

## Informe estàndard

# Agomelatina

<b>Nom comercial:</b> Valdoxan®	<b>Laboratori:</b> Servier
<b>Composició:</b> Agomelatina	<b>Fàrmacs comparadors:</b> Inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS)
<b>Procediment i data d'autorització:</b> Centralitzat, març de 2009	<b>Data d'avaluació:</b> Octubre de 2009
<b>Qualificació del CANM * :</b> <b>No suposa un avenç terapèutic</b>	Explicació de qualificació: No es disposa d'estudis comparatius a la indicació autoritzada, existeixen problemes de seguretat, i el cost és superior.

\*Possibles qualificacions: important millora terapèutica, modesta millora terapèutica, aporta en situacions concretes, no suposa un avenç terapèutic, no valorable: informació insuficient

## RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

### 1. Indicacions aprovades

Tractament d'episodis de depressió major en persones adultes.

### 2. Mecanisme d'acció

L'agomelatina és un agonista dels receptors de melatonina (MT1 i MT2) i antagonista dels receptors serotoninèrgics 5-HT<sub>2C</sub> que augmenta l'alliberament de dopamina i noradrenalina, específicament en l'escorça frontal, i no té influència en els nivells extracel·lulars de serotonina. Estudis en models animals s'ha observat que agomelatina resincronitza els ritmes circadianos<sup>1</sup>.

### 3. Dades farmacocinètiques

L'agomelatina s'absorbeix ràpidament després de l'administració oral. La biodisponibilitat absoluta és baixa (<5%) i augmenta amb la presa d'anticonceptius, disminueix amb el tabac i no es modifica amb la ingesta d'aliments. Alta variabilitat interindividual. La concentració màxima s'assoleix entre 1 i 2 hores postadministració. La unió a proteïnes plasmàtiques és alta (95 %). Es metabolitza a nivell hepàtic, principalment per l'isoenzim CYP1A2 (90 %), encara que els isoenzims CYP2C9 i CYP2C19 també participen en la metabolització (10 %). Els principals metabòlits no tenen activitat. L'eliminació és renal (80 %), el temps de vida mitjana és d'1 hora a 2. L'excreció de fàrmac inalterat és inapreciable<sup>1</sup>.

### 4. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada és de 25 mg una vegada al dia via oral, abans d'anar a dormir. Si a les dues setmanes de tractament no hi ha millora dels símptomes, es pot augmentar la dosi a 50 mg una vegada al dia, havent de

prendre 2 comprimits junts abans d'anar a dormir. No cal una disminució progressiva de la dosi si s'interromp el tractament<sup>1</sup>.

## 5. Dades d'eficàcia

S'han publicat tres assaigs en què es valora l'eficàcia d'agomelatina en depressió major<sup>2-4</sup>. No s'ha trobat cap estudi publicat respecte d'un comparador actiu en el tractament de la depressió major. La durada d'aquests assaigs és curta (6-8 setmanes), eren aleatoris, de doble cegament i les dosis d'agomelatina varien entre 1 mg i 50 mg. La variable principal d'eficàcia utilitzada és la reducció en la puntuació total en l'escala de valoració per a la depressió de Hamilton (HAM-D<sub>17</sub>, 17-document Hamilton Depression Scale). També es mostren pacients amb depressió amb una puntuació HAM-D<sub>17</sub> ≥ 22.

A l'assaig de cerca de dosis<sup>2</sup>, de 8 setmanes de durada, es comparen 3 dosis d'agomelatina (1 mg, 5 mg i 25 mg) respecte de placebo i s'utilitza paroxetina (20 mg) com a control actiu. Només la dosi de 25 mg es va mostrar més eficaç que placebo ( $p < 0,05$ ). Paroxetina també va ser més eficaç que placebo.

Els altres dos assaigs<sup>3, 4</sup> van avaluar l'eficàcia d'agomelatina a dosis de 25-50 mg segons resposta, respecte de placebo durant 6 setmanes. En l'assaig de Kennedy<sup>3</sup> es va observar una diferència entre agomelatina i placebo de 2,4 punts, en la disminució mitjana de la puntuació de l'escala HAM-D<sub>17</sub>. (agomelatina:  $14,1 \pm 7,7$ , placebo:  $16,5 \pm 7,4$ ,  $p = 0,026$ ). Al d'Olié<sup>4</sup>, la diferència entre placebo i agomelatina en el canvi de la puntuació de l'escala HMA-D va ser de 3,18 (agomelatina  $13,9 \pm 7,7$ , placebo  $17,0 \pm 7,9$ ,  $p = 0,002$ ).

S'ha publicat una anàlisi conjunta<sup>5</sup> d'aquests tres assaigs en un subgrup de pacients amb depressió major severa (HAM-D<sub>17</sub> ≥ 25), que mostra que agomelatina és superior a placebo en la disminució de la puntuació de la HAM-D<sub>17</sub> ( $14,0$  respecte de  $17,2$   $p < 0,001$ ).

Tant a la fitxa tècnica<sup>1</sup> del producte com a l'informe de la EMEA<sup>6</sup>, hi consta que s'han fet 6 assaigs clínics controlats amb placebo per avaluar l'eficàcia a curt termini d'agomelatina en el trastorn depressiu major: l'estudi de cerca de dosis<sup>2</sup>, 2 assaigs a dosis flexibles<sup>3, 4</sup> i 3 a dosis fixes, no publicats i només recollits en l'informe de l'EMEA, i hi inclouen una branca de control actiu (fluoxetina i paroxetina). Al final del tractament (6 o 8 setmanes), agomelatina 25 mg -50 mg va ser més eficaç que placebo en 3 dels 6 assaigs, en un altre assaig no es va diferenciar de placebo i el controlador actiu (fluoxetina) si i, en els altres dos assaigs no és possible extreure conclusions ja que els controladors actius (fluoxetina i paroxetina) no es van diferenciar de placebo<sup>1</sup>.

L'anàlisi conjunta dels 6 assaigs mostra una diferència global entre agomelatina i placebo d'1,5 (IC 0,80, 2,22) en l'escala d'HAM-D<sub>17</sub>, segons l'EMEA la rellevància clínica d'aquesta diferència és dubtosa (es considera rellevant una diferència en la puntuació final de l'escala HAM-D<sub>17</sub> de 3,5 punts) i la magnitud de l'efecte antidepressiu sembla menor que la dels antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS)<sup>6</sup>.

S'han publicat 2 assaigs clínics en els quals es compara agomelatina (25 mg-50 mg) amb venlafaxina (75 mg-150 mg) durant 6 setmanes en pacients amb depressió major amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia d'agomelatina en el trastorn del son en un assaig<sup>7</sup> i la funció sexual en l'altre<sup>8</sup>, essent l'eficàcia antidepressiva una variable secundària. La resposta subjectiva a la qualitat del son ("getting to sleep") va ser superior per agomelatina i la disfunció sexual relacionada amb el tractament va ser menor per agomelatina, però en els dos assaigs l'eficàcia antidepressiva de l'agomelatina va ser similar a la de la venlafaxina.

Pel que fa a l'eficàcia en la prevenció de recaigudes, l'informe de l'EMEA considera dos assaigs realitzats a llarg termini i dades d'extensions de dos assaigs clínics a curt termini. Els resultats són divergents pel que l'EMEA conclou que encara que s'observa un cert efecte positiu de l'agomelatina respecte de placebo, la magnitud de l'efecte té una rellevància clínica marginal<sup>6, 9</sup>.

En l'informe de l'EMEA<sup>6</sup>, es qüestiona el benefici addicional d'incrementar la dosi d'agomelatina a 50 mg / dia en els pacients que no responen a la dosi de 25 mg / dia i demana al laboratori algun estudi que aporti més dades sobre la posologia proposada.

## 6. Dades de seguretat:

**• Reaccions adverses****Abandonaments:**

Entre el 15,3 % i el 26 % dels/les pacients inclosos en els assaigs clínics publicats amb agomelatina els van abandonar<sup>2-5, 7,8</sup>. Les freqüències d'abandonament per presentar esdeveniments adversos van ser semblants per agomelatina i placebo (2,8 % -8 % i 2,9 %-6,5 %, respectivament)<sup>2-4</sup> i superiors per venlafaxina (2,2 % -4,2 % respecte de 8,6 % -13,2 %)<sup>7,8</sup>.

En els assaigs clínics a curt termini la incidència d'efectes adversos va ser del 52,8 % amb agomelatina i del 51,7 % amb placebo<sup>6</sup>.

Les reaccions adverses detectades en els assaigs clínics van ser de lleus a moderades, i van aparèixer durant les dues primeres setmanes de tractament. Les reaccions més freqüentment descrites ( $\geq 2$  % dels/les pacients) i amb una incidència més gran o igual que placebo van ser: cefalea (14,1 % respecte de 14 %), nàusees (7,7 % respecte de 7,1 %), mareig (5,5 % respecte de 3,1 %), boca seca (3,5 % respecte de 3,3 %), diarrea (3,1% respecte de 2,6 %), somnolència (2,9 % respecte de 2,3 %), fatiga (2,6 % respecte de 2 %), dolor abdominal (2,4 % respecte d'1,3 %), síndrome gripal (2,3 % respecte de 2,2 %) i ansietat (2,2 % respecte d'1,2 %) 6. No va presentar efectes clínicament rellevants sobre el pes corporal ni el sistema cardiovascular, es va associar amb trastorns de l'esfera sexual, baixa incidència de reaccions gastrointestinals i absència de símptomes de discontinuació.

**Suïcidi i pensaments suïcides<sup>1</sup>:**

Durant els assaigs clínics s'han registrat alguns casos de suïcidis i temptatives de suïcidis<sup>3,4</sup>.

La depressió comporta un augment dels pensaments suïcides i del suïcidi, risc que persisteix i fins i tot pot augmentar durant les primeres setmanes de tractament. S'ha d'informar els pacients d'aquest risc i supervisar acuradament els pacients, sobretot a l'inici del tractament i en els canvis de dosi.

**Funció hepàtica:**

En els assaigs clínics s'han detectat increments superiors a 3 vegades els valors normals de les transaminases sèriques, sobretot en pacients amb dosis d'agomelatina de 50 mg. Els valors generalment es normalitzaven en deixar el tractament, encara que s'han descrit complicacions greus incloent hepatitis<sup>1,6</sup>.

L'EMEA ha autoritzat la comercialització d'agomelatina amb un pla de gestió de riscos<sup>10</sup>. S'ha d'informar qui prescriu del risc d'elevació de les transaminases i de les interaccions amb els inhibidors potents de l'isoenzim CYP1A2. Es recomana als/les metges/esses que realitzin un control analític de la funció hepàtica a tots els/les pacients que reben agomelatina a l'inici del tractament i després periòdicament a les 6, 12, 24 setmanes i sempre que sigui clínicament indicat. Si es detecta un augment de les transaminases s'han de repetir les proves a les 48 hores següents. El tractament s'ha d'interrompre si les transaminases sobrepassen 3 vegades el límit superior del rang normal i s'han de controlar fins a la normalització dels valors. Si s'observa icterícia s'ha d'interrompre el tractament. Cal tenir precaució en pacients que consumeixin quantitats considerables d'alcohol o que estan en tractament amb medicaments associats amb risc de dany hepàtic.

**• Contraindicacions i precaucions<sup>1</sup>****Contraindicacions:**

- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients. L'especialitat comercialitzada conté lactosa, els pacients amb intolerància a galactosa, insuficiència de lactasa Lapp o malabsorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.
- Insuficiència hepàtica.
- Ús concomitant d'inhibidors potents del CYP1A2. Poden augmentar les concentracions d'agomelatina. (fluvoxamina, ciprofloxacina).

**Precaucions:**

- Ús concomitant amb inhibidors moderats del CYP1A2 (propranolol, enoxacina): poden augmentar les concentracions d'agomelatina.
- No hi ha estudis sobre els efectes d'agomelatina sobre la capacitat de conduir i utilitzar màquines. Atès que com a efectes adversos l'agomelatina pot produir mareig i somnolència, s'ha d'advertir els/les pacients que la capacitat de conduir o d'utilitzar màquines es pot veure afectada.

**• Interaccions amb aliments i medicaments<sup>1</sup>**

- Fluvoxamina, inhibidor potent del isoenzím CYP1A2 i inhibidor moderat del CYP2C9, inhibeix de forma important el metabolisme d'agomelatina i augmenta fins a 60 vegades l'exposició a agomelatina. Està contraindicada l'administració conjunta amb agomelatina.
- Ciprofloxacina també és un inhibidor potent de l'isoenzím CYP1A2, i l'administració conjunta amb agomelatina està contraindicada ja que augmenta la concentració plasmàtica d'agomelatina.
- Els estrògens (inhibidors moderats) produeixen augments de les concentracions plasmàtiques. L'administració conjunta no ha mostrat problemes de seguretat, però han d'administrar-se amb precaució.
- Agomelatina no indueix ni inhibeix l'isoenzím CYP450, per la qual cosa no modificarà l'exposició als medicaments que es metabolitzen per aquest isoenzím.
- Agomelatina no modifica la concentració lliure de medicaments amb elevada unió a proteïnes, ni viceversa.
- No s'ha detectat interacció amb benzodiazepines, liti, paroxetina, fluconazole i teofil·lina.
- No s'aconsella la combinació agomelatina i alcohol.

#### • Utilització en grups especials<sup>1</sup>

- **Nens i adolescents:** no recomanat el seu ús ja que no hi ha dades d'eficàcia ni de seguretat.
- **Embaràs i lactància:** No es disposen de dades clíniques d'exposició en dones embarassades. Estudis en animals no mostren efectes sobre l'embaràs o el fetus. Cal actuar amb precaució. Es desconeix si agomelatina s'excreta en llet materna. En estudis amb rates agomelatina i els seus metabòlits s'excreten en llet. Interrompre lactància materna si s'ha d'iniciar tractament amb agomelatina.
- **Pacients d'edat avançada:** No s'ha demostrat la seva eficàcia en pacients  $\geq 65$  anys, les dades disponibles són limitades.
- **Pacients amb insuficiència renal:** No s'han observat canvis en els paràmetres farmacocinètics d'agomelatina en pacients amb insuficiència renal greu. Les dades disponibles són limitades. Cal utilitzar amb precaució.
- **Pacients amb insuficiència hepàtica:** agomelatina està contraindicada en pacients amb insuficiència hepàtica.

#### • Sobredosi<sup>1</sup>

Es disposa d'experiència limitada en relació amb la sobredosi d' agomelatina. Durant el desenvolupament clínic, es van registrar pocs casos de sobredosi amb agomelatina, presa sola (fins a 450 mg) o en associació (fins a 525 mg) amb altres medicaments psicòtrops. Els signes i símptomes de sobredosi van ser limitats i hi incloïen somnolència i epigastràlgia. No es coneixen antídots específics<sup>1</sup>.

## RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

(Principis actius de referència: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina)

### 1. Eficàcia

No hi ha assaigs clínics respecte de comparador actiu per al tractament de la depressió major, només s'han realitzat estudis respecte de placebo. Els efectes antidepressius d'agomelatina són modestos, i la magnitud de l'efecte antidepressiu d'agomelatina sembla menor que la dels antidepressius ISRS. Tots els assaigs han estat realitzats a curt termini. Es desconeix la seva eficàcia a llarg termini.

**Conclusió:** inferior

### 2. Seguretat

Les reaccions adverses detectades en els assaigs clínics van ser de lleus a moderades. El perfil de seguretat és diferent al dels ISRS (no augment de pes, menys alteració sexual) però cal tenir en compte el risc d'alteració hepàtica. Es desconeix la seguretat a llarg termini.

**Conclusió:** Inferior

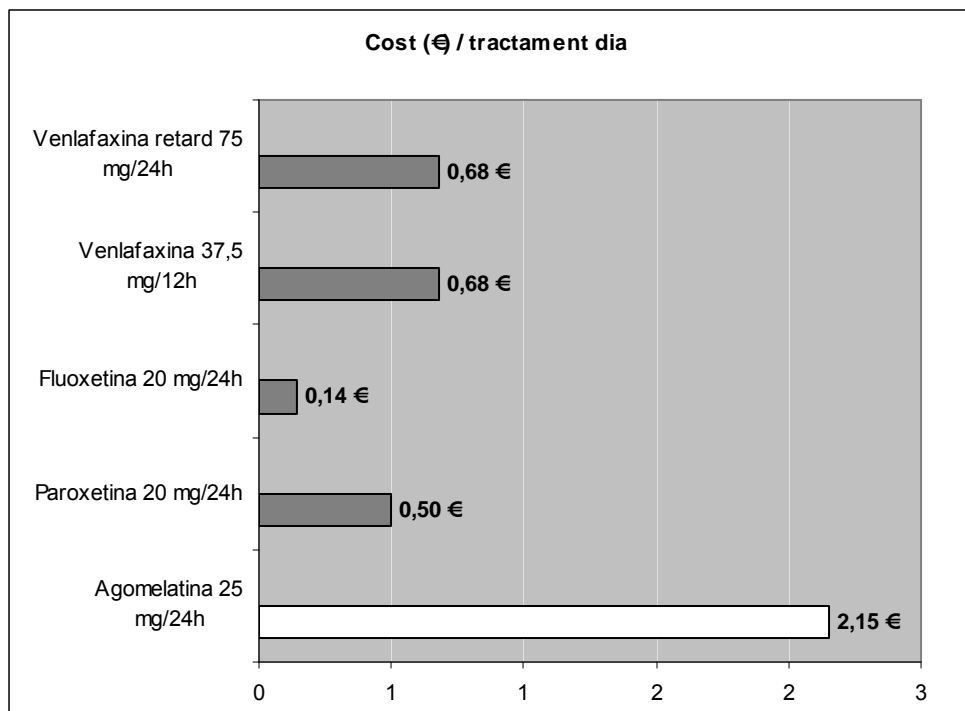
### 3. Pauta

La pauta d'administració és 1 vegada al dia, com altres antidepressius.

**Conclusió:** igual

### 4. Cost

Especialitats	Laboratori // Preu
Valdoxan® 25 mg 28 comp	Servier // 60,10 €



**Conclusió:** El cost del tractament / dia de agomelatina és superior al d'altres ISRS i venlafaxina

## 5. Lloc en la terapèutica.

L'oferta d'antidepressius és àmplia, però l'eficàcia en la depressió és similar, encara que no ho és el perfil d'efectes adversos. Es considera que els ISRS són els fàrmacs de primera elecció en el tractament de la depressió ja que presenten avantatges sobre els antidepressius tricíclics pel que fa a la facilitat d'ús i seguretat.

L'agomelatina és una primera molècula d'una nova família, amb un mecanisme diferent. Falten estudis comparatius directes amb altres antidepressius, la seva eficàcia és de rellevància clínica dubtosa i el seu perfil de seguretat, encara que diferent al dels ISRS, és poc conegut ja que l'experiència d'ús és limitada. L'EMA ha autoritzat la seva comercialització amb un pla de gestió de riscos per avaluar la seva seguretat hepàticament.

Per tot això es considera que agomelatina no aporta un benefici addicional en el tractament de la depressió.

## 6. Dictamen

**Qualificació \*: No suposa un avenç terapèutic**

Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per la l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM).

Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra..

## 7. Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Valdoxan ®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-es.pdf> (consultat: octubre 2009)
2. Loo H, Hale A, D'Haenen. Determination of the dose of agomelatina, a melatonergic agonist 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, Emseley R. Placebo-controlled trial of agomelatina in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:93-100
4. Olie JP, Kasper S. Efficacy of agomelatina, 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 agomelatina. *International Clinical Psychopharmacology* 2007; 22: 283-291
6. Informe EMA. EPAR: European Public Assessment Report: CHMP Assessment report for Valdoxan®. EMA, London. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf> (consultat: octubre 2009)
7. Lemoine P, Guilleminault Ch, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatina: 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 agomelatina and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329-333
9. Goodwin GM, Emsley R, Remby S, Rouillon F. Agomelatina 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. European Public Assessment Report: Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento a implementar por los estados miembros. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-Annex-es.pdf> (consultat: octubre 2009)