



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

DESVENLAFAXINA

Nombre comercial y presentaciones	PRISTIQ® (Pfizer S.L.) 50 mg, 28 comprimidos liberación prolongada (23,17€) 100 mg, 28 comprimidos liberación prolongada (37,06€)
Excipientes de declaración obligatoria	Laca de aluminio amarilla (E110)
Condiciones de dispensación	Receta médica
Procedimiento de autorización	Nacional
Fecha de comercialización	Septiembre 2013
Fecha de evaluación	Septiembre 2014
Código ATC y grupo terapéutico	N06AX (Otros antidepresivos)

INDICACIONES AUTORIZADAS¹

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

CONTRAINDICACIONES¹

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

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La 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.

FARMACOCINÉTICA¹⁻³

La biodisponibilidad oral absoluta de la desvenlafaxina es del 80%, sin modificarse 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 h, 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 ADMINISTRACIÓN¹

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 solo 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 CLÍNICA⁴⁻¹⁷

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

Únicamente se dispone un ensayo de corta duración (8 semanas) en mujeres postmenopáusicas con trastorno depresivo mayor (TDM), que compara de forma directa dosis flexibles de desvenlafaxina (100-200 mg) con otro fármaco antidepressivo, el escitalopram (10-20 mg)⁴, 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.

La 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 efecto⁵.

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 3.000 adultos diagnosticados según los criterios del DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-American Psychiatric Association Criteria - 4ª edición*).

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

Solo tres estudios con dosis fijas comparados con placebo evaluaron la dosis recomendada actualmente por la ficha técnica y sus resultados no fueron coincidentes⁶⁻⁸. 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 duloxetina⁸.

Entre los estudios recogidos en la tabla 1, se encuentran dos que incorporaron un brazo activo con venlafaxina de liberación prolongada pero estos 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-D₁₇ 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 relevante⁹.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos incluidos.

Estudios	Diseño	Duración	Pacientes aleatorizados (n)	Grupo intervención	Grupo control
Estudios desvenlafaxina vs placebo Dosis fijas					
Boyer et al. ⁶	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. ⁷	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. ⁸	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. ¹⁰	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. ¹¹	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
Estudios desvenlafaxina vs placebo Dosis flexibles					
Liebowitz et al. ¹²	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. ¹³ (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. ¹⁴	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
Estudios desvenlafaxina en pacientes postmenopáusicas vs comparador activo					
Soares et al. ⁴	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 Psychiatric Association Criteria) 4ª edición, DSM-IV criteria.

Se incluyeron un total de 1.097 pacientes en los tres ensayos con dosis fijas de desvenlafaxina⁶⁻⁸, 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-D₁₇ 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 técnica⁶⁻⁸.

Tabla 2. Resultados para la variable primaria de eficacia de los ensayos con dosis fijas de desvenlafaxina (dosis recomendada en ficha técnica)⁶⁻⁸.

	Boyer et al. ⁶			Liebowitz et al. ⁷			Tourian et al. ⁸		
	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=150)	DSV 50 mg/día (n=148)	DSV 100 mg/día (n=150)	PBO 1 vez día (n=160)
Valor basal HAM-D₁₇	24	24	24	23	23	23	23	23	24
Reducción en la puntuación del HAM-D₁₇	-13,2	-13,7	-10,7	-11,5	-11,0	-9,53	-9,8	-10,5	-8,7
Diferencia DSV vs PBO IC95%; p	-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, la reducción en la puntuación de la escala HAM-D₁₇ fue superior en ambas dosis de desvenlafaxina frente a placebo. La diferencia entre grupos (desvenlafaxina 50 y 100 mg frente a placebo) fue de -2,5 y -3 puntos, respectivamente. Dichos resultados fueron estadísticamente y clínicamente significativos⁶.

Para el segundo ensayo, el efecto de desvenlafaxina comparada con placebo fue estadísticamente significativo solo para la dosis de 50 mg aunque la diferencia entre ambos grupos en la reducción de la puntuación de la escala HAM-D₁₇ fue modesta (-1,9 puntos). Sin embargo, los resultados correspondientes a la dosis de 100 mg no fueron estadísticamente significativos (p=0,065; la diferencia entre grupos fue -1,5 puntos)⁷.

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-D₁₇ fue

superior a placebo. La diferencia ajustada fue de 1,1 (p=0,198) y 1,8 puntos (p=0,028), respectivamente⁸. 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 combinado¹⁵ de 9 ensayos clínicos de desvenlafaxina frente a placebo, donde se observó un cambio medio en la puntuación de la HAM-D₁₇ 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 50 mg/ 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 por intención de tratar para las variables principales de eficacia.

Soares et al. ⁴			
	DSV 100-200 mg/día (n=224)	ESC 10-20 mg/día (n=237)	Diferencia DSV vs ESC (95% IC)
Valor basal HAM-D ₁₇	23	23	
Reducción en la puntuación del HAM-D ₁₇	-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 pacientes⁴. De hecho, en el análisis LOCF (*Last Observation Carried Forward*) de la variable principal, hubo diferencias en la reducción de la escala HAM-D₁₇ 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 50 mg/día se ha evaluado en un único estudio a largo plazo¹⁶. 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 50 mg/día durante 6 meses. La variable de eficacia medida fue el tiempo hasta la recaída, definiendo recaída como: HAM-D₁₇≥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 50 mg/día (30,2% vs 14,3%)¹⁶.

Limitaciones de los ensayos

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

- La gran mayoría de los estudios son de corta duración (8 semanas)
- En alguno de los estudios se utilizaron dosis fuera del rango terapéutico establecido en ficha técnica para el tratamiento del TDM (dosis máxima 200 mg/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^{1,17}

En la mayor parte de los casos las reacciones adversas fueron más 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 dosis¹.

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 flexibles¹⁷. Las reacciones adversas más comunes fueron náuseas, 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 10,5% con placebo)¹⁷.

El riesgo de abandono secundario a efectos adversos dependió de la dosis administrada. Las náuseas 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 100 mg/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, 200 mg y 400 mg/día, las tasas fueron 16% y 17,7%, respectivamente¹⁷.

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

Precauciones de uso¹

- 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 puede 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 monoaminoxidasa [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.
- El **excipiente laca de aluminio amarilla (E110)** puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Interacciones con alimentos y medicamentos¹

- 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.

Uso en situaciones especiales¹

- **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 solo tras una evaluación exhaustiva del balance beneficio-riesgo.

- **Lactancia:** desvenlafaxina se excreta en la leche materna. Se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con el fármaco o bien no continuar el periodo de lactancia.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: ISRS recomendados y venlafaxina.

Eficacia. 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. **SIMILAR.**

Seguridad. 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.

Ver Tabla 4 de seguridad comparada.

Conclusión. **SIMILAR.**

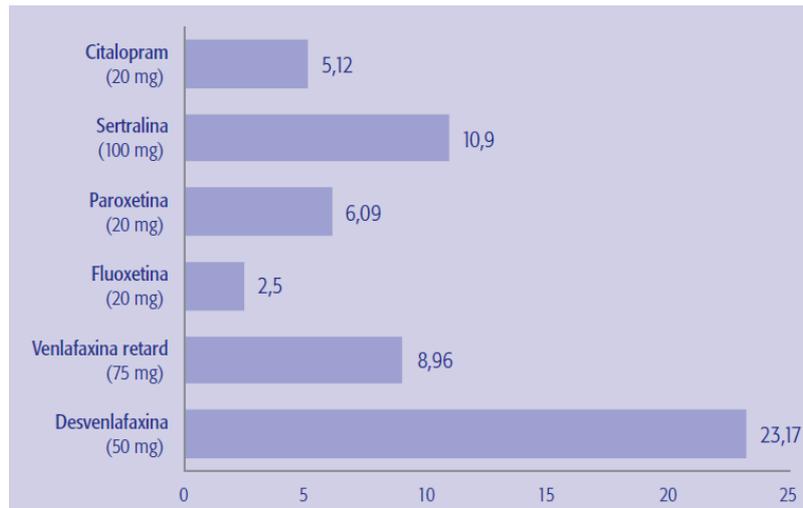
Pauta. La pauta posológica es similar a la del resto de fármacos antidepresivos.

Conclusión. **SIMILAR.**

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

Conclusión. **COSTE SUPERIOR.**

COSTE (€)/28 DÍAS



Bot Plus 2.0, marzo 2015

LUGAR EN 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 afectiva¹⁸⁻²⁰.

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 suicidio²¹.

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 tratamiento²¹. 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)²¹.

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.

Desvenlafaxina no ha demostrado mejor eficacia frente a los ISRS recomendados ni frente a venlafaxina en población general, y se desconoce su seguridad a largo plazo. Se recomienda continuar utilizando los antidepresivos con mayor experiencia de uso y seguridad.

*Criterios de respuesta (en función de la disminución de la puntuación de la depresión medida por escalas estandarizadas; total: igual o superior al 50%; parcial: entre 25% y 49%; no respuesta: inferior al 25%)²².

Recomendaciones de otras agencias evaluadoras

A continuación se recogen las recomendaciones realizadas por diferentes agencias evaluadoras de ámbito internacional sobre la utilización de desvenlafaxina:

- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):** el Comité Experto (*Canadian Expert Drug Advisory Committee-CEDAC*) 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 esta última²³.
- **NPS Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR):** 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 venlafaxina²⁴.

CONCLUSIONES

Desvenlafaxina, principal metabolito activo de venlafaxina, pertenece al grupo de inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), junto con venlafaxina y duloxetine. Está autorizada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.

FRASE RESUMEN: El metabolito activo de la venlafaxina, otro “me-too” más caro que el original.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

En el único ensayo comparativo con otro antidepresivo, desvenlafaxina no demostró ser superior a escitalopram en la reducción de la puntuación de la escala HAM-D17 (escala de Hamilton para la evaluación de la depresión) en el tratamiento del TDM. Este estudio fue de corta duración y se llevó a cabo en mujeres postmenopáusicas.

En Europa, el laboratorio decidió retirar la solicitud de autorización de comercialización de desvenlafaxina tras una evaluación provisional no favorable del Comité de Medicamentos de Uso Humano. En ella se establecía que, respecto a venlafaxina, desvenlafaxina parecía ser menos efectiva y sin ventajas en términos de seguridad. En España, desvenlafaxina se ha autorizado mediante procedimiento nacional.

Las reacciones adversas más comunes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, sequedad de boca, hiperhidrosis, cefalea, mareo, insomnio, fatiga, disfunción eréctil y temblor. Las náuseas fueron la reacción adversa más común entre los pacientes tratados con desvenlafaxina (31,9%) frente a placebo (10,5%). No se dispone de datos suficientes para definir el perfil de seguridad a largo plazo.

Desvenlafaxina no ha demostrado mejor eficacia frente a los ISRS recomendados ni frente a venlafaxina en población general, y se desconoce su seguridad a largo plazo. Se recomienda continuar utilizando los antidepresivos con mayor experiencia de uso y seguridad.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica desvenlafaxina. Pristiq®. Pfizer. http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75560/FT_75560.pdf
2. Deecher DC, Beyer CE, Johnston G, Bray J, Shah S, Abou-Gharbia M, 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 CN, Thase ME, Clayton A, Guico-Pabia CJ, Focht K, Jiang Q, et al. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. *Menopause*. 2010 Jul;17(4):700-11.
5. Withdrawal assessment report for Pristiq. European Medicines Agency. EMEA/207284/2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500066946.pdf
6. Boyer P, Montgomery S, Lepola U, Germain JM, Brisard C, Ganguly R, 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, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):1877-90.
8. Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. 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. *Clin Ther*. 2009 Jun;31 Pt 1:1405-23.
9. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment on depression. European Medicines Agency. EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2. 30 May2013. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500143770.pdf
10. DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley 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*. 2007 May;68(5):677-88.
11. Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain JM, Tourian KA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007 Nov;22(6):338-47.
12. Liebowitz MR, Yeung PP, Entsuah R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in adult outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007 Nov;68(11):1663-72.
13. Lieberman D, Montgomery S, Tourian K, Brisard C, Rosas G, Padmanabhan K, et al. A pooled analysis of two placebo controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008, 23:188-97.
14. Feiger A, Tourian A, Rosas GR, Padmanabhan SK. 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, Germain JM, Jiang Q, Guico-Pabia C, Ninan PT. An integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2009;14(3):144-54.
16. Rosenthal JZ, Boyer P, Vialet C, Hwang E, Tourian KA. 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 Spectr*. 2009; 14:183-95.
18. 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
19. Guia farmacoterapèutica de fàrmacs d'antidepressius i ansiolítics en adults. Institut Català de la Salut. GTS Vallès Occidental Est.
20. Guía de práctica clínica del tratamiento de la depresión en adultos del National Institute and Clinical Excellence (NICE). Octubre 2009.
21. 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/Proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/PHF_APC/protocols/depressio_major_adults/depressi%C3%B3.pdf

22. M.J Purriños. Escala de Hamilton. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública. Servicio Gallego de Salud.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review. Desvenlafaxine (PristiqTM, Wyeth Canada). Indication: Major Depressive Disorder. CEDAC (Canadian Expert Drug Advisory Committee) final recommendation. September 23, 2009.
24. Desvenlafaxine for Major depressive disorder. NPS RADAR. Rational Assessment of Drugs and Research. April 2009

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 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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barrualde-Galdakao. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barakaldo-Sestao. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Tolosaldea. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Tabla 4. Valoración de la seguridad comparada.

		DESVENLAFAXINA	ESCITALOPRAM
VALORACIÓN GLOBAL DE REACCIONES ADVERSAS	Efectos adversos	5% fase aguda >5% fase continuación (Cefaleas, sequedad de boca y náuseas)	5% fase aguda >5% fase continuación (Cefaleas, sequedad de boca y náuseas)
	Efectos adversos graves	Fase aguda: 3 casos (intento de suicidio, hepatitis y hepatomegalia, ansiedad y depresión) Fase de continuación: 1 caso (hipotensión postural)	-----
TASA DE ABANDONOS	% de abandonos por efectos adversos	5%	5%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	Niños	No	No
	Ancianos	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 y lactancia	No	No
	Comorbilidad	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
INTERACCIONES	Impacto sobre la salud	-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* * La prolongación de los intervalos QTc y QRS ha sido superior cuando se utilizaron dosis altas de desvenlafaxina (200 y 400 mg) <i>Beth A. Sproule et al. Desvenlafaxine Succinate For Major Depressive Disorder. Drugs of Today 2008, 44(7): 475-87.</i>	-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: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf -Se requiere precaución con medicamentos serotoninérgicos, medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, Litio y triptófano, hierba de San Juan
EFEECTO DE CLASE	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico	Efectos gastrointestinales y trastornos del sueño	Disfunción sexual; insomnio y agitación
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	Existe posible confusión con el fármaco del que es metabolito activo, venlafaxina (diferentes dosis recomendadas)	Existe posible confusión con el fármaco del que es isómero, citalopram (diferentes dosis recomendadas)
PLAN DE RIESGOS		No descrito	-----
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO		No establecida. Únicamente se dispone de ensayos clínicos de corta duración (8 semanas); alguno de ellos incluye fases de continuación de 6 semanas	-----

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/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>Ref. 4</p> <p>Financiado por: Wyeth Research (Pfizer Inc.)</p>	<p>ECA fase III, grupos paralelos, randomizado, doble ciego, multicéntrico.</p> <p>Objetivo: 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>Criterios de inclusión: 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 (<i>Montgomery Asberg Depression Rating Scale</i>).</p> <p>Nota: MADRS fue utilizada para definir los criterios de inclusión mientras que la escala HAM-D₁₇ para definir la población analizada para los resultados de eficacia.</p> <p>Criterios de exclusión: Tratamiento previo con DSV o con 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</p>	<p>DSV (n=299) 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>ESC (n=308) 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 20 mg /1 vez al día.</p> <p>Las mujeres que finalizaron el tratamiento (bien prematuramente o no) fueron sometidas a un periodo de dos semanas de disminución de dosis (<i>tapered off period</i>).</p> <p>Duración 8 semanas (fase aguda) + 24 semanas (fase de continuación)</p>	<p>EFICACIA</p> <p>Variable principal: Cambio en la puntuación basal de la escala de Hamilton para la evaluación de la depresión de 17 ítems (HAM-D₁₇)**</p> <p>Variables secundaria de interés: Escala CGI-S (Clinical Global Impressions-Severity); HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety); MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale); Quick inventory of depressive Symptomatology-Self-report y Visual Analog Scale-Pain Intensity; Tasa de remisión ; Tasa de respuesta</p>	<p>Resultados con ITT modificado (queda preespecificado).</p> <p>Fase aguda Variable principal Descenso en la puntuación HAM-D₁₇</p> <p>MMRM análisis DSV vs ESC (-13,63 vs -14,30); P= 0,243</p> <p>LOCF análisis DSV vs ESC (-12.33 vs -13,59); P= 0,033</p> <p>Variable secundaria</p> <p>Tasa de remisión DSV vs ESC (38% vs 48% P<0,01). Tasa de respuesta DSV vs ESC (64% vs 73% P<0,05)</p> <p>MADRS: DSV vs ESC (67% vs 70%) CGI-I: DSV vs ESC (70% vs 75%)</p> <p>Fase de continuación % mujeres que mantienen o mejoran HAM-D₁₇ DSV vs ESC: (82% vs 80%) P=0,702 % mujeres que alcanzan remisión : DSV vs ESC: (68% vs 61%) P=0,234</p>	<p>Comparador: adecuado</p> <p>Variables de medida: adecuadas</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes: incluye sólo mujeres postmenopáusicas , por lo que los resultados son difícilmente extrapolables a la población general</p> <p>Otros sesgos o limitaciones: las dosis utilizadas de DSV son más altas que la dosis terapéutica recomendada (50mg/día) Ausencia de brazo PBO</p>	<p>Total: 4 puntos</p> <p>Aleatorización: 1+1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1</p> <p>(*) <i>Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3</i></p>

		días previos al comienzo del estudio.		SEGURIDAD Incidencia de Reacciones Adversas Tasa de abandonos debidos a reacciones adversas	SEGURIDAD DES vs ESC: Cefaleas: 26% vs 28% Sequedad boca: 28% vs 20% Náuseas: 25% vs 20% DES: 5% ESC: 5%		
--	--	---------------------------------------	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

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-D₁₇ utilizado para definir la población analizada para evaluar la eficacia