

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
16 april 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2926420

Datum
9 december 2009

Ons kenmerk
PAK/29077826

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/26: agomelatine (Valdoxan®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 16 april heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot agomelatine (Valdoxan®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/26 dat als bijlage is toegevoegd.

Agomelatine is in de handel in de vorm van filmomhulde tabletten met 25 mg actieve stof per tablet.

De indicatie van het product is de behandeling van depressieve episoden.

Bij de behandeling van depressie heeft agomelatine een therapeutische waarde vergelijkbaar met de serotonine-heropnameremmers (SSRI's).

Agomelatine (Valdoxan®) kan worden geplaatst in groep 2N06ABA0 op bijlage 1A. Als standaarddosis kan 25 mg worden gehanteerd.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/26

agomelatine (Valdoxan®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 23
november 2009**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer
Afdeling
Auteur

29053173
Pakket
Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

2	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	agomelatine (Valdoxan®)
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
4	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7.	Literatuur
4	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 16 april 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Valdoxan®

1. Inleiding

In de brief van 16 april 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Valdoxan®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. agomelatine (Valdoxan®)

Tablet, omhuld 25 mg.
Depressieve episoden

**Samenstelling
Geregistreerde
indicatie**

2.a.1. Voorstel fabrikant

Plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor vergelijking komen de niet-tricyclische antidepressiva (waaronder de SSRI's zoals paroxetine en andere niet-tricyclische antidepressiva zoals mirtazapine, duloxetine, venlafaxine en trazodon) in aanmerking. De niet-tricyclische middelen zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in cluster 2N06ABAO. Verder kan worden vergeleken met tricyclische antidepressiva. Agomelatine heeft de ATC-code N06AX22; dit is de code voor de groep van overige antidepressiva zoals trazodon, mirtazapine en venlafaxine.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Sommige niet-tricyclische antidepressiva, zoals de SSRI's, en tricyclische antidepressiva, zoals clomipramine, zijn geregistreerd voor meerdere indicaties dan alleen depressie. Het betreft onder meer paniekstoornis, sociale angststoornis en obsessief compulsieve stoornis. De hoofdindicatie is echter depressie. Binnen de antidepressiva is er geen verschil in het hoofdindicatiegebied.

Conclusie: het indicatiegebied van agomelatine is binnen het hoofdindicatiegebied depressie gelijksoortig aan dat van andere niet-tricyclische antidepressiva en tricyclische antidepressiva.

Agomelatine is net als de niet-tricyclische antidepressiva en de tricyclische antidepressiva alleen in een orale toedieningsweg beschikbaar

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg ten opzichte van die van de andere antidepressiva.

**Gelijksoortig
indicatiegebied**

**Gelijke
toedieningsweg**

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Agomelatine is net als de niet-tricyclische antidepressiva en de tricyclische antidepressiva alleen bestemd voor personen ouder dan 18 jaar.

Conclusie: agomelatine is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de andere antidepressiva.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van agomelatine, dat als bijlage is toegevoegd.

De werkzaamheid op de korte termijn en tot een half jaar lijkt vergelijkbaar met tot iets minder dan die van SSRI's in een vergelijkbare dosering. De optimale dosering van agomelatine is niet vastgesteld. Bij ouderen (>65 jaar) is geen werkzaamheid aangetoond. De werkzaamheid bij therapieresistente patiënten is niet onderzocht. TCA's zijn bij patiënten met een ernstige depressie en bij opgenomen patiënten werkzamer ten opzichte van de SSRI's; de verwachting is dat ze dit ook zijn ten opzichte van agomelatine.

In het rapport 'GVS-indeling antidepressiva' is aangegeven dat de groep van de niet-tricyclische antidepressiva een niet homogene groep is met duidelijke accentverschillen in de aard en de frequentie van de bijwerkingen. Deze accentverschillen kunnen bepalend zijn voor de individuele keuze van het antidepressivum. De verschillen in bijwerkingen tussen agomelatine en de niet-tricyclische antidepressiva zijn niet dusdanig van aard dat kan worden gesproken van een klinisch relevant verschil in eigenschappen. Op grond van het bijwerkingenprofiel van TCA's mag worden verwacht dat het bijwerkingenprofiel van agomelatine minder anticholinerge, antihistaminerge en cardiovasculaire effecten, en minder gewichtstoename zal omvatten. Agomelatine heeft als nadeel dat het gecontra-indiceerd is bij leverfunctiestoornissen en dat bij het begin van de behandeling en verder periodiek de leverfunctie moet worden gecontroleerd.

Samenvattend zijn de relevante verschillen tussen agomelatine enerzijds en de SSRI's en TCA's anderzijds in werkzaamheid, bijwerkingenprofiel en toepasbaarheid tezamen onvoldoende om te kunnen concluderen dat er sprake is van een klinisch relevant verschil in eigenschappen.

Conclusie: er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen agomelatine en de niet-tricyclische antidepressiva.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat agomelatine (Valdoxan®) onderling vervangbaar is met de andere niet-tricyclische antidepressiva, zoals de SSRI's in cluster 2N06ABAO.

2.a.5. Standaarddosering

Voor agomelatine is geen DDD vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddosering voor van 25 mg. 25 mg valt binnen de in de registertekst genoemde doseringsrange van agomelatine

van 25-50 mg. Van vergelijkbare antidepressiva valt de DDD eveneens aan de ondergrens van de doseringsrange. De standaarddosering voor agomelatine kan worden vastgesteld op 25 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Agomelatine (Valdoxan®) kan worden geplaatst in groep 2N06ABA0 op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 25 mg worden gehanteerd.

2.a.7. Literatuur

Zie farmacotherapeutisch rapport

3. Conclusie

Agomelatine (Valdoxan®) kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met niet-tricyclische antidepressiva en kan worden geplaatst in groep 2N06ABA op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddosering van 25 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport agomelatine (Valdoxan®) bij de indicatie depressie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel agomelatine (Valdoxan®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere antidepressiva. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Agomelatine was in meer dan de helft (4 van de 7) van de placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met matig tot ernstige depressie (HAMD 17 gemiddeld 26-27) niet werkzaam dan placebo. De optimale dosering is niet vastgesteld. De werkzaamheid op de korte termijn en tot een half jaar lijkt vergelijkbaar met tot iets minder dan die van SSRI's in een vergelijkbare dosering. Bij ouderen is geen werkzaamheid aangetoond. De werkzaamheid bij therapieresistente patiënten is niet onderzocht. TCA's zijn bij patiënten met een ernstige depressie en bij opgenomen patiënten werkzaam ten opzichte van de SSRI's; de verwachting is dat ze dit ook zijn ten opzichte van agomelatine.

De bijwerkingen van agomelatine lijken in de tot nu toe uitgevoerde studies in frequentie van optreden en wat betreft aard in grote lijnen wel vergelijkbaar met die van de SSRI's. In het risico management plan (RMP) is bij de registratie de verhoging van de leverenzymen gemarkeerd als een risico geïdentificeerd.

Vergeleken met andere antidepressiva heeft agomelatine geen specifieke voordelen in toepasbaarheid. Het heeft als nadeel dat de werkzaamheid bij ouderen (> 65 jaar) niet is vastgesteld, en dat het gecontra-indiceerd is bij leverfunctiestoornis en dat bij het begin van de behandeling en verder periodiek de leverfunctie moet worden gecontroleerd. De ervaring is beperkt en geringer dan van andere antidepressiva. Het gebruiksgemak van agomelatine is vergelijkbaar met de meeste SSRI's.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van depressie heeft agomelatine een therapeutische waarde vergelijkbaar met de SSRI's.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Valdoxan
Samenstelling	Agomelatine. Tablet, omhuld 25 mg.
Geregistreerde indicatie	Depressieve episoden
Dosering	Aanbevolen dosis: 25 mg eenmaal per dag voor het slapen gaan; indien na 2 weken geen verbetering optreedt, verhogen tot 50 mg eenmaal per dag voor het slapen gaan. <i>Ouderen</i> : de werkzaamheid is niet duidelijk vastgesteld.
Werkingsmechanisme	Melatonine-agonist op de melatonine-1 en -2 receptoren en een antagonist voor serotonine 5-HT _{2C} . Het verhoogt de noradrenaline een dopamine afgifte speciaal in de frontale cortex en heeft geen invloed op de extracellulaire serotonine spiegels.
Bijzonderheden	

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

De diagnose depressieve episode of stoornis wordt gesteld indien minstens vijf van de negen DSM-IV-symptomen voor depressie aanwezig zijn, waaronder in ieder geval depressieve stemming en verlies van interesse, gedurende twee weken¹. In kortdurende placebo-gecontroleerde onderzoeken varieert de respons op antidepressiva van 40–65% en op placebo van 25–55%. In deze onderzoeken gaat het meestal om matig zieke ambulante patiënten met een depressieve stoornis. Herhaling van de behandeling met een ander antidepressivum geeft weer 40–65% resultaat. Zonder behandeling treedt bij ongeveer 80% van de depressies spontaan herstel op binnen één jaar. Globaal gezien is er geen verschil in werkzaamheid tussen de groepen antidepressiva of de individuele stoffen naar voren gekomen. Bij een ernstige depressie (die soms gedefinieerd wordt als een depressie met melancholische (= vitale) kenmerken, soms als een depressie met een HAMD-score > 25 of > 30, soms als een depressie met psychotische kenmerken en soms als depressie bij opgenomen patiënten), zijn tricyclische antidepressiva (TCA's als clomipramine, imipramine) werkzamer gebleken dan de niet-tricyclische antidepressiva (SSRI's, moclobemide en mirtazapine). Ongeveer 60% van de patiënten die reageren op een antidepressivum en daarna een placebo krijgen, blijven in remissie gedurende de volgende twee jaar. Uit onderzoeken die in de meeste gevallen niet langer dan een jaar duurden (sommige duurden 3 jaar) blijkt dat voortzetting van een behandeling met antidepressiva, in de dosering waarop herstel is opgetreden, het risico van een terugkeer van depressie met de helft tot tweederde vermindert (een afname van 41 naar 18%). Dit effect is aangetoond in onderzoeken met TCA's (amitriptyline, imipramine en nortriptyline) en SSRI's (citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline, fluvoxamine). Het lijkt onafhankelijk te zijn van de hoogte van het risico op terugkeer van de depressie en de duur van de (onderhouds)behandeling. In de meeste onderzoeken is echter geen onderscheid gemaakt tussen voortgezette behandeling en onderhoudsbehandeling. Het individuele voordeel van onderhoudsbehandeling is afhankelijk van het absolute risico; dit absolute risico blijkt in onderzoek gedurende het eerste jaar tweemaal zo groot als gedurende de twee volgende behandeljaren. Verder neemt de recidiefkans toe naarmate de patiënt vaker een depressieve episode heeft gehad, bij familiale belasting en bij een ernstige depressie.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Oordeel CFH: Bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een geneesmiddel op basis van de ernst van de depressie, co-morbiditeit, de bijwerkingen, ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de TCA's. Met uitzondering van lithium en mianserine kunnen alle antidepressiva worden beschouwd als standaardmiddelen.

Binnen de TCA's behoren amitriptyline, imipramine en nortriptyline tot de goedkoopste middelen waarmee veel ervaring is opgedaan.

Binnen de SRI's is niet aan een bepaalde vertegenwoordiger de voorkeur gegeven.

De werking wordt pas merkbaar na twee tot zes weken. Wanneer een behandeling goed aanslaat, wordt deze na herstel in een adequate dosering minimaal zes maanden voortgezet om terugval (< 4 maanden) of een recidief (> 4 maanden) te voorkomen².

Conclusie

Voor zijn plaats bij de behandeling van *depressie* kan agomelatine worden vergeleken met TCA's of andere antidepressiva. Bij depressie kunnen alle antidepressiva, met uitzondering van lithium en mianserine, worden beschouwd als standaardmiddelen. Bij een ernstige depressie (HAMD-score > 25) moet vergeleken worden met een TCA.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line

en Cochrane op 12 mei 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: agomelatine AND depression met als inperking humans en RCT. Dit leverde geen aanvullingen op voor het dossier.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van agomelatine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid wordt beoordeeld op de symptomatische verbetering gemeten op scoringsschalen voor depressie. Geaccepteerde schalen, die als primair eindpunt worden gebruikt om symptomatische verbetering te bepalen zijn de Hamilton Depression Rating Scale: HAMD, bij voorkeur de versie met 17 vragen ('items') en de Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). De maximale score van de HAMD-17 schaal is 52 punten. Bij een score van <7 wordt de depressie beschouwd als genormaliseerd (remissie)³. Tweederde van de HAMD-17-score wordt bepaald door psychologische- en gedragssymptomen en een derde van de score door somatische klachten. Ofschoon de HAMD bij patiënten met depressie in engere zin in verschillende populaties is gevalideerd, is deze validiteit niet altijd even hoog. Een verschil in score tussen beide behandelarmen van 3 en 4 punten in gemiddelde verandering vanaf de uitgangswaarde van resp. de HAMD-score en de MADRS- score wordt wel als klinisch relevant beschouwd.

Het meest gebruikte criterium voor werkzaamheid in kortdurend onderzoek is tenminste 50% vermindering van de HAMD-basisscore na tenminste zes weken behandeling (=respons). Deze 50% (symptoom)reductie wordt door de EMEA beschouwd als een klinisch relevante maat⁴.

De effectiviteit kan worden gedefinieerd als een blijvende remissie gedurende tenminste 1 jaar in de dagelijkse praktijk gemeten. Remissie wordt wel gedefinieerd als een HAMD 0-7 of een MADRS < 12.

De belangrijkste, veelal dubbelblinde, placebogecontroleerde studies waarop de registratie van agomelatine is gebaseerd: 6 kortdurende studies CL2-007 CL3-022, CL3-023, CL3-024, CL3-042 en CL3-043 en verder een dosisrespons studie CL2-014. Verder zijn er van agomelatine 2 relapse preventiestudies (CL3-021 en CL3-041) uitgevoerd over het aanhouden van het effect. Daarnaast zijn er ondersteunende studies (zoals studie CL3-035 en CL3-046) en een studie bij ouderen. De werkzaamheid op lange termijn is dubbelblind onderzocht in extensies van de studies CL3-022 en CL3-035.

De meeste pivotal studies niet zijn gepubliceerd. Ook was er van deze niet gepubliceerde studies niet in alle gevallen een manuscript beschikbaar. Voor de beoordeling van deze niet gepubliceerde studies is afgegaan op de EPAR⁵ en door de fabrikant overlegde studierapporten.

A. Dubbelblind, gecontroleerd kortdurend onderzoek met agomelatine met een actieve vergelijkende arm.

Voor de beoordeling is in eerste instantie direct vergelijkend onderzoek van belang; zie tabel 1. voor de kortdurende studies met een actieve controlearm.

Van deze studies hebben de studies **CL2-014** (Loo et al), **CL3-022**, **CL3-023**, **CL3-024** tevens een placebo-arm. In deze studies waren patiënten opgenomen met een HAMD 17-score van tenminste 22: het merendeel was matig tot ernstige depressief (de MADRS gemiddeld 30; HAMD 17 gemiddeld 26-27). Ongeveer een derde deel van de patiënten in deze studies werd behandeld voor een eerste depressieve episode en ongeveer tweederde deel van de patiënten voor een terugkerende depressieve episode. De gemiddelde duur van de depressieve episode vóór inclusie varieerde van 3-5 maanden. Patiënten hadden in het verleden gemiddeld ongeveer 3 eerdere depressieve episodens gehad. Vooraf was er een 1 week durende uitwasfase om het effect van voorgaande behandelingen uit te wassen. De primaire uitkomstmaat in deze placebogecontroleerde studies was de totale HAMD eindscore. Het doel in de powerberekening was een verschil van 4 punten op de HAMD. Secundaire eindpunten waren de respons (gedefinieerd als tenminste 50% verbetering van de HAMD-score), de CGI, MADRS, remissie (gedefinieerd als een HAMD-score <6) en verder in de meeste studies ook de HAM-A (angst) en de Leeds Sleep evaluation Questionnaire (LSEQ). De respons werd ook bestudeerd in een subpopulatie

van ernstig depressieve patiënten (HAMD \geq 25) en een subpopulatie die geen benzodiazepinen als comedicaatie gebruikte.

De opzet van de niet gepubliceerde studies **CL3-022**, **CL3-023** en **CL3-024** is ongeveer vergelijkbaar: Uitgesloten waren o.a. therapieresistente depressieve patiënten, depressie na een beroerte, patiënten met risico van suicide, ernstige neoplastische, cardiovasculaire, pulmonaire aandoeningen, convulsies, dementie, bipolaire stoornis, psychotische stoornissen en angststoornissen.

Tabel 1: Direct vergelijkende (placebo)-gecontroleerde kortdurende studies met agomelatine bij depressie					
Studie	Geneesmiddelen (mg/dag)	n	Resultaat (ITT, LOCF)		
			HAMD-17-score gemiddeld	Respons (%)	Remissie (%)
CL2-014, Loo, 2002⁶, 19-65 jaar, Eur; 8 weken	agomelatine 1	136	13,1 ns	63 p=0,02	- ns
	agomelatine 5	146	14,7 ns	51 ns	- ns
	agomelatine 25	135	12,8 **	62 p=0,04	30*
	paroxetine 20	144	13,1 p= 0,03	56 ns	26**
	placebo	136	15,3	46	15
CL2-022⁷, 18-59 jaar, Fra; 6 weken	agomelatine 25	129	14,5 ns	53 ns	4,3 ns
	fluoxetine 20	133	13,3 **	58 ns	4,5 ns
	placebo	147	15,9	47	6
CL2-023⁸, 18-60 jaar, Eur, Z-Afr, Aus; 6 weken	agomelatine 25	141	13,0 ns	52 ns	25 ns
	paroxetine 20	137	12,2 ns	62 p=-0,03	27 ns
	placebo	137	13,8	49	20
CL2-024⁹, 18-65 jaar, Eur, N en Z Amerika; 18-59 jaar; 6 weken	agomelatine 25	148	12,0 ns	62 ns	28 ns
	agomelatine 50	147	13,4 ns	57 ns	23 ns
	fluoxetine 20	146	12,5 ns	61 ns	21 ns
	placebo	158	13,4	58	24
CL3-046¹⁰, 18-60 jaar, 6 weken	agomelatine 25-50	154	10,3 p=0,03	70 ns	33 -
	sertraline 50-100	159	12,1	61,5	29
CL3-035, Lemoine, 2007¹¹, Fra, 6 weken	agomelatine 25-50	165	9,9 ns	76 ns	-
	venlafaxine 50-100	167	11,0	71	
CL3-045¹², 18-65 jaar, 8 weken	agomelatine 25-50	247	11,1 p=0,02	72 ns	32 ns
	fluoxetine 20-40	257	12,7	64	28
CL3-036, Kennedy, 2008¹³ 18-60 jaar, 6 weken	agomelatine 50	46	ns op MADRS		
	venlafaxine 150	33			

p in tabel is in de placebogecontroleerde onderzoeken vs placebo; ns=niet significant (in de placebogecontroleerde onderzoeken tov placebo) - niet bekend

* p <0,01; ** p <0,05

respons=tenminste 50% afname in HAMD-17

remissie= HAMD-17 \leq 6

- In studie **CL2-014 (Loo, 2002)** had 2% van de patiënten bipolaire stoornis en 98% depressieve stoornis. 19% van de patiënten was tijdens de selectie opgenomen in een kliniek. In deze studie waren patiënten met een snelle placebo-respons in de uitwasfase, gemeten als een HAMD-afname van meer dan 20% van de studie uitgesloten. 26% staakte het gebruik voortijdig. Zowel 20 mg paroxetine als 25 mg agomelatine waren op het primaire eindpunt statistisch significant verschillend van placebo; 1 en 5 mg agomelatine niet. Het gemiddelde verschil in HAMD tussen agomelatine en placebo was 2,6 en tussen paroxetine en placebo 2,3. Ook op veel secundaire eindpunten (MADRS, HAM-A) waren er voor agomelatine 25 mg en paroxetine statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo. In de subgroep met ernstig depressieve patiënten (HAMD \geq 25) was het effect op de HAMD-eindscore voor agomelatine 25 mg wel en paroxetine niet significant verschillend van placebo.
- In studie **CL3-022** was de HAMD-uitgangsscore gemiddeld 27,7; 86% had een HAMD-score van 25 of meer. 13% van de patiënten was tijdens de selectie opgenomen in een kliniek. Patiënten met een snelle placebo-respons in de uitwasfase, gemeten als een HAMD-afname van meer dan 20%, van de studie waren uitgesloten, evenals patiënten met een ziekte ernst < 4 op CGI. Ongeveer 15% staakte het gebruik voortijdig (binnen 6 weken) in de agomelatine en fluoxetine-armen, vergeleken met 27% in de placebogroep. Op de totale HAMD eindscore was agomelatine niet significant verschillend van placebo en fluoxetine

wel. Het gemiddelde verschil in HAMD tussen fluoxetine en placebo was 2,6. Ook op de secundaire eindpunten als respons en MADRS- en HAM-A-score was agomelatine niet en fluoxetine wel statistisch significant verschillend van placebo. Op de CGI-score scoorden beide actieve behandelingen significant verschillend van placebo. Op de LSEQ was voor agomelatine het verschil met placebo statistisch significant voor 3 van de 4 onderdelen en voor fluoxetine voor 2 van de 4 onderdelen. In de subgroep met ernstig depressieve patiënten (HAMD \geq 25) was het effect op de HAMD-eindscore voor agomelatine en fluoxetine niet significant verschillend van placebo. In de subgroep met patiënten die geen benzodiazepinen gebruikten was het effect op de HAMD-eindscore voor agomelatine niet en voor fluoxetine wel significant verschillend van placebo.

- In studie **CL3-023** had 63% een HAMD-score van 25 of meer. 18,5% gebruikte gelijktijdig een anxiolyticum, vnl benzodiazepinen. 12% van de patiënten was tijdens de selectie opgenomen in een kliniek. De studie-uitval was 16% zonder opvallende verschillen tussen de diverse armen. Zowel 20 mg paroxetine als 25 mg agomelatine waren op het primaire eindpunt en agomelatine ook op de secundaire eindpunten niet statistisch significant verschillend van placebo. Alleen op 2 van de 4 onderdelen van de LSEQ was agomelatine statistisch significant verschillend van placebo, nl op de items in slaap komen en de kwaliteit van de slaap. Op de items ontwaken uit de slaap en nawerking de volgende dag was er geen significant verschil tussen agomelatine en placebo. Paroxetine was op secundaire eindpunten als de HAMD-respons en de MADRS score ($p=0,03$) significant verschillend van placebo en op de LSEQ alleen op 1 item, nl op het item in slaap komen. Over het effect van paroxetine op de CGI en de HAM-A ontbreken de gegevens in het deel van het studierapport wat de fabrikant heeft overlegd. In de subgroepen met ernstig depressieve patiënten (HAMD \geq 25) en die met patiënten die geen benzodiazepinen gebruikten was het effect op de HAMD-eindscore voor agomelatine niet significant verschillend van placebo. Onduidelijk is hoe deze gegevens uitvallen voor de paroxetine arm.
- In studie **CL3-024** had 69% een HAMD-score van 25 of meer. 20% gebruikte gelijktijdig een anxiolyticum, vnl benzodiazepinen. 4 % van de patiënten was tijdens de selectie opgenomen in een kliniek. De uitval bedroeg 15% zonder opvallende verschillen tussen de diverse armen. Zowel fluoxetine als 25 mg agomelatine waren op het primaire eindpunt en de secundaire eindpunten niet statistisch significant verschillend van placebo; dit geldt ook voor de LSEQ. Alleen in de subgroepen met patiënten die geen benzodiazepinen gebruikten was agomelatine op 1 van de 4 onderdelen van de LSEQ statistisch significant verschillend van fluoxetine, nl op in slaap komen. In de subgroepen met ernstig depressieve patiënten (HAMD \geq 25) en in die met patiënten die geen benzodiazepinen gebruikten waren er voor geen van de behandelgroepen onderlinge statistisch significante verschillen in het effect op de HAMD-eindscore.

De studies **CL3-035**, **CL3-046**, en **CL3-045** zijn direct vergelijkende superioriteitstudies zonder placebo-arm. Alleen in studie CL3-045 is de HAMD-17 de primaire uitkomstparameter. In de andere studies is het een secundaire uitkomstparameter. In studie **CL3-036** is de antidepressieve werking gemeten op de MADRS als secundaire uitkomstparameter. Bij de registratie zijn de studies **CL3-035** en **CL3-046** gebruikt als ondersteunende studies. Studie **CL3-045** is een later afgeronde studie die niet in het originele dossier was opgenomen en evenmin in de EPAR aan de orde komt.

- **In studie CL3-045** is gaat het om een niet opgenomen populatie met ernstige depressie (HAMD-17 \geq 25). Patiënten met een snelle placebo-respons in de uitwasfase, gemeten als een HAMD-afname van meer dan 20%, waren van de studie uitgesloten. De HAMD uitgangsscore was gemiddeld 28,6; de gemiddelde duur van de depressieve episode vóór inclusie was 4,8 maanden. Patiënten hadden in het verleden gemiddeld 3 depressieve episoden gehad, inclusief de huidige. De uitval bedroeg 12% in de agomelatine arm en 17% in de fluoxetine-arm na 6 weken, maar na 24 weken was er geen relevant verschil meer tussen beide behandelarmen.
- **Studie CL3-046** is gericht op de werkzaamheid op stoornissen van het circadiane ritme, geassocieerd met depressie (HAMD-score \geq 22). De populatie was verder gericht op patiënten met slapeloosheid: de som van de HAMD items 5+6 (insomnia) moest tenminste 3 zijn. De HAMD uitgangsscore was gemiddeld 26,1 in de agomelatinegroep en 26,5 in de sertralinegroep; 69% had een HAMD-score van 25 of meer. 20% gebruikte gelijktijdig een anxiolyticum, vnl benzodiazepinen. Patiënten hadden in het verleden gemiddeld 3

depressieve episoden gehad. 4 % van de patiënten was tijdens de selectie opgenomen in een kliniek. 14% staakte het gebruik van agomelatine voortijdig vergeleken met 20% bij sertraline. De werkzaamheid op depressie was van 25-50 mg agomelatine op de meeste secundaire eindpunten (op de afname van de HAMD, CGI en HAM-A) statistisch significant groter dan van 50-100 mg sertraline. Op de HAMD-respons was het verschil tussen beide middelen echter niet statistisch significant. Op de LSEQ was voor agomelatine het verschil met sertraline statistisch significant voor 2 van de 4 onderdelen (in slaap vallen en kwaliteit van slaap).

- De studie **CL3-035 (Lemoine et al, 2007)** is gericht op de effecten op slaapstoornissen bij patiënten met depressie (HAMD-score ≥ 20). Deze studie is in de beoordeling meegenomen omdat de werkzaamheid op depressie na 6 weken een secundair eindpunt was. Er waren na 6 weken geen significante verschillen tussen agomelatine 25-50 mg en venlafaxine 75-150 mg op de gemeten eindpunten voor werkzaamheid bij depressie (incl CGI).
- De studie **CL3-036 (Kennedy et al, 2008)** is gericht op de effecten op de seksuele functie bij patiënten met depressie (MADRS -score ≥ 20). Deze studie is in de beoordeling meegenomen omdat de werkzaamheid op depressie na 6 weken een secundair eindpunt was. Er waren na 12 weken geen significante verschillen tussen agomelatine 50 mg en venlafaxine 75-150 mg op de gemeten eindpunten voor werkzaamheid bij depressie (MADRS).

Verder is agomelatine in een aantal gecontroleerde, dubbelblinde, kortdurende studies vergeleken met alleen placebo, nl CL3-042 (Olié, Kaspar, 2007¹⁴), CL3- 043 (Kennedy, Emsley, 2006¹⁵) en in studie CL3-026 specifiek bij ouderen. In de studies van **Olié, Kaspar, 2007** en **Kennedy, Emsley, 2006** werd agomelatine 25-50 mg als flexibele dosering gegeven. In deze studies was agomelatine statistisch significant werkzamer dan placebo met verschillen van resp 3,2 en 2,5 op de HAMD-score. In studie **CL3-026 specifiek bij ouderen** was de werking van agomelatine niet statistisch significant verschillend ten opzichte van placebo.

Onderzoek bij therapieresistente patiënten ontbreekt.

B. Langer durend dubbelblind gecontroleerd onderzoek met agomelatine; zie tabel 2.

Tabel 2: langer durende, actief vergelijkende, dubbel-blinde, gecontroleerde studies met agomelatine					
Studie	Geneesmiddelen (mg/dag)	n	Resultaat (ITT, LOCF)		
			Gemiddelde HAMD-17	Respons* (%)	Remissie* (%)
Extensie Studie CL3-022 24 weken,	agomelatine 25	100	12,8 p=0,03	61 p=0,04	35 ns
	fluoxetine 20	108	11,1 p<0,001	70 p<0,001	38 p=0,02
	placebo	91	15,4	49	26
Extensie studie CL2-023, 24 weken	agomelatine 25	92	7,0 ns	82 ns	61 ns
	paroxetine 20	105	7,2	79 -	54 ns
	placebo	92	8,5	85	51
Extensie studie CL2-024, 24 weken	agomelatine 25	114	-	82 ns	-
	agomelatine 50	109	-	75 ns	-
	fluoxetine 20	114	-	84 ns	-
	placebo	112	-	77	-
			afname		
Extensiestudie CL3-046, 18-60 jaar, 6 weken; 24 weken	agomelatine 25-50	116	-17,7 ns	76 p=0,02	55 -
	sertraline 50-100	114	-16,4	64	51
Extensie studie CL3-045 ¹⁶ , 24 weken	agomelatine 25-50	212	8,6	79	51
	fluoxetine 20-40	197	9,8	74	50
Voortgezette behandeling		n	Gemiddelde HAMD-17	Geschat risico op terugval (%)	
Subgroep Studie CL3-022 van responders in week 6; 24 weken	agomelatine 25	63	7,4 ns	14,3 p=0,02	
	fluoxetine 20	73	7,2 p=0,015	17,8**	
	placebo	60	10,2	33,3	
Subgroep Studie CL3-023 van responders in week 6; 24 weken	agomelatine 25	67	-	9,1 ns	
	paroxetine 20	78	-	9,0 ns	
	placebo	63	-	9,8	

Subgroep Studie CL3-024 van responders in week 6; 24 weken	agomelatine 25	83	-	16	p=0,02
	agomelatine 50	73		11	ns
	fluoxetine 20	82		10	ns
	placebo	81		5	

p in tabel is in placebogecontroleerd onderzoek vs placebo; ns=niet significant; - niet weergegeven

* p <0,01; ** p <0,05

respons=tenminste 50% afname in HAMD-17; remissie= HAMD-17 ≤ 6; terugval= HAMD-17 ≥16 of suïcide(poging)

De studies **CL3-022**, **CL3-023** en **CL3-024** hadden een vergelijkbare opzet: Patiënten die reageerden op agomelatine in de 6 weken durende dubbelblinde fase konden optioneel worden ingesloten in een 18 weken durende dubbelblinde vervolgstudie (=week 6-24). Verder werd in deze 3 studies in een subgroep van responders in week 6 de (tijd tot) terugval (relapse) bepaald. Deze terugval werd in de studies **CL3-023** en **CL3-024** volgens dezelfde definitie gemeten en was in studie **CL3-024** iets afwijkend gedefinieerd.

- **Studie CL3-022.** Volgens de gegevens uit het studierapport was voor beide actieve behandelingen het primaire eindpunt, de totale HAMD eindscore evenals de respons statistisch significant verschillend van placebo. Gemeten op remissie was verder agomelatine niet en fluoxetine wel statistisch significant verschillend van placebo. De terugval en de tijd tot terugval in de subgroep van responders, gedefinieerd als een HAMD ≥ 16 of een suïcide (poging), was voor beide actieve behandelarmen statistisch significant verschillend van placebo. Op de totale HAMD eindscore in deze subgroep was agomelatine niet en fluoxetine wel statistisch significant verschillend van placebo.
- **Studie CL3-023.** Er waren in beide analyses geen statistisch significante verschillen tussen agomelatine en placebo. Dit wordt in het rapport toegeschreven aan een hoge placebo respons.
- **Studie CL3-024.** Er waren in de vervolgfase geen statistisch significante verschillen tussen de actieve behandelarmen en placebo. De (tijd tot) terugval (relapse) werd in een subgroep van responders met een HAMD totaal score < 16 in week 6 bepaald. De terugval, gedefinieerd als een HAMD ≥ 16, was voor 25 mg agomelatine statistisch significant hoger dan placebo. Voor de andere beide actieve behandelarmen waren er geen statistisch significante verschillen in terugval ten opzichte van placebo. In het EPAR (p. 30 van 64) wordt hierover opgemerkt dat de ongewoon lage terugval in de placebogroep een conclusie over de werkzaamheid van de actieve onderhoudbehandelingen bemoeilijkte. Deze verklaring voor deze opmerkelijke bevinding vinden we in identieke bewoordingen terug in het verslag van het onderzoek (p 100/171). Voor de tijd tot terugval werden voor de actieve behandelingen geen statistisch significant verschillen ten opzichte van placebo gemeten.
- **Studie CL3-046.** In deze studie konden patiënten optioneel worden ingesloten in een 18 weken durende dubbelblinde vervolgstudie (=week 6-24). Op sommige voor de antidepressieve werking relevante (secundaire) eindpunten (HAMD respons) scoorde agomelatine statistisch significant beter dan sertraline; gemeten op de afname in HAMD en op de CGI waren er geen significante verschillen.
- **Studie CL3-046.** In deze extensiestudie was de afname op de HAMD-score groter in de agomelatine groep dan in de fluoxetinegroep. Op het percentage responders en patiënten in remissie waren er geen relevante verschillen tussen agomelatine en fluoxetine.

Verder is in 2 relapspreventie studies **CL3-021** en **CL3-041**¹⁷ het effect van agomelatine, in een dosering van 25 mg resp 25-50 mg, op de preventie van een terugval in depressie bij opgenomen en niet opgenomen patiënten vergeleken met placebo. Terugval was in studie CL3-021 (week 8-34) gedefinieerd als een HAMD ≥ 16 of een suïcide (poging) en in CL3-041 als een HAMD ≥ 16, of een suïcide (poging) of staken van de behandeling vanwege onvoldoende werking (over een periode van 24 weken. In studie 021 werd geen significant verschil ten opzichte van placebo gevonden en in studie 041 wel. In studie 041 bedroeg het risico op terugval 22% vergeleken met 47% op placebo. In studie 021 bedroeg het risico op terugval 26% vergeleken met 24% op placebo.

Discussie:

Van de 7 placebo gecontroleerde studies met agomelatine werd maar in 3 studies een significant verschil ten opzichte van placebo op de primaire uitkomstparameter aangetoond. Verder blijft in alle studies met een actieve vergelijking het verschil in HAMD-score ten opzichte van placebo steeds onder het klinisch relevante verschil van 3-4 punten en onder het in de studies bij de powerberekening geformuleerde doel van een verschil van 4 punten. Ook bij de studies met een actieve vergelijking in tabel 1 valt het hoge aantal -in alle gevallen niet-gepubliceerde- studies met agomelatine op waarin er op de primaire uitkomstparameter geen significant verschil ten opzichte van placebo werd aangetoond: in de studies **CL3-022**, **CL3-023** en **CL3-024** kon 25 mg en ook 50

mg agomelatine zich niet van placebo onderscheiden. In studie CL3-024 was als onderhoudsbehandeling ter preventie van terugval agomelatine 25 mg zelfs statistisch significant minder werkzaam dan placebo gemeten naar het aantal patiënten met terugval in depressie, terwijl fluoxetine niet statistisch significant verschilde van placebo. Dit moet echter worden afgezet tegen de achtergrond dat in een analyse van de klinische database van de FDA van alle geregistreerde antidepressiva tussen 1985-1999 bij meer dan de helft de onderzoeken met antidepressiva geen statistisch significant verschil tussen het antidepressivum en placebo naar voren kwam¹⁸. De auteurs van deze analyse menen dat het ontbreken van een significant verschil ten opzichte van placebo niet hoeft te betekenen dat het antidepressivum geen werking heeft, maar dat het ook aan de werkzaamheid van de placebo kan worden toegeschreven. Het blijkt dat bij een hoge placeborespons de kans op een significant verschil door een antidepressivum veel lager is dan bij een lage placeborespons. Factoren die de respons op placebo negatief beïnvloeden en daarmee de kans op een significant verschil ten opzichte van placebo met een factor twee vergroten zijn: een meer ernstige depressie met een HAMD-score > 23 en een flexibel doseringsregime^{19, 20}. In alle agomelatine studies met een placebo-arm wordt aan de eerste voorwaarde voor een hoge kans op een significant verschil ten opzichte van placebo voldaan. Opvallend is dat in de studies waarin agomelatine zich wel kan onderscheiden van placebo nl in de studies CL3-042 en CL3-043 (van Olié, Kaspar, 2007 en Kennedy, Emsley, 2006) een flexibele dosering wordt gebruikt. De optimale dosering van agomelatine is niet vastgesteld. Of 50 mg werkzamer is dan 25 mg is onduidelijk. In de studies CL3-014 en -022, waarin patiënten met een snelle placeborespons waren uitgesloten, wordt voor de vergelijkende SSRI in beide gevallen op de korte termijn wel een significant verschil met placebo gevonden en alleen in studie -014 ook voor agomelatine. In studie CL3-022 zou volgens het studierapport op de lange termijn voor agomelatine wel een significant verschil ten opzichte van placebo op de HAMD worden bereikt. De EPAR (p. 29 van 64) meldt voor de langetermijnperiode (W0-24) van studie 022 echter afwijkende resultaten voor de HAMD: 10,0 voor agomelatine, 10,7 voor placebo en 8,4 voor fluoxetine (zonder verdere informatie over statistische significantie van de verschillen).

In direct vergelijkende studies zonder placebo-arm was het antidepressieve effect van agomelatine (25-) 50 mg op de korte termijn daarentegen niet statistisch significant verschillend van de actieve vergelijking (in 2 studies met venlafaxine) of was het zelfs superieur aan dat van een SSRI (sertraline en fluoxetine). Een kanttekening bij de studie met sertraline is wel dat agomelatine is vergeleken met sertraline in een lage dosistrange; volgens de 1b-tekst wordt sertraline gedoseerd tot max. 200 mg per dag. Verder was op de langere termijn (24 weken) het verschil tussen agomelatine en sertraline niet meer statistisch significant.

De gepoolde analyse van Montgomery, 2007²¹ betreft alleen de studies CL3-014, CL3-042 en CL3-043. Omdat een groot deel van de direct vergelijkende studies in deze analyse ontbreken is deze analyse niet meegenomen in de beoordeling.

In risico op terugval scoort agomelatine (22% in studie 041) in indirecte vergelijking iets hoger dan paroxetine (16% na 1 jaar in Montgomery, 1993²²) en iets lager dan venlafaxine (28% na 6 maanden in Simon, 2004²³). Uit deze indirecte vergelijkingen kunnen echter op grond van verschillen in patiëntkarakteristieken en in opzet van de studie (definitie van terugval) geen conclusies worden getrokken.

Conclusie:

Agomelatine was in meer dan de helft (4 van de 7) van de placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met matig tot ernstige depressie (HAMD 17 gemiddeld 26-27) niet werkzaam dan placebo. De optimale dosering is niet vastgesteld. De werkzaamheid op de korte termijn en tot een half jaar lijkt vergelijkbaar tot iets minder dan die van SSRI's in een vergelijkbare dosering. Bij ouderen is geen werkzaamheid aangetoond. De werkzaamheid bij therapieresistente patiënten is niet onderzocht. TCA's zijn bij patiënten met een ernstige depressie en bij opgenomen patiënten werkzaam ten opzichte van de SSRI's; de verwachting is dat ze dit ook zijn ten opzichte van agomelatine.

4.b. Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen: hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, migraine, misselijkheid, diarree, obstipatie, pijn in bovenbuik, transpiratie, rugpijn, moeheid, angst, verhoging (> 3x de bovenlimiet van de normaalwaarde) in ALAT en/of ASAT²⁴.

Veiligheid:

In het risico management plan (RMP) is de verhoging van de leverenzymen gemarkeerd als een risico; en huidreacties en suïcidaal gedrag als potentiële risico's.

Vergelijking met SSRI's

In de studie van **Loo, 2002** waren er geen statistisch significante verschillen in bijwerkingen tussen de agomelatine-armen, placebo en paroxetine. Bijwerkingen traden op bij 51% van de patiënten op agomelatine 25 mg vergeleken met 57% bij paroxetine en 55% op placebo. Ook voor de individuele bijwerkingen waren er geen onderlinge statistisch significante verschillen in optreden; misselijkheid was de enige individuele bijwerking die statistisch significant vaker werd gemeld bij paroxetine dan bij placebo en wel in de paroxetine-arm. De verdraagbaarheid van agomelatine gemeten aan het percentage dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was vergelijkbaar met die van paroxetine, nl 8% bij agomelatine 25 mg en 7% bij paroxetine.

In de **CL3-022 studie** kwamen als meest frequente bijwerkingen hoofdpijn, misselijkheid en vertigo in een vergelijkbare frequentie voor bij agomelatine, fluoxetine en placebo. Misselijkheid kwam op de korte termijn (week 0-6) vaker voor bij fluoxetine, maar op de lange termijn (week 6-24) vaker bij agomelatine. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren van psychische aard (veelal suïcide poging en depressie): 5 patiënten bij gebruik van agomelatine en 4 bij fluoxetine. De verdraagbaarheid van agomelatine gemeten aan het percentage dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was vergelijkbaar met die van fluoxetine.

In de **CL3-023 studie** bedroeg het percentage patiënten met tenminste 1 bijwerking op de resp korte en lange termijn 55% en 35% bij agomelatine vergeleken met 69% en 44% bij paroxetine en 56% en 33% op placebo. Hyperglykemie kwam bij agomelatine (12% in week 0-6 en 14% in week 6-24) en paroxetine (12% en 12%) vaker voor dan bij placebo (9 en 9%). De verdraagbaarheid van agomelatine gemeten aan het percentage dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was op de korte termijn wel vergelijkbaar met die van paroxetine, maar op de lange termijn was deze beter.

In de **CL3-024 studie** bedroeg het percentage patiënten met tenminste 1 bijwerking op de resp korte en lange termijn 37% en 18% bij agomelatine 25 mg vergeleken en 39% en 20% bij agomelatine 50 mg vergeleken met 33% en 20% bij paroxetine en 27% en 12% op placebo. De verdraagbaarheid van agomelatine gemeten aan het percentage dat de behandeling staakte vanwege bijwerkingen was op de korte termijn vergelijkbaar met die van fluoxetine, maar op de lange termijn was deze slechter.

In de **CL3-045 studie** waren er op de lange termijn (24 weken) geen relevante verschillen in het percentage bijwerkingen tussen agomelatine en fluoxetine. Alleen op de korte termijn (6 weken) veroorzaakte agomelatine minder misselijkheid (8 vs 11%), maar meer hoofdpijn (16 vs 11%) en slaperigheid (6 vs 3%) dan fluoxetine.

In de **CL3-046 studie** werd agomelatine 25-50 mg beter verdragen en staakte 3% de behandeling vanwege bijwerkingen in de agomelatine-arm vergeleken met 9% in de sertralinegroep.

In de studie van **Lemoine, 2007** had agomelatine een statistisch significant gunstiger effect op de primaire eindparameter, de inslaap-score van de LSEQ vergeleken met venlafaxine. Het gaat echter om een beperkt effect voornamelijk op het item in slaap vallen van de LSEQ (6 mm versus venlafaxine op een schaal van 100 mmg VAS) zonder gevolg voor het item de slaperigheid overdag. Bijwerkingen traden op bij 52% in de agomelatinegroep vergeleken met 57% in de venlafaxinegroep. Minder patiënten staakten de behandeling vanwege bijwerkingen in de agomelatinegroep, nl 4% vergeleken met 13% in de venlafaxine groep.

In de studie van **Kennedy et al, 2008** had venlafaxine XR tot 150 mg een statistisch significant groter negatief effect op de seksuele functies gemeten op de SexFX- totaal score dan agomelatine 50 mg. Volgens de SPC is het verschil in seksuele disfunctie van agomelatine tov venlafaxine bij depressieve patiënten in remissie niet statistisch significant. Volgens de gepoolde analyse van studies waarbij de Arizona Sexual Experience Scale werd gebruikt was agomelatine niet geassocieerd met seksuele disfunctie. Minder patiënten staakten de behandeling vanwege bijwerkingen in de agomelatinegroep, nl 2,2% vs 8,6% in de venlafaxine XR groep.

In de studie van **Montgomery, 2004**²⁵ bedoeld om de onttrekkingssymptomen op de Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) checklist te meten traden na staken van agomelatine geen en na staken van paroxetine wel onttrekkingssymptomen op; zie verder 6b.

Vergelijking met TCA's

Directe vergelijkingen tussen agomelatine en TCA's ontbreken. Op grond van het bijwerkingenprofiel van de TCA's mag verwacht worden dat het bijwerkingenprofiel van agomelatine minder anticholinerge, antihistaminerge en cardiovasculaire effecten, en minder gewichtstoename zal omvatten.

Discussie:

-Uit de direct vergelijkende studies met een SSRI blijkt de boven beschreven verdraagbaarheid van agomelatine vergelijkbaar met die van een SSRI. In de direct vergelijkende studie ten opzichte van SSRI's en in de in de EPAR (p.46-8/64) weergegeven verschillen met fluoxetine en paroxetine zijn geen consistente verschillen in bijwerkingen tussen aan de ene kant agomelatine en aan de andere kant de SSRI's naar voren gekomen. De verwachting is dat agomelatine mogelijk een lagere kans geeft op seksuele bijwerkingen, ontrekkingsverschijnselen en inslaapklachten. - In het RMP moet aandacht worden gegeven aan de risico's en de risicofactoren met betrekking tot de verhoging van de leverenzymen. Net als met andere antidepressiva zijn tijdens behandeling met of kort na het staken van agomelatine meldingen gedaan van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag. In de EPAR (p 54 van 64) wordt gewezen op de toegenomen sterfte in agomelatine groep bij Alzheimerpatiënten vergeleken met placebo.

-In verband met het effect op de biologische klok/chronobiologie is het nodig dat agomelatine voor het slapen gaan wordt gegeven. Gegevens over wat er bij foutieve inname op een ander moment dan 's avonds (bv in de ochtend) gebeurt met het effect op de slaap en eventueel optreden van slaperigheid overdag ontbreken.

Conclusie:

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in verdraagbaarheid en veiligheid met de SSRI's naar voren gekomen. In het risico management plan (RMP) is bij de registratie de verhoging van de leverenzymen gemarkeerd als een risico.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens over de invloed op de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

Agomelatine is in de EU geregistreerd op 19 februari 2009. Op dit moment is het elders alleen in Rusland en de Oekraïne 1 jaar op de markt.

Conclusie:

De ervaring is beperkt en geringer dan met de andere antidepressiva.

4.e. Toepasbaarheid

Contra-indicaties. Agomelatine is net als duloxetine gecontra-indiceerd bij leverfunctiestoornis. Het heeft als nadeel dat bij het begin van de behandeling en verder periodiek de leverfunctie moet worden gecontroleerd. Van de antidepressiva is controle van de leverfunctie alleen bij clomipramine aangewezen.

De SSRI's hebben behalve de gebruikelijke overgevoeligheid geen contra-indicaties.

Bij *ouderen* is de agomelatine niet werkzaam gebleken. Van andere antidepressiva zijn wel positieve onderzoekgegevens bij ouderen bekend.

Interacties. De combinatie van agomelatine met sterke CYP1A2-remmers (fluvoxamine, ciprofloxacine) is gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden met matige CYP1A2-remmers, zoals propranolol. Andere SSRI's kunnen aanleiding geven tot andere interacties.

Kinderen en jongeren: Net als de meeste andere antidepressiva mag agomelatine niet onder de 18 jaar worden gebruikt vanwege het ontbreken van onderzoekgegevens en een verhoogd risico op suïcidaal gedrag.

Bij *zwangerschap* zijn er volgens de 1b-tekst onvoldoende gegevens.

Co-morbiditeit:

Net als bij veel andere antidepressiva (SSRI's, clomipramine) zijn er voor agomelatine aanwijzingen dat het werkzaam is bij angststoornissen²⁶.

Conclusie:

Vergeleken met andere antidepressiva heeft agomelatine geen specifieke voordelen in toepasbaarheid. Het heeft als nadeel dat de werkzaamheid bij ouderen (> 65 jaar) niet is vastgesteld, en dat het gecontra-indiceerd is bij leverfunctiestoornis en dat bij het begin van de behandeling en verder periodiek de leverfunctie moet worden gecontroleerd.

4.f. Gebruiksgemak

Agomelatine kan net als de meeste SSRI's eenmaal per dag worden ingenomen. In verband met het effect op de biologische klok/chronobiologie is het nodig dat agomelatine voor het slapen gaan wordt gegeven.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van agomelatine is vergelijkbaar met de meeste SSRI's.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van agomelatine 25 mg is € 42,- per 28 stuks. Dit betekent uitgaande van een dagdosis van 25 mg en na aftrek van de clawback (8,53% met een max van €6,80/recept) een maandprijs van €42,73.

Tabel 3. Kosten antidepressiva

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
agomelatine	25 mg	42,73
duloxetine	60 mg	39,14
fluoxetine	20 mg	0,73
paroxetine	20 mg	2,02
sertraline	50 mg	1,78
venlafaxine XR	100 mg	31,99

Conclusie

Agomelatine is iets duurder dan het duurste antidepressivum.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van agomelatine

6.a. Claim van de fabrikant

Agomelatine is in werking en bijwerkingen vergelijkbaar met SSRI's en venlafaxine. Het heeft voor de keuze van het meest geschikte antidepressivum voor de individuele patiënt voordelen:

- Bij comorbide slaapproblemen, waar agomelatine een snelle verbetering zou geven van inslapen en de kwaliteit van de slaap.
- Minder optreden van bijwerkingen als maagdarmproblemen, geen seksuele disfunctie, geen effect op het lichaamsgewicht, geen onttrekkingsverschijnselen na plotseling staken van de behandeling.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH meent dat de werkzaamheid van agomelatine vergelijkbaar tot iets geringer is dan die van de SSRI's. Ook de bijwerkingen lijken in de tot nu toe uitgevoerde studies in frequentie van optreden en wat betreft aard in grote lijnen wel vergelijkbaar met die van de SSRI's. Zo kwam in studie 022 in het lange termijn deel misselijkheid vaker voor bij agomelatine dan bij fluoxetine. Alleen in de studie van Loo kwam misselijkheid significant vaker voor bij paroxetine dan bij placebo. In de andere direct vergelijkende studies komen geen statistisch significant verschillen in misselijkheid of andere bijwerkingen als gewichtsverandering naar voren. Ook uit de in de EPAR (p.46-8/64) gemaakte inventarisatie van opgetreden bijwerkingen bij fluoxetine en paroxetine komen geen consistente verschillen in bijwerkingenfrequenties (als maagdarmklachten, slapeloosheid op de korte en lange termijn) tussen aan de ene kant agomelatine en aan de andere kant de SSRI's naar voren. Dit geldt ook voor het optreden van seksuele disfunctie: een verschil in invloed op seksueel functioneren kwam alleen in de vergelijkende studie van Kennedy (2008) naar voren tussen agomelatine en venlafaxine en is niet gemeld in andere studies. Volgens de SPC gaat het echter bij depressieve patiënten in remissie om een niet statistisch significant verschil. Het gunstige effect op slaapproblemen bij depressie komt naar voren in de studie van Lemoine (2007)

en beperkt zich tot inslapen en kwaliteit van de slaap (van de LSEQ) en is erg beperkt. In een vergelijkende studie ten opzichte van paroxetine (Montgomery, 2004) traden na staken van agomelatine geen en na staken van paroxetine wel onttrekkingsverschijnselen op. De kanttekening is dat onttrekkingsverschijnselen met name na staken van de behandeling bij paroxetine zijn gemeld, en minder vaak bij andere SSRI's.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Bij de behandeling van een depressie geschiedt de keuze van een antidepressivum op basis van de ernst van de aandoening, co-morbiditeit, bijwerkingen, de ervaring en de prijs. De werkzaamheid bij milde tot matige depressie is van alle antidepressiva gelijk. Bij ernstige depressie gaat de voorkeur uit naar de tricyclische antidepressiva.

Agomelatine heeft geen aangetoonde voordelen boven andere antidepressiva. Het heeft als nadeel dat de werkzaamheid niet overtuigend is aangetoond. De werkzaamheid lijkt ten opzichte van SSRI's vergelijkbaar tot iets minder. Andere nadelen zijn dat de werkzaamheid bij ouderen niet is vastgesteld en dat tijdens behandeling controle van de leverfuncties is aangewezen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 november 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 1F van het Farmacotherapeutisch Kompas.

8. Literatuur

¹ Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV. Lisse: Swets & Zeitlinger 1995.

² Loenen, AC van (hoofdred.). Farmacotherapeutisch Kompas 2009. Diemen: CVZ, 2009.

³ Bijl D, Verhoeven WMA. Antidepressiva bij depressie: een kritische beschouwing. Geneesmiddelenbull 2002; 36: 51-9.

⁴ EMEA. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. Londen 25 april 2002. CPMP/EWP/18/97, rev. 1.

⁵ European Public Assessment Report (EPAR) Valdoxan H-C-915. Published 17/03/09

⁶ Lõo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatoninergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol. 2002;17:239-47.

⁷ Clinical Report Phase III study CL3-20098-22. Loo H, Bodinat de C. Report including additional analyses: Efficacy and safety of agomelatine (25 mg) given orally once a day for 6 weeks versus fluoxetine (20 mg), in in-or out-patients with Major Depressive Disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled - parallel groups study. 18-weeks optional treatment period. 29 march 2007.

⁸ Clinical Report Phase III study CL3-20098-23. Montgomery SA, Bodinat de C. Efficacy and safety of agomelatine (25 mg) given orally once a day for 6 weeks versus paroxetine, in patients with Major Depressive Disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled - parallel groups study. 18-weeks extension period. 15 november 2004.

⁹ Clinical Report Phase III study CL3-20098-24. Lepola UM, Bodinat de C. Efficacy and safety of agomelatine given orally once a day for 6 weeks in patients with Major Depressive Disorder. Confirmation of the efficacy of the agomelatine 25 mg dosage and study of the efficacy of the agomelatine 50 mg dosage. A randomised, double-blind, placebo-controlled, versus paroxetine, parallel groups study. 18-weeks extension period. 30 july 2004.

¹⁰ Clinical Report Phase III study CL3-20098-46. Bayle F, Bodinat de C. Efficacy of agomelatine (25 mg/day with potential adjustment to 50 mg) given orally on rest/activity circadian rhythms in outpatients with Major Depressive Disorder. A randomised, double-blind international study with parallel groups versus sertraline (50 mg/day with potential adjustment to 100 mg). Six-week treatment plus optional continuation for 18 weeks. 16 july 2008.

¹¹ Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. J Clin Psychiatry 2007;68:1723-32.

¹² Clinical Study Report Phase III study CL3-20098-45... Hale A, Bodinat de C. Efficacy and safety of agomelatine (25 mg/day with potential adjustment tot 50 mg) given orally for 8 weeks in out-patients with severe major Depressive Disorder. A randomised, double-blind, parallel groups, international study with versus fluoxetine (20 mg/day with potential adjustment to 40 mg). with a double-blind extension period of 16 weeks. 10 march 2009.

¹³ Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, et al. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. J Clin Psychopharmacol. 2008;28:329-33.

¹⁴ Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10:661-73.

¹⁵ Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2006;16:93-100.

¹⁶ Clinical Study Report Phase III study CL3-20098-45... Hale A, Bodinat de C. Efficacy and safety of agomelatine (25 mg/day with potential adjustment to 50 mg) given orally for 8 weeks in out-patients with severe major Depressive Disorder. A randomised, double-blind, parallel groups, international study with *versus* fluoxetine (20 mg/day with potential adjustment to 40 mg). with a double-blind extension period of 16 weeks. 10 march 2009.

¹⁷ Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, et al. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder, without evidence of a discontinuation syndrome. Accepted manuscript, Journal Clinical Psychiatry.

¹⁸ Khan A, Detke M, Khan SRF et al. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. J Nerv Ment Dis 2003; 191: 211-8.

¹⁹ Khan A, Kolts RL, Thase ME et al. Research design features and patient characteristics associated with the outcome of antidepressant clinical trials. Am J Psychiatry 2004; 161: 2045-9.

²⁰ Khan A, Schwartz K. Study designs and outcomes in antidepressant clinical trials. Essent Psychopharmacol 2005; 4: 221-6.

²¹ Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. Int Clin Psychopharmacol 2007; 22: 283-91.

²² Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. Int Clin Psychopharmacol 1993; 8:189-95.

²³ Simon JS, Aquiar LM, Kunz NR et al. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. J Psych Research 2004; 38: 249-57.

²⁴ SPC Valdoxan -H-C-915-00-00. 19/02/2009

²⁵ Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. Int Clin Psychopharmacol. 2004;19:271-80.

²⁶ Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2008;28: 61-6.