

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN
INFORME DE EVALUACIÓN**

Principio activo	AGOMELATINA
Nombre comercial y presentaciones	▲ VALDOXAN® (Servier) 25 mg 28 comprimidos (60,10 €)
Grupo terapéutico	N06AX22: Otros antidepresivos
Condiciones de dispensación	Con receta médica.
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de comercialización	Septiembre 2009
Fecha de evaluación	Octubre 2009

INDICACIONES¹

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Agomelatina es un agonista de los receptores de melatonina (MT₁ y MT₂) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}. 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.

FARMACOCINÉTICA¹

Agomelatina se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja (<5%), con una alta variabilidad interindividual y aumenta con la toma de anticonceptivos, disminuye con el tabaco y no se modifica con la ingesta de alimentos. La concentración máxima se alcanza entre 1 y 2 horas después de la 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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

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.

EFICACIA CLÍNICA

No se ha encontrado ningún estudio publicado frente a un comparador activo en el tratamiento de la depresión mayor. Se han publicado tres ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se valora la eficacia de agomelatina en depresión mayor frente a placebo²⁻⁴. La duración de estos ensayos es corta (6-8 semanas) 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-D17, 17-item Hamilton Depression Scale). Se incluyen pacientes con depresión con una puntuación HAM-D17 \geq 22.

El primero de los ensayos es de búsqueda de dosis², de 8 semanas de duración, y en él se comparan 3 dosis de agomelatina (1, 5 y 25 mg) frente a placebo y se utiliza paroxetina (20 mg) como control activo para validar la metodología y sensibilidad del estudio, no para comparar la eficacia frente a agomelatina. Sólo la dosis de 25 mg se mostró más eficaz que placebo ($p < 0,05$). La paroxetina también fue más eficaz que placebo.

Los otros dos ensayos publicados^{3,4} tienen como objetivo evaluar la eficacia de agomelatina frente a placebo durante 6 semanas. El diseño de ambos estudios es similar ya que inician el tratamiento con 25 mg de agomelatina y, si a las dos semanas se observa respuesta insuficiente, se incrementa la dosis a 50 mg. En uno de los ensayos³ se observa una diferencia entre agomelatina y placebo de 2,4 puntos en la disminución media de la puntuación de la escala HAM-D17 (agomelatina: $14,1 \pm 7,7$; placebo: $16,5 \pm 7,4$; $p = 0,026$). En el otro estudio⁴ la diferencia entre placebo y agomelatina en el cambio de la puntuación de la escala HAM-D17 fue de 3,18 (agomelatina: $13,9 \pm 7,7$; placebo: $17,0 \pm 7,9$; $p = 0,002$).

Un análisis conjunto⁵ de estos tres ensayos en un subgrupo de pacientes con depresión mayor severa (HAM-D17 \geq 25) muestra que la agomelatina es superior a placebo en la disminución de la puntuación de la HAM-D17 (14,0 vs 17,2; $p < 0,001$).

Tanto en la ficha técnica¹ del producto como en el informe de la EMEA⁶ consta que se han realizado seis ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de agomelatina en el trastorno depresivo mayor: el estudio de búsqueda de dosis², dos ensayos a dosis flexibles^{3,4} y tres a dosis fijas, no publicados, y sólo recogidos en el informe de la EMEA que incluyen una rama de control activo (fluoxetina o paroxetina). Al final del tratamiento (6 u 8 semanas), la agomelatina 25-50 mg/día fue más eficaz que placebo en tres de los seis ensayos, en otro ensayo no se diferenció de placebo pero sí lo hizo el control activo (fluoxetina) y, en los otros dos ensayos, no es posible extraer conclusiones ya que ni agomelatina ni los controles activos (fluoxetina y paroxetina) se diferenciaron de placebo⁶. Es destacable que sólo se han publicado los ensayos en los que se han obtenido resultados favorables a agomelatina.

El análisis conjunto de los seis ensayos muestra una diferencia global entre agomelatina y placebo de 1,5 (IC95%: de 0,80 a 2,22) en la escala de HAM-D17; según la EMEA, la relevancia clínica de esta diferencia es dudosa (se considera relevante una diferencia en la puntuación final de la escala HAM-D17 de 3,5 puntos) y la magnitud del efecto antidepressivo parece menor que la de los antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)⁶.

Se han publicado dos ensayos clínicos en los que se compara agomelatina (25-50 mg/día) con venlafaxina (75-150 mg/día) en pacientes con depresión mayor, con el objetivo de evaluar la eficacia de agomelatina en el trastorno del sueño en un ensayo⁷ de 6 semanas de duración y la función sexual en el otro⁸, éste de 12 semanas. 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, medida como variable secundaria, de la agomelatina fue similar a la de la venlafaxina. Hay una discrepancia entre los resultados publicados de este último ensayo y lo publicado en la discusión científica de la EMEA y la Ficha Técnica, donde se considera que la diferencia no fue estadísticamente significativa.

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 agomelatina frente a placebo, la magnitud del efecto tiene una relevancia clínica marginal^{6,9}.

En el informe de la EMEA, 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 se solicita al laboratorio un estudio que aporte más datos sobre la posología propuesta⁶.

Con posterioridad a la elaboración de este informe se han publicado dos ensayos de agomelatina frente a placebo. En el primero ^(a), se evalúa la eficacia como antidepresivo de agomelatina 25 mg o 50 mg frente a placebo durante 8 semanas (se midió la puntuación en la escala HDRS de 17 ítems). La dosis de 25 mg fue más eficaz que el placebo ($p = 0,01$) pero no la de 50 mg ($p = 0,144$). En el segundo ^(b), con un diseño similar pero utilizando la escala HAM-D17, se aleatorizaron 511 pacientes a recibir agomelatina 25 mg, agomelatina 50 mg o placebo. En este caso no hubo diferencias al comparar la agomelatina 25 mg frente a placebo ($p = 0,505$), mientras que sí se observó mayor eficacia respecto al placebo con la dosis de 50 mg/día ($p = 0,004$). En este caso, el 4,5% de los pacientes tratados con agomelatina 50 mg presentaron elevaciones de las transaminasas.

(a) Stalh et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:919-626

(b) Zajecka J et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:135-144.

SEGURIDAD

► **Reacciones adversas:** en los ensayos publicados, tanto la frecuencia de abandonos por acontecimientos adversos como la incidencia de estos fue similar para agomelatina y placebo ⁶.

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%). No presentó efectos clínicamente relevantes sobre el peso corporal ni el sistema cardiovascular, se asoció con bajo riesgo de disfunción sexual, baja incidencia de reacciones gastrointestinales y ausencia de síntomas de discontinuación ⁶.

Suicidio y pensamientos suicidas: durante los ensayos clínicos se han registrado algunos casos de suicidios y tentativas de suicidios ^{3,4}. 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, sobre todo 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 ^{1,6}.

La EMEA ha autorizado la comercialización de la agomelatina con un plan de gestión de riesgos ¹⁰. 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 esté clínicamente indicado. Si se detecta un aumento de las transaminasas, deben repetirse las pruebas transcurridas 48 horas. 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**¹

- 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 (fluvoxamina, ciprofloxacino) que inhiben de forma importante el metabolismo de agomelatina, aumentando hasta 60 veces la exposición a agomelatina.

► **Advertencias y precauciones**¹

- 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 ya que la capacidad de conducir o de utilizar máquinas puede verse afectada.

► **Interacciones**¹

- Los estrógenos (inhibidores moderados) producen aumentos de las concentraciones plasmáticas. La administración conjunta no ha mostrado problemas de seguridad, pero deben administrarse con precaución.
- No se aconseja la combinación agomelatina y alcohol.

► **Utilización en grupos especiales**¹

- **Niños y adolescentes:** no recomendado su uso ya que no existen datos de eficacia ni de seguridad.
- **Embarazo y lactancia:** no se dispone 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 ≥ 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.
- **Sobredosis**¹: 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 psicótropos. Los signos y síntomas de sobredosis fueron limitados e incluían somnolencia y epigastralgia. No se conocen antídotos específicos.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)

Eficacia: INFERIOR. No existen ensayos clínicos frente a comparador activo para el tratamiento de la depresión mayor. Sólo se han realizado estudios frente a placebo. La eficacia antidepresiva de agomelatina es modesta y la magnitud del efecto parece menor que la de los ISRS. Todos los ensayos han sido realizados a corto plazo. Se desconoce su eficacia a largo plazo..

Seguridad: INFERIOR. Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos fueron de leves a moderadas. El perfil de seguridad es distinto al de los ISRS (sin aumento de peso y menor disfunción sexual) pero debe tenerse en cuenta el riesgo de alteración hepática. Se desconoce la seguridad a largo plazo.

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

Coste: SUPERIOR. Muy superior al de otros ISRS y al de venlafaxina.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste mensual* (€)
Agomelatina	VALDOXAN® 25 mg 28 comp	60,10	25 mg / 24 h	60,10
Fluoxetina	FLUOXETINA 20 mg 60 comp	8,38	20 mg / 24 h	4,19
Paroxetina	PAROXETINA 20 mg 56 comp	26,07	20 mg / 24 h	13,97
Venlafaxina	VENLAFAXINA Retard 75 mg 30 cápsulas lib prolong	17,49	75 mg / 24 h	17,49

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Julio 2010.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La oferta de antidepresivos es amplia pero su eficacia en el tratamiento de la depresión mayor 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 seguridad¹¹. La agomelatina tiene un mecanismo de acción diferente a los antidepresivos existentes hasta el momento; no obstante, 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 y a muy corto plazo. 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 la agomelatina no aporta un beneficio adicional en el tratamiento de la depresión mayor.

CONCLUSIONES

- Agomelatina es un fármaco autorizado para el tratamiento de la depresión mayor con un mecanismo de acción diferente a los antidepresivos existentes hasta el momento: agonista de los receptores de melatonina (MT₁ y MT₂) y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c}.
- No existen ensayos clínicos frente a comparador activo para el tratamiento de la depresión mayor. Sólo se han realizado estudios frente a placebo. En los ensayos publicados, la eficacia antidepresiva de la agomelatina es modesta y la magnitud del efecto parece menor que la de los ISRS. Destacar que, de seis ensayos realizados, sólo se han publicado los tres en los que se han obtenido resultados favorables a la agomelatina. Se desconoce su eficacia a largo plazo.
- Las reacciones adversas detectadas en los ensayos clínicos fueron de leves a moderadas. El perfil de seguridad es distinto al de los ISRS (sin aumento de peso y menor disfunción sexual), lo que podría favorecer a determinados pacientes, pero es preocupante la elevada frecuencia de elevación de enzimas hepáticas y el riesgo de daño hepático; por ello, la EMEA ha autorizado la comercialización de la agomelatina con un plan de gestión de riesgos¹⁰. Se desconoce la seguridad a largo plazo.

- Teniendo en cuenta la incertidumbre sobre la eficacia clínica real, las dudas sobre su seguridad y su elevado coste, no parece adecuado utilizar la agomelatina cuando se dispone de otros antidepresivos con una relación beneficio/riesgo más favorable.

FRASE RESUMEN: “continuar utilizando los ISRS como fármacos de elección en el tratamiento de la depresión mayor”.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autónomo de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud, M^a Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II, Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel, Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro, Daniel Escribano, Médico EAP, Sector Huesca, María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca, Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna, Hospital Clínico Lozano Blesa. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz, Julián Gómez, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet, María Juyol, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco, Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I, M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III, M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Valdoxan® (Laboratorio Servier). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-es.pdf> [consultado: octubre 2009].
2. Lõo H, Hale A, D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2c} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002; 17:239-47.
3. Kennedy SH, Emseley 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 MT₁/MT₂ receptor agonist with 5-HT_{2c} 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 placebocontrolled studies on agomelatine. *International Clinical Psychopharmacology* 2007; 22: 283-291.

6. Informe EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf> [consultado: octubre 2009].
7. Lemoine P, Guillemineault 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: 1723-32.
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: 329-33.
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. 2009; 70(8):1128-37.
10. 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-Annexes.pdf>
11. 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. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia.

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref 2.</p> <p>Loo et al. Int Clin Psychopharmacol. 2002; 17:239-47</p>	<p>EC doble ciego, aleatorizado, multicéntrico controlado con placebo (PLB). Control activo paroxetina (PAR).</p> <p>Objetivo: determinar la dosis eficaz de agomelatina (AGO) en depresión mayor</p>	<p>711 pacientes, edad 18-65 años (media: 42,3), con depresión mayor o trastorno bipolar según DSM IV y HAM-D >22 (media basal: 27,4).</p> <p>Se excluyen pacientes con respuesta rápida a PLB</p>	<p>AGO: 1, 5, 25 mg/día vs PLB.</p> <p>Control: PAR: 20 mg/día</p> <p>Duración: 8 semanas</p>	<p>Variable principal: Cambio en la escala HAM-D (ITT LOCF)</p> <p>Variables secundarias: CGI-S, HAM-A, MADRS, % pacientes que responden (disminución 50% puntuación inicial), tiempo a hasta la respuesta. remisiones (puntuación final HAM-D<7).</p> <p>Subanálisis en depresión severa (HAM-D>25).</p> <p>Seguridad: Acontecimientos adversos (AA) y abandonos</p>	<p>Puntuación final HAM-D:</p> <p>AGO 1: 13,2 AGO 5: 14,7 AGO 25 :12,8 (p< 0,05) PLB: 15,3 PAR: 13,1 (p<0,05)</p> <p>Respondedores:</p> <p>AGO 1: 62,5% (p=0,021) AGO 25: 61,5% (p=0,036) AGO 5: 51,4% (ns) PLB: 46,3% PAR: 56,3% (ns)</p> <p>Remisiones:</p> <p>AGO 25: 30,4% (p<0,01) PAR: 25,7% (p<0,05) PLB: 15,4% En los demás grupo ns.</p> <p>Subanálisis depresión severa: (n=586) AGO25 superior a PLB (p<0,05) pero diferencia ns para PAR.</p> <p>AA Presentaron 1 AA: 56,5% de los pacientes (AGO 25: 51,1%, PLB 54,7% y PAR 66%) 85% Intensidad leve-moderada. 2 suicidios: 1 con PAR y otro con AGO. 7 intentos de suicidio.</p> <p>Abandonos (26%):</p> <p>-10% falta eficacia: 13,7% PLB, vs 6,6% AGO - 6,5% por AA: 8% AGO 25 mg vs 6,5% PLB</p>	<p>Puntuación total: 3</p> <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Perdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p>

<p>Ref 3. Kennedy et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2006; 16:93-100</p>	<p>EC doble ciego, aleatorizado, multicéntrico controlado con placebo (PLB). Dosis variables.</p> <p>Objetivo: eficacia y seguridad</p>	<p>212 pacientes, edad 18-65 años (media: 42,5), con depresión mayor según DSM IV y HAM-D17 \geq22.</p>	<p>AGO 25- 50 mg/día PLB</p> <p>Duración: 6 semanas</p>	<p>Variable principal: Cambio en la escala HAM-D (ITT LOCF)</p> <p>Variables secundarias: % pacientes que responden (disminución 50% puntuación inicial), tiempo a hasta la respuesta, remisiones (puntuación final HAM-D<6), CGI-S, CGI-I</p> <p>Subanálisis en depresión severa (HAM-D>25).</p> <p>Seguridad: Acontecimientos adversos (AA) y abandonos</p>	<p>Puntuación final HAM-D: AGO: 14,1 PLB :16,5 (p=0,026)</p> <p>Respondedores: AGO: 49,1% PLB: 34,3% (p=0,03).</p> <p>Remisiones: AGO: 20,8% PLB 13,3% (ns)</p> <p>Subanálisis depresión severa: HAM-D final (n=151): AGO: 14,4 vs PLB 17,3 (p=0,024).</p> <p>AA: Presentaron 1 AA: 59,9% de los pacientes (AGO: 57%, PLB 62,8%) 96% fueron de intensidad leve-moderada.</p> <p>Abandonos: AGO: 6,5% PLB: 11,4% - por AA: AGO 2,8%, PLB 2,9%.</p>	<p>Puntuación total: 3</p> <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Perdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p>
<p>Ref 4. Olié et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2007; 10:661-73.</p> <p>Financiado por Laboratorios Servier.</p>	<p>EC aleatorizado, doble ciego, multicéntrico controlado con placebo (PLB).</p> <p>Objetivo: eficacia y seguridad</p>	<p>238 pacientes con depresión mayor según DSM IV. HAM-D17 \geq22</p>	<p>AGO: 25- 50 mg/día PLB.</p> <p>Duración: 6 semanas</p>	<p>Variable principal: Cambio en la escala HAM-D (ITT LOCF)</p> <p>Variables secundarias: pacientes que responden (disminución 50% puntuación inicial), tiempo a hasta la respuesta, CGI-S, CGI-I. Análisis post-hoc HAM-D items 1 y 4-6 –estado animo depresivo y alteraciones del sueño-</p> <p>Subanálisis en depresión severa (HAM-D>25 y CGI-S> 5).</p>	<p>Puntuación final HAM-D: AGO: 13,9 PLB 17 (p=0,02)</p> <p>Respondedores: AGO: 54,3% PLB: 35,3% (p=0,003).</p> <p>Tiempo a la respuesta: AGO superior a PLB (p=0,008)</p> <p>Subanálisis depresión severa: (n=165) AGO: 14,6 vs PLB 18,1 p=0,002</p>	<p>Puntuación total: 5</p> <p>Aleatorización: 1 Doble ciego: 1 Perdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 1</p>

				Seguridad: Acontecimientos adversos (AA) y abandonos	AA: Presentaron AA: AGO: 42,4%, PLB: 42,5%. La mayoría de intensidad leve-moderada. AA grave 2,5% 1 suicidio (PLB) 3 intentos de suicidio (2 AGO y 1 PLB) <u>Abandonos</u> (14,7%) -6,7% falta eficacia - 3,7% por AA: AGO 3,4%, PLB: 5,8%	
--	--	--	--	---	--	--

HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression, (17 o 24 ítems), MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, CGI-S: Clinical Global Impression Severity, CGI-I: Clinical Global Impression, HAM-A: Hamilton Rating Scale for Ansiedad, AA: Acontecimientos Adversos, ITT : Población por intención de tratar, LOCF : Last observation carried forward; ns: no estadísticamente significativo, ss: estadísticamente significativo, AGO: agomelatina, PLB: Placebo, PAR: paroxetina,.