



## Letters to the Editor

# Comments on the Use of Agomelatine in the Treatment of Depressive Disorder According to Clinical Guidelines in Colombia

## Comentario sobre la calificación de agomelatina en el tratamiento del trastorno depresivo según guías clínicas en Colombia

Dear Editor,

As a proponent of guidelines for the treatment of Major Depressive Disorder (MDD), I read with interest the "Guía de atención Integral para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos", published in the December issue of *REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA*,<sup>1</sup> and I congratulate the authors on this contribution to improving the lives of people with MDD.

However, I must take exception to the comments regarding agomelatine that "the use of agomelatine is not recommended because there is not enough evidence at this time to support its efficacy".

I am the author of an extensive review published in 2010 on the clinical evidence from published and unpublished trials up to 2010 involving placebo controlled trials and direct head to head comparisons with a broad range of currently prescribed antidepressants<sup>2</sup>. The evidence to support clinical efficacy and excellent tolerability is robust. Since then, new clinical trials have been published and have been the subject of two additional reviews. In the first one, Kasper et al<sup>3</sup> reported the results of a meta-analysis of individual patient data from the direct head-to-head double-blind randomized studies, from 6 to 12 weeks of duration, comparing agomelatine with other antidepressants where the HAM-D<sub>17</sub> was the primary outcome measure. These authors reported a greater reduction of the HAM-D<sub>17</sub> with agomelatine than with SSRI/SNRI (0.86±0.35, 95% confidence interval, 0.18-1.53; P=.013).

The second publication<sup>4</sup>, meta-analysis evaluated the efficacy of agomelatine at 24 weeks, compared with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), based on the results of four randomized clinical trials<sup>4</sup>. At the last post-baseline assessment of the 24-week treatment period, there was a significant difference on HAM-D<sub>17</sub> final scores in patients treated with agomelatine compared to those treated with SSRIs (P=.014). Quite appropriately, the Colombian guide places strong emphasis on HAM-D remission rates. Remission rates for agomelatine were

numerically but not significantly higher in patients treated with SSRIs at 24 weeks. In this report, Demyttenaere et al<sup>4</sup> concluded that "from a clinical point of view, agomelatine is at least as efficacious as the investigated SSRIs".

Given the overall disappointing rates of response and remission reported in STAR\*D<sup>5</sup>, physicians should be made aware of all options to treat their depressed patients. Agomelatine, with a unique mode of action and a strong evidence base for efficacy and effectiveness, should certainly be included as a treatment option. I consider that there is adequate evidence to support the use of agomelatine as a first line treatment for major depressive episodes.

## REFERENCES

- Bohórquez Peñaranda AP, García Valencia J, Rodríguez Guarín M, Arenas Borrero AE, Castro Díaz SM, De la Hoz Bradford AM et al. Guía de atención integral para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Parte II: Aspectos generales del tratamiento, manejo de la fase aguda, continuación y mantenimiento del paciente con diagnóstico de depresión. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2012;41:740-73.
- Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs.* 2010;24:479-99.
- Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28:12-9.
- Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, Quera-Salva MA, Picarel-Blanchot F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr.* 2013;18:163-70.

5. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9:449-59.

Sidney H. Kennedy\*

Chair, CANMAT Depression Guidelines Group,  
Psychiatrist-in-Chief, UHN, Professor of Psychiatry,  
University of Toronto, Toronto, Canada

\*Corresponding author.

Email: Sidney.Kennedy@uhn.ca (S.H. Kennedy).

0034-7450/\$ – see front matter

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría.

Publicado por Elsevier España S.L. Todos los derechos reservados.

## Respuesta a “Comments on the Use of Agomelatine in the Treatment of Depressive Disorder According to Clinical Guidelines in Colombia”

### Reply to “Comments on the Use of Agomelatine in the Treatment of Depressive Disorder According to Clinical Guidelines in Colombia”

Sr. Editor,

Me permito contestar la carta del Dr. Kennedy, la cual me alegra desde el punto de vista de REVISTA COLOMBIANA DE PSQUIATRÍA, puesto que durante los diez años que fui su director-editor (hasta 2012) no recibí este tipo de cartas del exterior, lo cual me hace suponer por lo menos dos aspectos:

- Que la Revista es cada vez más leída fuera de Colombia o, por lo menos, en Canadá.
- Que las bases de datos en las cuales hemos indizado la Revista tienen buena cobertura en otros países.

Pero, en oposición a estos aspectos positivos, tengo otros comentarios que cuestionan profundamente el documento enviado por el Dr. Kennedy:

- No es habitual que una persona extranjera intervenga de esta manera en las guías de práctica clínica (GPC) de otro país, esto hace pensar que pueda haber intereses diferentes del interés científico esbozado.
- Cuando una persona interviene en este sentido, debe declarar sus conflictos de intereses. A pesar de que el Dr. Kennedy olvidó incluir esto en su carta, es importante que los lectores conozcan que el citado profesor ha colaborado con el Laboratorio Servier, productor de la agomelatina, lo cual, en Colombia y en prácticamente todos los países del mundo, lo inhabilitaría para participar en una decisión sobre la agomelatina.

Por otra parte, es cuestionable que un experto en GPC como el Dr. Kennedy no considerara la información y los argumentos expuestos en la guía completa, disponible en la página *web*

del Ministerio de Salud y Protección de Colombia (<http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/guia-de-trastorno-depresivo-en-adultos.aspx>).

Por este motivo, antes de exponer de nuevo todo a los lectores, invito al citado especialista y a quien lo desee a leer la guía. En este documento se demuestra que, con las herramientas de medicina basada en evidencia y otras propias de las guías, como los resultados de las tablas de evidencia y GRADE, el grupo de expertos de Colombia, siguiendo los mecanismos contemplados por GRADE, concluyó: «No se recomienda el uso de agomelatina debido a que en el momento no hay suficiente evidencia acerca de su efectividad (clasificada como una recomendación débil en contra de la intervención)».

En resumen, lo expuesto en la GPC a lo largo de varias páginas, las tablas de evidencia y los perfiles de GRADE demuestra que la evidencia es insuficiente, débil, parcial y poco concluyente para incluirla como medicamento de primera línea, como indica el Dr. Kennedy.

Además de la literatura revisada para la guía, existen por lo menos cuatro puntos de otras evidencias que no comenta el Dr. Kennedy, pero que son de gran valor para respaldar aún más nuestros argumentos de carácter científico:

1. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) hizo una evaluación de tecnología para el uso de agomelatina en el manejo de depresión (TA231) y manifestó que el laboratorio que lo manufactura (Servier) no refirió la evidencia solicitada: «NICE is unable to recommend the use in the NHS of agomelatine for the treatment of major depressive episodes because no evidence submission was received from the manufacturer or sponsor of the technology» (<http://publications.nice.org.uk/agomelatine-for-the-treatment-of-major-depressive-episodes-terminated-appraisal-ta231>).

2. Los sesgos de publicación y de desenlace son problemas grandes en la evaluación de la evidencia de la agomelatina, como da cuenta el artículo de Howland «*Publication bias and outcome reporting bias: agomelatine as a case example*» (J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2011;49:11-4), el cual sugiero leer.
3. Un reciente metaanálisis titulado «*Agomelatine Efficacy and Acceptability Revisited: Systematic Review and Meta-analysis of Published and Unpublished Randomised Trials*», a diferencia de estudios publicados con anterioridad incorpora artículos publicados y no publicados (esto es, sin sesgo de publicación). En este estudio, publicado en *British Journal of Psychiatry*, Koesters et al concluyen: «*We found evidence that a clinically important difference between agomelatine and placebo in patients with unipolar depression is unlikely. There was evidence of substantial publication bias*». Como se ve, es poco factible que exista una diferencia clínicamente significativa entre placebo y agomelatina en pacientes con depresión unipolar, lo cual es similar a lo que nosotros, meses antes y mediante un análisis profundo, tuvimos en cuenta para dar nuestra recomendación en la GPC para Colombia.
4. En el mismo metaanálisis citado en el punto 3, se muestra, entre muchos otros aspectos, que 7 de los 13 artículos seleccionados por buena calidad no habían sido publicados debido a que tenían resultados negativos; esto es, alrededor de un 50% de los artículos negativos para agomelatina no han sido publicados, lo cual cuestiona aún más la argumentación sesgada en favor de este medicamento.

Ahora, deseando ante todo dejar la mayor claridad, quisiera exponer a los lectores y al Dr. Kennedy que una diferencia clínicamente significativa no es lo mismo que la referida como estadísticamente significativa. Un valor de p como el encontrado en el último metaanálisis (< 0,05) puede ser estadísticamente significativo, pero ello no significa clínicamente relevante ni que por ello se tenga que utilizar una molécula, pues para este estudio se obtuvo una superioridad de la agomelatina sobre el placebo de tan solo -1,5 puntos en la escala de Hamilton para depresión, con un intervalo de confianza del 99% entre -2,29 y -0,73. Esto significa que en algunos casos la agomelatina podría disminuir hasta -2,29 puntos en la escala de Hamilton de depresión, en algunas ocasiones podría ser

-0,73. Pregunto a los lectores: ¿estaríamos dispuestos a dar este medicamento, con un costo bastante mayor que el de muchas otras moléculas más efectivas, para disminuir tan solo 1,5 puntos en la escala de Hamilton de depresión, en comparación con el placebo? Al analizar profundamente los artículos individuales que teníamos disponibles, la respuesta del grupo desarrollador fue, obviamente, que no.

Actualmente, con la nueva evidencia, considero que la decisión en contra de su uso es aún más contundente. Además, podría plantearse que el escaso resultado puede darse por el efecto de la agomelatina en el sueño, más que por un efecto antidepresivo, como indica el artículo de *British Journal of Psychiatry*. Al respecto, invito a los lectores a leer el artículo citado, disponible en: <http://bjp.rcpsych.org/content/203/3/179/reply>

Finalmente y sin ánimo de involucrarme en las decisiones que tome el CANMAT Depression Guidelines Group, al cual pertenece el Dr. Kennedy, le sugiero considerar esta nueva evidencia para poder replantear el uso de agomelatina en la guía canadiense, tal como ya se ha hecho en dos guías muy bien calificadas por AGREE II, como lo son la de NICE y la de Colombia. O, como dice el metaanálisis de Koester et al (2013): «*Based on the results present in this review we suggest that agomelatine should not be used as a first line treatment in patients with major depression*».

Carlos Gómez Restrepo\*

Líder de la Guía de Práctica Clínica Episodio Depresivo y Trastorno Depresivo Recurrente en Adultos; Director del Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística; profesor titular y coordinador de Especialidad en Psiquiatría de Enlace, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; Codirector del Centro Nacional de Investigación en Evidencias y Evaluación de Tecnologías en Salud (CINETES)

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cgomez\\_restrepo@yahoo.com](mailto:cgomez_restrepo@yahoo.com)  
(C. Gómez Restrepo).

0034-7450/\$ – see front matter

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría.

Publicado por Elsevier España S.L. Todos los derechos reservados.