
Vortioxetina per al tractament de la depressió major en adults

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Àrea del Medicament

Versió del 14 de març de 2019*

Substitueix la versió del 26 d'agost de 2016

*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat a l'agost de 2016 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica, conclusió i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Vortioxetina (Brintellix®)

Indicació avaluada

Tractament d'episodis de depressió major en adults

Document que s'esmena

informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/vortioxetina>

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels fàrmacs en el context de la publicació de les noves categories d'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica

Data de l'esmena

30 d'agost de 2018

Esmena núm. 1

Text a esmenar

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Dictamen (pàgina 11):

Vortioxetina no s'ha comparat amb els antidepressius recomanats i es desconeix la seva seguretat a llarg termini. En la depressió major que requereixi tractament farmacològic es recomana continuar utilitzant en primera i segona línia els antidepressius amb major experiència d'ús i seguretat (ISRS i IRSN).

Dictamen (pàgina 11):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

Justificació dels canvis

Vortioxetina és el primer fàrmac d'un nou grup d'antidepressius, les bisarilsulfanil amines. Té una activitat multimodal: modulació directa del receptor serotoninèrgic i inhibició del transportador de la serotonina.

Vortioxetina no disposa d'assaigs clínics aleatoritzats que utilitzin com a comparador els antidepressius considerats d'elecció (ISRS). Respecte a l'IRSN d'elecció en el nostre entorn, la venlafaxina, només es disposa d'un ACA en població asiàtica del qual no es poden extreure conclusions per a la nostra població. El seu desenvolupament clínic es basa en estudis de curta durada respecte a placebo amb resultats inconsistents entre sí. D'altra banda, únicament hi ha un assaig en pacients amb resposta inadequada o parcial a un ISRS o IRSN davant d'agomelatina que demostra la superioritat en eficàcia a curt termini, però que presenta certes limitacions que dificulten l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica i no permet establir si vortioxetina podria aportar algun avantatge en pacients no responedors als tractaments recomanats.¹⁻¹⁴

Quant a la seguretat, no es disposen de suficients dades per establir la seguretat comparada amb els ISRS o l'IRSN d'elecció (venlafaxina) i en general predominen els efectes adversos a nivell gastrointestinal, com per exemple les nàusees. La seva seguretat a llarg termini és poc coneguda.

En tres dels estudis es va avaluar l'efecte de vortioxetina en la funció cognitiva.⁹⁻¹¹ Vortioxetina va ser superior a placebo. No obstant això, la rellevància clínica de la possible millora sobre la cognició és incerta i actualment amb les dades disponibles no se li pot atribuir una acció diferent a l'antidepressiva.

Durant el procés de recategorització únicament s'ha identificat una revisió Cochrane que conclou que el lloc en la terapèutica de la vortioxetina és incert i que no ha mostrat avantatges clars respecte a altres antidepressius disponibles.¹⁵

S'ha trobat una metanàlisi¹⁶ que inclou només ACA on en l'anàlisi primària no hi ha diferències rellevants entre vortioxetina i els antidepressius de referència i només quan s'inclouen els ACA directes hi ha una superior tolerabilitat respecte a venlafaxina, però catalogada com a qualitat de l'evidència baixa

Es considera que la vortioxetina no disposa d'informació comparativa suficient respecte als antidepressius de referència i que calen més dades per confirmar que presenta un efecte sobre la funció cognitiva diferent a la pròpia antidepressiva. En aquest context, tal i com recull l'avaluació inicial, no es pot concloure valor afegit de la vortioxetina.

Text nou

Acord:

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús de vortioxetina per al tractament dels episodis de depressió major en adults en l'àmbit del CatSalut, considera que no es poden identificar situacions clíniques en les quals l'ús de vortioxetina sigui prioritari i, per tant, es recomana continuar utilitzant els antidepressius amb més experiència d'ús.

Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit

Referències bibliogràfiques

1. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(5):589-600.
2. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(7):482-91.
3. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):953.
4. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(3):138-49.
5. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(12):2061-70.
6. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(5):575-82.
7. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(2):313-21.
8. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(3):217-26.
9. Katona C, Hansen T, Olsen CK. 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. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(4):215-23.
10. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1557-67.
11. Mahableshwarkar A, et al. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(8):2025-37.
12. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol.* 2012;26(11):1408-16.
13. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):470-82.
14. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. 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(5):583-91
15. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD011520.
16. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366.

Vortioxetina

Indicació avaluada: tractament d'episodis de depressió major en adults.

Comparadors: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) recomanats (fluoxetina, paroxetina, citalopram, sertralina)

Punts clau

- Vortioxetina és el primer fàrmac d'un nou grup d'antidepressius, les bisarilsulfanil amines, indicada en el tractament de la depressió major (DM) de l'adult.
- Vortioxetina no ha estat comparada directament amb els antidepressius de referència. La seva eficàcia en primera línia s'ha avaluat en assajos de curta durada davant de placebo, els resultats dels quals han estat discrepants. En segona línia (pacients no responedors a inhibidors selectius de la recaptació de serotonina [ISRS] o inhibidors de la recaptació de serotonina/noradrenalina [IRSN]) s'ha avaluat davant d'agomelatina, fàrmac que no es considera de referència en aquesta situació.
- La rellevància clínica de la possible millora sobre la cognició és incerta i actualment no es pot atribuir una acció diferent a la pròpia antidepressiva.
- Vortioxetina és ben tolerada, amb efectes adversos lleus o moderats. El seu perfil de seguretat és similar als IRSN, però falten més dades a llarg termini.
- No requereix una reducció gradual de la dosi. El possible risc de dependència s'ha inclòs en el pla de gestió de riscos.

Paraules clau: trastorn depressiu major (TDM), inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS), vortioxetina.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN VORTIOXETINA

N.09/2016

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Brintellix®, 5 mg, 10 mg, 20 mg; 28 comprimits envornissats amb pel·lícula.
H. Lundbeck A/S

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Mannitol (E421),
Carboximetilimidó sòdic

CODI ATC

N06AX26

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Octubre 2014

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

DATA D'AVALUACIÓ

Abril 2016

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

La depressió major (DM) és una síndrome o agrupació de símptomes en la qual predominen els símptomes afectius (tristesa patològica, decaïment, irritabilitat, sensació subjectiva de malestar i impotència davant de les exigències de la vida) encara que, en grau major o menor, també hi estan presents símptomes de tipus cognitiu, volitiu o fins i tot somàtic, per la qual cosa es podria parlar d'una afectació global de la vida psíquica, fent especial èmfasi en l'esfera afectiva^{1,2,3}.

Els objectius principals del tractament són: assolir la remissió completa dels símptomes (període de temps en què el pacient es troba asimptomàtic), prevenir les recurrències i reduir el risc de suïcidi⁴.

En pacients amb DM lleu es recomana la teràpia amb mesures no farmacològiques. En la DM moderada o greu, s'afegiria tractament amb fàrmacs antidepressius (AD). Els AD de primera elecció són els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), preferentment combinats amb intervencions psicològiques. Si no s'obté resposta o aquesta és insuficient[†], s'ha de considerar el canvi a un ISRS diferent, a un antidepressiu de diferent grup farmacològic (un inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina (IRSN) com a primera opció), a la combinació de dos antidepressius o a la potenciació del tractament⁴.

Vortioxetina forma part d'una nova família química amb acció multimodal sobre el sistema serotoninèrgic. Vortioxetina ha mostrat resultats contradictoris en la millora dels símptomes de la DM de moderada a greu enfront de placebo a curt termini. No hi ha dades que hagin comparat vortioxetina amb antidepressius recomanats en primera línia i només es disposa d'alguns estudis d'eficàcia relativa davant d'IRSN. No hi ha dades que mostrin que vortioxetina és més efectiva que els antidepressius recomanats en pacients no responedors, ja que només ha estat comparada directament amb agomelatina, antidepressiu que no es considera el de referència. En la prevenció de nous episodis de DM ha mostrat menor risc de recaiguda als sis mesos davant de placebo. El seu perfil de seguretat és similar a altres fàrmacs que actuen sobre el sistema serotoninèrgic. Manquen estudis d'eficàcia i de seguretat a més llarg termini.

Vortioxetina no s'ha comparat davant dels antidepressius recomanats i es desconeix la seva seguretat a llarg termini. En la depressió major que requereixi tractament farmacològic es recomana continuar utilitzant en primera i segona línia els antidepressius amb major experiència d'ús i seguretat (ISRS i IRSN).

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁶

Tractament d'episodis de depressió major en adults.

Mecanisme d'acció⁶

Vortioxetina forma part d'una nova classe química (bisarilsulfanil amines). El seu mecanisme d'acció està relacionat amb una activitat multimodal: modulació directa del receptor serotoninèrgic i inhibició del transportador de la serotonina (5-HT). *In vitro* ha mostrat un efecte antagonista sobre els receptors 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B} i agonista del receptor 5-HT_{1A}. Es creu que aquesta activitat condueix a la modulació de la neurotransmissió en diversos sistemes a més del serotoninèrgic: noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA i glutamat.

Dades farmacocinètiques⁶

La seva biodisponibilitat oral és del 75%, sense alterar-se quan s'administra juntament amb aliments. La concentració màxima s'assoleix a les 7-11 hores. Presenta una elevada unió a les proteïnes plasmàtiques (98% - 99%).

Es metabolitza àmpliament en el fetge mitjançant l'oxidació pel CYP2D6 i en menor grau pel CYP3A4/5 i CYP2C9 i posterior conjugació amb àcid glucurònic. No s'ha observat que tingui un efecte inductor o inhibidor dels isoenzims del P450. En metabolitzadors lents del CYP2D6 les concentracions assolides són el doble que en els metabolitzadors ràpids. La semivida d'eliminació és de 66 hores. Dues tercers parts dels metabòlits inactius són eliminats en orina.

[†] Criteris de resposta (en funció de la disminució de la puntuació de la depressió mesurada per escales estandaritzades: total, igual o

superior al 50%; parcial, entre 25% i 49%; no resposta, inferior al 25%)⁵.

Posologia i forma d'administració⁶

Vortioxetina s'administra per via oral i es pot prendre amb o sense aliments.

La dosi recomanada d'inici és 10 mg un cop al dia en pacients menors de 65 anys. En funció de la resposta individual, la dosi es pot incrementar fins a un màxim de 20 mg/dia o reduir-se a 5 mg/dia. El tractament antidepressiu ha de mantenir-se durant almenys sis mesos un cop resolt l'episodi depressiu.

En pacients majors de 65 anys la dosi d'inici és de 5 mg/dia i es recomana precaució si s'usen dosis superiors a 10 mg/dia.

Segons la resposta individual del pacient, es pot considerar un ajustament de la dosi si s'afegeix un inhibidor del CYP2D6 (per exemple, bupropió, quinidina, fluoxetina, paroxetina) o un inductor del P450 (per exemple, rifampicina, carbamazepina, fenitoïna).

El tractament pot interrompre's de cop sense necessitat de reduir gradualment la dosi.

Evidència disponible

No es disposa d'estudis directes de vortioxetina davant dels AD de referència (ISRS).

L'eficàcia de vortioxetina en la millora dels símptomes de la DM s'ha estudiat en onze assajos clínics de curta durada (sis a vuit setmanes): nou pivots (incloent un estudi en pacients d'edat avançada)⁸⁻¹⁶ i dos que el CHMP va considerar de suport⁷. De manera addicional també s'ha avaluat el possible efecte sobre la funció cognitiva en dos estudis^{17,18}.

La prevenció de les recaigudes ha estat avaluada en un

assaig pivot a llarg termini que compara vortioxetina amb placebo¹⁹.

Enfront de comparador actiu, únicament es disposa d'un assaig de curta durada de no inferioritat que compara vortioxetina amb agomelatina en pacients amb resposta inadequada o parcialment inadequada a inhibidors de la recaptació (ISRS o IRSN)²⁰.

A la taula 1 es mostren les principals característiques dels assajos clínics inclosos en l'informe.

Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos

Estudi	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control	Variable principal de resultat
Estudis enfront de placebo						
Álvarez E., et al. 2012 (11492A) ⁸	ACA fase II, CD, controlat amb PBO i amb control actiu, grups paral·lels	6 setmanes	429 pacients amb MADRS ≥ 30	Vortioxetina 5 mg; 10 mg	PBO Venlafaxina 225 mg	Canvi des del basal en l'escala MADRS
Baldwin D.S., et al. 2012 (11984A) ⁹	ACA fase III, CD, controlat amb PBO i amb control actiu, grups paral·lels	8 setmanes	766 pacients amb MADRS ≥ 26	Vortioxetina 2,5 mg; 5 mg; 10 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des del basal en l'escala MADRS
Henigsberg N., et al. 2012 (305) ¹⁰	ACA fase III, CD, controlat amb PBO, grups paral·lels	8 setmanes	560 pacients amb MADRS ≥ 26	Vortioxetina 1 mg; 5 mg; 10 mg	PBO	Canvi des del basal en l'escala HAM-D24
Boulenger J.P., et al. 2014 (13267A) ¹¹	ACA fase III, CD, controlat amb PBO i amb control actiu, grups paral·lels	8 setmanes	608 pacients amb MADRS ≥ 26	Vortioxetina 15 mg; 20 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des del basal en l'escala MADRS
Mahableshwarkar A.R., et al. 2015 (315) ¹² †	ACA fase III, CD, controlat amb PBO i control actiu, grups paral·lels	8 setmanes	614 pacients amb MADRS ≥ 26	Vortioxetina 15 mg; 20 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des del basal en l'escala MADRS
Jacobsen P.L., et al. 2015 (316) ¹³ †	ACA fase III, CD, controlat amb PBO, grups paral·lels	8 setmanes	462 pacients amb MADRS ≥ 26	Vortioxetina 10 mg; 20 mg	PBO	Canvi des del basal en l'escala MADRS
Jain R., et al. 2013 (303) ¹⁴ †	ACA fase III, CD, controlat amb PBO, grups paral·lels	6 setmanes	600 pacients amb MADRS ≥ 30	Vortioxetina 5 mg	PBO	Canvi des del basal en l'escala HAM-D24
Mahableshwarkar A.R., et al. 2013 (304) ¹⁵ †	ACA fase III, CD, controlat amb PBO i amb control actiu, grups paral·lels	8 setmanes	611 pacients amb MADRS ≥ 22	Vortioxetina 2,5 mg; 5 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des del basal en l'escala HAM-D24

Estudi	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control	Variable principal de resultat
Estudis enfront de placebo						
Katona C., et al. 2012 (12541A) ¹⁶	ACA fase III, CD, controlat amb PBO en pacients d'edat avançada i amb control actiu, grups paral·lels	8 setmanes	453 pacients de ≥ 65 anys amb diagnòstic de DM	Vortioxetina 5 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Canvi des del basal en l'escala HAM-D24
Mahableshwarkar A.R., et al. 2015 (317) ^{21§}	ACA fase III, CD, controlat amb PBO, grups paral·lels	8 setmanes	469 pacients amb diagnòstic de DM	Vortioxetina 10 mg; 15 mg	PBO	Canvi des del basal en l'escala MADRS
CTT-002 ^{6§}	ACA fase III, CD, controlat amb PBO, grups paral·lels	8 setmanes	600 pacients amb diagnòstic de DM	Vortioxetina 5 mg; 10 mg; 20 mg	PBO	Canvi des del basal en l'escala MADRS
McIntyre R.S., et al. 2014 (14122A) ^{17§}	ACA fase III, CD, controlat amb PBO, grups paral·lels	8 setmanes	602 pacients amb diagnòstic de DM	Vortioxetina 10 mg; 20 mg	PBO	Funció cognitiva
Mahableshwarkar et al. 2015 ¹⁸	ACA fase II, CD, controlat amb PBO i amb control actiu	8 setmanes	602 pacients amb diagnòstic de DM	Vortioxetina 10 a 20 mg	PBO Duloxetina 60 mg	Funció cognitiva
Estudi de prevenció de recaiguda enfront de placebo						
Boulenger J.P., et al. 2012 (11985A) ¹⁹	ACA fase III, CD, controlat amb PBO	1r període obert: 12 setmanes; 2n període CD: 24-64 setmanes	400 pacients amb MADRS ≥ 26	Vortioxetina 5 mg; 10 mg	PBO	Recaigudes*
Estudi enfront de comparador actiu						
Montgomery S.A., et al. 2014 (14178A; REVIVE) ^{20§}	ACA fase III, CD, amb control actiu, grups paral·lels	12 setmanes	501 pacients amb resposta inadequada a IRS	Vortioxetina 10 a 20 mg	Agomelatina 25 a 50 mg	Canvi des del basal en l'escala MADRS (setmana 8)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **HAM-D24:** escala de Hamilton per a la depressió de 24 ítems; **IRS:** inhibidors de la recaptació de serotonina; **MADRS:** Escala de Montgomery Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale); **PBO:** placebo.

¶ Estudis realitzats exclusivament als EEUU.

§ Estudis considerats de suport pel CHMP.

*Recaiguda: Puntuació MADRS ≥ 22 punts o l'efecte del tractament és insatisfactori segons judici de l'investigador, en el període de 24 setmanes de cegament doble.

Dades d'eficàcia

Els estudis van incloure adults amb diagnòstic d'episodi depressiu major d'acord amb els criteris del DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - American Psychiatric Association Criteria). El percentatge de dones va ser més gran que el d'homes (aproximadament 2:1), amb una edat mitjana de 44 anys, majoritàriament caucàsics (81 %) i amb una depressió moderada-greu d'acord amb la puntuació de l'escala de Montgomery-Asberg (MADRS)^a (≥ 22 - 30 segons els estudis) i nivells moderats d'ansietat. Més de la meitat dels pacients tenien una MADRS ≥ 30 ⁶. En quatre dels estudis^{11-13,16}, i també en l'estudi a llarg termini¹⁹, els pacients havien d'haver tingut almenys un episodi de DM previ a l'actual.

Es van excloure pacients amb comorbiditat somàtica i psiquiàtrica (mania, hipomania, esquizofrènia) o abús

de substàncies, aquells amb risc de suïcidi, amb resistència al tractament antidepressiu (resposta inadequada a dos antidepressius adequats durant ≥ 6 setmanes), que rebessin teràpia cognitiva o conductual o que haguessin rebut teràpia electroconvulsiva.

Estudis davant de placebo

Els estudis a curt termini van ser aleatoritzats, multicèntrics, amb cegament doble i controlats amb placebo, en els quals es van comparar dosis de vortioxetina de 2,5 mg a 20 mg. En un estudi es va afegir un braç amb comparador actiu amb venlafaxina (225 mg/dia) i en quatre un braç amb duloxetina (60 mg/dia). Cap d'aquests estudis va ser dissenyat per establir comparacions directes entre vortioxetina i els fàrmacs comparadors⁷.

^a **Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS):** consta de deu ítems que avaluen els símptomes i la gravetat de la depressió. Cada ítem puntua entre 0 i 6 punts. La puntuació global s'obté

de la suma de la puntuació assignada a cada ítem, oscil·lant entre 0 - 60 punts. Es considera que una puntuació entre 20 - 34 és una depressió moderada i ≥ 34 és una depressió greu.

La variable principal d'eficàcia mesura la millora simptomàtica en base al canvi en la puntuació total de l'escala MADRS o HAM-D24^b a les setmanes 6 - 8 de tractament, respecte a la puntuació basal. En pacients amb DM, una millora (reducció) d'un 50% en la puntuació de les escales habitualment utilitzades per a la valoració de la depressió és acceptada com a clínicament rellevant²². Com a variables secundàries s'han avaluat la taxa de responedors (percentatge de pacients que van reduir un 50% la puntuació basal de l'escala MADRS) i la taxa de remissió (puntuació MADRS \leq 10).

En quatre d'onze estudis, vortioxetina va mostrar superioritat a placebo en la variable principal de resposta. No obstant això, en quatre estudis no es van trobar diferències (negatius), un estudi va ser fallit (no diferències tampoc en el control actiu) i en dos estudis només es van mostrar diferències amb alguna de les dosis estudiades (taula 2). Els estudis realitzats als EEUU van mostrar una resposta menor als realitzats fora dels EEUU. Tot i que la causa no es coneix exactament, els autors argumenten que podria ser a causa de diferents factors (tipus de centre, compliment del tractament, sobreestimació de la gravetat basal dels pacients inclosos, sobreestimació de la resposta terapèutica, participació en assajos consecutius, etc.)¹²⁻¹⁵.

La metanàlisi⁷ dels estudis pivot a curt termini (excepte l'estudi en pacients d'edat avançada) va mostrar superioritat de vortioxetina respecte a placebo en la reducció de la MADRS (una diferència de 2 punts respecte a PBO es considera clínicament rellevant) amb la dosi de 5 mg (-2,27 punts [IC95% -0,63 a -3,92]), 10 mg (-3,27 punts [IC95% -2,17 a -4,97]) i 20 mg (-4,57 punts [IC95% -2,57 a -6,57]) però no amb la dosi de 15 mg (-3,54 punts [IC95% +20,43 a -7,51]). Els resultats van variar en funció dels estudis inclosos en la metanàlisi (mida d'efecte menor si s'inclouen ACA de suport) i del territori en el qual es va realitzar l'estudi (millors resultats exclouent els assajos dels EEUU). En global, l'efecte de vortioxetina és de rellevància clínica moderada, mostrant un efecte dosi-resposta.

L'anàlisi global de dades dels assajos pivot mostra diferències estadísticament significatives respecte a placebo en la taxa de responedors, amb una odds ratio entre 1,5 i 2 per a les dosis de 5 mg, 10 mg i 20 mg. Tres estudis van mostrar diferències significatives en la taxa de remissió, i no es van trobar diferències en l'estudi fallit (11984A) i tampoc en els quatre estudis realitzats als EEUU⁷.

En l'estudi en **població d'edat avançada**¹⁶ es van incloure 453 pacients amb una mitjana d'edat de 71

anys (65 - 88 anys) sense deteriorament cognitiu i es van assignar de manera aleatòria a rebre vortioxetina 5 mg/dia o placebo. Es va incloure també un braç de control actiu amb duloxetina 60 mg/dia. Les diferències en la disminució de HAM-D24 enfront de placebo van ser significatives en ambdós braços (vegeu taula 2). Les taxes de resposta van ser superiors per vortioxetina (53%) i duloxetina (63%) que per placebo (35%). També ho van ser les taxes de remissió (29% vortioxetina vs. 19% placebo). Es va avaluar com a variable secundària la funció cognitiva mitjançant l'escala RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) i l'escala DSST (*Digit symbol substitution test*). Vortioxetina va ser superior a placebo en ambdues escales.

A la taula 2 es mostren els resultats per a la variable primària d'eficàcia dels assajos a curt termini.

Adicionalment es disposa de l'estudi 14122A¹⁷, en què la funció cognitiva va ser avaluada com a objectiu primari mitjançant una variable composta de les escales RAVLT i DSST. Vortioxetina va ser superior a placebo, però no es coneix la mida d'efecte clínicament rellevant i no es va incloure un braç actiu que donés validesa interna al disseny de l'estudi. En un altre estudi¹⁸ que incloïa un braç actiu, vortioxetina va ser superior a placebo en l'escala DSST. Mitjançant una anàlisi de rutes (*path analysis*) ajustada per la puntuació total MADRS s'argumenta que l'acció es podria atribuir majoritàriament a l'acció directa farmacològica del fàrmac i no a la millora dels símptomes de la depressió. Tanmateix, calen més dades per imputar a vortioxetina un efecte sobre la cognició diferent de la pròpia antidepressiva.

Quatre dels estudis a curt termini van tenir una fase d'extensió oberta d'un any de durada, l'objectiu de la qual era avaluar la seguretat⁷.

Prevenició de recaigudes

En l'avaluació de recaigudes no es disposa de cap estudi que hagi comparat vortioxetina enfront als fàrmacs considerats de referència.

Només es disposa de dades d'un estudi enfront de placebo que avalua l'eficàcia de vortioxetina a llarg termini en la prevenició de recaigudes¹⁹. Es van incloure 396 pacients que havien respost durant dotze setmanes a vortioxetina 5 mg o 10 mg i van ser aleatoritzats a continuar el tractament o a rebre placebo. Després d'un total de vint-i-quatre setmanes havien recaigut menys pacients en el grup vortioxetina que en el de placebo (13% vs. 26%), i mostraven un risc de recaiguda dues vegades superior per placebo que vortioxetina (HR = 2,01 [1,26 a 3,21]; p = 0,035). El període lliure de recaigudes va ser major per als pacients tractats amb vortioxetina.

^b **Hamilton Depression Rating Scale de 24 ítems (HAM-D24):** mesura la intensitat o gravetat de la depressió. Proporciona una puntuació global de gravetat del quadre depressiu i una puntuació

en tres factors: melangia, ansietat i son. La puntuació total és de 0 - 52 punts. Una puntuació \geq 18 és indicativa de depressió moderada-greu.

Taula 2. Resultats de la variable principal d'eficàcia als estudis pivot a la dosi autoritzada

Estudi	Variable de resultat	Vortioxetina				Venlafaxina	Duloxetina	Placebo
		5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	225 mg	60 mg	
11492A	Reducció en la puntuació MADRS	-20,4	-20,2			-20,92		-14,5
	Diferència vs. PBO (SE)	-5,90* (1,39)	-5,70* (1,42)			-6,42* (1,38)		
11984A	Reducció en la puntuació MADRS	-16,5	-16,3				-16,8	-14,8
	Diferència vs. PBO (SE)	-1,70 (1,13)	-1,50 (1,13)				-2,04 (1,14)	
305	Reducció en la puntuació HAM-D24	-15,42	-16,23					-11,30
	Diferència vs. PBO (SE)	-4,12* (1,042)	-4,93* (1,050)					
13267A	Reducció en la puntuació MADRS			-17,23	-18,79		-21,15	-11,70
	Diferència vs. PBO (SE)			-5,53* (1,09)	-7,09* (1,08)		-9,45* (1,07)	
315	Reducció en la puntuació MADRS			-14,30	-15,57		-16,90	-12,83
	Diferència vs. PBO (SE)			-1,84 (1,214)	-2,75* (1,206)		-4,07* (1,214)	
316	Reducció en la puntuació MADRS		-12,96		-14,41			-10,77
	Diferència vs. PBO (SE)		-2,19 (1,151)		-3,64* (1,161)			
303	Reducció en la puntuació HAM-D24	-14,61						-13,87
	Diferència vs. PBO (SE)	-0,74 (0,887)						
304	Reducció en la puntuació HAM-D24	-11,08					-13,47	-10,50
	Diferència vs. PBO (SE)	-0,58 (1,036)					-2,96* (1,047)	
317	Reducció en la puntuació MADRS		-12,87	-13,66				-13,36
	Diferència vs. PBO (SE)		-0,79 (1,488)	-0,49 (1,501)				
CTT-002	Reducció en la puntuació MADRS	-14,69	-15,54	-15,52				-13,46
	Diferència vs. PBO (SE)	-1,23 (1,08)	-2,08 (1,06)	-2,07 (1,06)				
12541A (edat avançada)	Reducció en la puntuació HAM-D24	-13,7					-15,8	-10,3
	Diferència vs. PBO (SE)	-3,32* (1,01)					-5,48* (1,03)	

HAM-D24: Escala de Hamilton per la depressió de 24 ítems; **MADRS:** Escala de Montgomery Asberg (Montgomery Asberg Depression Rating Scale); **PBO:** Placebo; **SE:** Error estàndard

*estadísticament significatiu.

Estudi enfront de comparador actiu

En l'estudi REVIVE²⁰ es van comparar dosis flexibles de vortioxetina (de 10 a 20 mg/dia) enfront a agomelatina (25 a 50 mg/dia) en pacients no responedors o responedors parcials a tractament amb monoteràpia amb ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina) o IRSN (duloxetina, venlafaxina) administrats durant ≥ 6 setmanes. No es van incloure pacients amb depressió resistent. A les vuit setmanes, vortioxetina va mostrar superioritat a agomelatina en la reducció de l'escala MADRS (diferència -2,16 [IC95 % -3,51 a -0,85]; $p = 0,002$) (vegeu annex I). No

obstant això i atès que no es disposava de la severitat de l'episodi depressiu a l'inici del tractament amb IRS en monoteràpia i que les dades de resposta i adherència al tractament van ser recol·lectades de forma retrospectiva, el CHMP considera que no es pot conèixer amb exactitud si els pacients eren realment no responedors⁷. Un 23% dels pacients prenen un IRSN com a fàrmac de primera línia, la qual cosa pot no reflectir la pràctica clínica habitual. L'agomelatina no es considera el comparador de referència en segona línia de tractament⁴, per tant l'aplicabilitat pràctica dels resultats d'aquest estudi es veu limitada.

Dades de seguretat

Reaccions adverses⁷

Les dades de seguretat es basen fonamentalment en la informació dels 3.904 pacients inclosos en els assajos clínics a curt termini i també dels pacients inclosos en l'estudi de prevenció de recaigudes.

Les reaccions adverses (RA) en la seva majoria van ser de caràcter lleu a moderat i es van produir en les primeres dues setmanes de tractament. Generalment van ser transitòries i no van requerir la suspensió del tractament. Les RA greus van ser similars entre vortioxetina i placebo (5% - 6%). En els assajos a curt termini els abandonaments deguts a RA van ser superiors en els grups vortioxetina (dosi 5 a 20 mg) i duloxetina (8%) que en el grup placebo (3,6%). En l'assaig de prevenció de recaigudes els abandonaments per RA van ser de 6,9% per vortioxetina vs. 1,0% per placebo. Aquesta incidència es manté en els estudis d'extensió, on va ser entre 6,2% - 10%.

Les RA més freqüents (vortioxetina 5 a 20 mg) van ser les nàusees (31%), la cefalea (20%) i el mareig (> 10%). Altres RA freqüents van ser: alteracions del son, diarrea, estrenyiment, vòmits i prurit^{6,7}.

En relació a la incidència d'efectes adversos considerats d'especial interès en el tractament antidepressiu:

- La incidència dels trastorns del son, insomni (3,9%) i somnolència (3,0%), van ser similars a placebo i inferiors als comunicats per duloxetina.
- No pot descartar-se el risc de desenvolupar mania o hipomania, atès que els pacients amb antecedents van ser exclosos dels assajos. Per aquesta raó cal tenir precaució en aquests pacients.
- La incidència global d'esdeveniments en l'esfera sexual amb vortioxetina va ser similar a placebo

(1,6% vs. 0,9%, respectivament); per duloxetina va ser de 4,5% i de 12,5% per venlafaxina. Els esdeveniments més freqüents van ser disminució de la libido, disfunció erèctil i ejaculació retardada. Quan la funció sexual es va explorar específicament (puntuació de l'escala ASEX, Arizona Sexual Experience Scale), es van comunicar esdeveniments relacionats en 38% dels pacients tractats amb vortioxetina, 48% amb duloxetina i 32% amb placebo.

- No es va observar un increment respecte a placebo en la incidència d'acatisia (0,7% vs. 0,6%) o discinèsia (0,3% vs. 0,3%).
- Quant al risc d'ideació o conducta suïcida, avaluada mitjançant la comunicació d'esdeveniments adversos i l'escala Columbia-Suicide Severity Rating Scale, en el desenvolupament clínic, la incidència d'ideació suïcida en pacients en els grups de vortioxetina va ser similar a la dels del grup placebo (0,4% vs. 0,5%, respectivament). Atès que aquest es considera un efecte de classe per als antidepressius, és necessari un monitoratge estret i es considera com un risc potencial important en el pla de gestió de riscos.
- No s'ha detectat un risc d'abús amb l'ús de vortioxetina. Així mateix no cal una retirada gradual del fàrmac ja que no provoca símptomes de retirada.
- No s'ha detectat un risc significatiu d'hiponatremia, inclús en l'estudi realitzat en pacients d'edat avançada.
- La incidència d'hipertensió arterial va ser similar a la de placebo (1,3%). En un estudi per avaluar el potencial risc sobre l'allargament de l'interval QT, no es va observar un efecte clínicament significatiu sobre la repolarització cardíaca a les dosis autoritzades.

Contraindicacions⁶

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Ús concomitant amb inhibidors no selectius de la monoaminoxidasa (MAO) o inhibidors selectius de la MAO-A.

Precaucions⁶

- Pensaments suïcides o empitjorament clínic. El tractament s'ha d'acompanyar d'una estreta supervisió dels pacients especialment al principi del tractament i després d'un canvi de dosi, i s'ha d'informar els pacients i assistents sobre la necessitat de fer-ho i consultar al metge immediatament si es presenten pensaments autolesius.
- Pacients amb història clínica prèvia de convulsions.
- Síndrome serotoninèrgica o Síndrome Neurolèptica Maligna (SNM). Durant el tractament amb vortioxetina poden produir-se aquestes reaccions, en particular durant l'ús concomitant amb altres fàrmacs serotoninèrgics (incloent triptans), amb medicaments que afecten el metabolisme de la serotonina (incloent inhibidors de la MAO) o amb antipsicòtics o altres antagonistes de la dopamina.
- Pacients amb antecedents de mania/hipomania.
- Pacients tractats amb anticoagulants i medicaments que alterin la funció plaquetària i pacients amb tendència o trastorns hemorràgics.
- Hiperonatremia per secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH). Precaució en pacients de risc (edat avançada, cirrosi hepàtica o tractament amb fàrmacs que produeixen hiperonatremia).

Interaccions amb aliments i medicaments⁶

- A causa del risc de síndrome serotoninèrgica, es recomana no combinar vortioxetina amb IMAO irreversibles i no selectius fins passats catorze dies des de la interrupció del tractament amb els mateixos. Tampoc no s'ha d'iniciar el tractament amb IMAO fins passats almenys catorze dies des de la interrupció del tractament amb vortioxetina. Pel mateix motiu es recomana precaució si s'administra conjuntament amb altres IMAO com moclobemida, linezolid, selegilina i rasagilina i medicaments amb efecte serotoninèrgic (tramadol, triptans, herba de Sant Joan [*Hypericum perforatum*]).
- S'aconsella precaució si s'usen de manera simultània amb medicaments que poden disminuir el llindar

convulsiu (p. ex. antidepressius [tricíclics, ISRS, IRSN], neurolèptics, bupropió, tramadol).

- Inhibidors del CYP2D6. Usar una dosi de vortioxetina més baixa si s'afegeix un inhibidor potent del CYP2D6 (bupropió, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tractament amb vortioxetina.
- Inhibidors del CYP3A4 i CYP2C9. L'exposició de vortioxetina pot veure's incrementada amb l'ús d'aquests fàrmacs (itraconazole, voriconazole, claritromicina, telitromicina, inhibidors de la proteasa, fluconazole, amiodarona) en metabolitzadors lents del CYP2D6.
- Inductors del P450. Considerar un ajustament de dosi de vortioxetina amb inductors d'ampli espectre del P450 (rifampicina, carbamazepina, fenitoïna).
- No s'aconsella la ingesta d'alcohol durant el tractament antidepressiu.
- S'aconsella precaució en combinar vortioxetina amb anticoagulants o antiagregants a causa d'un potencial augment del risc hemorràgic atribuïble a una interacció farmacodinàmica.
- L'ús concomitant amb liti o triptòfan pot causar potenciació dels efectes.

Utilització en grups especials⁶

- **Pacients pediàtrics:** No es recomana l'administració de vortioxetina en pacients menors de 18 anys, ja que no es disposa de dades sobre l'eficàcia i seguretat en aquest grup d'edat.
- **Pacients d'edat avançada:** Hi ha poca experiència en pacients ≥ 65 anys. Cal usar amb precaució dosis superiors a 10 mg/ dia en aquests pacients.
- **Insuficiència renal:** Hi ha dades limitades en pacients amb insuficiència renal greu.
- **Insuficiència hepàtica:** No ha estat estudiada en pacients amb insuficiència hepàtica greu.
- **Embaràs:** No s'ha d'utilitzar vortioxetina en dones embarassades. Les dades en dones embarassades són limitades. Això no obstant, en estudis en animals ha mostrat toxicitat per a la reproducció.
- **Lactància:** S'espera que vortioxetina s'excreti en la llet materna. Es recomana interrompre temporalment el tractament amb el fàrmac o bé discontinuar el període de lactància.

Pla de gestió de riscos

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una

major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas de la vortioxetina es requereix més informació sobre la dependència al fàrmac i informació de seguretat i tolerabilitat de les dosis de 15 mg i 20 mg/dia a llarg termini en pacients \geq 65 anys.

Costos

Cost incremental

A la taula 3 es presenten els costos actuals del tractament anual amb vortioxetina, a la dosi habitual de 10 mg al

dia, davant del cost del tractament amb els ISRS recomanats.

Taula 3. Comparativa de cost del tractament avaluat davant dels ISRS recomanats. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) abril 2016

	Vortioxetina	Fluoxetina	Paroxetina	Sertralina	Citalopram
Presentació	Brintellix® 10 mg; 28 comprimits	Fluoxetina EFG 20 mg; 60 càpsules	Paroxetina EFG 20 mg; 56 comprimits	Sertralina EFG 100 mg; 30 comprimits	Senegra® 20 mg; 56 comprimits
Preu envàs (PVP)*	34,05	5,26	13,6	11,7	10,28
Preu unitari	1,22	0,08	0,24	0,39	0,18
Posologia	10 mg/dia	20 mg/dia	20 mg/dia	100 mg/dia	20 mg/dia
Cost dia	1,22	0,08	0,24	0,39	0,18
Cost tractament anual	443,87	32	87,6	142,35	67
Cost incremental anual vortioxetina davant dels comparadors^y	Referència	+ 411,87 €	+ 356,27 €	+ 301,52 €	+ 376,87 €

* PVP IVA, consultat en el Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, abril 2016

^y Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

Addicionalment s'ha calculat el cost incremental de vortioxetina en relació als fàrmacs utilitzats com a controls en els assajos clínics. El cost incremental anual

de vortioxetina és de +195,52 €, +56,97 € i -369,23 € davant de venlafaxina, duloxetina i agomelatina respectivament.

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 4 es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de vortioxetina.

Taula 4. Recomanacions sobre l'ús de vortioxetina d'altres agències avaluadores

Institució	Àmbit	Recomanació
Haute Autorité de Santé (HAS)²³	França	S'inclou la vortioxetina en el finançament públic. No obstant això, considera que el seu benefici en termes d'eficàcia és moderat i que no aporta cap valor clínic afegit (millora en comparació amb tractaments ja existents).
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁴	Regne Unit	La sol·licitud de la companyia només incloïa estudis en adults que no haguessin tolerat el tractament antidepressiu o bé que no haguessin respost adequadament (població de segona línia de tractament). El NICE va considerar que el tractament en segona línia amb vortioxetina no era cost-efectiu i en recomana l'ús com una opció en el tractament en pacients adults que hagin respost inadecuadament a dos antidepressius durant l'episodi actual.
German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)²⁵	Alemanya	L'IQWiG considera com a comparadors de referència en DM moderada i greu els ISRS i també la psicoteràpia en la DM greu. Considera que el benefici clínic afegit no ha estat demostrat.
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)²⁶	Austràlia	Sol·licitud denegada. La companyia va sol·licitar la inclusió de vortioxetina per al tractament de pacients adults que no haguessin rebut o no haguessin respost a un tractament inicial amb antidepressius o intolerants o amb contraindicació a altres antidepressius. El PBAC va considerar que l'evidència era insuficient per justificar aquest posicionament i també per sol·licitar un preu superior als ISRS o IRSN.

DM: depressió major; **ISRS:** inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina; **IRSN:** inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre vortioxetina i els seus comparadors: ISRS recomanats.

1. Eficàcia comparada

No es disposa d'assajos clínics de vortioxetina davant dels seus principals comparadors de referència en població amb DM.

El desenvolupament clínic es basa principalment en assajos de curta durada davant de placebo i amb braç control actiu (IRSN) (amb el qual no es pot realitzar una comparació directa). Les dades en aquests estudis són inconsistentes entre si (alguns estudis amb resultats favorables i altres negatius davant de placebo).

Únicament hi ha un estudi en pacients amb resposta inadequada o parcial a un tractament amb un ISRS o IRSN davant d'agomelatina, en el qual vortioxetina ha mostrat ser superior a aquesta en la millora dels símptomes de la depressió. Això no obstant, la durada de l'assaig es considera insuficient per poder consolidar la remissió, hi ha dubtes quant a la selecció dels pacients no responedors i agomelatina no és un comparador considerat de referència en segona línia de tractament. Per tant, no és possible establir si vortioxetina podria representar una avantatge respecte dels tractaments actualment recomanats en pacients no responedors.

Conclusió: Inferior

2. Seguretat comparada

El perfil de seguretat de vortioxetina és similar al de venlafaxina i duloxetina; predominen els efectes adversos a nivell gastrointestinal com les nàusees, que podrien comprometre l'adherència al tractament. La majoria de les reaccions adverses van ser d'intensitat lleu o moderada. No es coneix la seva seguretat a llarg termini.

Conclusió: Similar

3. Pauta comparada

La pauta posològica és similar a la de la resta de fàrmacs antidepressius. No cal una retirada gradual del fàrmac.

Conclusió: Similar

4. Cost comparat

El seu cost és superior a qualsevol de les alternatives terapèutiques considerades com a comparadors adequats.

Conclusió: Cost superior

Conclusió i dictamen

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat a l'atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conclouent.

Vortioxetina no s'ha comparat amb els antidepressius recomanats i es desconeix la seva seguretat a llarg termini. En la depressió major que requereixi tractament farmacològic es recomana continuar utilitzant en primera i segona línia els antidepressius amb major experiència d'ús i seguretat (ISRS i IRSN).

Annex I. Taules d'evidència

INFORME VORTIOXETINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Montgomery S.A., et al. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2014; 29:470-482</p> <p>Número registre ClinicalTrials.gov: NCT01488071 Codi EPAR: 14178A Estudi REVIVE</p> <p>Ref. 20</p> <p>Finançat per: Lundbeck A/S</p>	<p>Disseny: Assaig clínic aleatoritzat, amb control actiu, cegament doble, grups paral·lels, de no inferioritat, multicèntric i internacional.</p> <p>Durada: 12 setmanes</p> <p>Objectiu: avaluar l'eficàcia de dosis flexibles de vortioxetina enfront d'agomelatina en la millora de símptomes depressius de pacients amb depressió major que han respost inadequadament a ISRS o IRSN.</p> <p>No inferioritat si el límit superior de l'IC95% de la diferència entre grups no supera +2 punts.</p>	<p>Criteris inclúsio Pacients de ≥ 18 i ≤ 75 anys d'edat, amb diagnòstic d'un episodi únic o recurrent de DM segons els criteris SDM-IV-TR i un episodi actual de < 12 mesos de durada. Escala MADRS ≥ 22 punts. Només es van incloure pacients amb resposta inadequada o parcial a ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina) o IRSN (duloxetina, venlafaxina) en monoteràpia a dosis adequades durant un mínim de sis setmanes prèvies a la randomització.</p> <p>Criteris exclusió Pacients resistent al tractament. Història de manca de resposta a agomelatina o exposició prèvia a vortioxetina. Pacients amb comorbiditat somàtica i psiquiàtrica (mania, hipomania, esquizofrènia) o abús de substàncies, aquells amb risc de suïcidi, que rebessin teràpia cognitiva o conductual. ALT > 2 LSN, creatinina sèrica $> 1,5$ LSN, bilirubina sèrica $> 1,5$ LSN. Embaràs.</p>	<p>N aleatoritzats = 501</p> <p>Vortioxetina (n analitzats = 252) 10 - 20 mg/dia</p> <p>Agomelatina (n analitzats = 241) 25 - 50 mg/dia</p> <p>L'estudi té una fase de cribratge en la qual es redueix progressivament la dosi d'ISRS o IRSN. Posteriorment tots els tractaments es canvien amb una randomització 1:1 a vortioxetina o agomelatina. Segons judici de l'investigador la dosi és optimitzada en un període de quatre setmanes. Després de quatre setmanes la dosi es manté fixa.</p>	<p>EFICÀCIA Variabls principal -Canvi des del basal en l'escala MADRS a la setmana 8</p> <p>Variabls secundàries d'interès -Resposta (≥ 50 % millora des del basal en l'escala MADRS) -Remissió (MADRS total ≤ 10 punts)</p> <p>SEGURETAT -Efectes adversos (EA) -EA greus -EA que van provocar abandonament</p>	<p>Canvi des del basal en l'escala MADRS a la setmana 8 (mitjana \pm SE) VOR: $-16,5 \pm 0,48$ AGO: $-14,4 \pm 0,51$</p> <p>Diferència entre VOR i AGO: $-2,2$ (IC95%: $-3,5$ a $-0,8$; $p = 0,0018$)</p> <p>Taxa de resposta a la setmana 8 VOR: 61,5% vs. AGO: 40,5% ($p < 0,01$)</p> <p>Taxa de remissió a la setmana 8 VOR: 40,5% vs. 29,5% ($p < 0,01$)</p> <p>EA (%) VOR: 54,2% AGO: 52,5%</p> <p>EA greus (n/N) VOR: 3/253 AGO: 4/242</p> <p>Abandonaments per EA (%) VOR: 5,5% AGO: 8,3%</p>	<p>Anàlisi ITT modificat</p> <p>Comparador: el comparador no es considera adequat. Segons les guies de pràctica clínica si no hi ha resposta a un ISRS es recomana canviar l'ISRS o canviar a un IRSN.</p> <p>Variabls de mesura: adequada</p> <p>Altres biaixos o limitacions: No hi ha dades sobre la gravetat de l'episodi depressiu previ a la no resposta del tractament amb ISRS o IRSN. Les dades es van recol·lectar retrospectivament.</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 1 Emmascarament apropiat: 1</p>

AGO: agomelatina; **ALT:** alanina-aminotransferasa; **DM:** depressió major; **IRSN:** Inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina; **ISRS:** inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. **ITT:** població per intenció de tractar; **LSN:** límit superior de la normalitat; **MADRS:** Montgomery-Asberg Rating Scale; **SE:** error estàndard; **VOR:** vortioxetina

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3 .

Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		VORTIOXETINA	AGOMELATINA
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	54,2%	52,5%
	EA greus	1,18%	1,65%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	5,5%	8,3%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No en nens i adolescents < 18 anys	No en nens i adolescents <18 anys
	Ancians	Administrar una dosi de 5 mg en pacients > 65 anys. Cal tenir precaució amb l'ús de dosis superiors a 10 mg	No es disposa de dades d'eficàcia en pacients > 75 anys
	Embaràs	No ha d'usar-se en dones embarassades. Dades limitades	No ha d'usar-se en dones embarassades. Dades limitades
	Lactància	Possible excreció en la llet materna. S'ha de prendre la decisió d'interrompre la lactància o abstenir-se del tractament amb vortioxetina tenint en compte el benefici de la lactància per al nen i el benefici del tractament per a la mare.	Possible excreció en la llet materna. S'ha de prendre la decisió d'interrompre la lactància o abstenir-se del tractament amb agomelatina tenint en compte el benefici de la lactància per al nen i el benefici del tractament per la mare
	Insuficiència hepàtica (IH)	No ha estat estudiada en IH greu	Contraindicat en IH greu
	Insuficiència renal (IR)	Dades limitades en pacients amb IR greu	No s'han observat canvis en els paràmetres farmacocinètics d'agomelatina en pacients amb insuficiència renal greu. Utilitzar amb precaució per dades limitades.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicat IMAO irreversibles i no selectius (síndrome serotoninèrgic). - IMAO-A reversible i selectiu (moclobemida) i IMAO reversible i no selectiu (linezolid), IMAO-B irreversible i selectiu (selegilina, rasagilina). - Medicaments amb efecte serotoninèrgic (tramadol, triptans) - Medicaments que disminueixen l'indar convulsiu (antidepressius, neurolèptics, bupropió, tramadol). - Ajustar dosi amb inhibidor CYP2D6 o inductors P450. - Anticoagulants o antiagregants orals - Liti, triptòfan 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraindicat administrar amb fluvoxamina i ciprofloxacina (augment concentració agomelatina) - Precaució amb estrògens - Precaució amb administració amb alcohol.
EFFECTE DE CLASSE		Durant les primeres setmanes de tractament poden produir-se símptomes gastrointestinals (nàusees)	Alteració de la funció hepàtica, sobretot amb dosis de 50 mg. Realitzar control analític de la funció hepàtica a l'inici del tractament i després, a les 6, 12, 24 setmanes i sempre que sigui clínicament indicat. S'ha d'interrompre el tractament si les transaminases sobrepassen tres vegades l'LSN
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits	No descrits
PLA DE RISC		Més informació sobre dependència al fàrmac Informació de seguretat i tolerabilitat de les dosis de 15 mg i 20 mg/dia a llarg termini en pacients > 65 anys.	Risc toxicitat hepàtica Reaccions cutànies Risc suïcidi
SEGURETAT A LLARG TERMINI		Es disposa d'assaigs clínics oberts de fins a 52 setmanes de durada	Autorització 2013

Bibliografia

1. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto. Plan Nacional de Calidad del Sistema Nacional de Salud; 2008 [consultat abril 2016]. Disponible a: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Dep_Adult_resum.pdf
2. Guia farmacoterapèutica de fàrmacs d'antidepressius i ansiolòtics en adults. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2011.
3. Guia de pràctica clínica del tratamiento de la depresión en adultos. London (United Kingdom): National Institute and Clinical Excellence (NICE); Octubre 2009.
4. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014 [consultat abril 2016]. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocolos/Depressio_major/Pauta_Depressio-Major_PHFAPC_CatSalut_2014.pdf
5. Purriños MJ. Escala de Hamilton. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Servicio Gallego de Salud; 2008.
6. Ficha técnica vortioxetina. Brintellix®. Lundbeck. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2013.
7. Brintellix Assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Doc Ref: EMA/699150/2013. Procedure No. EMEA/H/C/002717. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013.
8. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15(5):589-600.
9. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(7):482-91.
10. Henigsenberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):953.
11. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(3):138-49.
12. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(12):2061-70.
13. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(5):575-82.
14. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(2):313-21.
15. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(3):217-26.
16. Katona C, Hansen T, Olsen CK. 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. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(4):215-23.
17. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17(10):1557-67.
18. Mahableshwarkar A, et al. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(8):2025-37.
19. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol.* 2012;26(11):1408-16.
20. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):470-82.
21. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. 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(5):583-91
22. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment on depression. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 30 May 2013 [consultat abril 2016]. EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf
23. Brintellix (vortioxetine), antidepressant. Paris (France): Commission de la Transparence. Haute Autorité de Santé (HAS); February 2015.
24. Vortioxetine for treating major depressive episodes. Technology appraisal guidance 367. London (United Kingdom): National Institute for Care and Health Excellence (NICE); 25 November 2015.
25. Vortioxetine-Benefit assessment according to 35a Social Code Book V. Extract dossier assessment A15-16. Cologne (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 30 July 2015.
26. Vortioxetine tablets, 5mg, 10 mg, 15 mg and 20 mg, Brintellix®, Lundbeck Australia Pty Ltd. Public Summary Document 5.20. Canberra (Australia): Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); July 2014.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

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

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Vortioxetina en el tractament d'episodis de depressió major en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, setembre 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>



www.gencat.cat/catsalut