



## INFORME DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE NAVARRA

Principio activo	DESVENLAFAXINA
Nombre comercial y presentaciones	PRISTIQ® 50 mg y 100 mg 28 comprimidos de liberación prolongada. Pfizer S.L.
Excipiente de declaración obligatoria	Laca de aluminio amarilla (E110)
Grupo terapéutico	N06AX23
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Nacional
Fecha de autorización	Marzo 2012
Fecha de comercialización	Septiembre 2013
Fecha de evaluación	Septiembre 2014

### INDICACIONES <sup>1</sup>

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

### MECANISMO DE ACCIÓN <sup>1</sup>

Desvenlafaxina es el principal metabolito activo de venlafaxina, producido por metabolismo oxidativo a través de la isoenzima CYP2D6. Inhibe selectivamente la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), presentando una afinidad más fuerte por el transportador de NA que por el de 5-HT.

### FARMACOCINÉTICA <sup>1,2,3</sup>

Su biodisponibilidad oral absoluta es del 80%, sin alterarse al ser administrado junto con alimentos. El nivel de unión a proteínas plasmáticas es bajo (30%).

Casi el 45% de desvenlafaxina se elimina inalterada en la orina, con una semivida de eliminación de 11 horas aproximadamente. Se metaboliza principalmente por conjugación con O-glucurónido (19%) y, en menor proporción, por metabolismo oxidativo (<5%) mediante la isoenzima CYP3A4.

En su metabolismo apenas interviene la ruta metabólica de CYP2D6 por lo que su farmacocinética es similar en individuos con fenotipo metabolizador lento y rápido.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN <sup>1</sup>

La dosis recomendada de desvenlafaxina es de 50 mg una vez al día administrada vía oral, con o sin alimentos. Se recomienda tomar los comprimidos de desvenlafaxina aproximadamente a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben tragarse enteros con líquido sin dividirlos, aplastarlos, masticarlos ni disolverlos.

El margen de dosis terapéuticas es de 50 a 200 mg una vez al día. Los incrementos de dosis sólo deben realizarse tras evaluación clínica y no deben superar los 200 mg. Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la dosis, debe mantenerse la dosis eficaz más baja. En caso de que esté indicado un incremento de dosis, éste debe llevarse a cabo de manera gradual y a intervalos de al menos 7 días. En pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal se debe ajustar la dosis, siendo la dosis inicial recomendada 50 mg de desvenlafaxina en días alternos.

Cuando se desee interrumpir el tratamiento con desvenlafaxina, es necesario reducir la dosis paulatinamente durante un periodo de al menos una a dos semanas para minimizar el riesgo de aparición de los síntomas de retirada. Si el tratamiento duró más de 6 semanas, la retirada se realizará en 2 semanas o más. Se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita en caso que el paciente no tolere los posibles síntomas tras una disminución de dosis o suspensión del tratamiento.

## EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de estudios directos de desvenlafaxina frente a sus comparadores de referencia (ISRS recomendados, venlafaxina) en población general.

Únicamente se dispone un ensayo de corta duración (8 semanas) en mujeres postmenopáusicas con TDM, que compara de forma directa dosis flexibles de desvenlafaxina (100-200mg) con otro fármaco antidepresivo, el escitalopram (10-20mg)<sup>4</sup>, en el que no se observaron diferencias entre ambos tratamientos en la reducción de la puntuación de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17). Esta escala permite evaluar la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente a lo largo del tiempo.

Desvenlafaxina no se ha autorizado de manera centralizada en Europa (no hay informe disponible de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)). La retirada de la solicitud de comercialización de desvenlafaxina por parte de la EMA fue justificada en un documento específico al efecto<sup>5</sup>.

La eficacia de desvenlafaxina en el manejo del TDM a corto plazo se ha estudiado en 8 ensayos clínicos fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas de duración en los que participaron más de 3000 adultos diagnosticados según los criterios del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-American Psychiatric Association Criteria*; 4ª edición).

Tal y como muestra la tabla 1, se compararon dosis fijas (50, 100, 200 ó 400 mg/día) en cinco de los estudios y en otros tres estudios, dosis flexibles (100-400mg/día) de desvenlafaxina frente a placebo.

Sólo tres estudios con dosis fijas comparados con placebo evaluaron la dosis recomendada actualmente por la ficha técnica; sus resultados no fueron coincidentes<sup>6,7,8</sup>. Uno de ellos, incorporó un brazo con duloxetina (60 mg/día) como control activo, aunque no fue diseñado para establecer comparaciones estadísticas entre desvenlafaxina y duloxetina<sup>8</sup>.

Entre los estudios recogidos en la tabla 1, se encuentran dos que incorporaron un brazo activo con venlafaxina de liberación prolongada, aunque dichos estudios no han sido considerados en la presente evaluación dado que las dosis utilizadas de desvenlafaxina fueron superiores a la recomendada por ficha técnica.

La variable principal de eficacia utilizada en los estudios fue el cambio en la puntuación total de la escala HAM-D<sub>17</sub> para la evaluación de la depresión a la semana 8 de tratamiento, respecto a la puntuación basal. En pacientes con TDM, una mejora (reducción) de un 50% en la puntuación de las escalas habitualmente utilizadas para la valoración de la depresión es aceptada como clínicamente relevante<sup>9</sup>.

**Tabla 1.** Características de los ensayos clínicos incluidos:

Estudios	Diseño	Duración	Pacientes aleatorizados (N)	Grupo intervención	Grupo control
<b>Estudios desvenlafaxina vs placebo. Dosis fijas</b>					
Boyer et al. <sup>6</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego.	8 semanas	485 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 50 mg/ 1 vez día DSV 100 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día
Liebowitz et al. <sup>7</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego.	8 semanas	474 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 50 mg/ 1 vez día DSV 100 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día
Tourian et al. <sup>8</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego.	8 semanas	638 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 50 mg/ 1 vez día DSV 100 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día; DXT 60 mg/ 1 vez al día
De Martinis et al. <sup>10</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego.	8 semanas	480 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 100 mg/ 1 vez día DSV 200 mg/ 1 vez día DSV 400 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día
Septien-Velez et al. <sup>11</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego.	8 semanas	375 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 200 mg/ 1 vez día DSV 400 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día
<b>Estudios desvenlafaxina vs placebo. Dosis flexibles</b>					
Liebowitz et al. <sup>12</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego.	8 semanas	247 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 100-200 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día
Lieberman et al. <sup>13</sup> (pooled analysis x 2 ECA)	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego.	8 semanas	738 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 200-400 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día; VEN XR 75-150 mg/ 1 vez al día ó VEN XR 150-225 mg/ 1 vez al día

Feiger et al. <sup>14</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego	8 semanas	244 pacientes con diagnóstico primario de TDM*	DSV 200-400 mg/ 1 vez día	PBO/ 1 vez al día
<b>Estudios desvenlafaxina en pacientes postmenopáusicas vs comparador activo</b>					
Soares et al. <sup>4</sup>	ECA, fase III, grupos paralelos, doble ciego. Dosis flexibles	8 semanas	607 mujeres postmenopáusicas con diagnóstico primario de TDM*	DSV 100-200 mg/ 1 vez día	ESC 10-20 mg/ 1 al vez día

DSV: desvenlafaxina; DXT: duloxetina; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ESC: Escitalopram; PBO: placebo; VEN XR: venlafaxina liberación prolongada

\*Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders (American Psiquiatric Asociation Criteria) 4ª edición, DSM-IV criteria.

Se incluyeron un total de 1097 pacientes en los tres ensayos con dosis fijas de desvenlafaxina<sup>6,7,8</sup>, que evaluaron la dosis recomendada en ficha técnica (50 mg/día). El porcentaje de mujeres en estos estudios fue mayor que el de hombres (aproximadamente dos tercios en cada uno) y mayoritariamente de raza blanca. El rango de edad osciló entre 38 y 46 años, y la puntuación media para la escala HAM-D<sub>17</sub> al inicio fue prácticamente igual: 24, 23 y 23 respectivamente (DE: 3).

En la tabla 2 se muestran los resultados para la variable primaria de eficacia de los ensayos con dosis fijas de desvenlafaxina, que evaluaron la dosis recomendada en ficha técnica<sup>6,7</sup>.

**Tabla 2.** Resultados de la variable de eficacia en los estudios

	Boyer et al.			Liebowitz et al.			Tourian et al.		
	DSV 50 mg/día (N=164)	DSV 100 mg/día (N=158)	PBO 1 vez día (N=161)	DSV 50 mg/día (N=150)	DSV 100 mg/día (N=150)	PBO 1 vez día (N=147)	DSV 50 mg/día (N=148)	DSV 100 mg/día (N=150)	PBO 1 vez día (N=160)
<b>Valor basal HAM- D<sub>17</sub></b>	24	24	24	23	23	23	23	23	24
<b>Reducción en la puntuación del HAM- D<sub>17</sub></b>	-13,2	-13,7	-10,7	-11,5	-11,0	-9,53	-9,8	-10,5	-8,7
<b>Diferencia DSV vs PBO IC95%; p</b>	-2,5 (0,9 a 4,1) 0,002	-3,0 (1,4 a 4,7) <0,001	--	-1,9 (0,3 a 3,5) 0,018	-1,5 (-0,1 a 3,1) 0,065	--	-1,1 (-0,6 a 2,7) 0,198	-1,8 ( 0,2 a 3,4) 0,028	--

DSV: desvenlafaxina; HAM-D17: escala de Hamilton para la evaluación de la depresión; PBO Placebo.

En el primero de ellos<sup>6</sup>, la reducción en la puntuación de la escala HAM-D<sub>17</sub> fue superior en ambas dosis de desvenlafaxina frente a placebo. La diferencia entre grupos (desvenlafaxina 50

y 100mg frente a placebo) fue de -2,5 y -3 puntos respectivamente. Dichos resultados fueron estadísticamente y clínicamente significativos.

Para el segundo ensayo<sup>7</sup>, el efecto de desvenlafaxina comparada con placebo fue estadísticamente significativo sólo para la dosis de 50 mg, aunque la diferencia entre ambos grupos en la reducción de la puntuación de la escala HAM-D<sub>17</sub> fue modesta (-1,9 puntos). Sin embargo los resultados correspondientes a la dosis de 100mg no fueron estadísticamente significativos (p=0.065; la diferencia entre grupos fue -1,5 puntos).

En el estudio que incorporó un brazo con duloxetina (60 mg/día) como control activo, la reducción conseguida por ambas dosis de desvenlafaxina (50 y 100 mg) en la puntuación de la escala HAM-D<sub>17</sub> fue superior a placebo. La diferencia ajustada fue de 1,1 (p=0,198) y 1,8 puntos (p=0,028) respectivamente<sup>8</sup>.

Para el resto de los estudios con dosis fijas y flexibles de desvenlafaxina, se ha podido comprobar que la utilización de dosis altas del fármaco (hasta 400 mg/día) no ha mostrado ventajas terapéuticas con respecto a dosis menores.

Adicionalmente, se dispone de un análisis combinado<sup>15</sup> de 9 ensayos clínicos de desvenlafaxina frente a placebo, donde se observó un cambio medio en la puntuación de la HAM-D<sub>17</sub> a las 8 semanas significativamente superior con desvenlafaxina respecto a placebo. En dicho análisis se pone de nuevo de manifiesto que no existe evidencia sobre una mayor eficacia asociada a dosis superiores a 50mg/ día de desvenlafaxina, y que las tasas de abandono son mayores entre aquellos pacientes tratados con dosis altas del fármaco debido a una mayor incidencia de efectos adversos.

Los resultados del único de los estudios donde se evaluó desvenlafaxina frente a comparador activo (escitalopram), se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3.** Resultados de las variables de eficacia

	Soares et al. <sup>4</sup>		
	DSV 100-200 mg/día (N=224)	ESC 10-20 mg/día (N=237)	Diferencia DSV vs ESC (95% IC)
Valor basal HAM- D <sub>17</sub>	23	23	
Reducción en la puntuación del HAM-D <sub>17</sub>	-12,33	-13,59	0,67 (-0,46 a 1,81) p=0,243*
Tasa de remisión (%)	38	48	P<0,01
Tasa de respuesta (%)	64	73	P<0,05

DSV: desvenlafaxina; ESC: Escitalopram; \* análisis estadístico principal MMRM (Mixed Model Repeated Measures)

En relación a los resultados obtenidos, no se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos y dichos resultados no pudieron apoyar la hipótesis de superioridad de desvenlafaxina en términos de eficacia sobre escitalopram en el tratamiento del TDM en este grupo de pacientes<sup>4</sup>. De hecho, en el análisis LOCF (Last Observation Carried Forward) de la variable principal, hubo diferencias en la reducción de la escala HAM-D<sub>17</sub> a favor de escitalopram (1,25 (0,10 a 2,41) p=0,033).

En cuanto a la prevención de recaídas, la eficacia de desvenlafaxina a la dosis terapéutica recomendada de 50mg/día se ha evaluado en un único estudio a largo plazo<sup>16</sup>. En él, pacientes que respondieron al tratamiento de 8 semanas con desvenlafaxina y con respuesta estable hasta la semana 20 fueron asignados a recibir placebo o desvenlafaxina 50mg/día durante 6 meses. La variable de eficacia medida fue el tiempo hasta la recaída, definiendo recaída como: HAM-D<sub>17</sub> ≥16, abandono por respuesta no satisfactoria, hospitalización por depresión, intento de suicidio o suicidio. El tiempo hasta la recaída fue significativamente más corto para placebo que para desvenlafaxina (p<0,001). La probabilidad estimada de recaída fue dos veces superior para placebo que para desvenlafaxina 50mg/d (30,2% vs 14,3%)<sup>16</sup>.

Algunas de las principales limitaciones de los ensayos son las siguientes:

- La gran mayoría de los estudios son de corta duración (8 semanas), lo que dificulta la evaluación de la eficacia real de desvenlafaxina en la prevención de recaídas.
- En alguno de los estudios se utilizaron dosis fuera del rango terapéutico establecido en ficha técnica para el tratamiento del TDM (dosis máxima 200mg/ día).
- Los criterios de selección de pacientes, excluyeron en determinados estudios a pacientes de sexo masculino, pacientes con historial de abusos y comorbilidades, pacientes con ideación o intento de suicidio por lo que la población de los estudios podría no ser representativa respecto a la población con TDM.
- El ensayo que compara directamente desvenlafaxina con un ISRS (escitalopram) se llevó a cabo únicamente en mujeres postmenopáusicas, lo que no permite poder realizar una extrapolación de los resultados al resto de la población con diagnóstico de TDM.
- Aunque el rango de dosis aprobado es de 50 a 200 mg, los resultados de eficacia obtenidos con dosis superiores a 50 mg son inconsistentes.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas <sup>1,17</sup>

En la mayor parte de los casos las reacciones adversas fueron mas frecuentes durante la primera semana de tratamiento y fueron de carácter leve o moderado. En general, la frecuencia de las reacciones adversas estuvo relacionada con la dosis <sup>1</sup>.

Un análisis combinado de los estudios realizados frente a placebo, evaluó la seguridad y tolerabilidad de desvenlafaxina a partir de los estudios publicados, tanto en dosis fijas como flexibles<sup>17</sup>. Las reacciones adversas más comunes fueron nauseas, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, sequedad de boca, hiperhidrosis, cefalea, mareo, insomnio, fatiga, disfunción eréctil y temblor. Las náuseas fueron el evento adverso más común entre los pacientes tratados con desvenlafaxina (31,9% frente a placebo: 10,5%).

El riesgo de abandono secundario a efectos adversos dependió de la dosis administrada. Las nauseas y vómitos se identificaron como los motivos más repetidos para el abandono del tratamiento con desvenlafaxina; entre los pacientes tratados con la dosis de 50 mg/día, la tasa

de interrupción del tratamiento debido a este motivo fue similar a la observada con placebo (4,1% de desvenlafaxina frente a 3,9% de placebo). En el grupo de pacientes tratados con 100mg/día de desvenlafaxina la tasa de abandonos debido a efectos adversos fue de un 8,7% (frente al 3,9% de placebo). Con dosis superiores, 200mg y 400mg/día, las tasas fueron 16% y 17,7% respectivamente<sup>22</sup>.

Otros potenciales efectos adversos son aumento de: la presión arterial, frecuencia cardiaca, del colesterol y triglicéridos, así como alteración de la función sexual e hipotensión ortostática (mayor incidencia en pacientes > 65 años de edad)<sup>1</sup>.

### **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a venlafaxina.

### **Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

Desvenlafaxina se debe utilizar con precaución en:

- Pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar.
- Síndrome Serotoninérgico o reacciones parecidas al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM). Durante el tratamiento con desvenlafaxina pueden producirse síndrome serotoninérgico o reacciones parecidas al SNM, en particular durante el uso concomitante con otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo ISRS, IRSN y triptanes), con medicamentos que afectan el metabolismo de la serotonina (incluyendo inhibidores de la monoaminooxidasa [IMAO]) o con antipsicóticos u otros antagonistas de dopamina.
- Síntomas de retirada. Cuando se interrumpe el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas como cambios de humor, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales, etc. Normalmente estos síntomas son autolimitados.
- Pacientes hipertensos y otros pacientes con trastornos cardiacos (que también necesiten control de la presión arterial).
- Pacientes con historia clínica previa de convulsiones.
- Glaucoma de ángulo cerrado o glaucoma agudo y presión intraocular elevada (se han descrito casos de midriasis con el uso de desvenlafaxina).
- Pacientes tratados con anticoagulantes y medicamentos que alteren la función plaquetaria.
- Diátesis hemorrágicas conocidas
- Se han comunicado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con desvenlafaxina o poco después de interrumpirlo (es necesario hacer un seguimiento de los pacientes de riesgo, informar a los pacientes y cuidadores sobre la necesidad de hacerlo y consultar al médico inmediatamente si se presentan pensamientos autolesivos).
- Cambio de tratamiento de otros antidepresivos a desvenlafaxina. Se han notificado síntomas de retirada cuando se cambia el tratamiento desde otros antidepresivos, incluyendo venlafaxina, a desvenlafaxina.

### **Interacciones con alimentos y medicamentos<sup>1</sup>**

- Por el riesgo de síndrome serotoninérgico, se recomienda no combinar desvenlafaxina con IMAO hasta pasados 14 días desde la interrupción del tratamiento con los mismos.

Tampoco debe iniciarse el tratamiento con IMAO hasta pasados al menos 7 días desde la interrupción del tratamiento con desvenlafaxina. Por el mismo motivo se recomienda precaución si se administra conjuntamente con ISRS, triptanes, otros IRSN, litio, sibutramina, tramadol o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*] y medicamentos que afectan el metabolismo de 5HT (tales como IMAO, linezolid, o con precursores de la 5HT (suplementos de triptófano).

- Se aconseja precaución si se administra en combinación con fármacos o sustancias de acción central (como alcohol o medicamentos sedantes).
- Efecto de desvenlafaxina sobre otros medicamentos.

El uso concomitante de desvenlafaxina con fármacos metabolizados por CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dichos fármacos. Sin embargo, estudios clínicos han demostrado que desvenlafaxina no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el metabolismo de CYP2D6 a una dosis de 100 mg al día.

El uso concomitante de desvenlafaxina con medicamentos sustrato de CYP3A4 puede dar lugar a una menor exposición a dichos fármacos.

### Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>

**Pacientes de edad avanzada:** no se requiere ajuste de dosis en función de la edad. Debe tenerse en cuenta, para establecer la dosis inicial, la posible reducción del aclaramiento renal de desvenlafaxina en determinados pacientes de este grupo. Los incrementos de dosis deben llevarse a cabo con cuidado para reducir el riesgo de hipotensión ortostática.

**Pacientes pediátricos:** no se recomienda la administración de desvenlafaxina en pacientes menores de 18 años, puesto que no se dispone de datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo en niños y adolescentes.

**Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal grave ( $Cl_{cr}$  menor a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal, se recomienda la reducción de la dosis a 50 mg en días alternos.

**Insuficiencia hepática:** no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

**Embarazo:** existe poca experiencia de uso de desvenlafaxina en mujeres embarazadas. No se debe administrar si no es claramente necesario y sólo tras una evaluación exhaustiva del balance beneficio-riesgo.

**Lactancia:** desvenlafaxina se excreta en la leche materna. Se recomienda de este modo, o bien interrumpir temporalmente el tratamiento con el fármaco o bien discontinuar el periodo de lactancia.

### Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)

No hay descrito ningún Plan de riesgos de la EMA porque la autorización de este medicamento es nacional. En el cuadro siguiente se recogen las recomendaciones realizadas por diferentes agencias evaluadoras de ámbito internacional sobre la utilización de desvenlafaxina.

Institución	Ámbito	Recomendación
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	El Comité Experto ( <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee-CEDAC</i> ) no considera apropiado el uso de desvenlafaxina, puesto que no existen ensayos que lo comparen de forma directa con venlafaxina y por otro lado, presenta un precio superior a éste último <sup>18</sup> .
NPS Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR)	Australia	PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) recomienda incorporar desvenlafaxina a la lista de opciones para el tratamiento del TDM tras los resultados de un estudio de minimización de costes donde, comparado indirectamente con venlafaxina, resulta ser similar en eficacia y coste. Sin embargo, reconocen que no hay evidencia disponible que demuestre que desvenlafaxina presente alguna ventaja para un determinado subgrupo de pacientes frente a venlafaxina <sup>19</sup> .

### Valoración de la seguridad comparada

		Desvenlafaxina	Escitalopram
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	EA	5% fase aguda >5% fase continuación (Cefaleas, sequedad de boca y náuseas)	5% fase aguda >5% fase continuación (Cefaleas, sequedad de boca y náuseas)
	EA graves	Fase aguda: 3 casos (intento de suicidio, hepatitis y hepatomegalia, ansiedad y depresión) Fase de continuación: 1 caso (hipotensión postural)	-----
TASA DE ABANDONOS	Abandonos por EA	5%	5%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	Niños (Sí/No)	No	No
	Ancianos (Sí/No)	Sí; no se requiere ajuste de dosis en función de la edad	La dosis inicial en ancianos es 5 mg una vez al día. Según la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse hasta 10 mg/día
	Embarazo (Sí/No) Lactancia (Sí/No)	No	No
	Comorbilidad: Insuficiencia hepática (IH) Insuficiencia renal (IR) otros	IH: no es necesario el ajuste de dosis IR grave o enfermedad renal terminal: se recomienda la reducción de la dosis a 50 mg en días alternos.	IH: En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg diarios durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Según la respuesta individual del paciente, se puede aumentar la dosis hasta 10 mg al día. Se recomienda precaución y cuidado especial de ajuste de dosis en pacientes con función hepática gravemente reducida IR: No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se aconseja precaución en pacientes con función renal gravemente disminuida

<b>INTERACCIONES</b>	<b>Impacto sobre la salud</b>	-Está contraindicado con IMAO -Precaución con otros fármacos activos sobre el SNC -Evitar el uso concomitante con otros fármacos que afecten al sistema de neurotransmisores serotoninérgico, que afecten al metabolismo de 5-HT o sean precursores de la misma. -Precaución con inhibidores del CYP3A4 -Posibilidad de prolongación intervalo QTc y QRS. Debe usarse con precaución al utilizarse con otros fármacos que prolonguen dichos intervalos*	-El tratamiento concomitante con iMAO está contraindicado debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con agitación, temblor, hipertermia.-El uso de escitalopram con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT está contraindicado. Ver alerta AEMPS: <a href="http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf">http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf</a> -Se requiere precaución con medicamentos serotoninérgicos, medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, Litio y triptófano, hierba de San Juan
<b>EFFECTO DE CLASE</b>	<b>SI/No</b>	Efectos gastrointestinales y trastornos del sueño	Disfunción sexual; insomnio y agitación
<b>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN</b>		Existe posible confusión con el fármaco del que es isómero, venlafaxina (diferentes dosis recomendadas)	Existe posible confusión con el fármaco del que es isómero, citalopram (diferentes dosis recomendadas)
<b>PLAN DE RIESGO</b>		No descrito	-----
<b>SEGURIDAD A LARGO PLAZO</b>		No establecida. Únicamente se dispone de ensayos clínicos de corta duración (8 semanas); alguno de ellos incluye fases de continuación de 6 semanas	-----

\* la prolongación de los intervalos QTc y QRS ha sido superior cuando se utilizaron dosis altas de desvenlafaxina (200 y 400 mg) Beth A. Sproule et al. Desvenlafaxine Succinate For Major Depressive Disorder. *Drugs of Today* 2008, 44(7): 475-487

## Costes

### Coste incremental

En la tabla 3 se presentan los costes actuales del tratamiento anual con desvenlafaxina, a la dosis habitual de 50mg al día, frente al coste del tratamiento con otras alternativas terapéuticas disponibles.

**Tabla 3.** Comparativa de coste del tratamiento evaluado frente a otras alternativas. Precios expresados en PVP IVA, euros (€) Mayo 2015.

	<b>Desvenlafaxina</b>	<b>Venlafaxina retard</b>	<b>Fluoxetina</b>	<b>Paroxetina</b>	<b>Sertralina</b>	<b>Citalopram</b>
<b>Presentación</b>	Pristiq® 50 mg; 28 comprimidos	Venlafaxina retard EFG 75mg; 30 cápsulas	Fluoxetina EFG 20mg; 28 cápsulas	Paroxetina EFG 20mg; 28 comprimidos	Sertralina EFG 100mg; 30 comprimidos	Senegra® 20mg; 28 comprimidos
<b>Precio envase (PVP)*</b>	23,17	9,6	2,5	6,09	11,68	5,12
<b>Precio unitario</b>	0,83	0,32	0,09	0,22	0,39	0,18
<b>Posología</b>	50 mg/ día	75 mg/ día	20 mg/ día	20 mg/ día	100mg/ día	20mg/ día
<b>Coste día</b>	0,83	0,32	0,09	0,22	0,39	0,18
<b>Coste tratamiento anual</b>	302,04	116,80	32,59	79,39	142,11	66,74
<b>Coste incremental anual frente a los comparadores</b>	<b>Referencia</b>	<b>-185,24€</b>	<b>-269,45€</b>	<b>-222,65€</b>	<b>-159,93€</b>	<b>-23,29€</b>

\*presentación ajustada según dosis de mantenimiento diaria; tratamiento crónico<sup>23</sup>

\* PVP IVA, consultado en el Nomenclator Alcántara, Mayo 2015

Escitalopram también es un ISRS disponible para el tratamiento del TDM, aunque no se encuentra entre los principios activos recomendados. El coste incremental de desvenlafaxina frente a escitalopram es de +187,45€.

## **RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

El análisis comparativo que conduce al dictamen final se ha realizado entre desvenlafaxina y sus comparadores: ISRS recomendados y venlafaxina.

### **1. Eficacia comparada**

No se dispone de ensayos clínicos de desvenlafaxina frente a sus principales comparadores de referencia en población general con TDM.

Únicamente existe un estudio de corta duración en mujeres postmenopáusicas de desvenlafaxina frente a escitalopram, en el que desvenlafaxina no demostró ser superior a su comparador.

**Conclusión: Inferior**

### **2. Seguridad comparada**

El perfil de seguridad de desvenlafaxina es similar al de venlafaxina, predominando los efectos adversos a nivel gastrointestinal y trastornos del sueño. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada, siendo su incidencia dosis dependiente.

No se conoce su seguridad a largo plazo. Al igual que venlafaxina, su uso se ha asociado a incrementos de la presión arterial y de las concentraciones de colesterol total, lo que implica cierta precaución en pacientes con trastornos cardio o cerebrovasculares y del metabolismo lipídico.

**Conclusión: Similar**

### **3. Pauta comparada**

La pauta posológica es similar a la del resto de fármacos antidepresivos.

**Conclusión: Similar**

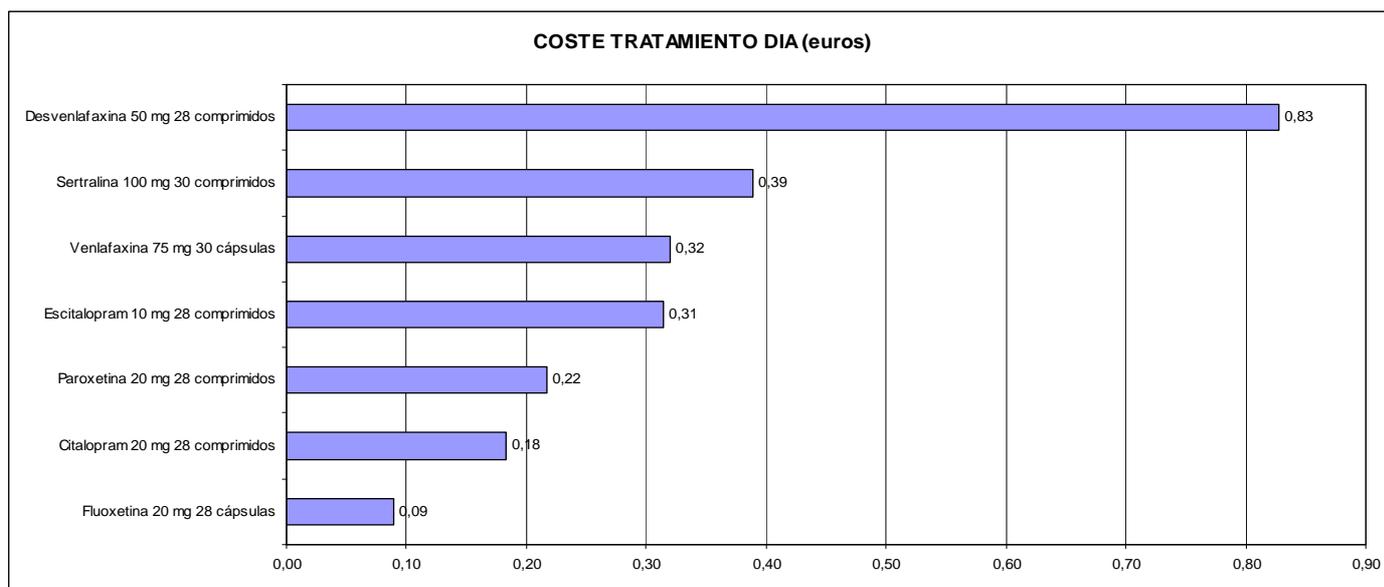
### **4. Coste comparado**

Su coste es superior a cualquiera de las alternativas terapéuticas consideradas como comparadores adecuados.

**Conclusión: Coste superior**

## COSTE TRATAMIENTO DÍA

Principio activo y presentación	PVP (euros)	COSTE TRATAMIENTO DIA (euros)
Fluoxetina 20 mg 28 cápsulas	2,5	0,09
Citalopram 20 mg 28 comprimidos	5,12	0,18
Paroxetina 20 mg 28 comprimidos	6,09	0,22
Escitalopram 10 mg 28 comprimidos	8,79	0,31
Venlafaxina 75 mg 30 cápsulas	9,6	0,32
Sertralina 100 mg 30 comprimidos	11,68	0,39
Desvenlafaxina 50 mg 28 comprimidos	23,17	0,83



## LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

La depresión mayor es un síndrome o agrupación de síntomas en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo o incluso somático, por lo que podría hablarse de una afectación global de la vida psíquica, haciendo especial énfasis en la esfera afectiva<sup>20,21,22</sup>.

Los objetivos principales del tratamiento son: alcanzar la remisión completa de los síntomas (periodo de tiempo en el que el paciente se encuentra asintomático), prevenir las recurrencias y reducir el riesgo de suicidio<sup>23</sup>.

En pacientes con depresión mayor leve, las guías de práctica clínica recomiendan la terapia con medidas no farmacológicas. En la depresión mayor moderada o grave, los fármacos de primera elección son los ISRS, bien solos o preferentemente combinados con intervenciones psicológicas. Si no se obtiene respuesta o esta es insuficiente\*, se debe considerar el cambio a un ISRS diferente o a un antidepresivo de distinto grupo farmacológico, la combinación de dos

antidepresivos o potenciación del tratamiento<sup>4</sup>. De esta forma, los IRSN pueden ser una alternativa en pacientes que no respondan a los ISRS. De este modo, los comparadores de referencia serían los ISRS recomendados (fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina) y la venlafaxina (como IRSN recomendado en caso de requerir un cambio de grupo terapéutico)<sup>23</sup>.

Desvenlafaxina se ha evaluado en el tratamiento del TDM frente a comparador activo (escitalopram) en un único ensayo clínico en mujeres postmenopáusicas. No se dispone de estudios que comparen directamente desvenlafaxina frente a los antidepresivos considerados de primera elección, en población general. La mayoría de los estudios de desvenlafaxina realizados frente a placebo presentan limitaciones metodológicas (corta duración, inclusión de dosis fuera de rango terapéutico y exclusión de determinados pacientes que podrían hacer que la población incluida en los estudios no fuera representativa de TDM), lo que dificulta la evaluación de su eficacia.

\*criterios de respuesta (disminución de la puntuación en escalas estandarizadas): total:  $\geq 50\%$ ; parcial: entre 25% y 49%; no respuesta:  $< 25\%$ <sup>24</sup>.

## CONCLUSIÓN

Dado que desvenlafaxina no ha demostrado mejor eficacia frente a los ISRS recomendados y venlafaxina en población general, y por desconocerse su seguridad a largo plazo, se recomienda continuar utilizando los antidepresivos con mayor experiencia de uso y seguridad.

## CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica desvenlafaxina. Pristiq®. Pfizer. disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75560/FT\\_75560.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75560/FT_75560.pdf)
2. Deecher DC, Beyer CE, Johnston G, Bray J, Shah S et al. Desvenlafaxine succinate: A new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exper Ther*. 2006;318:657-65
3. Cardoner Álvarez, N. Desvenlafaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor: revisión de la literatura. *Psiquiatr Biol*. 2013; 20(1-2):2-7.
4. Soares et al. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. *The Journal of The North American Menopause Society*. Vol. 17, No. 4, pp 700-711.
5. Withdrawal assessment report for Pristiq. European Medicines Agency. EMA/207284/2008. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Application\\_withdrawal\\_assessment\\_report/2010/01/WC500066946.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500066946.pdf)
6. Boyer P, Montgomery S, et al. Efficacy, safety and tolerability of fixed dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:243-53.
7. Liebowitz M, Manley A, et al. Efficacy, safety and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*; Jul 2008; 24, 7; ProQuest Health & Medical Complete.
8. Tourian et al. Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the Treatment of Major Depressive Disorder: An 8-Week, Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial and a Post Hoc Pooled Analysis of Three Studies. *Clinical therapeutics*. Volume 31
9. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment on depression. European Medicines Agency. EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2. 30 May 2013. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/05/WC500143770.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf)
10. De Martinis N, Yeung P, et al. A double blind, placebo-controlled study of the Efficacy and Safety of Desvenlafaxine Succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 68:5 Mayo 2007.
11. Septien Velez L., Pitrosky B, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder.

12. Liebowitz M, Yeung P, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of Desvenlafaxine Succinate in adults outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 68:11 November 2007.
13. Lieberman D, Montgomery S, Tourian K, et al. A pooled analysis of two placebo controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 2008, 23:188–197
14. Feiger A, Tourian A, et al. A placebo controlled study evaluating the efficacy and safety of flexible-dose desvenlafaxine treatment in outpatients with Major Depressive Disorder. *CNS Spectr*. 2009;14(1):41-50
15. Thase M., Kornstein S, et al. An integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2009;14(3):144-154
16. Rosenthal JZ, Boyer P, Vialet C, et al. Efficacy and safety of desvenlafaxine 50mg/d for prevention of relapse in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2013;74 158-66.
17. Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, Guico-Pabia C, Tourian KA. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder. *CNS Spectrums*. 2009; 14:183-95.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Desvenlafaxine (Pristiq™, Wyeth Canadá). Indication: Major Depressive Disorder. CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) final recommendation. September 23, 2009.
19. Desvenlafaxine for Major depressive disorder. NPS RADAR. Rational Assessment of Drugs and Research. April 2009
20. 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 del Plan Nacional de Calidad del Sistema Nacional de Salud. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_424\\_Dep\\_Adult\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_424_Dep_Adult_resum.pdf)
21. Guía farmacoterapèutica de fàrmacs d'antidepressius i ansiolítics en adults. Institut Català de la Salut. GTS Vallès Occidental Est.
22. Guía de práctica clínica del tratamiento de la depresión en adultos del National Institute and Clinical Excellence (NICE). Octubre 2009
23. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Disponible en: [http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/PHF\\_APC/protocols/depressio\\_major\\_adults/depressi%C3%B3.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveidors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/protocols/depressio_major_adults/depressi%C3%B3.pdf)
24. M.J Purriños. Escala de Hamilton. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Servicio Gallego de Salud.

## Tablas de evidencia

Referencia (autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Soares et al.</p> <p>The Journal of The North American Menopause Society. Vol. 17, No. 4, pp. 700-711.</p> <p><b>Ref. 7</b></p> <p><b>Financiado por:</b> Wyeth Research (Pfizer Inc.)</p>	<p>ECA fase III, grupos paralelos, randomizado, doble ciego, multicéntrico.</p> <p><b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de desvenlafaxina (dosis flexibles: 100-200mg/1 vez día) y de escitalopram (dosis flexibles 10-20mg/1 vez día) en mujeres postmenopáusicas de entre 40 y 70 años para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.</p>	<p>N= 607 (pacientes aleatorizados) N= 595 (población de seguridad) N= 461 (población ITT modificada)</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Mujeres postmenopáusicas* de 40 a 70 años de edad con diagnóstico primario de TDM; con síntomas, al menos desde los 30 días previos a la visita de screening; puntuación total de 22 o mayor de la MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale).</p> <p>Nota: MADRS fue utilizada para definir los criterios de inclusión mientras que la escala HAM-D<sub>17</sub> para definir la población analizada para los resultados de eficacia.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <p>Tratamiento previo con DSV o con</p>	<p><b>DSV (n=299)</b> 50 mg una vez al día durante una semana; 100 mg una vez al día durante una semana; el día 15 comienza el periodo de dosis flexibles favoreciendo, si se toleraba, el incremento de dosis hasta 200 mg /1 vez al día.</p> <p><b>ESC (n=308)</b> 10 mg una vez al día durante 14 días (dos semanas); el día 15 comienza el periodo de dosis flexibles favoreciendo, si se toleraba, el incremento de dosis hasta 20mg /1 vez al día.</p> <p>Las mujeres que finalizaron el tratamiento (bien</p>	<p><b>EFICACIA</b></p> <p><b>Variable principal:</b> Cambio en la puntuación basal de la escala de Hamilton para la evaluación de la depresión de 17 ítems (HAM-D<sub>17</sub>)**</p> <p><b>Variables secundaria de interés:</b> Escala <b>CGI-S</b> (Clinical Global Impressions-Severity); <b>HAM-A</b> (Hamilton Rating Scale for Anxiety); <b>MADRS</b> (Montgomery Asberg Depression Rating Scale); Quick inventory of depressive Symptomatology-Self-report,y Visual Analog Scale-Pain Intensity;</p>	<p>Resultados con ITT modificado (queda preespecificado).</p> <p><b>Fase aguda</b> <b>Variable principal</b> Descenso en la puntuación HAM-D<sub>17</sub></p> <p><b>MMRM análisis</b> DSV vs ESC (-13.63 vs -14.30); P= 0.243 <b>LOCF análisis</b> DSV vs ESC (-12.33 vs -13.59); P= 0.033</p> <p><b>Variable secundaria</b></p> <p>Tasa de remisión DSV vs ESC (38% vs 48% P&lt;0.01). Tasa de respuesta DSV vs ESC (64% vs 73% P&lt;0.05)</p> <p>MADRS: DSV vs ESC (67% vs 70%) CGI-I: DSV vs ESC (70% vs 75%)</p>	<p><b>Comparador:</b> adecuado</p> <p><b>Variables de medida:</b> adecuadas</p> <p><b>Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes:</b> incluye sólo mujeres postmenopáusicas , por lo que los resultados son difícilmente extrapolables a la población general</p> <p><b>Otros sesgos o limitaciones:</b> las dosis utilizadas de DSV son más altas que la dosis terapéutica recomendada (50mg/día) Ausencia de brazo PBO</p>	<p>Aleatorización: 1+1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: puntos: 4</p>

		<p>hipersensibilidad conocida a la misma; hipersensibilidad, intolerancia, o tratamiento sin éxito previo con venlafaxina de liberación inmediata o prolongada, citalopram o escitalopram; riesgo significativo de suicidio basado en juicio clínico; abuso de sustancias psicoactivas o dependencia (12 meses previos), episodios maníacos, desorden de estrés posttraumático, trastorno obsesivo compulsivo, diagnóstico de trastorno bipolar, trastorno psicótico o trastorno de la personalidad clínicamente importante; historia previa de ataques epilépticos; patología médica importante; uso de tratamientos no permitidos incluyendo hormonas desde las 4 semanas hasta 6 meses previos al estudio; haber recibido terapia cognitiva o interpersonal los 30 días previos al comienzo del estudio.</p>	<p>prematuramente o no) fueron sometidas a un periodo de dos semanas de disminución de dosis (<i>tapered off period</i>).</p> <p><b>Duración</b> 8 semanas</p> <p>(fase aguda)</p> <p>+</p> <p>24 semanas</p> <p>(fase de continuación)</p>	<p>Tasa de remisión; Tasa de respuesta</p> <p><b>SEGURIDAD</b></p> <p>Incidencia de Reacciones Adversas;</p> <p>Tasa de abandonos debidos a Reacciones Adversas.</p>	<p><b>Fase de continuación</b> <b>% mujeres que mantienen o mejoran HAM-D<sub>17</sub></b> DSV vs ESC: (82% vs 80%) P=0,702 <b>% mujeres que alcanzan remisión :</b> DSV vs ESC: (68% vs 61%) P=0.234</p> <p><b>SEGURIDAD</b></p> <p><b>DES vs ESC:</b> Cefaleas: 26% vs 28% Sequedad boca: 28% vs 20% Náuseas: 25% vs 20%</p> <p>DES: 5% ESC: 5%</p>		
--	--	---	---	--	---	--	--

DES: Desvenlafaxina; EC: Ensayo Clínico; ESC: Escitalopram; ITT: población por intención de tratar; PBO: Placebo; TDM: Trastorno depresivo mayor;

\*estado postmenopáusico definido por uno de los siguientes: 12 meses consecutivos de amenorrea espontánea, al menos 6 meses consecutivos de amenorrea espontánea y niveles de hormona estimulante del folículo de 40UI/L o mayor, ó 6 meses siguientes a ooforectomía bilateral (con o sin histerectomía)

\*\*puntuación al inicio HAM-D<sub>17</sub> utilizado para definir la población analizada para evaluar la eficacia