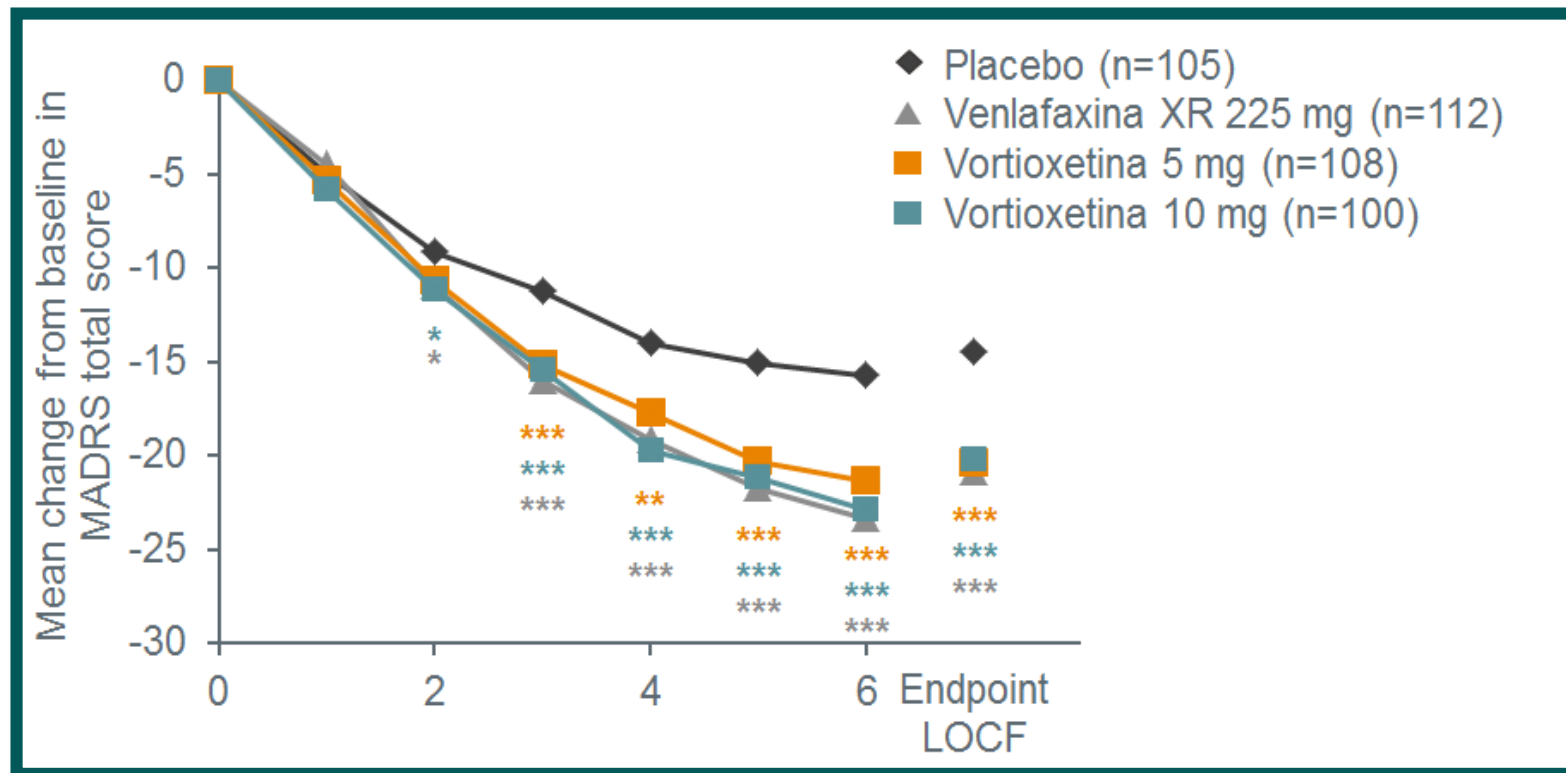
HAM-A
media:
22

^a Based on the full-analysis set: CGI-S, Clinical Global Impression – Severity; HAMA, Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAMD₂₄, Hamilton Rating Scale for Depression (24 items); MADRS, Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; MDE, major depressive episode; s.d., standard deviation.

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione di grado grave

Risultati:

variazione rispetto al basale del punteggio totale della scala MADRS in pazienti con depressione di grado grave (FAS, OC, MMRM; endpoint LOCF)



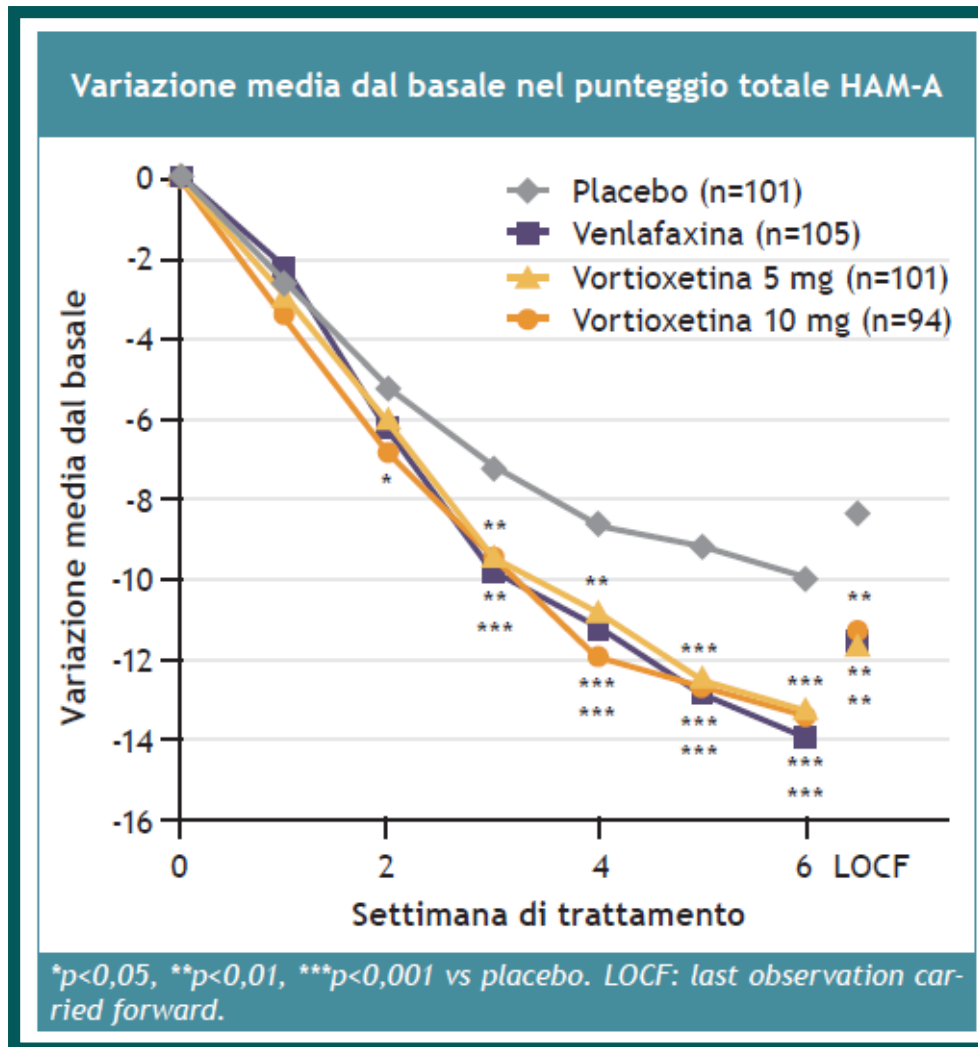
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs placebo

Venlafaxina XR.: gruppo attivo di controllo

LOCF=last observation carried forward; OC=observed cases

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione di grado grave

Risultati: variazione del punteggio della scala HAMA vs basale



Venlafaxina XR.: gruppo attivo di controllo

A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder

Cornelius Katona^a, Thomas Hansen^b and Christina Kurre Olsen^b

- **Circa 14% dei soggetti anziani (età ≥65 anni) soffre di depressione maggiore**
- **Pochi studi sono stati condotti con antidepressivi su paziente anziani depressi (*Nelson et al. 2008*) con risultati non particolarmente soddisfacenti**
- **I sintomi cognitivi sono sintomi depressivi particolarmente presenti nei pazienti anziani**

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione nel paziente anziano

Disegno dello studio

- Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo
- 452 pazienti età ≥ 65 anni con MDD suddivisi in tre gruppi di trattamento:
 - Vortioxetina 5 mg/die
 - Duloxetina 60 mg/die (gruppo di controllo attivo)
 - Placebo
- Durata del trattamento: 8 settimane
- Obiettivo dello studio: verificare l'efficacia e la tollerabilità di una dose fissa di Vortioxetina 5 mg/die in pazienti anziani con MDD

RCP 2016: La dose minima efficace di 5mg/die di vortioxetina deve essere sempre utilizzata come dose iniziale per i pazienti di età ≥ 65 anni. Cautela quando si trattano pazienti di età superiore ai 65 anni con dosi superiori ai 10 mg/die rispetto ai quali i dati sono limitati

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione nel paziente anziano

Criteria di inclusione:

- **Diagnosi di MDD (DSM-IV-TR)**
- **età ≥ 65**
- **episodio depressivo in corso della durata di almeno 4 settimane**
- **Almeno un episodio di depressione prima dei 60 anni**
- **MADRS al basale ≥ 26**

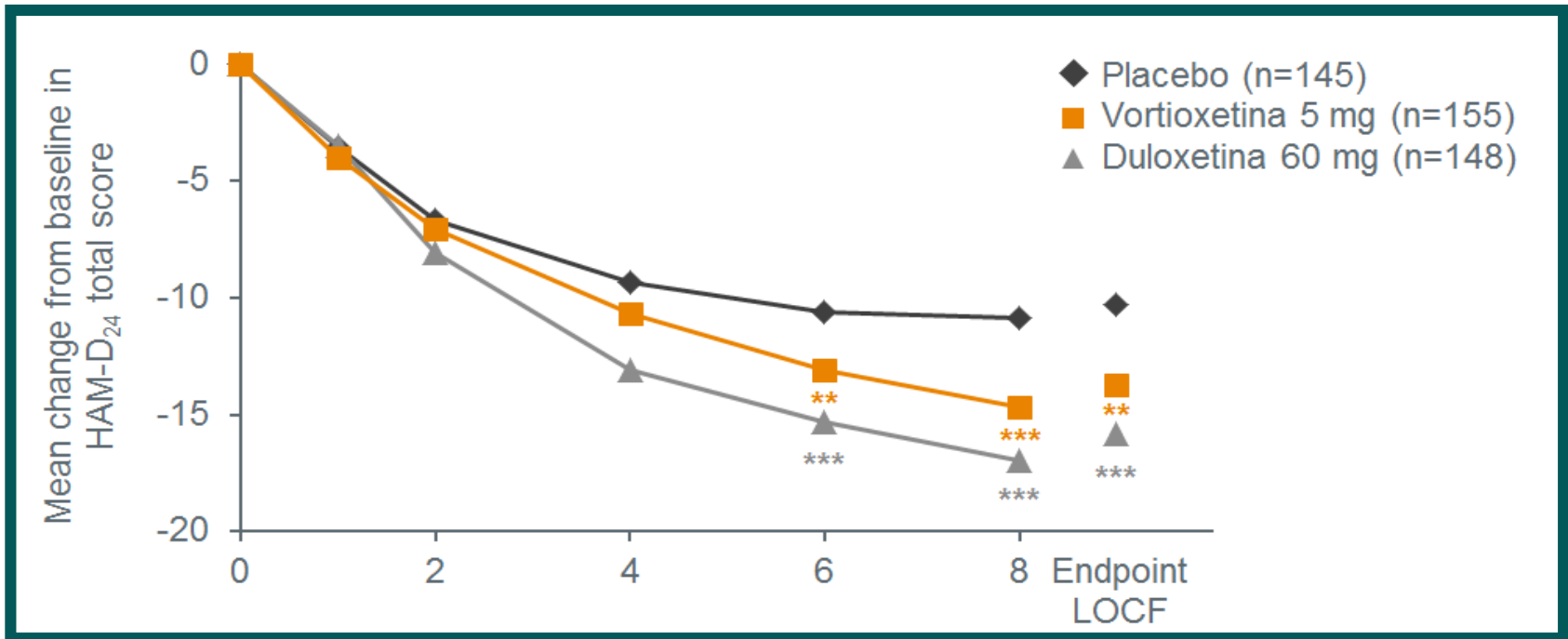
	Placebo (n= 105)	Vortioxetina 5 mg/die (n=156)	Duloxetina 60 mg/die (n=151)
Women [n (%)]	90 (62.1%)	107 (68.6%)	100 (66.2%)
Mean age±SD	70.3±4.4	70.5±4.8	70.9±5.5
Range (years)	65–85	65–88	65–87
Caucasian	95.9%	92.9%	95.4%
Length of current MDE±SD (weeks)	33±38	33±52	34±46
Rating scale scores (FAS)	Placebo (n= 145)	Lu AA21004 (n= 155)	Duloxetine (n= 148)
MADRS total score±SD	30.3±3.2	30.7±3.6	30.4±3.1
HAM-D ₂₄ ±SD	29.4±5.1	29.2±5.0	28.5±4.9
HAM-D ₁₇ ±SD	22.7±3.9	22.7±3.9	22.3±3.9
HAM-A total score±SD	19.5±5.7	19.9±5.8	19.2±6.5
CGI-S±SD	4.7±0.7	4.8±0.7	4.7±0.8
DSST correct symbols±SD	44.6±17.9	45.2±17.9	46.3±18.3
RAVLT acquisition±SD	21.8±6.0	22.3±6.4	22.0±6.7
RAVLT delayed recall±SD	6.2±3.0	6.6±3.2	6.5±3.1

DSST correct: 0-133
(RAVLT acquisition) (max 75 performance eccellente)
(RAVLT delayed recall) (max 15 performance eccellente)

Katona et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:215–223; Raskin et al. 2007

Vortioxetina: efficacia nel trattamento della depressione nel paziente anziano

Risultati: variazione media dal basale del punteggio della scala HAM-D₂₄ in pazienti anziani depressi (FAS, OC, MMRM; endpoint LOCF)



Duloxetina: gruppo attivo di controllo

p<0.01, *p<0.001 vs placebo

Original Paper

A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder

Jean-Philippe Boulenger¹, Henrik Loft² and Ioana Florea²

Psychopharm

Journal of Psychopharmacology

26(11) 1408–1416

© The Author(s) 2012

Reprints and permission:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

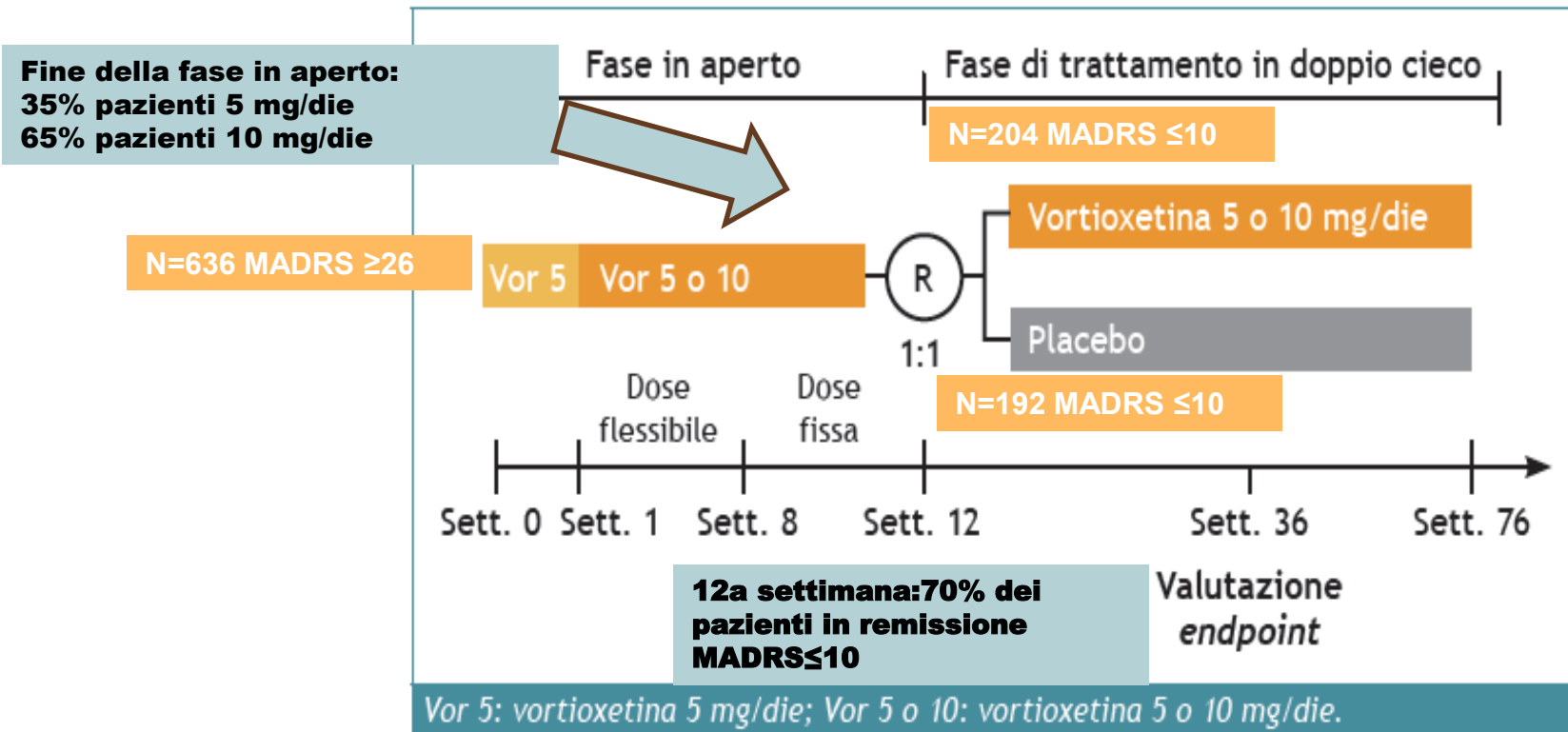
DOI: 10.1177/0269881112441866

jop.sagepub.com

 SAGE

Vortioxetina: efficacia nella prevenzione delle ricadute

Disegno dello studio



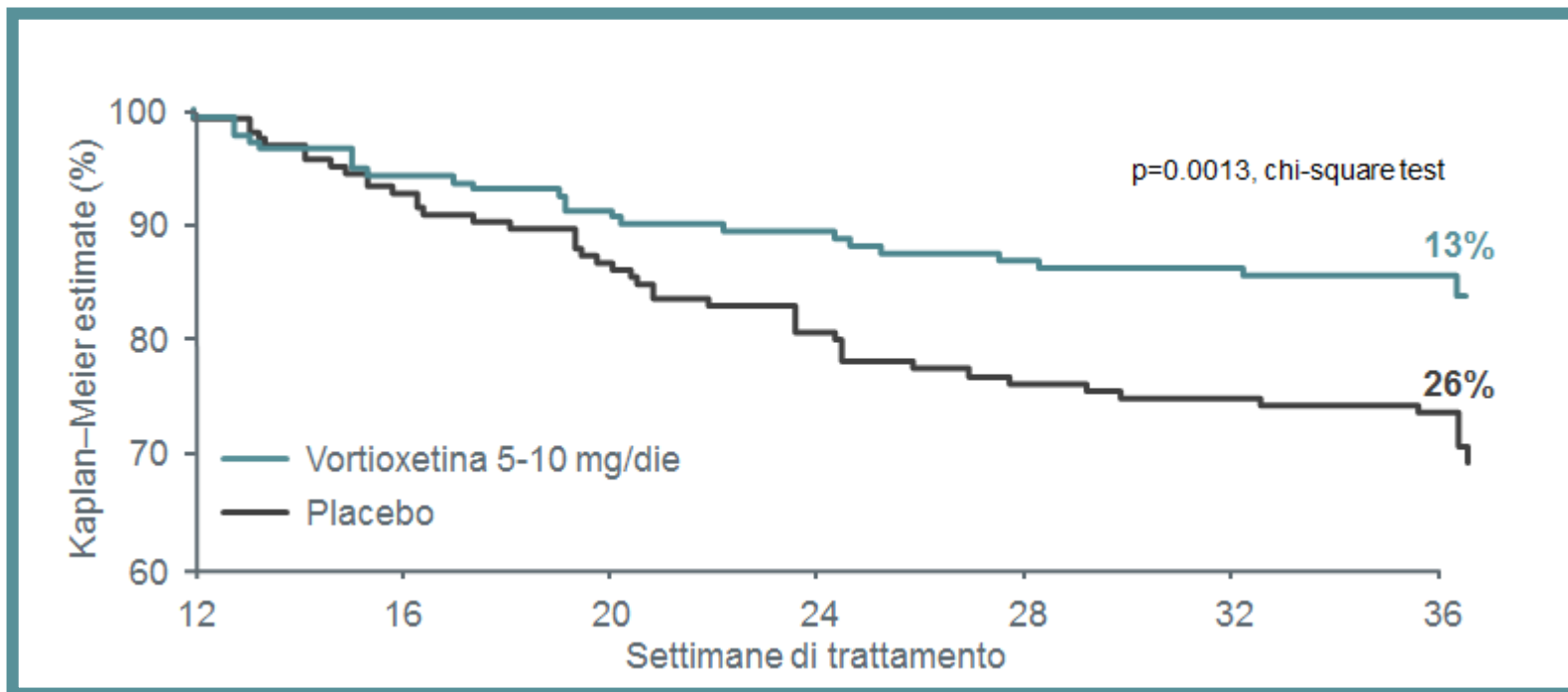
Endpoint primario: tempo alla ricaduta entro le prime 24 settimane del periodo in doppio cieco (punteggio MADRS ≥ 22 o risposta terapeutica insufficiente a giudizio del clinico)

^aAt the end of the 12-week open-label period, 76% of patients were MADRS responders ($\geq 50\%$ decrease from baseline) and 69% had achieved remission (MADRS ≤ 10)

Vortioxetina: efficacia nella prevenzione delle ricadute

Risultati

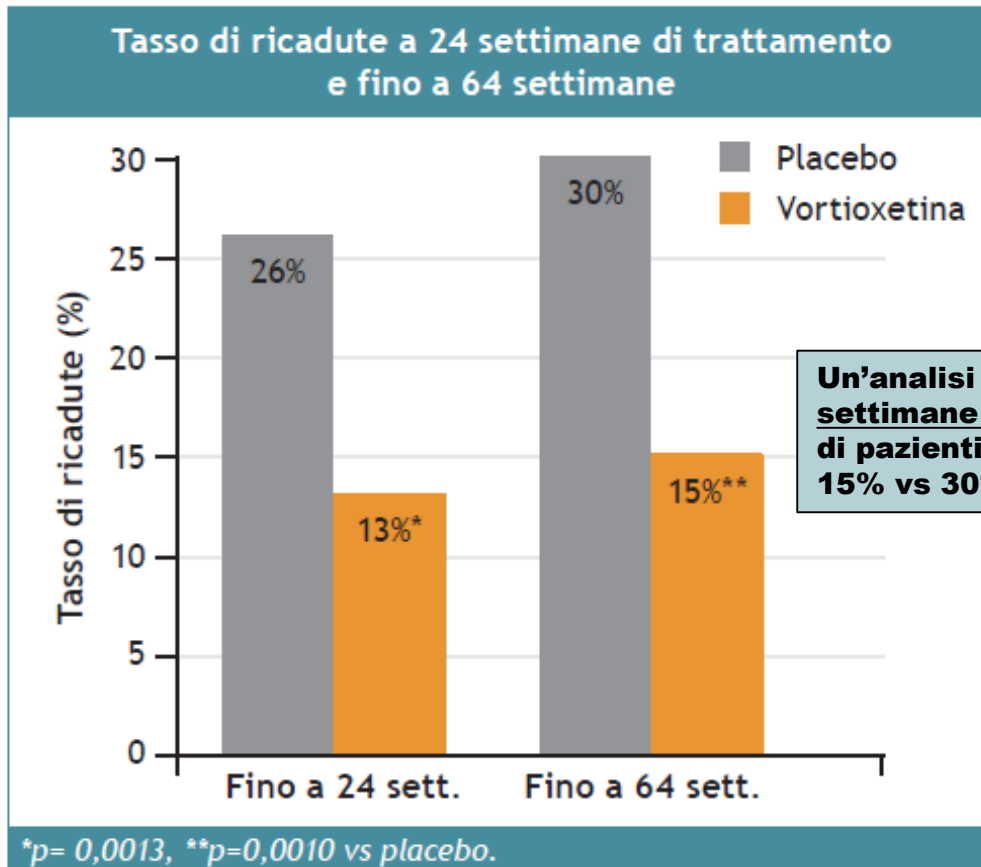
Endpoint primario: tempo alla ricaduta entro le prime 24 settimane del periodo in doppio cieco (punteggio MADRS ≥ 22 o risposta terapeutica insufficiente a giudizio del clinico).



Vortioxetina è efficace nel prevenire le ricadute; 50% di rischio in meno di ricadere per pazienti che continuano l'assunzione di vortioxetina vs placebo (13% vs 26%, $p=0.0013$)

Vortioxetina: efficacia nella prevenzione delle ricadute

Risultati: tassi di ricadute a 24 e 64 settimane



Un'analisi secondaria del tempo alla ricaduta fino a 64 settimane di randomizzazione conferma un più basso tasso di pazienti che ricadono con vortioxetina vs placebo: 15% vs 30% (p=0,0010)

The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies

David S Baldwin^{1,2}, Lambros Chrones³, Ioana Florea⁴, Rebecca Nielsen⁴,
George G Nomikos³, William Palo³ and Elin Reines⁴



Journal of Psychopharmacology
1–11

© The Author(s) 2016

Reprints and permissions:

sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/0269881116628440

jop.sagepub.com



La nausea è l'evento avverso osservato con maggiore incidenza con vortioxetina, con incidenza sovrapponibile a duloxetina e venlafaxina

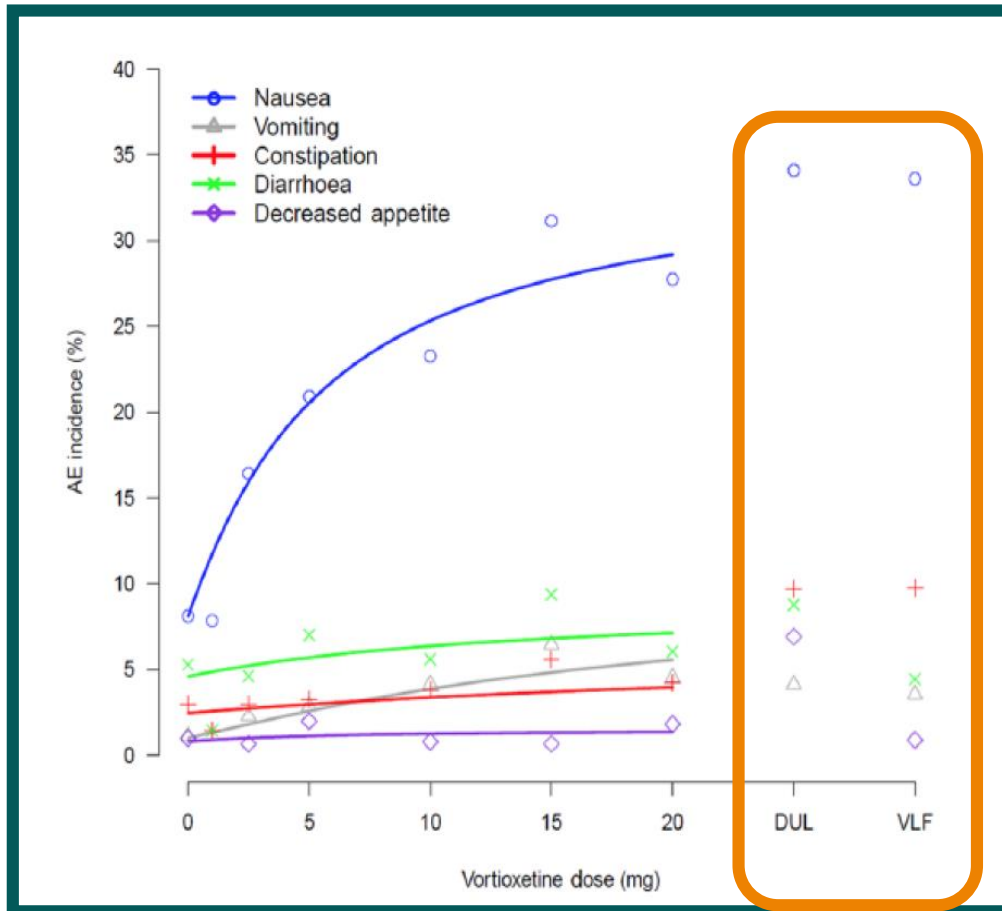
Table 3. TEAEs with an incidence of $\geq 5\%$ in any group during the core treatment period (APTS) in 11 short-term MDD studies.

Preferred term	Placebo (n=1817)	VOR 5 mg (n=1013)	VOR 10 mg (n=894)	VOR 15 mg (n=449)	VOR 20 mg (n=662)	VLF 225 mg (n=113)	DUL 60 mg (n=753)
PYE	241.1	128.7	122.3	60.7	91.1	11.8	101.4
Patients with TEAEs	1052 (57.9%)	657 (64.9%)	546 (61.1%)	200 (68.8%)	422 (65.4%)	85 (75.2%)	571 (75.8%)
Nausea	148 (8.1%)	212 (20.9%)	208 (23.3%)	140 (31.2%)	184 (27.8%)	38 (33.6%)	257 (34.1%)
Headache	238 (13.1%)	144 (14.2%)	114 (12.8%)	66 (14.7%)	83 (12.5%)	32 (28.3%)	97 (12.9%)
Dry mouth	108 (5.9%)	71 (7.0%)	51 (5.7%)	27 (6.0%)	44 (6.6%)	19 (16.8%)	125 (16.6%)
Dizziness	101 (5.6%)	58 (5.7%)	48 (5.4%)	32 (7.1%)	42 (6.3%)	11 (9.7%)	92 (12.2%)
Diarrhoea	96 (5.3%)	71 (7.0%)	50 (5.6%)	42 (9.4%)	40 (6.0%)	5 (4.4%)	66 (8.8%)
Vomiting	20 (1.1%)	29 (2.9%)	37 (4.1%)	29 (6.5%)	30 (4.5%)	4 (3.5%)	31 (4.1%)
Constipation	54 (3.0%)	33 (3.3%)	34 (3.8%)	25 (5.6%)	28 (4.2%)	11 (9.7%)	73 (9.7%)
Insomnia ^a	73 (4.0%)	52 (5.1%)	33 (3.7%)	9 (2.0%)	22 (3.3%)	18 (15.9%)	61 (8.1%)
Somnolence	43 (2.4%)	31 (3.1%)	23 (2.6%)	12 (2.7%)	21 (3.2%)	1 (0.9%)	64 (8.5%)
Fatigue	51 (2.8%)	31 (3.1%)	25 (2.8%)	16 (3.6%)	16 (2.4%)	11 (9.7%)	60 (8.0%)
Decreased appetite	18 (1.0%)	20 (2.0%)	7 (0.8%)	3 (0.7%)	12 (1.8%)	1 (0.9%)	52 (6.9%)
Sexual dysfunction ^b	18 (1.0%)	16 (1.6%)	16 (1.8%)	7 (1.6%)	12 (1.8%)	14 (12.4%)	34 (4.5%)
Tremor	7 (0.4%)	12 (1.2%)	3 (0.3%)	6 (1.3%)	6 (0.9%)	6 (5.3%)	14 (1.9%)
Vision blurred	19 (1.0%)	7 (0.7%)	6 (0.7%)	9 (2.0%)	4 (0.6%)	6 (5.3%)	19 (2.5%)
Hyperhidrosis	32 (1.8%)	24 (2.4%)	21 (2.3%)	8 (1.8%)	3 (0.5%)	17 (15.0%)	55 (7.3%)

% values in **bold** are $\geq 5\%$ and $>2 \times$ placebo.

Dati di tollerabilità e sicurezza raccolti da 11 studi clinici randomizzati in doppio cieco vs placebo, a breve termine 6/8 settimane

La nausea indotta da vortioxetina è dose-dipendente: dati da 11 studi a breve termine (6/8 settimane)



- **Nausea** : evento tra quelli gastrointestinali più frequente con vortioxetina
- **Incidenza sovrapponibile a venlafaxina 225 mg/die e duloxetina 60 mg/die**
- **Effetto: dose-dipendente e transitorio**

“Negli studi clinici l’evento avverso più frequente che è stato registrato è stata la nausea, di entità lieve o moderata, transitoria (prime 2 settimane) e generalmente non associata ad interruzione della terapia RCP”

Effetto sul sonno



«Vortioxetina non aumenta l'incidenza di insonnia o sonnolenza rispetto a placebo (RCP)»

Table 3. TEAEs with an incidence of $\geq 5\%$ in any group during the core treatment period (APTS) in 11 short-term MDD studies.

Preferred term	Placebo (n=1817)	VOR 5 mg (n=1013)	VOR 10 mg (n=894)	VOR 15 mg (n=449)	VOR 20 mg (n=662)	VLF 225 mg (n=113)	DUL 60 mg (n=753)
PYE	241.1	128.7	122.3	60.7	91.1	11.8	101.4
Patients with TEAEs	1052 (57.9%)	657 (64.9%)	546 (61.1%)	309 (68.8%)	433 (65.4%)	85 (75.2%)	571 (75.8%)
Nausea	148 (8.1%)	212 (20.9%)	208 (23.3%)	140 (31.2%)	184 (27.8%)	38 (33.6%)	257 (34.1%)
Headache	238 (13.1%)	144 (14.2%)	114 (12.8%)	66 (14.7%)	83 (12.5%)	32 (28.3%)	97 (12.9%)
Dry mouth	108 (5.9%)	71 (7.0%)	51 (5.7%)	27 (6.0%)	44 (6.6%)	19 (16.8%)	125 (16.6%)
Dizziness	101 (5.6%)	58 (5.7%)	48 (5.4%)	32 (7.1%)	42 (6.3%)	11 (9.7%)	92 (12.2%)
Diarrhoea	96 (5.3%)	71 (7.0%)	50 (5.6%)	42 (9.4%)	40 (6.0%)	5 (4.4%)	66 (8.8%)
Vomiting	20 (1.1%)	29 (2.9%)	37 (4.1%)	29 (6.5%)	30 (4.5%)	4 (3.5%)	31 (4.1%)
Constipation	54 (3.0%)	33 (3.3%)	34 (3.8%)	25 (5.6%)	28 (4.2%)	11 (9.7%)	73 (9.7%)
Insomnia ^a	73 (4.0%)	52 (5.1%)	33 (3.7%)	9 (2.0%)	22 (3.3%)	18 (15.9%)	61 (8.1%)
Somnolence	43 (2.4%)	31 (3.1%)	23 (2.6%)	12 (2.7%)	21 (3.2%)	1 (0.9%)	64 (8.5%)
Fatigue	51 (2.8%)	31 (3.1%)	25 (2.8%)	16 (3.6%)	16 (2.4%)	11 (9.7%)	60 (8.0%)
Decreased appetite	18 (1.0%)	20 (2.0%)	7 (0.8%)	3 (0.7%)	12 (1.8%)	1 (0.9%)	52 (6.9%)
Sexual dysfunction ^b	18 (1.0%)	16 (1.6%)	16 (1.8%)	7 (1.6%)	12 (1.8%)	14 (12.4%)	34 (4.5%)
Tremor	7 (0.4%)	12 (1.2%)	3 (0.3%)	6 (1.3%)	6 (0.9%)	6 (5.3%)	14 (1.9%)
Vision blurred	19 (1.0%)	7 (0.7%)	6 (0.7%)	9 (2.0%)	4 (0.6%)	6 (5.3%)	19 (2.5%)
Hyperhidrosis	32 (1.8%)	24 (2.4%)	21 (2.3%)	8 (1.8%)	3 (0.5%)	17 (15.0%)	55 (7.3%)

% values in **bold** are $\geq 5\%$ and $>2 \times$ placebo.

Dati di tollerabilità e sicurezza raccolti da 11 studi clinici randomizzati in doppio cieco vs placebo, a breve termine 6/8 settimane

Sicurezza cardiovascolare di vortioxetina: dati da 11 studi a breve termine (6/8 settimane)



«Vortioxetina, rispetto al placebo, non ha avuto effetti, sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa negli studi clinici a breve e a lungo termine (RCP)»



Studi a breve termine:

- **Ipertensione : 0,7 % (vortioxetina 5-20 mg/die) vs 0,6% con placebo**
- **Aumento della pressione: 0,4% (vortioxetina 5-20 mg/die) vs 0,6% con placebo**
- ***Altri parametri vitali nei range fisiologici***

Studi a lungo termine in aperto:

- **Ipertensione: 1.8%**
- **Aumento della pressione arteriosa : 0,9%**
- ***Altri parametri vitali nei range fisiologici***

Placebo (n=1817)

Vortioxetina 5-20 mg/die (n=3018)

Sicurezza cardiovascolare di vortioxetina: dati da 11 studi a breve termine (6/8 settimane)



«Vortioxetina, rispetto al placebo, non ha avuto effetti, sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa negli studi clinici a breve e a lungo termine (RCP)»




Studi a breve termine:

- **Ipertensione : 0,7 % (vortioxetina 5-20 mg/die) vs 0,6% con placebo**
- **Aumento della pressione: 0,4% (vortioxetina 5-20 mg/die) vs 0,6% con placebo**
- ***Altri parametri vitali nei range fisiologici***

Studi a lungo termine in aperto:

- **Ipertensione: 1.8%**
- **Aumento della pressione arteriosa : 0,9%**
- ***Altri parametri vitali nei range fisiologici***

Sicurezza cardiovascolare di vortioxetina: studi a breve e lungo termine



Effetto sul QT: Vortioxetina non ha mostrato effetti clinicamente significativi sui parametri elettrocardiografici, compresi gli intervalli QT, QTc, PR e QRS, in pazienti con MDD (RCP)

In uno studio specifico sul QTc (thorough QTc study) in volontari sani a dosi fino a 40 mg/die, non è stato osservato un potenziale di prolungamento dell'intervallo QTc (RCP)

Effetto sulla variazione ponderale negli **11 studi a breve termine** sovrapponibile a placebo



«Non sono state registrate variazioni statisticamente significative rispetto al placebo sia negli studi su pazienti adulti che anziani (RCP)»

Variazione media di peso vs basale :

✓ placebo (+0.1 kg) vs vortioxetina (-0.1 a 0.1 kg).

Non è emerso un effetto dose-risposta per vortioxetina sulla variazione ponderale

% pazienti con aumento peso $\geq 7\%$ dal basale:

✓ 0% (15 mg vortioxetina), 1.2% (10 mg vortioxetina) vs 0.6% con placebo.

% pazienti con riduzione di peso $\geq 7\%$ dal basale :

✓ 0.2% (5 mg vortioxetina) , 1.3% (20 mg vortioxetina) vs 0.6% con placebo

Effetto sulla variazione ponderale negli studi a lungo termine (1 anno)



Variazione media :

+0.8 kg ($n=1297$) (Vortioxetina 5–10 mg/die)

+0.7 kg ($n=1105$) (Vortioxetina 15–20 mg/die)

Placebo ($n=1817$)
Vortioxetina 5-20 mg/die ($n=3018$)

Baldwin DS. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1717-1724.

Incidenza di disfunzioni sessuali: dati da 11 studi a breve termine (6/8 settimane)



Table 3. TEAEs with an incidence of $\geq 5\%$ in any group during the core treatment period (APTS) in 11 short-term MDD studies.

Preferred term	Placebo (n=1817)	VOR 5 mg (n=1013)	VOR 10 mg (n=894)	VOR 15 mg (n=449)	VOR 20 mg (n=662)	VLF 225 mg (n=113)	DUL 60 mg (n=753)
PYE	241.1	128.7	122.3	60.7	91.1	11.8	101.4
Patients with TEAEs	1052 (57.9%)	657 (64.9%)	546 (61.1%)	309 (68.8%)	433 (65.4%)	85 (75.2%)	571 (75.8%)
Nausea	148 (8.1%)	212 (20.9%)	208 (23.3%)	140 (31.2%)	184 (27.8%)	38 (33.6%)	257 (34.1%)
Headache	238 (13.1%)	144 (14.2%)	114 (12.8%)	66 (14.7%)	83 (12.5%)	32 (28.3%)	97 (12.9%)
Dry mouth	108 (5.9%)	71 (7.0%)	51 (5.7%)	27 (6.0%)	44 (6.6%)	19 (16.8%)	125 (16.6%)
Dizziness	101 (5.6%)	58 (5.7%)	48 (5.4%)	32 (7.1%)	42 (6.3%)	11 (9.7%)	92 (12.2%)
Diarrhoea	96 (5.3%)	71 (7.0%)	50 (5.6%)	42 (9.4%)	40 (6.0%)	5 (4.4%)	66 (8.8%)
Vomiting	20 (1.1%)	29 (2.9%)	37 (4.1%)	29 (6.5%)	30 (4.5%)	4 (3.5%)	31 (4.1%)
Constipation	54 (3.0%)	33 (3.3%)	34 (3.8%)	25 (5.6%)	28 (4.2%)	11 (9.7%)	73 (9.7%)
Insomnia ^a	73 (4.0%)	52 (5.1%)	33 (3.7%)	9 (2.0%)	22 (3.3%)	18 (15.9%)	61 (8.1%)
Somnolence	43 (2.4%)	31 (3.1%)	23 (2.6%)	12 (2.7%)	21 (3.2%)	1 (0.9%)	64 (8.5%)
Fatigue	51 (2.8%)	31 (3.1%)	25 (2.8%)	16 (3.6%)	16 (2.4%)	11 (9.7%)	60 (8.0%)
Decreased appetite	18 (1.0%)	20 (2.0%)	7 (0.8%)	5 (0.7%)	12 (1.8%)	1 (0.9%)	32 (8.9%)
Sexual dysfunction ^b	18 (1.0%)	16 (1.6%)	16 (1.8%)	7 (1.6%)	12 (1.8%)	14 (12.4%)	34 (4.5%)
Tremor	7 (0.4%)	12 (1.2%)	3 (0.3%)	6 (1.3%)	6 (0.9%)	6 (5.3%)	14 (1.9%)
Vision blurred	19 (1.0%)	7 (0.7%)	6 (0.7%)	9 (2.0%)	4 (0.6%)	6 (5.3%)	19 (2.5%)
Hyperhidrosis	32 (1.8%)	24 (2.4%)	21 (2.3%)	8 (1.8%)	3 (0.5%)	17 (15.0%)	55 (7.3%)

% values in bold are $\geq 5\%$ and $>2 \times$ placebo.

“Per vortioxetina 5-15 mg/die non sono state osservate differenze in termini di disfunzioni sessuali vs placebo (RCP) valutate tramite ASEX scale”

ORIGINAL RESEARCH

Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction

Paula L. Jacobsen, MS,* Atul R. Mahableshwarkar, MD,* Yinzhong Chen, PhD,*
Lambros Chrones, MD,* and Anita H. Clayton, MD†

*Takeda Development Center Americas, Deerfield, IL, USA; †University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

DOI: 10.1111/jgm.12980

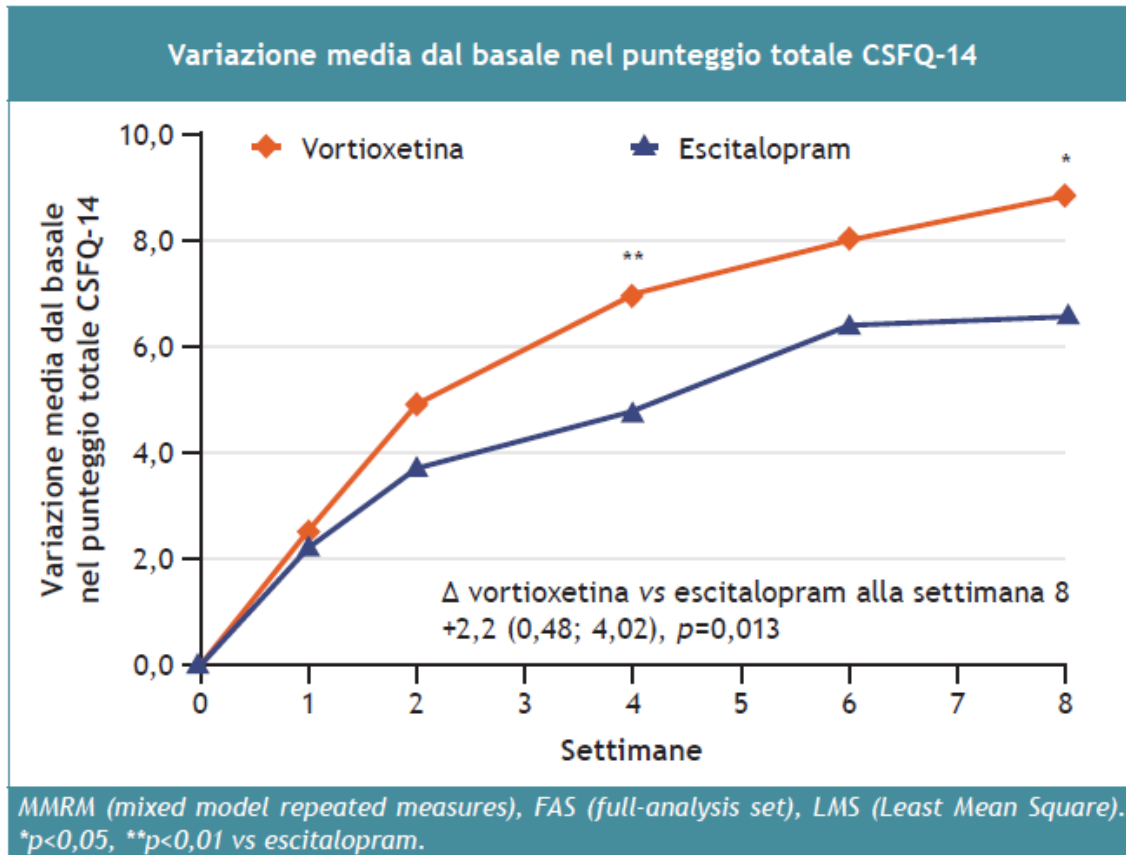
Vortioxetina e miglioramento delle disfunzioni sessuali indotte da terapie precedenti con SSRI



Pazienti trattati con SSRI

(citalopram, sertralina e paroxetina) che avevano sviluppato disfunzioni sessuali traggono benefici da uno switch a Vortioxetina 10-20 mg/die (n=225) in termini di progressiva riduzione delle stesse in maniera statisticamente significativa vs escitalopram 10-20 mg/die (n=222)

Miglioramento delle disfunzioni sessuali



Interazioni farmacologiche: effetto inibitorio degli isoenzimi del CYP450

Table 1. Inhibitory effect of newer antidepressants on cytochrome P450 (CYP) enzymes

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	0	0	0	+	0
Escitalopram	0	0	0	0/+	0
Fluoxetine	+	++	+ / ++	+++	+ / ++
Fluvoxamine	+++	++	+++	+	++
Paroxetine	+	+	+	+++	+
Sertraline	0	+	0	+ / ++	+
Venlafaxine	0	0	0	+	+
Duloxetine	0	0	0	++	+
Mirtazapine	0	0	0	+	0
Reboxetine	0	0	0	+	+
Bupropion	0	0	0	++	0
Agomelatine	0	0	0	0/+	0
Vortioxetine	0	0	0	0	0

0= minimal or no inhibition; += mild inhibition; ++= moderate inhibition; +++= potent inhibition
 Modified from Spina and de Leon²⁵.

Conclusioni

- **La tollerabilità è stata stabilita attraverso un ampio e completo sviluppo clinico della molecola ¹**
- **Negli studi clinici il più comune evento avverso è stato la *nausea generalmente transitoria e dose dipendente* ¹**
- **Vortioxetina è ben tollerata :**
 - **Rischio di insonnia e sonnolenza sovrapponibile al placebo ^{1,2}**
 - **Effetto neutro sul peso sia a breve che a lungo termine ^{1,2}**
 - **Assenza di sintomi cardiovascolari significativi ¹**
 - **Disfunzioni sessuali sovrapponibili a placebo (5-15 mg/die)^{1,3}**
 - **Tollerabilità dimostrata sia sui pazienti adulti che anziani ^{4,5}**
 - **Assenza di sintomi da sospensione ^{1,2,6,8,9}**

1. Vortioxetine. Summary of Product Characteristics, 2013;
2. Baldwin et al. 2016
4. Alvarez et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15(5):589–600;
5. Katona et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27(4):215–223;
6. Boulenger et al, Int Clin Psychopharmacol 2013.];
7. Henigsberg et al. J Clin Psychiatry 2012;73(7):953–959;
8. Mahableshwarkar et al. 2015; 9. Jacobsen et al. 2015