

Повлиял ли рост ответов на плацебо на результаты клинических исследований антидепрессантов?

Данные Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США 1987-2013

Arif Khan^{1,2}, Kaysee Fahl Mar¹, Jim Faucett¹, Shirin Khan Schilling^{1,3}, Walter A. Brown⁴

¹Northwest Clinical Research Center, Bellevue, WA, USA; ²Department of Psychiatry, Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; ³Department of Psychiatry, University of Connecticut, Hartford, CT, USA; ⁴Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University, Providence, RI, USA

Перевод: Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург), Шишорин Р.М. (Москва)
Редактура: Чумаков Е.М. (Санкт-Петербург)

Резюме

Более пятнадцати лет назад было отмечено, что частота неудачных результатов клинических исследований антидепрессантов высока. Подобные негативные результаты исследований, как предполагалось, были связаны с растущей выраженностью ответов на плацебо. При этом данный феномен, как и его влияние на результаты более недавних исследований, остается предметом значительных споров. Для изучения этого вопроса мы рассмотрели обзоры Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) по шестнадцати антидепрессантам (85 исследований, 115 ветвей исследований, 23,109 пациентов), одобренных с 1987 по 2013 год. Мы рассчитали выраженность ответов на плацебо и антидепрессанты, различия в их эффективности, а также выраженность эффекта и степень успешности и сравнили их в течение времени. Предварительный анализ оценивал потенциальные изменения в дизайне исследований и их проведении со временем. Как ожидалось, выраженность ответов на плацебо неуклонно возрастала в течение последних 30 лет, увеличившись с 2000 года на 6,4% ($r=0,46$, $p<0,001$). Вопреки ожиданиям, схожий рост отмечался и в выраженности ответов на антидепрессанты (6,0%, $r=0,37$, $p<0,001$). Таким образом, степени эффекта (0,30 против 0,29, $p<0,42$) и выраженности различий антидепрессант-плацебо (10,5% против 10,3%, $p<0,37$) оставались статистически сопоставимыми. Более того, частота ветвей исследований с положительным результатом возросла за последние 15 лет (с 47,8% до 63,8%), но эта разница частот не достигла статистической значимости. Особенности дизайна исследований, в прошлом связанные с вероятно меньшей выраженностью ответов на плацебо, не были реализованы и их взаимосвязь с ответами на плацебо не могла быть воспроизведена. В двух из 34 недавних исследований использовали расширенные техники интервью, но оба исследования были неуспешны. Результаты этого исследования дают основания предполагать, что взаимосвязь между ответами на плацебо и результатами исследований антидепрессантов в лучшем случае выражена слабо. Эти данные также указывают, что различия антидепрессант-плацебо примерно равны для всех последних шестнадцати антидепрессантов, одобренных FDA за последние тридцать лет.

Ключевые слова: Антидепрессанты, клинические исследования, ответ на плацебо, различия эффекта антидепрессант-плацебо, выраженность эффекта, степень успешности, расширенные техники интервью

(World Psychiatry 2017;16:181–192)

Спустя пятнадцать лет после появления в середине 1980-х годов нескольких новых антидепрессантов, стало очевидно, что «успешность» клинических исследований антидепрессантов была низка. Менее 50% исследований показало статистическое преимущество антидепрессантов над плацебо^{1,2}. В связи с открытием Walsh и соавт.³ растущего ответа на плацебо было сделано предположение о том, что неудачи клинических исследований связаны именно с этим феноменом⁴.

Исследователи попытались определить, продолжается ли в настоящее время рост ответов на плацебо, наблюдавший Walsh и соавт.³. Результаты мета-аналитических обзоров клинических исследований антидепрессантов^{5,6}, исследований психотропных средств в целом, так же как и данные о назначениях лекарств пациентам с депрессией⁸, сходились на том, что ответ на плацебо продолжал расти в течение последних 15 лет. Более того, Khin и соавт.⁹ провели внутренний обзор для Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), который, казалось, подтвердил, что величина ответов на плацебо продолжала расти. Несмотря на то, что эта группа исследователей имела доступ к конкретным данным, они не указали, какие исследования антидепрессантов были ими рассмотрены.

Другую точку зрения имеет работа, опубликованная Furukawa и соавт.¹⁰. Авторы противоречат наблюдению о увеличении ответов на плацебо в исследованиях, проведенных в более позднее время. Данными авторами проведен обзор 252 исследований депрессии с изучением терапевтического ответа на плацебо разными инструментами. Они подытоживают, что доля пациентов, отвечавших на плацебо (по определению – пациенты с 50% и более снижением депрессивной симптоматики), осталась прежней с 1991 года. При этом не было предложено никакого механизма для объяснения сдвига от растущего ответа на плацебо к стабильным показателям¹¹. Авторы также не оценивают эффект данного феномена на результаты клинических исследований антидепрессантов.

Озабоченность по поводу влияния растущего ответа на плацебо на клинические исследования антидепрессантов породила ряд работ по поиску показателей, способных предсказать высокий уровень ответа на плацебо, основанных на ретроспективном анализе^{12,13}. Несколько гипотез, таких как идея о том, что пациенты с более выраженной депрессией могут быть относительно невосприимчивы к плацебо, были предложены на основании ассоциативных наблюдений по этим анализам^{14,15}. В то же время проспективный отбор в клинические исследования антидепрессантов пациентов

с более тяжелой депрессией не привел ни к снижению выраженности ответа на плацебо, ни к усилению различий между эффектом антидепрессантов и плацебо¹⁶.

Исследование открыло другие возможные варианты снижения ответа на плацебо, например, гибкое дозирование исследуемых антидепрессантов¹⁷. Этот гибкий режим дозирования был предложен к использованию в клинических исследованиях антидепрессантов, но в настоящее время полностью не реализован. Более того, ретроспективный анализ более ранних исследований обнаружил, что ответ на плацебо был выше в более длительных исследованиях¹⁸ в сравнении с менее продолжительными. Однако этот феномен не исследовался проспективно.

Другая гипотеза заключалась в том, что выраженность ответа на плацебо и его вариабельность были связаны с низкой надежностью результатов оценки депрессивных больных клиницистами¹⁹⁻²¹. В связи с этим было рекомендовано проводить аудио- или видеозапись сессий с пациентами и оценивать их централизованными группами специально обученных реферов для повышения надежности результата. Данный подход к усовершенствованию техник интервью был введен в практику, однако его эффект на результаты недавних исследований антидепрессантов остается спорным^{22,23}.

Исследования, направленные на выявление возможного смягчающих ответ на плацебо факторов в клинических исследованиях антидепрессантов, установили, что такие факторы являются ненадежными и комплексными, при этом их предсказательная способность варьируется в зависимости от различного контекста²⁴. Это отсутствие продуктивности в выделении факторов, способных уменьшать ответ на плацебо, привело к формированию терапевтического нигилизма.

Фактически, вслед за результатами наблюдений более надежной эффективности антидепрессанта в клинических испытаниях при включении в них пациентов с тяжелой депрессией и отсутствия надежных различий между эффектами антидепрессанта и плацебо, была высказана критика относительно общей терапевтической эффективности антидепрессантов и способности лечить менее глубокие депрессии²⁵⁻²⁸. В то же время другие исследователи не согласны с этой точкой зрения, утверждая, что соотношение ответов на антидепрессанты-плацебо в клинических исследованиях не отражает реальной терапевтической активности антидепрессантов в рутинной клинической практике²⁹⁻³².

Тем не менее в процессе развития исследований стало очевидно, что ожидания об эффективности антидепрессантов изменились с ростом использования психотропных препаратов за последние 30 лет³³. Например, в настоящее время установлено, что 1 из 6 взрослых в США принимал психиатрические препараты (в первую очередь антидепрессанты) в течение прошлого года³⁴. Это потенциально указывает на высокие ожидания эффекта антидепрессантов.

Указанное наблюдение потенциального роста ожиданий от антидепрессантов усилило доверие к теории о том, что ответ на плацебо повысился в связи с завышенными ожиданиями клиницистов и пациентов. В частности, исследования, рассматривающие данную теорию³⁵⁻³⁷, показали, что с увеличением риска получить плацебо в клиническом исследовании антидепрессанта снижалась выраженность ответа на плацебо. Одна из трудностей, однако, заключается в том, что данная теория не была полностью проверена проспективно.

С учетом вероятности того, что выраженность ответа на плацебо продолжала расти в недавних исследованиях антидепрессантов и могла повлиять на их результаты, нами было проведено настоящее исследование. Мы изучили данные медицинских и статистических обзоров шестнадцати программ изучения антидепрессантов, одобренных FDA с 1987 по 2013 гг., и сравнили более ранние исследования с более поздними.

Мы решили провести данный анализ с использованием базы данных FDA по клиническим исследованиям³⁸ по нескольким причинам. Во-первых, эти данные не подвержены публикационным/исследовательским/аналитическим ошибкам, которые часто встречаются в опубликованной литературе^{39,40}. Во-вторых, данные сверяются на подлинность при участии сотрудников FDA. В-третьих, обзоры, проведенные FDA, наиболее часто предоставляют информацию как о выраженности ответа на антидепрессанты, так и о выраженности ответа на плацебо, и приводят четкое описание статистического анализа по оценке эффективности антидепрессанта. В последних, указанная база данных также очень обширна, включает десятки тысяч пациентов, что способствует большей достоверности выявленных взаимосвязей.

Мы предположили, что выраженность ответов на плацебо продолжала расти в недавних исследованиях антидепрессантов, и что подобный рост способствует снижению частоты успешных исследований. Мы также предположили, что рост ответа на плацебо будет соотноситься со снижением различий между антидепрессантами и плацебо и наблюдаемой выраженностью эффекта более актуальных клинических исследований антидепрессантов. Наконец, нами было изучено, были ли реализованы какие-либо особые виды дизайна исследования или расширения техник интервью, предложенные для сдерживания ответа на плацебо, и если да, то с какими результатами.

МЕТОДЫ

Выбор исследований

С целью определения сохраняется ли в соответствии с наблюдениями Walsh и соавт.³ в клинических исследованиях антидепрессантов тенденция к росту ответа на плацебо мы формировали группы, основываясь на указанной временной точке. Мы связали каждое исследование антидепрессанта к году, когда препарат был одобрен и сгруппировали исследования в две группы: проведенные до 2000 г. и после 2000 г.

Мы включали в анализ только актуальные, параллельные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования изучаемых антидепрессантов, одобренные после регистрации программы введения нового препарата (NDA) FDA. Исследования включались, если в них участвовали взрослые пациенты с основным диагнозом большого депрессивного расстройства.

Данные из разделов, изучавших сравнение активности действия антидепрессантов (уже одобренных препаратов на момент исследования) исключались из анализа, т.к. задача данного исследования был описать новые антидепрессанты, проходившие одобрение, а не действие уже одобренных препаратов.

Помимо этого мы исключали данные из ветвей исследований, рассматривающих действие доз антидепрессантов, не одобренных FDA, в соответствии с инструкцией к препарату. Таким образом, мы изучали только данные клинических исследований из ветвей, где дозировки соответствовали одобренным принципам использования исследуемого антидепрессанта.

Мы исключали исследования депрессии, включавшие только гериатрических пациентов (>65 лет), детей (<18 лет) и стационарных пациентов. Также нами исключались исследования по профилактике рецидивов и поддерживающей терапии, т.к. невозможно выполнить сравнения исследований уникальных популяций или с изначальными различиями в дизайне эксперимента.

Исследования, включенные в анализ и исключенные из него

После обзора базы данных FDA на наличие NDA регистраций, одобренных с 1987 по 2013, мы обнару-

жили 16 взрослых программ по депрессии для включения в анализ. Исследуемыми антидепрессантами были (с годом одобрения): флуоксетина гидрохлорид (1987), сертралина гидрохлорид (1991), пароксетина гидрохлорид (1992), венлафаксина гидрохлорид (1993), нефазодона гидрохлорид (1994), мirtазапин (1996), бупропиона гидрохлорид SR (1996), венлафаксина гидрохлорид ER (1997), циталопрам (1998), эсциталопрам оксалат (2002), дулоксетина гидрохлорид (2002), дезвенлафаксинасукцинат (2008), тразодона гидрохлорид ER (2010), вилазодона гидрохлорид (2011), левомилнаципран гидрохлорид (2013) и вортиоксетинагидробромид (2013).

Эти программы в целом составили 125 исследований по изучению эффективности. После применения наших критериев исключения мы вывели 40 исследований: 6 было проведено у гериатрических пациентов, 22 были неконтролируемыми, 4 проводились стационарно, 4 имели дизайн по профилактике рецидивов и 4 использовали неодобренные FDA дозы. Таким образом, 85 зарегистрированных исследования были включены в анализ.

Эти 85 исследований имели 172 лечебные ветви: 33 из них сравнивали активность, а 24 использовали утвержденные FDA дозы исследуемых антидепрессантов. После исключения указанных 57 ветвей для анализа остались 115 активных лечебных ветвей исследуемых антидепрессантов в одобренных дозах.

Анализ данных

Медицинские и статистические обзоры, проведенные FDA, содержат опубликованные результаты анализа эффективности вместе с исходными данными пролеченной группы и изменениями показателей с учетом первичной эффективности при наличии таковых. Мы столкнулись с альтернативными статистическими методами для работы с отсутствующими данными по выбывшим из отчета пациентам и анализу данных этой эффективности. Эти методы включали анализ наблюдаемых случаев, ковариационный анализ, перенос данных последнего наблюдения (ПДПН). Т.к. данные по ПДПН были доступны по всем исследованиям, мы решили использовать данные (показатели первичной эффективности, значения p , количество пациентов) из статистических расчетных таблиц по ПДПН.

Нами было решено рассчитывать процент снижения симптомов как меру выраженности ответа. Мы делили среднее изменение показателей, сообщенное в обзорах FDA, на средний базовый показатель и умножали результат на 100 для расчета процента уменьшения симптомов с учетом варьирования исходных показателей и различных измерительных шкал. Этот показатель рассчитывался отдельно для плацебо и групп, пролеченных антидепрессантами.

Мы рассчитывали среднее различие между антидепрессантом и плацебо, вычитая из процентного снижения симптоматики на фоне терапии антидепрессантом процентное снижение симптомов при приеме плацебо для каждой ветви исследования. В тех случаях, когда плацебо вело к более выраженному снижению процента симптомов, чем антидепрессант, этот показатель был отрицательным.

Успешность ветви терапии определялась как и в обзорах FDA – при значении p менее 0,05 для конечного анализа показателя первичной эффективности.

Мы рассчитывали размер эффекта для индивидуальных сравнений ветвей лечения с использованием формулы Hedges'a. Эта процедура использовалась в предыдущих клинических анализах антидепрессантов^{39,41}. Как отмечено в статье Turner и соавт.³⁹, формула для расчета gHedges'a требует исходные показатели, их изменения и доверительные интервалы, а также число пациентов для генерации t показателей. Пакет данных NDA ненадежно представляет указанные данные в пол-

ном объеме, в связи с этим мы следовали статистическому, обходному методу, указанному в приложении к статье Turner'a⁴², с использованием функции инверсного t показателя в MicrosoftExcel. Точные значения p и степени свободы были включены в функцию для расчета значения t , которое может быть преобразовано в gHedges'a с использованием специального уравнения. Эффект величины gHedges'a зависит от количества пациентов и подвержен ошибкам размера выборки. Мы использовали соответствующую коррекцию для снижения этого риска.

Скорректированные показатели gHedges'a были рассчитаны для каждой ветви исследования. Мы изучали выраженность эффекта для ветвей исследований, а не для всего исследования в целом, т.к. FDA рассматривает эффективность каждой ветви отдельно и использует индивидуальные сравнения в поддержку сообщений об эффективности. В виду того, что процесс одобрения FDA рассматривает сравнения по-отдельности, мы хотели отдельно изучить выраженность эффективности в каждой ветви терапии как для сохранения вариативности выявления сигнала среди различных дозировок, так и для воспроизведения работы с данными процесса одобрения FDA. Для создания средней выраженности эффективности для двух групп («до 2000» и «после 2000»), мы взвешивали скорректированную эффективность по степеням свободы для дальнейшей оценки ошибки в размерах выборок.

Все статистические расчеты были выполнены с помощью пакета IBMStatisticalPackageforSocialSciences (SPSS). Т-критерий для независимых выборок был использован для сравнения средних из более ранних исследований антидепрессантов с более поздними, чтобы определить, отмечались ли значимые изменения распределения показателей от исходных данных. Корреляции между годом одобрения нового препарата и процентом снижения симптомов и между годом одобрения нового препарата и средним эффектом программы рассчитывались с помощью коэффициента Пирсона.

Мы рассчитывали частоту характеристик дизайна исследования включая продолжительность (≥ 8 недель и < 8 недель), количество ветвей исследования (2 ветви или ≥ 3 ветви) и режим дозирования (фиксированный или гибкий). Мы считали процент исследований, используя подход категориального дизайна или хи-квадрат в анализе пропорций для изучения свидетельств системной реализации.

Статистический анализ результатов исследования с использованием расширенных техник интервьюирования был невозможен, т.к. только два (вортиоксетин 317 и левомилнаципран MD-02) последних исследования из 34 включенных в анализ использовали данные методики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблицах 1 и 2 указаны основные характеристики программ/исследований. До 2000 г. было 9 заявок на одобрение новых антидепрессантов, включавших в себя 51 клиническое исследование и 67 активных лечебных ветвей исследований, внесенные в таблицы эффективности, которые соответствовали нашим критериям включения/исключения. Семь программ, одобренных после 2000 г., включали 34 исследования и 48 активных лечебных ветвей исследований для анализа. Четыре (6,0%) из лечебных ветвей в исследованиях до 2000 г. и тринадцать (27,1%) из лечебных ветвей в исследованиях после 2000 г. не имели исходных данных или данных оценки изменений.

Из-за недостаточного количества данных, мы вычислили величину ответа на плацебо, основываясь на 76 из 85 ветвей исследования с использованием плацебо

Таблица 1. Характеристики 51 клинических исследований для одобрения 9 антидепрессантов с 1987 по 2000 гг.

Номер протокола	Схема дозирования	Продолжительность (недели)	Первичное измерение эффективности	Плацебо		Кол-во пациентов	Ответ в процентах	Исследуемые антидепрессанты			Значение р для оценки эффективности	Величина эффекта (Hedges, g)
				Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении			Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении	Ответ в процентах		
Флуоксетин (1987)												
19	Гибкая	4	НАМ-D	24	28,2/-5,5	22	19,5	28,6/-12,5	43,7	0,011	0,77	
27	Гибкая	6	НАМ-D	163	28,2/-8,4	181	29,8	27,5/-11,0	40,0	0,012	0,27	
25	Гибкая	4	НАМ-D	24	25,8/-8,8	18	34,1	26,2/-7,2	27,5	0,50	0,21	
62-A	Фиксированная	6	НАМ-D	56	4,0/-1,21	105	30,2	3,9/-1,3	34,1	0,46	0,1	
62-B	Фиксированная	6	НАМ-D	48	24,3/-5,7	97	23,4	24,7/-9,8	39,6	0,007	0,48	
						97		24,1/-9,6	39,8	0,01	0,46	
						103		24,2/-7,2	29,8	0,34	0,17	
Сертралин (1991)												
103	Фиксированная	6	НАМ-D	86	25,3/-7,6	90	30,0	24,8/-10,6	42,7	0,34	0,32	
						89		24,9/-9,8	39,4	0,102	0,25	
104	Гибкая	8	НАМ-D	141	23,4/-8,2	142	35,0	25,7/-9,9	38,5	0,252	0,23	
315	Гибкая	8	НАМ-D	73	22,2/-6,7	76	29,6	23,3/-11,7	50,2	0,001	0,40	
Пароксетин (19992)												
01-001	Гибкая	6	НАМ-D	24	27,4/-10,5	24	38,3	28,0/-13,5	48,2	0,204	0,37	
02-001	Гибкая	6	НАМ-D	53	25,9/-6,8	51	26,3	26,6/-12,3	46,2	0,0042	0,57	
02/002	Гибкая	6	НАМ-D	34	24,9/-5,8	36	23,3	25,0/-10,9	43,6	0,0146	0,60	
02/003	Гибкая	6	НАМ-D	33	28,9/-7,2	33	24,9	28,6/-9,7	33,9	0,3092	0,25	
02-004	Гибкая	4	НАМ-D	38	27,3/-7,2	36	26,4	28,9/-12,2	42,2	0,0018	0,75	
03-005	Гибкая	6	НАМ-D	42	26,8/-4,0	40	14,9	26,1/-10,0	38,3	0,0076	0,60	
03-006	Гибкая	6	НАМ-D	38	28,7/-3,0	39	10,5	29,7/-9,1	30,6	0,0014	0,75	
03-001	Гибкая	4	НАМ-D	38	24,8/-4,7	40	19,0	24,9/-10,8	42,4	0,006	0,63	
03-002	Гибкая	4	НАМ-D	40	25,6/-6,2	40	24,2	24,9/-8,0	32,1	0,0004	0,61	
03-003	Гибкая	4	НАМ-D	42	27,0/-9,2	39	34,1	25,7/-9,3	36,2	0,98	0,01	
03-004	Гибкая	4	НАМ-D	37	27,0/-6,2	37	24,8	27,6/-10,4	37,7	0,04	0,48	
09	Фиксированная	12	НАМ-D	51	НД/-8,2	104	НД	НД/-10,6	НД	0,34	0,16	
						99		НД/-9,0	НД	0,34	0,16	
						100		НД/-9,4	НД	0,34	0,16	

Таблица 1. Характеристики 51 клинических исследований для одобрения 9 антидепрессантов с 1987 по 2000 гг. (продолжение)

Номер протокола	Схема дозирования	Продолжительность (недели)	Первичное измерение эффективности	Плацебо		Исследуемые антидепрессанты		Значение р для оценки эффективности	Величина эффекта (Hedges, g)
				Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении	Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении		
Венлафаксин (1993)									
600A-206	Гибкая	4	НАМ-D	47	28,6/-4,8	46	28,2/-14,2	0,006	0,58
600A-301	Гибкая	6	НАМ-D	78	24,6/-9,5	64	25,4/-13,9	0,0004	0,61
600A-302	Гибкая	6	НАМ-D	75	24,4/-8,9	65	25,0/-11,9	0,008	0,45
600A-303	Гибкая	6	НАМ-D	79	24,6/-9,9	70	23,6/-10,1	0,493	0,11
600A-203	Фиксированная	6	НАМ-D	92	25,3/-6,7	77	26,0/-11,1	0,004	0,45
						79	26,0/-11,9	0,001	0,51
						75	24,9/-10,5	0,003	0,47
600A-313	Фиксированная	6	НАМ-D	75	25,4/-9,5	72	25,6/-10,9	0,193	0,21
						77	25,6/-11,8	0,142	0,24
Нефазодон (1994)									
030A2-0007	Фиксированная	6	НАМ-D	47	26,4/-9,8	47	25,4/-10,7	0,60	0,11
03A0A-003	Фиксированная	6	НАМ-D	45	25,9/-6,8	44	25,4/-11,0	0,03	0,46
03A0A-004A	Фиксированная	6	НАМ-D	77	23,5/-8,5	76	23,6/-9,0	0,66	0,71
03A0A-004B	Фиксированная	6	НАМ-D	80	25,0/-9,4	78	25,4/-12,4	0,02	0,37
CN104-005	Гибкая	8	НАМ-D	90	23,5/-8,0	86	24,4/-12,0	0,01	0,39
CN104-006	Гибкая	8	НАМ-D	78	23,8/-8,9	80	23,5/-10,0	0,35	0,15
Миртазапин (1996)									
003-002	Гибкая	6	НАМ-D	44	24,7/-5,4	44	24,2/-11,7	0,0008	0,73
003-003	Гибкая	6	НАМ-D	45	25,5/-8,8	45	25,4/-10,4	0,49	0,14
003-008	Фиксированная	6	НАМ-D	28	25,8/-9,6	30	26,0/-7,6	0,293	-0,28
						28	25,5/-7,3	0,282	-0,29
						30	25,3/-8,1	0,346	-0,25
003-020/3220	Гибкая	6	НАМ-D	39	29,5/-4,8	40	27,8/-10,3	0,004	0,66
003-021/3220	Гибкая	6	НАМ-D	48	24,4/-9,5	45	24,2/-11,7	0,223	0,25
003-022/3220	Гибкая	6	НАМ-D	50	31,2/-9,0	49	33,0/-16,1	0,003	0,61
003-024/3220	Гибкая	6	НАМ-D	48	27,7/-7,7	50	27,5/-12,1	0,01	0,53
85027	Гибкая	4	НАМ-D	61	26,2/-10,9	64	26,4/-13,4	0,189	0,23

Таблица 1. Характеристики 51 клинических исследований для одобрения 9 антидепрессантов с 1987 по 2000 гг. (продолжение)											
Номер протокола	Схема дозирования	Продолжительность (недели)	Первичное измерение эффективности	Плацебо			Исследуемые антидепрессанты			Значение р для оценки эффективности	Величина эффекта (Hedges, g)
				Кол-во пациентов	Начальная/измененная оценка при первичном измерении	Ответ в процентах	Кол-во пациентов	Начальная/измененная оценка при первичном измерении	Ответ в процентах		
Бупропион SR (1996)											
203	Фиксированная	8	НАМ-D	117	23,2/-8,1	34,9	113	23,4/-10,2	43,6	0,04	0,27
205	Фиксированная	8	НАМ-D	116	23,4/-8,3	35,5	111	23,6/-9,0	38,1	0,53	0,8
212	Фиксированная	8	НАМ-D	148	23,9/-9,8	41,0	144	24,4/-11,1	45,5	0,30	0,14
Венлафаксин ER (1997)											
208	Гибкая	12	НАМ-D	91	24,6/-8,7	35,4	85	24,4/-14,9	61,1	0,001	0,50
209	Гибкая	8	НАМ-D	100	23,6/-6,8	28,8	91	24,5/-11,7	47,8	0,0003	0,53
367	Гибкая	8	НАМ-D	81	26,6/-13,1	49,2	83	26,5/-15,6	58,9	0,37	0,14
							85	НД/НД	НД	0,14	0,23
Циталопрам (1998)											
85А	Гибкая	4	НАМ-D	78	33,7/-9,6	28,5	82	33,5/-12,9	38,5	0,0344	0,33
86141	Гибкая	6	НАМ-D	50	21,0/-4,9	23,3	97	22,2/-6,3	28,4	0,316	0,17
89303	Фиксированная	6	НАМ-D	64	23,7/-10,6	44,7	61	23,0/-13,3	57,8	0,12	0,28
91206	Фиксированная	6	НАМ-D	124	24,6/-9,3	37,8	120	24,4/-12,2	50,0	0,0025	0,39
89306	Фиксированная	6	MADRS	88	33,1/-16,0	48,3	97	31,3/-16,0	51,1	0,0053	0,37
										0,964	0,07

Таблица 2. Характеристики 34 клинических исследований для одобрения 7 антидепрессантов после 2000 г.

Номер протокола	Схема дозирования	Продолжительность (недели)	Первичное измерение эффективности	Плацебо		Ответ в процентах	Исследуемые антидепрессанты		Значение p для оценки эффективности	Величина эффекта (Hedges, g)
				Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении		Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении		
Эсциталопрам (2002)										
MD01	Фиксированная	8	MADRS	119	29,5/-9,4	31,9	118	28,0/-12,8	0,0007	0,45
							125	28,9/-13,9	0,0001	0,51
MD02	Гибкая	8	MADRS	125	28,8/-11,2	38,9	124	28,7/-12,9	0,251	0,15
99001	Фиксированная	8	MADRS	189	28,7/-13,6	47,4	188	29,2/-16,3	0,006	0,28
99003	Гибкая	8	MADRS	154	28,7/-12,5	43,6	155	29,0/-15,3	0,0064	0,31
Дулоксетин(2002)										
НМАQa	Гибкая	8	НАМ-D	57	20,6/-6,5	31,6	56	19,6/-8,5	0,15	0,27
НМАQb	Гибкая	8	НАМ-D	55	20,0/-5,7	28,5	61	19,9/-6,2	0,95	0,01
НМАТa	Фиксированная	8	НАМ-D	89	17,8/-4,3	24,2	81	17,4/-5,5	0,138	0,23
НМАТb	Фиксированная	8	НАМ-D	88	17,2/-4,2	24,2	86	18,1/-7,7	0,003	0,45
НМВNa	Фиксированная	9	НАМ-D	115	21,1/-5,2	24,5	121	21,5/-9,3	0,001	0,43
НМВНb	Фиксированная	9	НАМ-D	136	20,5/-7,2	35,3	123	20,3/-8,9	0,048	0,25
Дезвенлафаксин(2008)										
332	Фиксированная	9	НАМ-D	150	23,0/-9,6	41,7	150	23,4/-11,5	0,02	0,27
							147	23,4/-11,0	0,09	0,20
333	Фиксированная	8	НАМ-D	161	24,3/-10,8	44,4	164	24,3/-13,2	0,004	0,32
							158	24,4/-13,7	0,001	0,37
223	Фиксированная	8	НАМ-D	78	НД	НД	63	НД	0,59	0,09
							72	НД	0,52	0,11
306	Фиксированная	8	НАМ-D	118	НД/-7,7	НД	114	НД/-10,5	0,004	0,38
							116	НД/-9,6	0,076	0,23
							113	НД/-10,5	0,002	0,41
308	Фиксированная	8	НАМ-D	124	НД/-9,3	НД	121	НД/-12,6	0,002	0,40
							124	НД/-12,1	0,008	0,34
304	Гибкая	8	НАМ-D	114	НД/НД	НД	120	НД/НД	0,28	0,14
309	Гибкая	8	НАМ-D	120	НД/-12,5	НД	117	НД/-13,4	0,381	0,11
317	Гибкая	8	НАМ-D	125	НД/-9,8	НД	110	НД/-10,5	0,488	0,09
320	Гибкая	8	НАМ-D	118	НД/-7,5	НД	117	НД/-9,1	0,078	0,23

Таблица 2. Характеристики 34 клинических исследований для одобрения 7 антидепрессантов после 2000 г. (продолжение)

Номер протокола	Схема дозирования	Продолжительность (недели)	Первичное измерение эффективности	Платцебо		Кол-во пациентов	Ответ в процентах	Исследуемые антидепрессанты		Значение р для оценки эффективности	Величина эффекта (Hedges, g)
				Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении			Кол-во пациентов	Начальная/изменная оценка при первичном измерении		
Тразодон ER (2010)											
04ACL3-001	Губка	8	HAM-D	206	22,4/-9,25	206	41,3	206	23,2/-11,2	0,0055	0,27
Вилазодон (2011)											
GNSC-04-DP-02	Губка	8	MADRS	199	30,7/-9,7	198	31,6	198	30,8/-12,9	0,001	0,33
CLDA-07-DP-02	Фиксированная	8	MADRS	231	32,0/-10,8	232	33,8	232	31,9/-13,3	0,009	0,24
Левомилнаципран (2013)											
MD-01	Фиксированная	8	MADRS	175	35,6/-11,6	176	32,6	176	36,0/-14,8	0,0186	0,25
						177		177	36,1/-15,6	0,0038	0,31
						176		176	36,0/-16,5	0,0005	0,37
MD-03	Губка	8	MADRS	214	35,2/-12,2	215	33,8	215	35,0/-15,3	0,0051	0,27
MD-10	Губка	8	MADRS	185	31,0/-11,3	185	36,5	185	30,8/-14,6	0,0027	0,31
						187		187	31,2/-14,4	0,0043	0,30
Md-02	Губка	8	MADRS	182	35,5/-14,2	175	40,0	175	НД/НД	НД	НД
F0269 LP2 02	Губка	10	MADRS	277	30,5/-14,5	276	47,5	276	30,7/-18,7	0,0001	0,55
Вортиоксин (2013)											
11492A	Фиксированная	6	MADRS	105	33,9/-14,5	100	42,8	100	34,0/-20,2	0,0001	0,55
305	Фиксированная	8	MADRS	139	32,7/-11,3	139	35,6	139	33,1/-16,2	0,001	0,40
13267A	Фиксированная	8	MADRS	158	31,5/-11,7	149	37,1	149	31,8/-17,2	0,0001	0,45
						151		151	31,2/-18,8	0,0001	0,45
315US	Фиксированная	8	MADRS	153	31,5/-12,8	145	40,6	145	31,9/-14,3	0,224	0,14
						147		147	32,0/-15,6	0,023	0,26
316US	Фиксированная	8	MADRS	155	32,0/-10,8	154	33,8	154	32,2/-13,0	0,058	0,19
						148		148	32,5/-14,4	0,002	0,36
11984A	Фиксированная	8	MADRS	145	НД/-14,8	151	НД	151	НД/-16,3	0,185	0,15
317	Фиксированная	8	MADRS	149	33,4/-12,9	143	38,6	143	34,1/-13,7	0,567	0,06
						142		142	33,6/-13,4	0,745	0,04
<p>НД – данные не сообщаются или цензурируются в FDA; HAM-D – Госпитальная шкала депрессии Гамильтона; MADRS – шкала Монтомери-Асбери для оценки депрессии; выделение жирным показывает положительную ветвь исследования режимах лечения. Средняя разница между эффектами антидепрессантов и плацебо в исследованиях до 2000 г. была 10,5% (±9,2) в сравнении с 10,3% (±5,0) в исследованиях после 2000 г. (p=0,37) (Таблица 3).</p>											

Таблица 3. Оценка результатов эффективности в исследованиях антидепрессантов до и после 2000 г.

	До 2000 г.	После 2000 г.	p
Количество программ	9	7	
Количество исследований	51	34	
Количество активных лечебных ветвей исследований	67	48	
Успешные лечебные ветви	47,8% (32/67)	63,8% (30/47)	0,09
Снижение симптомов в %			
Антидепрессанты	40,6% ($\pm 13,7$)	46,6% ($\pm 7,0$)	0,005
Плацебо	29,8% ($\pm 12,6$)	36,2% ($\pm 6,6$)	0,005
Среднее различие антидепрессант-плацебо	10,5% ($\pm 9,2$)	10,3% ($\pm 5,0$)	0,37
Величина эффекта (Hedges' g)	0,30 ($\pm 0,24$)	0,29 ($\pm 0,12$)	0,42

(89,4%), величину ответа на терапию антидепрессантами, основываясь на 98 из 115 лечебных ветвей (85,2%), разницу между антидепрессантами и плацебо на основании 98 из 115 групп сравнения антидепрессантов и плацебо (85,2%) и величину эффекта на основании 114 из 115 лечебных ветвей (99,1%).

До 2000 г. плацебо уменьшало симптомы в среднем на 29,8% ($\pm 12,6$) в сравнении с 36,2% ($\pm 6,6$) в программах после 2000 г., что говорит о статистически значимом увеличении ответа на плацебо на 6,4% ($t=-2,9$, $df=74$, $p=0,005$). Это указывает на изменение на 21,5% за 15 лет (Таблица 3).

Относительное уменьшение выраженности симптомов как мера величины ответа на лечение возросла на почти идентичные 6,0% в ветвях исследований с лечением антидепрессантами: с 40,6% ($\pm 13,7$) в исследованиях до 2000 г. до 46,6% ($\pm 7,0$) в исследованиях после 2000 г. ($t=-2,9$, $df=96$, $p=0,005$). Это указывает на изменение на 14,8% за 15 лет (Таблица 3).

Рисунок 1 демонстрирует значения ответов на антидепрессанты и плацебо в зависимости от времени. Темпы роста ответов были приблизительно одинаковыми при лечении плацебо и антидепрессантами, и в обоих случаях имели статистически значимые положительные корреляции (плацебо: $r=0,46$, $p<0,001$; антидепрессанты: $r=0,37$, $p<0,001$) между временем и относительным уменьшением выраженности симптомов.

Различия между эффектами антидепрессантов и плацебо оставались равными на протяжении многих лет в результатесоразмерногороста величиныответа в обоих

Лечебные ветви клинических исследований антидепрессантов, проведенных до 2000 г., были эффективными в 47,8% случаев (32 из 67 ветвей) в сравнении с показателем эффективности в 63,8% (30 из 47) лечебных ветвей клинических исследований после 2000 г. Анализ соотношений хи-квadrat определил, что данная разница не является статистически значимой ($p=0,09$).

Выраженность эффекта, основанная на количестве пациентов и значении хриз дифференцированных лечебных ветвей с использованием метода ПДПН, не показала значимых изменений за 31 год программы исследования антидепрессантов. Средневзвешенная величина эффекта среди ветвей исследований, проведенных до 2000 г., была 0,30 ($\pm 0,24$), в то время как для исследований после 2000 г. она была 0,29 ($\pm 0,12$) ($p=0,42$).

На Рисунке 2 показан данный тренд стабильности величины эффектов в течение исследуемого периода, упрощенный усреднением величин эффектов в исследованиях для получения общих значений для каждой программы исследования антидепрессантов. Величины эффекта программ не были связаны ни с одним видом изменений во времени ($p=0,85$).

Предложения по дизайну исследования¹², включающие расширенные методы интервью¹⁹⁻²¹, выдвинутые

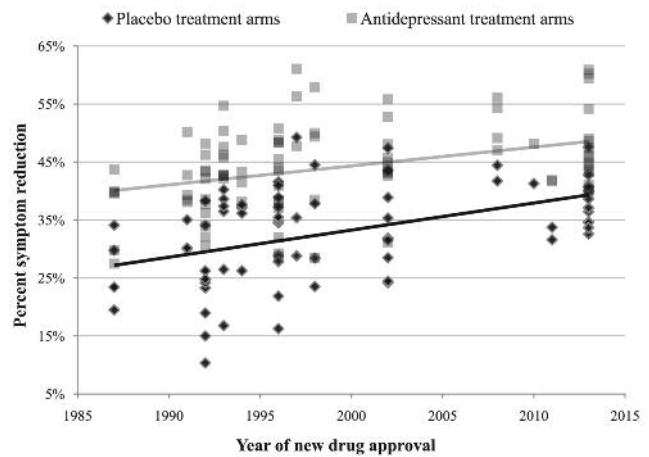


Рисунок 1. Процентное снижение симптомов у 74 лечебных ветвей с использованием плацебо и 92 лечебных ветвей с использованием антидепрессантов из 85 клинических испытаний для 16 программ одобрения антидепрессантов, показанное с учетом времени исследования. Корреляция между годом одобрения нового препарата и уменьшением процента симптомов была статистически значимой как для плацебо ($r=0,46$, $p<0,001$), так и в группе антидепрессантов ($r=0,37$, $p<0,001$).

исследователями, основываясь на ретроспективном анализе ответа на плацебо, не были внедрены в последние клинические испытания. В частности, рассмотренные тенденции были противоположны ранее предложенным изменениям дизайна исследования: исследования были более продолжительными, имели большее число лечебных ветвей и реже использовали гибкие схемы приема препаратов – все элементы, ранее описанные в связи с более высоким ответом на плацебо. Связь между характеристиками дизайна исследований и их результатами после 2000 г. не наблюдалась (характеристики дизайна исследований представлены в Таблице 2).

Что касается расширенных методов интервьюирования¹⁹⁻²¹, 2 из 34 последних клинических исследований антидепрессантов, предоставленные на рассмотрение FDA, использовали эти методы. Ни одно из них (исследование 317 по вортиокситину⁴³ и исследование MD-02 по левомилнацепрану⁴⁴) не было успешным.

Обсуждение результатов

Учитывая текущее состояние неопределенности в изучении вопроса ответа на плацебо в клинических исследованиях антидепрессантов и важность этого феномена, данное исследование было направлено на оценку того, продолжает ли расти ответ на плацебо, измеряемый посредством уменьшения симптомов

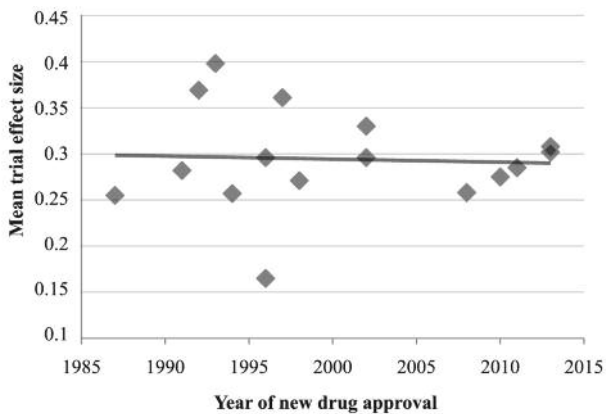


Рисунок 2. Средняя выраженность эффекта (Hedges' g) клинических испытаний антидепрессантов в зависимости от года одобрения. Статистически значимой связи между годом одобрения нового лекарства и средним размером эффекта программы установлено не было ($r=0,06, p=0,85$).

депрессии, в течение последних 15 лет по сравнению с предыдущими 15 годами. Исследование также попыталось определить, связано ли уменьшение эффективности и величины различий антидепрессантов и плацебо с ростом редукции симптомов посредством приема плацебо.

Исследование показало, что рост ответа на плацебо, отмеченный в 2001 г. Walsh и соавт.³, продолжился. Показатель уменьшения симптомов депрессии при приеме плацебо неуклонно вырос с 29,8% до 36,2% ($p=0,005$). Эти результаты совпадают с данными Khin и соавт.⁹ и других исследователей⁵⁻⁸, утверждающих, что редукция симптомов при приеме плацебо имела тенденцию к увеличению и в более поздних клинических испытаниях антидепрессантов.

Увеличение ответа на плацебо, наблюдавшееся в последних клинических испытаниях антидепрессантов, отличается от результатов недавнего исследования Furukawa и соавт.¹⁰, сообщающего о стабильности показателя положительного ответа на плацебо после 1991 года. Мы связываем эти расхождения с разными дизайнами исследований. Исследование Furukawa и соавт. включало данные из открытых источников, которые, как было показано, содержат систематические ошибки выборки^{39,40} и, зачастую, используют различные методы статистического анализа, по сравнению с исследованиями, проводимыми рецензентами FDA. Следовательно, использование открытых источников может привести к включению в исследование разных наборов данных. Кроме того, наше исследование для оценки положительного ответа на плацебо использовало относительное снижение симптомов депрессии, и этот показатель, являясь непрерывным, позволяет проанализировать более тонкие изменения, чем бинарные показатели, такие как количество пациентов, достигших порога терапевтического ответа, которые использовались Furukawa и соавт.¹⁰ и многими другими исследователями.

Вопреки ожиданиям, учитывая наш вывод о продолжавшемся росте положительного ответа на плацебо за время наблюдения, эффективность клинических испытаний за прошедшие 15 лет выросла (с 47,8% до 63,8%, $p=0,09$). Это произошло, так как положительный ответ на антидепрессанты тоже в значительной мере увеличился (с 40,6% до 46,6%, $p=0,005$).

По сути, как величина ответа на плацебо, так и величина ответа на антидепрессанты неуклонно возрастали в рассмотренных 16 новых программах по изучению антидепрессантов за последние 30 лет. Показатель эффективности испытаний антидепрессантов оставался примерно на том же уровне, показывая уме-

ренный рост в последние годы. Это подтверждено следующей находкой: выраженность эффекта лечебных ветвей исследований осталась примерно прежней, с распределением около 0,30, а разница между антидепрессантами и плацебо продолжает быть 10% в пользу антидепрессантов, независимо от ответа на плацебо. Другими словами, новые антидепрессанты представляются такими же эффективными, как и предыдущие.

Возможные меры, которые были предложены для ослабления ответа на плацебо, такие как изменение дизайна исследования (использование гибких схем дозирования, меньшая продолжительность испытаний и меньшее количество лечебных ветвей исследования¹²), как оказалось, не были систематически внедрены в практику или не имели эффекта на результаты последних клинических испытаний. Наше исследование так же предполагает, что эти факторы дизайна и проведения исследования могут не быть причинно связаны с величиной ответа на плацебо (см. Таблицу 2), так что, основываясь на теории и наблюдении в ретроспективном анализе, проспективное внедрение этих предложений может не иметь ожидаемого эффекта. В частности, два клинических испытания, которые планомерно использовали расширенные методы интервью, не показали превосходства над плацебо в ходе программ одобрения новых лекарственных средств – вортиоксетина и левомилнацепрана.

В этом контексте важно отметить, что текущие результаты не подтверждают ранние исследования в отношении влияния положительного ответа на плацебо на результаты испытаний, в результате которых было установлено, что величина ответа на плацебо обратно коррелирует с частотой позитивных исходов в исследованиях, проведенных с 1987 по 1999 гг.⁴ Данная зависимость сохраняет силу в отношении ранних исследований, но не подтверждается для более поздних исследований после 2000 г.

Что показывает данное исследование, так это то, что, не смотря на растущий ответ пациентов на плацебо, антидепрессанты, по-видимому, сохраняют свое преимущество в 10% (величина эффекта 0,30, средняя), предполагая, что действия по снижению ответа на плацебо могут быть не столь важным компонентом успеха и результатов анализа эффективности клинических испытаний антидепрессантов.

Возможные механизмы, объясняющие рост ответа на плацебо и взаимосвязь с результатами испытаний, в этом исследовании были не достаточно изучены. Однако мы отметили, что был существенный рост в размерах выборки как в лечебных ветвях с использованием плацебо, так и с использованием антидепрессантов в последние годы. Как описали Liu и соавт.⁴⁴, увеличенный размер выборки был связан с результатами клинических испытаний по лечению артериальной гипертензии, и соответствующий механизм требует дальнейших исследований.

Недостатком нашего исследования является то, что оно было наблюдательным ретроспективным анализом, а не проспективным. Более важно, что медицинские и статистические отчеты FDA не включают в себя данные на уровне отдельных субъектов. Суммирование данных в обзорах FDA по новым экспериментальным антидепрессантам не позволяют провести более детальный анализ. Однако фармацевтические компании или FDA могут провести подобный анализ для обеспечения лучшего понимания взаимоотношений между ответом пациентов на плацебо и результатом клинических испытаний антидепрессантов.

В заключении, результаты этого исследования показывают, что взаимосвязь между величиной ответа на плацебо и эффективностью клинических испытаний антидепрессантов в лучшем случае слабая. Эти данные показывают, что различия между антидепрессантами и плацебо остаются одинаковыми для всех 16 антиде-

прессантов, одобренных FDA за последние 30 лет. Этот вывод имеет практическое применение для руководства будущих клинических испытаний и обосновывает поисковый анализ других потенциальных факторов, которые могут влиять на результаты испытаний антидепрессантов.

Библиография

1. Khan A, Warner NA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:311-7.
2. Khan A, Khan S, Brown WA. Are placebo controls necessary to test new antidepressants and anxiolytics? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:193-7.
3. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R et al. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2001;287:1840-7.
4. Khan A, Detke M, Khan S et al. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. *J Nerv Ment Dis* 2003;191:211-8.
5. Rief W, Nestoriuc Y, Weiss S et al. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J Affect Disord* 2009;118:1-8.
6. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:851-64.
7. Weimer K, Colloca L, Enck P. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015;2:246-57.
8. Mancini M, Wade AG, Perugi G et al. Impact of patient selection and study characteristics on signal detection in placebo-controlled trials with antidepressants. *J Psychiatr Res* 2014;51:21-9.
9. Khin NA, Chen Y, Yang Y et al. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of New Drug Applications. *J Clin Psychiatry* 2011;72:464-72.
10. Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ et al. Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomized controlled studies. *Lancet Psychiatry* 2016;3:1059-66.
11. Enck P. Placebo response in depression: is it rising? *Lancet Psychiatry* 2016;3:1005-6.
12. Khan A, Kolts RL, Thase ME et al. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:2045-9.
13. Papakostas GI, Ostergaard SD, Iovieno N. The nature of placebo response in clinical studies of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76:456-66.
14. Khan A, Leventhal RM, Khan SR et al. Severity of depression and response to antidepressants and placebo: an analysis of the Food and Drug Administration database. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:40-5.
15. Khan A, Brodhead AE, Kolts RL et al. Severity of depressive symptoms and response to antidepressants and placebo in antidepressant trials. *J Psychiatr Res* 2005;29:145-50.
16. Khan A, Schwartz K, Kolts RL et al. Relationship between depression severity entry criteria and antidepressant clinical trial outcomes. *Biol Psychiatry* 2007;62:65-71.
17. Khan A, Khan SR, Walens G et al. Frequency of positive studies among fixed and flexible dose antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration Summary Basis of Approval reports. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:552-7.
18. Khan A, Khan SR, Leventhal RM et al. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration database. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:113-8.
19. Demitrack MA, Faries D, Herrera JM et al. The problem of measurement error in multisite clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:19-24.
20. Kobak K, Thase ME. Why do clinical trials fail? The problem of measurement error in clinical trials: time to test new paradigms? *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:1-5.
21. Kobak KA, Feiger AD, Lipsitz JD. Interview quality and signal detection in clinical trials. *Am J Psychiatry* 2005;162:628.
22. Khan A, Faucett J, Brown WA. Magnitude of placebo response and response variance in antidepressant clinical trials using structured, taped, and appraised rater interviews compared to traditional rating interviews. *J Psychiatr Res* 2014;51:88-92.
23. Khan A, Faucett J, Brown WA. Magnitude of change with antidepressants and placebo in antidepressant clinical trials using structured, taped and appraised rater interview (SIGMA-RAPS) compared to trials using traditional semi-structured interviews. *Psychopharmacology* 2014;231:4301-7.
24. Stein DJ, Baldwin DS, Dolberg OT et al. Which factors predict placebo response in anxiety disorders and major depression? An analysis of placebo-controlled studies of escitalopram. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1741-6.
25. Kirsch K, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5:e45.
26. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD. Antidepressant drug effects depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
27. Naudet F, Millet B, Charlier P et al. Which placebo to cure depression? A thought-provoking network meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:230.
28. Moncrieff J. Antidepressants: misnamed and misrepresented. *World Psychiatry* 2015;14:302-3.
29. Fountoulakis KN, Møller H. Efficacy of antidepressants: a re-analysis and re-interpretation of the Kirsch data. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14:405-12.
30. Cipriani A, Geddes JR. Placebo for depression: we need to improve the quality of scientific information but also reject too simplistic approaches or ideological nihilism. *BMC Med* 2014;12:105.
31. Montgomery SA. Antidepressant or antidepressant plus placebo effect? *World Psychiatry* 2015;14:303-4.
32. Kasper S, Dold M. Factors contributing to the increasing placebo response in antidepressant trials. *World Psychiatry* 2015;14:304-6.
33. Khan A, Brown WA. Antidepressants vs. placebo in major depression: an overview. *World Psychiatry* 2015;14:294-300.
34. Moore TJ, Mattison DR. Adult utilization of psychiatric drugs and differences by sex, age, and race. *JAMA Intern Med* 2017;177:274-5.
35. Sinyor M, Levitt AJ, Cheung AH et al. Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:270-9.
36. Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:34-40.
37. Rutherford BR, Roose SP. A model of placebo response in antidepressant clinical trials. *Am J Psychiatry* 2013;170:723-33.
38. Food and Drug Administration. www.accessdata.fda.gov.
39. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
40. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med* 2008;5:1348-56.
41. Gibertini M, Nations K, Whitaker J. Obtained effect size as function of sample size in approved antidepressants: a real-world illustration in support of better trial design. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:100-6.
42. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.
43. Mahabeshwarkar A, Jacobsen P, Serenko M et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015;76:583-91.
44. Liu KS, Snavely DB, Ball WA et al. Is bigger better for depression trials? *J Psychiatr Res* 2008;42:622-30.

DOI:10.1002/wps.20421