

## INFORME DE EVALUACIÓN AGOMELATINA

### NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

<b>Principio Activo:</b>	<b>AGOMELATINA</b>
<b>Nombre comercial:</b>	<b>Valdoxan® (Servier)</b>
<b>Fármacos comparadores:</b>	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>Fecha de evaluación:</b>	Octubre 2009
<b>Fecha de autorización:</b>	Marzo 2008
<b>Procedimiento de autorización:</b>	Centralizado

### INDICACIONES APROBADAS

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.<sup>1</sup>

### MECANISMO DE ACCIÓN

Agomelatina es un agonista de los receptores de melatonina (MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2c</sub>. Agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina. Estudios en modelos animales se ha observado que agomelatina resincroniza los ritmos circadianos.<sup>1</sup>

### DATOS FARMACOCINÉTICOS

Agomelatina se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja (<5%) y aumenta con la toma de anticonceptivos, disminuye con el tabaco y no se modifica con la ingesta de alimentos. Alta variabilidad interindividual. La concentración máxima se alcanza entre 1 y 2 horas post-administración. La unión a proteínas plasmáticas es alta (95%). Se metaboliza a nivel hepático, principalmente por el isoenzima CYP1A2 (90%), aunque los isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 también participan en la metabolización (10%). Los principales metabolitos carecen de actividad. La eliminación es renal (80%), el tiempo de vida media es de 1 a 2 horas. La excreción de fármaco inalterado es inapreciable.<sup>1</sup>

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día vía oral, antes de acostarse. Si a las dos semanas de tratamiento no hay mejoría de los síntomas, se puede aumentar la dosis a 50 mg una vez al día, debiéndose tomar 2 comprimidos juntos antes de acostarse. No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.<sup>1</sup>

## DATOS DE EFICACIA

Se han publicado tres ensayos en los que se valora la eficacia de agomelatina en depresión mayor<sup>2-4</sup>. No se ha encontrado ningún estudio publicado frente a un comparador activo en el tratamiento de la depresión mayor. La duración de estos ensayos es corta (6-8 semanas), eran aleatorizados, doble ciego y las dosis de agomelatina varían entre 1 y 50 mg. La variable principal de eficacia utilizada es la reducción en la puntuación total en la escala de valoración para la depresión de Hamilton (HAM-D<sub>17</sub>, 17-ítem Hamilton Depression Scale). Se incluyen pacientes con depresión con una puntuación HAM-D<sub>17</sub> ≥ 22.

El ensayo de búsqueda de dosis<sup>2</sup>, de 8 semanas de duración, se comparan 3 dosis de agomelatina (1, 5 y 25 mg) frente a placebo y se utiliza paroxetina (20 mg) como control activo. Sólo la dosis de 25 mg se mostró más eficaz que placebo ( $p < 0,05$ ). Paroxetina también fue más eficaz que placebo.

Los otros dos ensayos<sup>3,4</sup> evaluaron la eficacia de agomelatina a dosis de 25-50 mg según respuesta, frente a placebo durante 6 semanas. En el ensayo de Kennedy<sup>3</sup> se observó una diferencia entre agomelatina i placebo de 2,4 puntos, en la disminución media de la puntuación de la escala HAM-D<sub>17</sub>. (agomelatina:  $14,1 \pm 7,7$ , placebo:  $16,5 \pm 7,4$ ,  $p = 0,026$ ). En el de Olié<sup>3</sup> la diferencia entre placebo y agomelatina en el cambio de la puntuación de la escala HMA-D fue de 3,18 (agomelatina  $13,9 \pm 7,7$ , placebo  $17,0 \pm 7,9$ ,  $p = 0,002$ ).

Se ha publicado un análisis conjunto<sup>5</sup> de estos tres ensayos en un subgrupo de pacientes con depresión mayor severa (HAM-D<sub>17</sub> ≥ 25), muestra que agomelatina es superior a placebo en la disminución de la puntuación de la HAM-D<sub>17</sub> (14,0 vs. 17,2  $p < 0,001$ ).

Tanto la ficha técnica<sup>1</sup> del producto como el informe de la EMEA<sup>6</sup> consta que se han realizado 6 ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de agomelatina en el trastorno depresivo mayor: el estudio de búsqueda de dosis<sup>2</sup>, 2 ensayos a dosis flexibles<sup>3,4</sup> y 3 a dosis fijas, no publicados y solo recogidos en el informe de la EMEA, e incluyen una rama de control activo (fluoxetina y paroxetina). Al final del tratamiento (6 u 8 semanas), agomelatina 25-50 mg fue más eficaz que placebo en 3 de los 6 ensayos, en otro ensayo no se diferenció de placebo y el controlador activo (fluoxetina) sí y, en los otros dos ensayos no es posible extraer conclusiones ya que los controladores activos (fluoxetina y paroxetina) no se diferenciaron de placebo<sup>1</sup>.

El análisis conjunto de los 6 ensayos muestra una diferencia global entre agomelatina y placebo de 1,5 (IC 0,80, 2,22) en la escala de HAM-D<sub>17</sub>, según la EMEA la relevancia clínica de esta diferencia es dudosa (se considera relevante una diferencia en la puntuación final de la escala HAM-D<sub>17</sub> de 3,5 puntos) y la magnitud del efecto antidepressivo parece menor que la de los antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)<sup>6</sup>.

En el único ensayo en ancianos tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas con el placebo. Por ello, la eficacia en ancianos no está demostrada<sup>6</sup>.

Se han publicado 2 ensayos clínicos en los que se compara agomelatina (25-50 mg) con venlafaxina (75-150 mg) durante 6 semanas en pacientes con depresión mayor con el objetivo de evaluar la eficacia de agomelatina en el trastorno del sueño en un ensayo<sup>7</sup> y la función sexual en el otro<sup>8</sup>, siendo la eficacia antidepressiva una variable secundaria. La respuesta subjetiva a la calidad del sueño (“getting to sleep”) fue superior para agomelatina y la disfunción sexual relacionada con el tratamiento fue menor para agomelatina, pero en los dos ensayos la eficacia antidepressiva de la agomelatina fue similar a la de la venlafaxina.

En cuanto a la eficacia en la prevención de recaídas, el informe de la EMEA considera dos ensayos realizados a largo plazo, así como datos de extensiones de dos ensayos clínicos a corto plazo. Los resultados son divergentes por lo que la EMEA concluye que aunque se observa un cierto efecto positivo de la agomelatina frente a placebo, la magnitud del efecto tiene una relevancia clínica marginal.<sup>6,9</sup>

En el informe de la EMEA<sup>6</sup>, se cuestiona el beneficio adicional de incrementar la dosis de agomelatina a 50 mg/día en los pacientes que no responden a la dosis de 25 mg/día y solicita al laboratorio algún estudio que aporte más datos sobre la posología propuesta.

## **DATOS DE SEGURIDAD**

### **➤ Reacciones adversas:**

#### **Abandonos:**

Entre el 15,3% y el 26% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos publicados con agomelatina los abandonaron<sup>2-5,7,8</sup>. Las frecuencias de abandono por presentar acontecimientos adversos fueron parecidas para agomelatina y placebo (2,8%-8% y 2,9-6,5%, respectivamente)<sup>2-4</sup> y superiores para venlafaxina (2,2%-4,2% vs. 8,6%-13,2%)<sup>7,8</sup>.

En los ensayos clínicos a corto plazo la incidencia de efectos adversos fue del 52,8% con agomelatina y del 51,7% con placebo.<sup>6</sup>

Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos fueron de leves a moderadas, y aparecieron durante las dos primeras semanas de tratamiento. Las reacciones más frecuentemente descritas ( $\geq 2\%$  de los pacientes) y con una incidencia mayor o igual que placebo fueron: cefalea (14,1% vs. 14%), náuseas (7,7% vs. 7,1%), mareo (5,5% vs. 3,1%), boca seca (3,5% vs. 3,3%), diarrea (3,1% vs. 2,6%), somnolencia (2,9% vs. 2,3%), fatiga (2,6% vs. 2%), dolor abdominal (2,4% vs. 1,3%), síndrome gripal (2,3% vs. 2,2%) y ansiedad (2,2% vs. 1,2%)<sup>6</sup>. No presentó efectos clínicamente relevantes sobre el peso corporal ni el sistema cardiovascular, se asoció con trastornos a nivel de la esfera sexual, baja incidencia de reacciones gastrointestinales y ausencia de síntomas de discontinuación.

#### **Suicidio y pensamientos suicidas:**

Durante los ensayos clínicos se han registrado algunos casos de suicidios y tentativas de suicidios.<sup>3,4</sup>

La depresión conlleva un aumento de los pensamientos suicidas y de suicidio, riesgo que persiste e incluso puede aumentar durante las primeras semanas de tratamiento. Debe informarse a los pacientes de dicho riesgo y realizar una supervisión cuidadosa de los pacientes, sobretudo al inicio del tratamiento y en los cambios de dosis.

#### **Función hepática:**

En los ensayos clínicos se han detectado incrementos superiores a 3 veces los valores normales de las transaminasas séricas, sobre todo en pacientes con dosis de agomelatina de 50 mg. Los valores generalmente se normalizaban al dejar el tratamiento, aunque se han descrito complicaciones graves incluyendo hepatitis.<sup>1,6</sup>

La EMEA ha autorizado la comercialización de agomelatina con un plan de gestión de riesgos<sup>10</sup>. Se debe informar al prescriptor del riesgo de elevación de las transaminasas y de las interacciones con los inhibidores potentes del isoenzima CYP1A2. Se recomienda a los médicos que realicen un control analítico de la función hepática a todos los pacientes que reciban agomelatina al inicio del tratamiento y después periódicamente a las 6, 12, 24 semanas y siempre que este clínicamente indicado. Si se detecta un aumento de las transaminasas deben repetirse las pruebas en las 48 horas siguientes. El tratamiento debe interrumpirse si las transaminasas sobrepasan 3 veces el límite superior del rango normal y deben controlarse hasta la normalización de los valores. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol o que estén tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático.

➤ **Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>:**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. La especialidad comercializada contiene lactosa, los pacientes con intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Insuficiencia hepática.

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2. Pueden aumentar las concentraciones de agomelatina. (fluvoxamina, ciprofloxacino)

**Precauciones:**

Uso concomitante con inhibidores moderados del CYP1A2 (propranolol, enoxacino): pueden aumentar las concentraciones de agomelatina.

No se han realizado estudios sobre los efectos de agomelatina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Considerando que como efectos adversos agomelatina puede producir mareo y somnolencia, se debe advertir a los pacientes que la capacidad de conducir o de utilizar máquinas puede verse afectada.

➤ **Interacciones con alimentos y medicamentos<sup>1</sup>:**

Fluvoxamina, inhibidor potente del isoenzima CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe de forma importante el metabolismo de agomelatina, aumentando hasta 60 veces la exposición a agomelatina. Esta contraindicada la administración conjunta con agomelatina.

Ciprofloxacino también es un inhibidor potente del a isoenzima CYP1A2, y la administración conjunta con agomelatina esta contraindicada ya que aumenta la concentración plasmática de agomelatina.

Los estrógenos (inhibidores moderados) producen aumentos de las concentraciones plasmáticas. La administración conjunta no ha mostrado problemas de seguridad, pero deben administrarse con precaución.

Agomelatina no induce ni inhibe el isoenzima CYP450, por lo que no modificará la exposición a los medicamentos que se metabolizan por dicho isoenzima.

Agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas, ni viceversa.

No se ha detectado interacción con benzodiazepinas, litio, paroxetina , fluconazol y teofilina.

No se aconseja la combinación agomelatina y alcohol.

➤ **Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>:**

**Niños y adolescentes:** no recomendado su uso ya que no existen datos de eficacia ni de seguridad.

**Embarazo y lactancia:** No se disponen de datos clínicos de exposición en mujeres embarazadas. Estudios en animales, no muestran efectos sobre el embarazo o el feto. Actuar con precaución.

Se desconoce si agomelatina se excreta en leche materna. En estudios con ratas agomelatina y sus metabolitos se excretan en leche. Interrumpir lactancia materna si se debe iniciar tratamiento con agomelatina.

**Pacientes de edad avanzada:** No se ha demostrado su eficacia en pacientes  $\geq 65$  años, los datos disponibles son limitados.

**Pacientes con insuficiencia renal:** No se han observado cambios en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Los datos disponibles son limitados. Utilizar con precaución.

**Pacientes con insuficiencia hepática:** Agomelatina esta contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática.

➤ **Sobredosis<sup>1</sup>:**

Se dispone de experiencia limitada en relación con la sobredosis de agomelatina. Durante el desarrollo clínico, se registraron pocos casos de sobredosis con agomelatina, tomada sola (hasta 450 mg) o en asociación (hasta 525 mg) con otros medicamentos psicótrpos. Los signos y síntomas de sobredosis fueron limitados e incluían somnolencia y epigastralgia. No se conocen antídotos específicos.<sup>1</sup>

## RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

*(Principios Activos de Referencia: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)*

### **Eficacia:**

No existen ensayos clínicos frente a comparador activo para el tratamiento de la depresión mayor, solo se han realizado estudios frente a placebo. Los efectos antidepresivos de agomelatina son modestos, y la magnitud del efecto antidepresivo de agomelatina parece menor que la de los antidepresivos ISRS. Todos los ensayos han sido realizados a corto plazo. Se desconoce su eficacia a largo plazo.

Conclusión: Inferior.

### **Seguridad.:**

Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos fueron de leves a moderadas. El perfil de seguridad es distinto al de los ISRS (no aumento de peso, menos alteración sexual) pero debe tenerse en cuenta el riesgo de alteración hepática. Se desconoce la seguridad a largo plazo.

Conclusión: Inferior

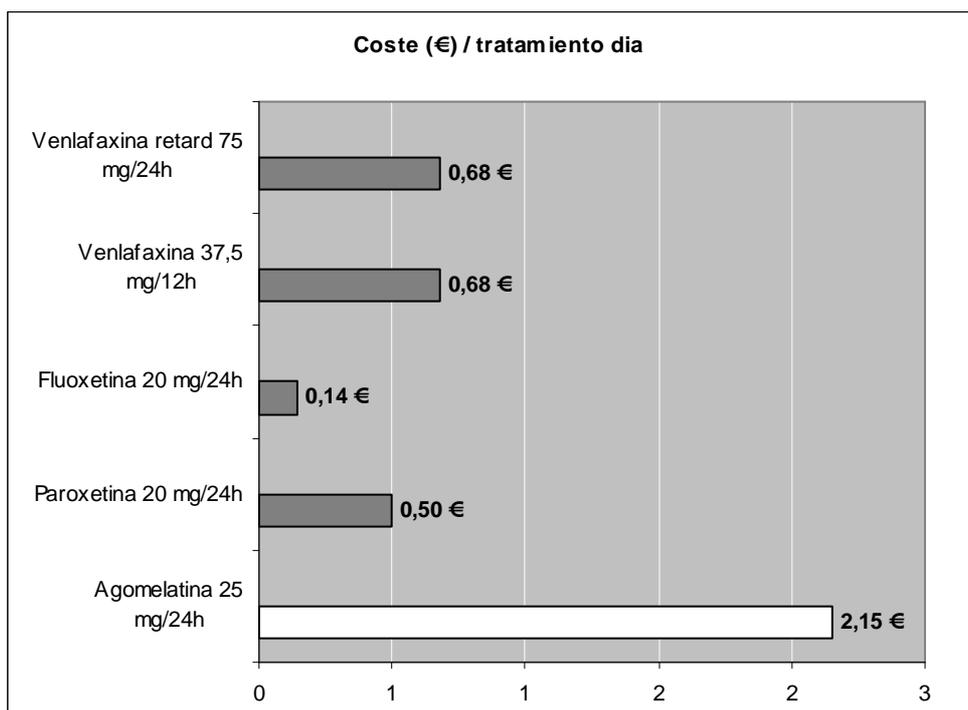
### **Pauta:**

La pauta de administración es 1 vez al día, como otros antidepresivos.

Conclusión: Igual

### **Coste:**

Especialidades	Laboratorio // Precio
Valdoxan® 25 mg 28 comp	Servier // 60,10 €



**Conclusión:** El coste del tratamiento/día de agomelatina es superior al de otros ISRS y a venlafaxina

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA.

La oferta de antidepresivos es amplia, pero la eficacia de ellos en la depresión es similar, aunque no lo es el perfil de efectos adversos. Se considera que los ISRS son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la depresión puesto que presentan ventajas sobre los antidepresivos tricíclicos en cuanto a la facilidad de uso y seguridad.

Agomelatina, es una primera molécula de una nueva familia, con un mecanismo diferente. Faltan estudios comparativos directos con otros antidepresivos, su eficacia es de relevancia clínica dudosa y su perfil de seguridad, aunque diferente al de los ISRS, es poco conocido ya que la experiencia de uso es limitada. La EMEA ha autorizado su comercialización con un plan de gestión de riesgos para evaluar su seguridad a nivel hepático. Por todo ello se considera que agomelatina no aporta un beneficio adicional en el tratamiento de la depresión.

### DICTAMEN

**Calificación\*:** No supone un avance terapéutico

Esta evaluación ha sido revisada por la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) y por la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM). Para su realización se ha seguido el procedimiento normalizado de trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM) de Andalucía, País Vasco, Institut Català de la Salut, Aragón i Navarra.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica agomelatina. en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-es.pdf>
2. Loo H, Hale A, D'Haenen. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninerig agonista and selective 5-HT<sub>2c</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *International Clinical Psychopharmacology* 2002;17;239-247.
3. Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatina in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:93-100
4. Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2c</sub> antagonist properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10:661-73
5. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *International Clinical Psychopharmacology* 2007; 22: 283-291
6. Informe EMEA. EPAR: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf>
7. Lemoine P, Guilleminault Ch, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomised, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1723-1732.
8. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329-333
9. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24 week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* doi: 10.4088/JCP.08m04548 agost 2009.
10. Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento a implementar por los estados miembros  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-Annex-es.pdf>