



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-VORTIOXETINA/V1/10072015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vortioxetina (Brintellix®)

Fecha de publicación: 22 de julio de 2015

La depresión mayor es un trastorno heterogéneo en el que predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia ante las exigencias de la vida) asociados, en mayor o menor grado, a síntomas cognitivos, volitivos o somáticos (1).

Su gravedad, la persistencia, y el grado de deterioro funcional y social que lo acompaña determinan el carácter patológico de esta afectación. Así, el DSM-V define un episodio depresivo mayor como un período de al menos 2 semanas de duración con presencia casi diaria de al menos cinco de los nueve síntomas siguientes: ánimo deprimido (sentimientos de tristeza, vacío, o desesperanza, tendencia al llanto) y/o pérdida de interés o placer, junto a trastornos del sueño (insomnio o hipersomnias), cambio en el peso o apetito, retardo psicomotor o agitación, pérdida de energía, sentimientos de culpa o inutilidad, disminución en la capacidad de concentración y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio (2).

Presenta con frecuencia un curso de recaídas y remisiones, pudiendo persistir los síntomas entre los episodios. El riesgo de recaídas es del 50% tras el primer episodio, y 70% y 90% tras el segundo y tercero, respectivamente. En los casos más graves pueden aparecer síntomas psicóticos como alucinaciones o ideas delirantes.

La depresión mayor es el trastorno mental más frecuente, de forma especial en las mujeres (2:1). Suele iniciarse alrededor de los 30-40 años. En Europa, la prevalencia es del 13% (9% de los adultos varones y 17% de las mujeres); en España es de un 3,9% de prevalencia-año y un 10,5% de prevalencia-vida. Los trastornos depresivos se asocian con una disfunción psicosocial relevante y un elevado nivel individual de estrés. Entre las enfermedades no mortales, la depresión es la mayor causa de años vividos con discapacidad. La tasa de mortalidad por suicidio ajustada para la edad y el sexo de las personas que padecen una depresión mayor es 21 veces mayor que la de la población general. En España, la tasa de mortalidad por suicidio ajustada por edad (utilizando como estándar la población europea), se situó en 6,23 muertes por cada 100.000 habitantes en el año 2006, siendo superior en el hombre (10,04) que en la mujer (2,76) (3-5).

El abordaje terapéutico de la enfermedad actualmente incluye terapia cognitivo-conductual en el caso de depresión leve y en el caso de depresión moderada o grave se requiere además tratamiento farmacológico.

Se sabe que alrededor del 38% de los pacientes no responden al tratamiento, y el 54% no alcanzan la remisión (6). Habitualmente se emplean inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). En caso de no alcanzar una respuesta o desarrollar efectos adversos debe considerarse cambiar a otro ISRS o a un antidepresivo de diferente clase (venlafaxina, antidepresivo tricíclico o inhibidor de la monoamino-oxidasa) (7). Otras opciones contemplan la asociación de un segundo antidepresivo o "potenciar" el esquema terapéutico con litio o un antipsicótico (8-9).

VORTIOXETINA (BRINTELLIX®)

Brintellix contiene vortioxetina, un antidepresivo oral estructuralmente diferente del resto de medicamentos psicotrópicos. Está indicado en el tratamiento de los episodios de depresión mayor en adultos (10-11).

Se administra en forma de comprimidos recubiertos con película, que permiten la liberación inmediata del medicamento. Se recomienda una dosis inicial de 10 mg una vez al día que, dependiendo de la respuesta individual, puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg o reducirse a 5 mg una vez al día.

Una vez resuelto el episodio depresivo, debe mantenerse el tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta.

Farmacología

La vortioxetina pertenece a una nueva clase química, las bisaril-sulfanil aminas. Se atribuye su acción a una combinación de la inhibición del transportador de serotonina y la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico, con un efecto antagonista sobre los receptores 5HT₃ y 5HT₇ y un efecto agonista sobre los receptores 5HT_{1A} y 5HT_{1B}. Esto conllevaría un incremento de los niveles de serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina e histamina, aunque su mecanismo no está completamente dilucidado.

Presenta una farmacocinética lineal, absorbiéndose lentamente tras la administración oral; las concentraciones máximas (C_{max}) se alcanzan a las 7-11 horas de su administración. La presencia de alimentos no interfiere con su absorción, pudiendo administrarse con o sin comida.

Se une un 98-99% a las proteínas plasmáticas. Su semivida de eliminación se ha estimado en unas 66 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 2 semanas aproximadamente.

La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizada por la CYP2D6 y en menor grado por la CYP3A4/5 y la CYP2C9, y posterior conjugación con ácido glucurónico. Los metabolizadores lentos del CYP2D6 (o la administración conjunta con un inhibidor potente de este citocromo, como bupropión, fluoxetina, paroxetina, pimozida, quinidina, cinacalcet, terbinafina, levomepromazina) alcanzan concentraciones aproximadamente 2 veces superiores de vortioxetina, por lo que no deben tomar dosis superiores a 10 mg/ día. Su principal metabolito es farmacológicamente inactivo.

Los pacientes de edad avanzada deben iniciar el tratamiento con la dosis menor (5 mg) por su mayor exposición al medicamento, y usar con precaución dosis superiores a 10 mg. No se dispone de datos de eficacia o seguridad en niños.

Los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve-moderada no precisan de ajustes especiales; no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave por lo que se debe tener precaución si se usa vortioxetina en estos pacientes.

Eficacia

La eficacia clínica en la indicación autorizada está basada en los resultados de 10 ensayos fase II/III a corto plazo (6 a 8 semanas) en los que se compararon dosis de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg. Los estudios siguieron un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. En uno de ellos se incluyó un grupo activo, venlafaxina (225 mg/ día) y en cuatro duloxetina (60 mg/ día).

Estos ensayos incluyeron pacientes (mujeres 2:1); con una edad media de 44 años (rango medio 42 a 47 entre estudios), en su mayoría de raza caucásica (81%), con una depresión moderada-grave de acuerdo a la puntuación en la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (\geq 22-26, según los estudios), y niveles

moderados de ansiedad. Entre la mitad y dos tercios de los pacientes presentaron una puntuación MADRS ≥ 30 .

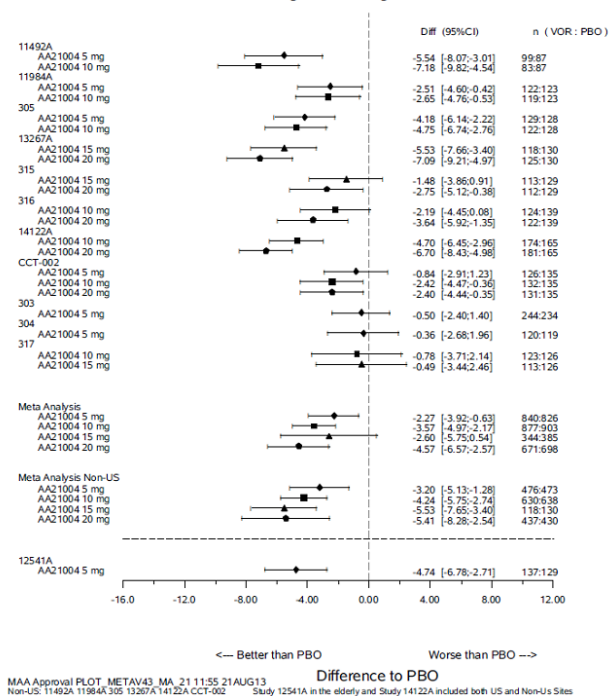
Se excluyeron pacientes con comorbilidad somática y psiquiátrica o abuso de sustancias, aquellos con depresión resistente, riesgo de suicidio, los que recibían terapia cognitiva o conductual, o hubieran recibido terapia electroconvulsiva.

La evaluación primaria de la eficacia se hizo midiendo la mejoría sintomática, la reducción de la puntuación en las escalas de depresión MADRS o Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D24). El análisis global de los estudios a corto plazo mostró una superioridad significativa de vortioxetina con respecto a placebo para la dosis de 5 mg [-2,27 puntos (-0,63; -3,92)], 10 mg [-3,57 puntos (-2,17; -4,97)] y 20 mg [-4,57 puntos (-2,57; -6,57)], pero no para 15 mg [-2,6 puntos (+0,54; -5,75)], que no se separó de placebo.

(-1,9 puntos; $p=0,006$) mostraron diferencias significativas con placebo.

Los ensayos que incluyeron un comparador activo (venlafaxina, duloxetine) no fueron diseñados para comparar formalmente los antidepresivos entre sí. No obstante y de forma general, los resultados fueron numéricamente más favorables a los controles. La venlafaxina redujo -6,42 puntos de la escala MADRS con respecto a placebo, mientras que los grupos de vortioxetina mostraron una reducción de -5,90 (5 mg) y -5,70 (10 mg) puntos. De manera similar, en los cuatro estudios en los que se incluyó duloxetine, los grupos que la recibieron experimentaron mayor reducción en la escala, con independencia de la dosis de vortioxetina que se evaluara (ver tablas).

Panel 9 Change from Baseline in MADRS Total Score at Week 6/8 (FAS, MMRM) All Short-term Studies - Original Adding Studies 317 14122A and CCT-002



En cinco de los estudios no hubo diferencias estadísticamente significativas entre vortioxetina y placebo, aunque la tendencia fue favorable a aquella. Los estudios llevados a cabo en Estados Unidos mostraron una menor respuesta a la vortioxetina que los conducidos fuera de EE.UU.

El análisis de la eficacia expresado en tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que al finalizar las 6-8 semanas de tratamiento redujeron un 50% la puntuación basal de la escala MADRS) mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo, con odds ratio entre 1,5 y 2 para las dosis de 5, 10 y 20 mg. En tres de los estudios también se detectaron diferencias significativas en las tasas de remisión (puntuación de la escala MADRS ≤ 10).

Con respecto al efecto sobre el nivel de ansiedad (medido a través de la escala HAM-A), en el meta-análisis se obtuvieron reducciones estadísticamente significativas para las dosis de 5 mg (-1,5 puntos; $p=0,012$), 10 mg (-2,1 puntos; $p=0,008$) y 20 mg (-2,0 puntos; $p=0,048$).

Cuando el paciente puntuó el deterioro funcional (escala Sheehan Disability Scale) sobre el trabajo, los aspectos sociales y la vida familiar, las dosis de 10 mg (-1,7 puntos; $p<0,001$) y 20 mg

Tabla. Estudios controlados con placebo y tratamiento activo. Variables de eficacia

MADRS (Cambio a las 6 semanas en la puntuación de escala MADRS respecto a la puntuación basal)

STUDY	PCB	VTX2.5	VTX5	VTX10	VTX15	VTX20	VFX225	DLX60	AGO
11492A (6 sem)	-14.50 (1.03)		-20.40 (1.01)	-20.20 (1.04)			-20.92 (0.99)		
11984A (8 sem)	-14.8 (0.82)	-16.2 (0.79)	-16.5 (0.80)	-16.3 (0.80)				-16.8 (0.81)	
13267A (8 sem)	-11.70 (0.76)				-17.23 (0.79)	-18.79 (0.78)		-21.15 (0.77)	
315 (8 sem)	-12.83 (0.83)				-14.30 (0.89)	-15.57 (0.88)		-16.90 (0.88)	
304 (8 sem)	-11.22 (0.81)	-11.61 (0.80)	-11.30 (0.79)					-14.10 (0.81)	
12541A (8 sem) Elderly	-11.2 (0.77)		-15.5 (0.75)					-18.0 (0.76)	
14178A (12 sem)				-16.5 (0.48)					-14.4 (0.51)

ANCOVA (LOCF) excepto estudios 13267A y 315 (MMRM)

CGI-I (Cambio a las 6 semanas en la Impresión Clínica Global respecto a la puntuación basal)

STUDY	PCB	VTX2.5	VTX5	VTX10	VTX15	VTX20	VFX225	DLX60	AGO
11492A (6 sem)	2.64 (0.12)		2.04 (0.12)	2.04 (0.12)			1.96 (0.12)		
11984A (8 sem)	2.52 (0.10)	2.32 (0.10)	2.32 (0.10)	2.32 (0.10)				2.31 (0.10)	
13267A (8 sem)	2.86 (0.09)				2.18 (0.09)	1.92 (0.09)		1.75 (0.09)	
315 (8 sem)	2.65 (0.09)				2.54 (0.10)	2.47 (0.10)		2.31 (0.10)	
304 (8 sem)	3.21 (0.08)	3.17 (0.07)	3.10 (0.08)					2.99 (0.08)	
12541A (8 sem) Elderly	2.91 (0.10)		2.35 (0.09)					2.07 (0.10)	
14178A (12 sem)				1.74 (0.06)					1.99 (0.07)

ANCOVA (LOCF); excepto estudios 13267A y 315 (MMRM)

Tasa de respondedores (Porcentaje de pacientes con reducción $\geq 50\%$ en MADRS)

STUDY	PCB	VTX2.5	VTX5	VTX10	VTX15	VTX20	VFX225	DLX60	AGO
11492A (6 sem)	44.8		66.7	68.0			72.3		
11984A (8 sem)	46.9	54.2	56.1	57.6				57.1	
13267A (8 sem)	32.3				57.0	61.6		74.0	
315 (8 sem)	39.2				44.1	44.2		54.8	
304 (8 sem)	-	-	-					-	
12541A (8 sem) Elderly	36		60					71	
14178A (12 sem)				69.8				56	

Regresión logística (LOCF) excepto para 11492A (Test exacto de Fisher)

Tasa de remisión (Porcentaje de pacientes con puntuación en la escala MADRS ≤ 10)

STUDY	PCB	VTX2.5	VTX5	VTX10	VTX15	VTX20	VFX225	DLX60	AGO
11492A (6 sem)	26.7		49.1	49.0			55.4		
11984A (8 sem)	33.8	32.9	36.1	35.8				34.9	
13267A (8 sem)	19.0				34.9	38.4		54.1	
315 (8 sem)	26.8				26.9	29.3		26.0	
304 (8 sem)	27.7	33.0	26.7					46.4	
12541A (8 sem) Elderly	21		34					47	
14178A (12 sem)				55.2					39.4

Regresión logística (LOCF) excepto para 11492A (Test exacto de Fisher)

Además se llevó a cabo un estudio en ancianos (edad media 71 años) controlado con placebo y duloxetina, en el que se evaluó únicamente la dosis de 5 mg por motivos de seguridad (estudio 12541A). La vortioxetina fue significativamente superior a placebo. Numéricamente, la duloxetina obtuvo mayor reducción en la escala. En este estudio se exploró también el efecto sobre los síntomas cognitivos mediante la evaluación del aprendizaje y memoria (escala RAVLT), y de la función ejecutiva, velocidad de procesamiento y atención (escala DSST). La vortioxetina fue superior a placebo en ambas escalas, mientras que duloxetina sólo en la primera.

La función cognitiva se evaluó en un estudio específico en adultos (estudio 14122A) mediante una variable compuesta por las escalas RAVLT y DSST, siendo la vortioxetina (dosis de 10 y 20 mg) superior a placebo.

Cuando se comparó vortioxetina (10 o 20 mg/ día) con agomelatina (25 o 50 mg/ día) en pacientes no respondedores o parcialmente respondedores a un curso previo con inhibidores de la recaptación de serotonina o serotonina/ noradrenalina, tras 12 semanas de tratamiento la vortioxetina fue estadísticamente superior a agomelatina en la reducción de la puntuación de la escala MADRS (diferencia -2,16 [IC95% -3,5 a -0,81; p= 0,002]. A las 12 semanas respondieron (reducción MADRS ≥ 50 %) 69,8% de los pacientes en tratamiento con vortioxetina y 56% con agomelatina. Un 55,2% y 39,4% de pacientes respectivamente mostraron remisión (MADRS ≤ 10).

Un estudio adicional de prevención de recaídas evaluó el mantenimiento del efecto. En él, y tras 24 semanas de tratamiento, el riesgo de recaídas fue dos veces superior para los pacientes que recibieron placebo que para los que recibieron vortioxetina (5 mg o 10 mg). Asimismo, el periodo libre de recaída fue mayor en los pacientes tratados con vortioxetina.

Cuatro de los estudios a corto plazo se siguieron de una extensión abierta de un año de duración. En ellos, todos los pacientes recibieron vortioxetina con independencia del tratamiento que hubieran recibido durante el estudio inicial. Aunque la información primaria estaba destinada primariamente a evaluar la seguridad, los datos de eficacia sugieren el mantenimiento del efecto antidepressivo alcanzado.

Seguridad

Los datos de seguridad se basan fundamentalmente en la información proporcionada por los 3.904 pacientes incluidos en los ensayos clínicos a corto plazo. La exposición a largo plazo incluyó 1.105 pacientes expuestos al menos 6 meses y 845 al menos 12 meses. Asimismo, 687 pacientes recibieron tratamiento en el estudio de prevención de recaídas (204 durante el período doble ciego) y un

total de 1.243 sujetos participaron en los estudios de farmacología clínica.

Dos tercios de los pacientes eran mujeres; la mayoría de raza caucásica. La edad media de la población incluida fue 46 años, con 290 pacientes (10%) ≥ 65 años y sólo 30 (1,1%) ≥ 75 años. La compañía se ha comprometido a realizar un estudio posautorización que proporcionará información adicional de seguridad en ancianos para las dosis de 15 y 20 mg/ día (incluyendo el riesgo de hiponatremia, de interés en los ancianos que reciben antidepressivos). La ficha técnica refleja la limitación de datos en esta población y la recomendación de una dosis inferior (empezar con 5 mg y precaución especial con dosis > 10 mg/ día).

Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados con la administración de 5 a 20 mg fueron náuseas (34%), cefalea, mareo, diarrea, vómitos y estreñimiento. Asimismo se han comunicado ($\geq 2\%$) sueños anormales, disminución del apetito, prurito generalizado e influenza. Los pacientes que recibieron vortioxetina durante un período prolongado (1 año) comunicaron con mayor frecuencia náuseas (17,5%), cefalea (13,2%) y nasofaringitis (10,5%).

Con respecto a los riesgos asociados a los antidepressivos:

- El riesgo de ideación o conducta suicida se evaluó mediante la comunicación de acontecimientos adversos y la escala Columbia-Suicide Severity Rating Scale. En el desarrollo clínico se comunicaron 1 suicidio y 9 intentos en pacientes tratados con vortioxetina. Según los acontecimientos reportados, la incidencia de ideación suicida fue equivalente a la de placebo (placebo 0,5% vs. vortioxetina 0,4% en estudios a corto plazo; en los estudios abiertos a largo plazo fue algo mayor 0,5%). Atendiendo a los resultados de la escala, el 14,5% de los pacientes tratados con vortioxetina y 16% de los tratados con placebo comunicaron ideación suicida; en ancianos resultó inferior (vortioxetina 12% vs. placebo 10%). Aún así, dado que la ideación o conducta suicida se considera un efecto de clase para los antidepressivos, es necesaria una monitorización estrecha y se considera como un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos.
- No puede descartarse el riesgo de desarrollar manía o hipomanía, dado que los pacientes con antecedentes fueron excluidos de los ensayos.
- En relación con los trastornos del sueño, la incidencia de insomnio (3,9%) y somnolencia (3,0%) los despertares nocturnos y retraso de la fase de sueño en pacientes tratados con vortioxetina fue similar a placebo, e inferior a lo comunicado para duloxetina.
- Respecto a la influencia en la esfera sexual, la incidencia global de acontecimientos comunicada con vortioxetina fue 1,6% (0,9% con placebo, 4,5% con duloxetina y 12,4% con venlafaxina). Los acontecimientos más frecuentes fueron disminución de la libido, disfunción eréctil y eyaculación retrasada. Cuando la función sexual se exploró específicamente (puntuación en la escala ASEX, Arizona Sexual Experience Scale) 38% de los pacientes tratados con vortioxetina comunicaron acontecimientos adversos relacionados (vs. 48% duloxetina y 32% placebo). La incidencia para las dosis de 15 mg (43%) y 20 mg (46%) fueron similares a duloxetina.

En cuanto a los riesgos derivados de la influencia que la vortioxetina pueda ejercer sobre otros sistemas (dopaminérgico, noradrenérgico), no se observó un incremento respecto a placebo en la incidencia de acatisia (0,7% vs. 0,6%) o discinesia (0,3% vs. 0,3%).

No se ha detectado un riesgo de abuso que precise un seguimiento especial. Asimismo, no parece provocar de forma significativa síntomas de retirada para recomendar una retirada gradual.

Respecto a los efectos adversos cardiovasculares, la incidencia de hipertensión arterial fue similar a la placebo (1,3%). En un estudio para evaluar el potencial riesgo sobre el intervalo QT, no se observó un efecto clínicamente significativo sobre la repolarización cardíaca. No obstante, las dosis altas de vortioxetina (40 mg/ día) mostraron una clara tendencia a incrementar el intervalo QT.

De acuerdo a los datos actuales y en relación al riesgo de sangrado (por la inhibición de la agregación plaquetaria derivada de la inhibición del transportador de serotonina) no se observaron alteraciones relevantes en el recuento de plaquetas o la incidencia de hemorragia (1,4% vs. 1,3% placebo).

En los ensayos clínicos no se detectó un riesgo significativo de hiponatremia, incluido el estudio realizado en ancianos.

DISCUSIÓN

Las opciones terapéuticas de los episodios de depresión mayor incluyen un amplio grupo de medicamentos, que actúan bien inhibiendo la recaptación de serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram), de noradrenalina (reboxetina) o de ambos (venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina), o por otros mecanismos añadidos (bupropión, mirtazapina, trazodona, agomelatina). Estos antidepresivos de segunda generación han desplazado a los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa, que se suelen utilizar en caso de fracaso de los anteriores o en pacientes seleccionados.

Las guías terapéuticas actuales aconsejan en general iniciar el tratamiento de la depresión mayor con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN) sin que se recomiende un medicamento concreto (1), (6), (12-13). De hecho, tal y como reflejan los meta-análisis publicados (14-16) no existe evidencia robusta de que entre los antidepresivos actuales exista un medicamento o una clase farmacoterapéutica claramente más eficaz que el resto.

Vortioxetina es un antidepresivo de una nueva clase y en este contexto, representa una alternativa más. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los episodios de depresión mayor y en la prevención de nuevos episodios. No hay evidencia de pérdida de eficacia con el tratamiento prolongado a un año. Si bien sólo se dispone de estudios de eficacia relativa con respecto a ISRSN, dado que la mejoría de los síntomas depresivos no ha resultado superior a las opciones terapéuticas que se ha comparado, no es esperable que represente una ventaja respecto a los tratamientos recomendados. De hecho, la comparación mediante un meta-análisis del efecto (respuestas y remisiones) de vortioxetina en relación con venlafaxina y duloxetina en los estudios comparativos, parece sugerir que la eficacia es algo menor (17). Por ello, en todo caso, vortioxetina podría considerarse una elección más entre las disponibles.

En aquellos pacientes que no respondieron a un tratamiento previo la vortioxetina mostró respuestas superiores a agomelatina. Sin embargo, la selección retrospectiva de pacientes no respondedores y el comparador elegido no permiten apoyar la eficacia de este medicamento en pacientes no respondedores a tratamientos previos.

Su mecanismo de acción supone una diferencia con respecto a los actualmente disponibles, lo que en principio podría representar una potencial ventaja terapéutica. En este sentido, la compañía ha tratado de identificar una acción sobre el deterioro cognitivo

presente en la depresión, sin que los resultados permitan claramente atribuirle un efecto específico distinto al propio como antidepresivo ejercido por otros medicamentos ISRS. Por otro lado en aquellos pacientes con mayor componente de ansiedad, se observó mejoría de las escalas relacionadas, aunque en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada se ha detectado un efecto muy modesto, que cuestiona el observado en los pacientes con depresión.

Por tanto, las posibles diferencias en su mecanismo de acción con respecto a las alternativas disponibles no parecen tener un impacto claro en el beneficio clínico.

El perfil de seguridad es cualitativamente similar al conocido para los inhibidores de recaptación de serotonina y serotonina/noradrenalina, aunque salvo por las náuseas, presenta una menor frecuencia de efectos adversos. En principio presenta un perfil más favorable en la esfera sexual, menor riesgo de abuso y posibilidad de retirada sin necesidad de reducción gradual de la dosis. Para documentar con más precisión efectos infrecuentes pero graves (riesgo de suicidio, efectos cardiovasculares, reacciones anafilácticas, desarrollo de episodios maníacos) es preciso un seguimiento poscomercialización cuidadoso.

CONCLUSIÓN

Vortioxetina representa una alternativa más a los tratamientos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor sin que represente una ventaja en cuanto a su eficacia antidepresiva.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La vortioxetina es un antidepresivo que cuenta con una evidencia limitada, no ha demostrado beneficio sobre otros antidepresivos y el coste del tratamiento es superior.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
3. Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud 2009-2013. Ministerio De Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011.
4. CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental). Plan Estratégico 2011-2013.
5. Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterrji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *British Journal of Psychiatry*, 2004; 184:386-92.
6. Gartlehner G, Hansen R, Thieda P, DeVaugh-Geiss A, Gaynes B, Krebs E, et al. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression. Internet. Agency for Health Care Research and Quality, 2007 (http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants_Final_Report.pdf)
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. The Treatment and Management of Depression in Adults (updated edition). National Clinical Practice Guideline 90, 2010 (<http://www.nice.org>)



8. Rush AJ, Trivedi MH, Winisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163 (11):1905-1917.
9. Manning JS. What alternatives to first-line therapy for depression are effective? *J Clin Psychiatry*. 2010; 71 (suppl 1): 10-15.
10. Ficha técnica de Brintellix disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf
11. EPAR de Brintellix disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf
12. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Major Depressive Disorder. November 2010 (<http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx>)
13. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2008; 22(4): 343–396.
14. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 772-785.
15. Cipriano A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2009; 373 (9665): 746 – 758 y correspondencia en pgs 1759-1762.
16. Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 851-864.
17. L. Citrome. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*, January. 2014, 68, 1, 60–82.
18. Lin AY, Wang PF, Li H, Kolker JA. Multicohort model for prevalence estimation of advanced malignant melanoma in the USA: an increasing public health concern. *Melanoma Res*. 2012 Sep 16.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha

Comunidad Autónoma de Navarra

Eva Sánchez Morla

Psiquiatra. Hospital Universitario de Guadalajara. Castilla-La Mancha.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.