



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE
EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

ASENAPINA

Nombre comercial y presentaciones

▲ **SYCREST® (Lundbeck)**
5 mg 60 comprimidos sublinguales (156,32 €)
10 mg 60 comprimidos sublinguales (156,32 €)

Excipientes de declaración obligatoria
Condiciones de dispensación

Receta médica
En pacientes mayores de 75 años, visado de inspección (prescripción inicial por psiquiatra, neurólogo o médico de familia).

Procedimiento de autorización
Fecha de comercialización
Fecha de evaluación
Grupo terapéutico/código ATC

Centralizado
Noviembre 2011
Agosto 2012
N05AH05

INDICACIONES¹

La asenapina (ASE) está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos. No tiene la indicación aprobada en esquizofrenia.

CONTRAINDICACIONES¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Al igual que con otros antipsicóticos atípicos, no se conoce completamente el mecanismo de acción de ASE. Se considera que la eficacia de ASE está mediada por la combinación de la actividad antagonista sobre los receptores D2 y 5-HT2A. Las acciones a nivel de otros receptores como el 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 y receptores α 2-adrenérgicos, también pueden contribuir a los efectos clínicos de este fármaco.

FARMACOCINÉTICA¹

Tras la administración sublingual, ASE se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 1,5 horas. La biodisponibilidad de 5 mg de ASE sublingual es del 35%. Sin embargo, la biodisponibilidad cuando se traga es más baja (<2 % con formulación en comprimido oral), por lo que resulta inefectiva por esta vía. Es de destacar que la toma de agua después de varios minutos (2 o 5) tras la administración de ASE disminuye su biodisponibilidad por lo que se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración.

Se distribuye rápidamente y tiene un gran volumen de distribución, indicativo de una extensa distribución extravascular. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (95%), como la albúmina y la α 1-glicoproteína ácida.

Se metaboliza ampliamente en el hígado. Sus principales rutas metabólicas son la glucuronidación directa (mediada por UGT1A4)

y la oxidación y desmetilación mediada por el citocromo P450 (principalmente CYP1A2, con participación del 2D6 y 3A4).

Su actividad es debida principalmente al compuesto original. Es un inhibidor débil del CYP2D6.

Se elimina tanto por vía hepática como renal y tiene una vida media de 24 horas

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

En el episodio maniaco la dosis de inicio recomendada en monoterapia es de 10 mg dos veces al día, una dosis por la mañana y otra por la noche. La dosis puede reducirse a 5 mg dos veces al día según valoración clínica. Para terapia de combinación, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg dos veces al día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente individual, la dosis puede aumentarse a 10 mg dos veces al día.

Forma de administración

Vía de administración sublingual. Para asegurar una óptima absorción, el comprimido sublingual debe situarse bajo la lengua y dejar que se disuelva completamente con la saliva; esto ocurrirá en unos segundos. Los comprimidos sublinguales no deben masticarse ni tragarse. Se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración

El comprimido no debe extraerse del blíster hasta el momento de la toma y siempre debe manipularse con las manos secas. No se debe presionar el comprimido contra el blíster, ni tampoco cortar o romper el blíster. Despegando la lengüeta coloreada se extrae el comprimido cuidadosamente sin aplastarse.

Cuando se administre junto a otros medicamentos, ASE debe tomarse el último.

No se aconseja el tratamiento con ASE en pacientes incapaces de cumplir con esta forma de administración, por la baja biodisponibilidad de ASE ingerida (<2 % con una formulación oral en comprimidos).

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de ASE para el tratamiento de episodios maníacos se ha evaluado en varios ensayos con una duración máxima de 12 semanas. No se ha evaluado en depresión bipolar y los datos que comparan con otros antipsicóticos son limitados.

Los ensayos en los que se basa la autorización del fármaco son:

- dos ensayos^{3,4} de 3 semanas de duración controlados con placebo y con una rama con tratamiento activo olanzapina (OLA). La rama de OLA se introduce para verificar la sensibilidad del ensayo, no con el objetivo de ser comparador activo frente a ASE.
- un ensayo⁵ de extensión de 9 semanas que incluye pacientes que completaron estos dos estudios, con el objetivo de demostrar la no inferioridad de ASE frente a OLA.
- un ensayo⁶ de 12 semanas en el que se mide la eficacia a las 3 semanas de ASE frente a placebo añadido al tratamiento de base (litio o valproico). Estos dos últimos ensayos tuvieron a su vez una fase de extensión^{6,7}, de 40 semanas para evaluar seguridad y tolerabilidad. La eficacia de ASE no se ha evaluado adecuadamente más allá de 12 semanas.

La variable de medida de la eficacia de ASE para el tratamiento de los episodios maníacos se ha evaluado con la escala Young Mania Rating Scale (YMRS), escala de 11 ítems destinada a la medición de la intensidad de la sintomatología maníaca durante las últimas 48 horas, basada en los datos subjetivos aportados por el paciente e información adicional aportada por el observador durante una entrevista clínica. La puntuación de la escala varía entre 0 y 60, un valor ≥ 12 es considerado diagnóstico de manía.

En dos ensayos^{3,4} de 3 semanas de duración ASE redujo la puntuación en la escala YMRS, desde el nivel basal hasta el día 21, de forma significativa frente a placebo; (-11,5 vs -7,8) $p < 0,007$ y (-10,8 vs -5,5) $p < 0,0001$. Ambos estudios presentaron una alta tasa de abandonos del orden del 33%.

En el ensayo de extensión de 9 semanas⁵ (de los pacientes dispuestos a continuar de los ensayos previos^{3,4} y sin alteraciones en el protocolo del ensayo), los cambios medios en YMRS hasta la semana 9 fueron de -27,3 a -23,7 con ASE y OLA respectivamente. El límite establecido para no inferioridad eran 4 puntos: [(ASE-4)-OLA]. La tasa de abandonos en este estudio fue de 38% ASE y 36% OLA. En el artículo se presentan distintos tipos de análisis de los datos. Con el análisis last observation carried forward (LOCF), análisis de los casos observados y modelo de efectos fijos con medidas repetidas, análisis recomendado por la EMA para casos de potencial riesgo de sesgo debido a elevado número de abandonos, ASE no ha demostrado la no inferioridad frente a OLA, el límite superior del intervalo de confianza al 95% excedió el margen preespecificado para la no inferioridad². Entre las limitaciones de este estudio están que no se especifica la relevancia clínica del margen de no inferioridad de 4 puntos, y que no se realiza un adecuado cálculo de la potencia del estudio para detectar diferencias en relación al cálculo del tamaño de la muestra.

En cuanto al efecto de mantenimiento del efecto de ASE durante las 12 semanas, la EMA considera que la demostración de eficacia de ASE a corto plazo (3 semanas), la tendencia positiva en la mejora de la escala YMRS a lo largo del tiempo, así como las comparaciones indirectas con otros antipsicóticos, permiten concluir que ASE es superior a placebo a las 12 semanas².

En el ensayo de tratamiento añadido a litio o valproico⁶, el cambio de YMRS a las tres semanas con ASE fue $-10,3 \pm 0,8$ y $-7,9 \pm 0,8$ con placebo. La relevancia clínica de esta diferencia es cuestionable, sobre todo en ausencia de un comparador activo. Dado que las diferencias se mantienen significativas a las 12 semanas, así como otras variables secundarias como el porcentaje de respondedores y porcentaje de remisiones, la EMA concluye que el análisis global avala el uso de ASE como tratamiento añadido en combinación con fármacos estabilizadores del humor².

En un meta-análisis⁸ en el que se evaluaba la eficacia a corto plazo de distintos tratamientos para los episodios de manía, utilizando como variable principal de eficacia la diferencia de la desviación estándar media (SMD) de las

escalas de valoración de manía, así como los abandonos a las tres semanas, ASE mostró ser superior a placebo, mientras que OLA fue superior a ASE. Como variable secundaria se evaluó la proporción de pacientes que respondían al tratamiento: ASE no se mostró más eficaz que placebo.

Otro meta-análisis⁹, en el que el resultado primario fue el tamaño del efecto basándose en la diferencia de SMD de las escalas de manía, concluyó que la mayoría de los fármacos tienen un tamaño de efecto modesto, todos ellos superior a placebo, aunque sin mostrar una clara superioridad de un medicamento sobre otro y los datos son limitados para hacer comparaciones entre unos fármacos y otros.

En resumen, en los ensayos^{3,4} a corto plazo (3 semanas) se han observado mejoras estadísticamente significativas de ASE frente a placebo en la escala YMRS. También se han observado mejoras en variables secundarias (escala CGI, severidad de la manía, porcentaje de respondedores, % remisiones). ASE se ha mostrado eficaz en combinación con estabilizadores del humor (litio, valproico). En general, la magnitud del efecto ha sido escasa y se ha puesto en duda su significación clínica. Sin embargo, dado que se observa un mantenimiento de la eficacia a lo largo del tiempo (12 semanas) y las variables secundarias son coherentes con la eficacia del tratamiento y, en todo caso, la magnitud del efecto es similar a otros antipsicóticos atípicos previamente aprobados, la EMA ha emitido un informe favorable. De los ensayos en los que se compara ASE frente a OLA^{5,6} no se puede concluir la no inferioridad de ASE frente a OLA².

SEGURIDAD

Los datos de seguridad sobre ASE provienen de los ensayos diseñados para evaluar eficacia en trastorno bipolar³⁻⁶, estudios de extensión de estos ensayos^{6,7}, en los que se valoran aspectos de seguridad y tolerabilidad, así como ensayos en fase II, estudios en voluntarios sanos y ensayos en indicaciones distintas a la aprobada en ficha técnica (esquizofrenia). La mayor parte de los datos de seguridad provienen de pacientes con esquizofrenia. En total, alrededor de 3.000 sujetos han recibido ASE sublingual a dosis de 5 a 10 mg dos veces al día, 631 de ellos para trastorno bipolar. En

torno a 1.300 sujetos lo han recibido durante al menos 6 meses y casi 800 durante un año².

Reacciones adversas¹

En los ensayos clínicos las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (frecuencia > del 10%) durante el tratamiento con ASE, fueron somnolencia y ansiedad. Con una frecuencia entre el 1% y 10% se notificaron: aumento de peso y apetito; efectos extrapiramidales (disonía, acatisia, discinesia, parkinsonismo), sedación, mareo, disgeusia; hipoestesia oral, elevación de alanino transferasa; rigidez muscular y fatiga.

Con una frecuencia menor del 1% se notificaron hiperglucemia, síncope, disfunción sexual y trastornos cardíacos, entre otros.

Las reacciones adversas notificadas durante el uso post-comercialización han sido reacciones alérgicas (52 casos de hipersensibilidad con angioedema, hipotensión y edema de lengua tras su comercialización en EEUU en 2010) y síndrome de abstinencia neonatal¹⁰.

Efectos adversos observados en los ensayos recogidos en este informe:

En los ensayos a corto plazo los efectos adversos más frecuentes fueron los síntomas extrapiramidales con ASE³, frente a la mayor ganancia de peso observada con OLA^{3,4}.

En el ensayo de extensión de 9 semanas⁵ la incidencia de efectos adversos fue similar entre grupos, observándose mayor ganancia de peso con OLA.

En la fase de extensión del ensayo añadido a litio o valproico⁶ destaca la incidencia del 22% de efectos adversos graves con ASE frente a 11% con placebo. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron 12,2% en el grupo ASE frente a 2,8% en el grupo placebo. En el estudio de extensión de 40 semanas⁷ de ensayos previos, que tiene como objetivo valorar seguridad y tolerabilidad, se observa una mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales con ASE 35,5% frente a OLA 18,7%. Sin embargo se observa una mayor incidencia de ganancia de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$ respecto a la situación basal) con OLA del 55,1% frente al 39,2% con ASE.

Precauciones de uso¹

Para asegurar una óptima absorción, debe evitarse comer y beber durante 10 minutos después de la administración.

Se debe advertir al paciente de que puede experimentar sensación de hormigueo o entumecimiento en la lengua y boca que puede durar en torno a una hora.

Pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia: no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM se debe suspender el tratamiento con ASE.

Convulsiones: precaución en pacientes que tengan antecedentes de trastornos convulsivos o que tengan enfermedades asociadas a convulsiones.

Suicidio: la posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y al trastorno bipolar, por lo que el tratamiento de los pacientes de alto riesgo debe acompañarse de una estrecha supervisión.

Hipotensión ortostática: ASE puede inducir hipotensión ortostática y síncope, especialmente al inicio del tratamiento. Debe ser utilizada con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida.

Discinesia tardía: interrupción del tratamiento si aparecen los signos y síntomas de discinesia tardía.

Hiperprolactinemia: en algunos pacientes se ha observado aumento de los niveles de prolactina.

Intervalo QT: aunque la prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada con ASE, se debe actuar con precaución cuando se prescribe a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

Hiper glucemia y diabetes mellitus: se aconseja el seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Disfagia: se han notificado esporádicamente casos de disfagia en pacientes tratados con este medicamento.

Regulación de la temperatura corporal: ASE no parece asociarse a una alteración clínicamente relevante de la regulación de la temperatura corporal. Sin embargo, se aconseja la asistencia adecuada en aquellos pacientes que se encuentren en situaciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal, es decir, hacer ejercicio energicamente, exposición a calor extremo, que reciban a la vez medicamentos con actividad anticolinérgica o que sean susceptibles de sufrir deshidratación.

Pacientes con insuficiencia hepática grave: no se recomienda.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy: puede incrementarse el riesgo de síndrome neuroléptico maligno, así como presentar una mayor sensibilidad a este fármaco. Este aumento de sensibilidad puede manifestarse como confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Interacciones¹

Dados los efectos principales de ASE en el sistema nervioso central, se debe utilizar con precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel central. Se debe advertir a los pacientes que eviten el consumo de alcohol mientras estén tomando ASE.

Fluvoxamina: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ASE en plasma, por lo que la administración concomitante de ambos fármacos debe realizarse con precaución.

Antihipertensivos: ASE puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos a causa de su antagonismo α 1-adrenérgico, con posibilidad de inducir hipotensión ortostática.

Levodopa y de agonistas dopaminérgicos: ASE puede antagonizar el efecto de estos fármacos. Si esta combinación se considera necesaria, debe prescribirse la menor dosis eficaz de cada tratamiento.

Debido a que ASE es un inhibidor débil del CYP2D6, debe administrarse con precaución con medicamentos que sean sustratos e inhibidores del CYP2D6: paroxetina, imipramina, dextrometorfano.

El tabaco no parece tener efecto sobre el aclaramiento de asenapina. En un estudio realizado a tal efecto, no se observó efecto del tabaco durante la administración sublingual de una dosis única de 5 mg en la farmacocinética de ASE.

Utilización en grupos especiales¹

- Menores de 18 años: no se ha establecido la seguridad y eficacia de ASE en esta población. Existen datos limitados de seguridad con pacientes adolescentes. No es posible realizar una recomendación posológica.
- Ancianos: debe ser usado con precaución en pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos limitados de eficacia en pacientes mayores de 65 años de edad.
- Insuficiencia renal: no se requiere ajuste de dosis. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave con un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml/min.
- Insuficiencia hepática: no se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve. No puede excluirse la posibilidad de un aumento de los niveles de ASE en plasma en algunos pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh) y se aconseja precaución. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), la exposición a ASE aumentó 7 veces, por lo tanto no se recomienda en estos pacientes.
- Embarazo: usar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo.
- Lactancia: no se recomienda.

(Ver TABLA 1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA)

ANÁLISIS COMPARATIVO

Principios activos de referencia: antipsicóticos como olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, ya que son antipsicóticos atípicos autorizados con la misma indicación que ASE.

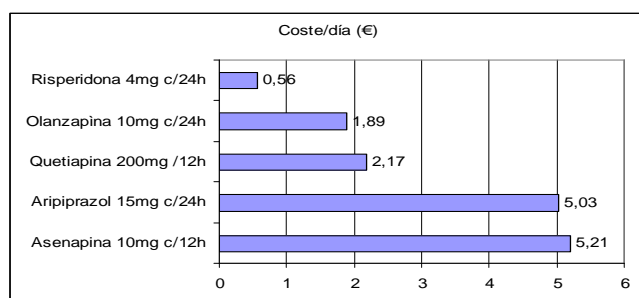
1. Eficacia. Poca información comparativa frente a otros fármacos en la misma indicación. No se puede concluir no inferioridad frente olanzapina. No se conoce bien la eficacia más allá de 12 semanas. Con otros antipsicóticos hay datos a 1 año.

2. Seguridad. Datos limitados para comparar con otros neurolépticos. Más efectos extrapiramidales que olanzapina pero menor incremento de peso^{2,11}. La seguridad a largo plazo (más allá de 1 año) aún no ha sido establecida, por lo que los efectos adversos raros pueden no haberse identificado. Frente a olanzapina se observa mayor porcentaje de abandonos por efectos adversos así como de efectos adversos graves. Presenta RAM propias como hipersensibilidad y la hipoestesia oral. Puede producir sensación de hormigueo o entumecimiento en la lengua y boca que puede durar en torno a una hora.

3. Pauta

Forma de administración sublingual que puede condicionar la eficacia, puesto que si el medicamento se traga disminuye su biodisponibilidad, pudiendo ser ineficaz. Además, el hecho de que no se pueda administrar con comida ni bebida es otro inconveniente. Otros antipsicóticos presentan formas de administración bebibles y bucodispersables (haloperidol, aripiprazol risperidona) que permiten adaptarse mejor a las necesidades de los pacientes.

4. Coste



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El trastorno bipolar (TB), antes llamado enfermedad maniaco-depresiva, es un trastorno mental grave y recurrente que se extiende a lo largo de la vida y se caracteriza por oscilaciones en el estado de ánimo con fases de manía, hipomanía o mixtas (exaltación, euforia y grandiosidad), que generalmente se alternan con episodios depresivos (tristeza, inhibición e ideas de muerte). Clínicamente se distinguen varias formas. El TB I incluye la aparición de manía o un episodio mixto y cuadros depresivos. En el TB II el paciente experimenta síntomas maniacos menos graves denominadas fases hipomaníacas y episodios depresivos¹².

El tratamiento del TB se apoya en las intervenciones psicosociales (de reciente introducción en la práctica clínica) y en el tratamiento psicofarmacológico de las fases agudas -maniacas y depresivas- y la profilaxis con estabilizadores del ánimo. Los medicamentos empleados en el tratamiento del TB incluyen: estabilizadores anímicos (litio y anticonvulsivantes), antipsicóticos (de primera o segunda generación) y antidepresivos; los cuales se emplearán como monoterapia (casos leves a moderados) o asociados (casos moderados a graves)¹².

Si un paciente desarrolla un cuadro de manía aguda y no está tomando medicación antimaniaca las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, valproato y/o litio. Para hacer la elección se debe tener en cuenta las preferencias para su futuro uso profiláctico, su perfil de efectos secundarios y considerar¹²:

- Prescribir un antipsicótico si los síntomas maniacos son graves o si existe una alteración conductual marcada como parte del cuadro maniaco.
- Prescribir litio o valproato si los síntomas han respondido previamente a estos fármacos y la persona ha demostrado una buena adherencia.
- Evitar el valproato en las mujeres en edad fértil.
- Utilizar el litio en monoterapia sólo si los síntomas no son graves, ya que tiene un comienzo de acción más lento que los antipsicóticos y el valproato.

Por otra parte, si la manía se acompaña de síntomas psicóticos, habría que comenzar con un antipsicótico.

Para el manejo de los episodios de manía aguda se recomienda¹² la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio, dejando como alternativas fármacos como haloperidol, ziprasidona y asenapina. Para el manejo de los episodios mixtos pueden utilizarse: olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina. En un reciente meta-análisis⁸ los antipsicóticos se han mostrado más eficaces que los estabilizadores del humor (litio, anticonvulsivantes) y placebo en episodios maníacos. Haloperidol resultó ser el antipsicótico más eficaz, mientras que olanzapina y risperidona mostraron la mejor relación eficacia/tolerabilidad⁸. La eficacia de asenapina no se ha evaluado adecuadamente más allá de las 12 semanas para el tratamiento de la manía aguda y los episodios mixtos o TB I. Otros antipsicóticos como olanzapina, quetiapina o risperidona depot han mostrado eficacia en la prevención de las recaídas de manía o depresión durante un año¹¹.

CONCLUSIONES

Asenapina es un antipsicótico atípico que se administra por vía sublingual y está indicado en adultos, para el tratamiento de los episodios maniacos de moderado a graves, asociados al trastorno bipolar tipo I.

En ensayos de hasta 12 semanas de duración, se ha mostrado más eficaz que placebo. Frente

a olanzapina, no ha podido demostrar la no inferioridad. No se ha comparado directamente frente a otros antipsicóticos. En comparaciones indirectas⁸ risperidona, olanzapina y haloperidol se han mostrado como las mejores opciones de tratamiento de los episodios maníacos.

Su perfil de seguridad parece similar a otros antipsicóticos atípicos. Los limitados datos de los ensayos clínicos (máximo un año) sugieren que podría causar menos aumento de peso que olanzapina, pero más efectos extrapiramidales. Las reacciones de hipersensibilidad y la hipoestesia oral son dos efectos adversos característicos de este fármaco.

Se debe administrar vía sublingual ya que resulta ineficaz si se ingiere. Se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración. Estas peculiaridades obligan a la selección escrupulosa de los candidatos y a un esfuerzo educativo por parte del clínico.

Si se requiere un antipsicótico, la olanzapina y risperidona se presentan con mejores evidencias de eficacia y tolerabilidad en manía aguda. El caballo de batalla en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar no es la fase aguda sino la crónica. Es aquí donde asenapina deberá mostrar su eficacia en estudios posteriores con muestras grandes de pacientes, largos períodos de seguimiento y comparadores adecuados –litio, valproato combinados o no con antipsicóticos-.

FRASE RESUMEN: Otro fármaco más, de eficacia modesta y difícil administración, para una enfermedad compleja

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO



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

BIBLIOGRAFIA

- 1- Ficha técnica Sycrest. European Medicines Agency (EMA). Last updated 29/10/2012. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf
- 2- EPAR Public Assessment Report Sycrest. Committee for medicinal products for human use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). 2010. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001177/WC500096898.pdf Consultado en junio 2012.
- 3- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord.* 2010; 122(1-2): 27-38.
- 4- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord.* 2009; 11(7): 673-86. Erratum in: *Bipolar Disord* 2010; 12(3): 350.
- 5- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord.* 2009; 11(8): 815-26. Erratum in: *Bipolar Disord* 2010; 12(1): 112.
- 6- Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J; for the Apollo Study Group. Asenapine as Adjunctive Treatment for Acute Mania Associated With Bipolar Disorder: Results of a 12-Week Core Study and 40-Week Extension. *J Clin Psychopharmacol.* 2012; 32(1): 46-55.
- 7- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord.* 2010; 126(3): 358-65.
- 8- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2011; 8;378(9799):1306-15.
- 9- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of Antimanic Treatments: Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Neuropsychopharmacolog.* 2011; 36(2):375-89. Epub 2010 Oct 27.
- 10- Asenapine maleate: serious allergic reactions. Safety and efficacy issues. *Who Drug Information.* 2011;25(4):358.
- 11- Asenapine (Saphris) for schizophrenia or bipolar I disorder (acute mania or maintenance. NPS RADAR. December 2011.
- 12- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno Bipolar, Junio 2012. Disponible en:
<http://www.aen.es/docs/GPC-TB-2012.pdf>

Otra bibliografía de interés.

- 13- Asenapine for bipolar I disorder? *DTB.* 2012;50(6):69-72
- 14- Asenapine. Scottish Medicines Consortium. 2012:762.
- 15- Asénapine (Sycrest). Un neuroleptique moins efficace et plus dangereux!. *La Revue Prescrire.* 2012;32(342):255.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

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

COMITÉ DE REDACCIÓN

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

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los especialistas en Psiquiatría Juan Medrano Albéniz y Miguel Ángel Salazar Vallejo, la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

Tabla 1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

	NUEVO FÁRMACO			COMPARADOR/ES		
RAM MÁS RELEVANTES (2)	En el total de ensayos (trastorno bipolar y esquizofrenia) a corto plazo (3 semanas) los efectos adversos más frecuentes han sido:					
		PBO (n=706)	ASE 5-10mg c/12h (n=951)	OLA 5-20mg/día (n=588)	Haloperidol 4mg c/12h (n=115)	Risperidona 3mg c/12h (n=120)
	Cualquier efecto adverso	68,1%	73,2%	68,4%	75,7%	96,7%
	Síntomas extrapiramidales (SEP)*	4,4%	10,0%	9,4%		
	Cefalea	15,2%	12,0%	12,1%	4,3%	20,8%
	Insomnio	10,9%	11,3%	8,0%	13,9%	20,8%
	Agitación	9,2%	6,9%	5,3%	7,8%	12,5%
	Mareo	4,4%	7,2%	6,8%	1,7%	11,7%
	Somnolencia	2,3%	8,4%	8,2%	1,7%	4,2%
	Sedación	4,4%	9,1%	15,1%	3,5%	6,7%
	Otros efectos adversos de interés					
	Hipoestesia oral	0,7%	5%	0,3%	0	0
	Aumento de peso(≥ 7%)	0,6-2,3%	5,3-6,5%			
	*ensayos en trastorno bipolar (al menos un síntoma extrapiramidal). Abandonos por SEP, PBO: 0,5%, ASE: 1,3% y OLA: 0,3%. Toma de fármacos para SEP: PBO: 5,4%, ASE: 8,7% y OLA: 5,8%					
	En los ensayos de duración superior a 3 semanas en trastorno bipolar los efectos adversos más frecuentes han sido:					
	PBO (n=166)	ASE 5-10mg c/12h (n=433)	OLA 5-20mg/día (n=229)			
Cualquier efecto adverso	71,7%	77,8%	82,5%			
SEP	12,7%	15,7%	16,2%			
Sedación	6%	13,4%	18,3%			
Insomnio	10,8%	13,2%	11,8%			
Cefalea	13,9%	12,2%	15,7%			
Somnolencia	4,8%	12,2%	15,7%			
Otros efectos adversos de interés						
Hipoestesia oral	0,6%	4,6%	1,3%			
Aumento de peso	0,6%	7,2%	17%			
En los ensayos a largo plazo en esquizofrenia , con un número más elevado de pacientes, los SEP fueron: PBO: 5%, ASE: 16% y OLA: 8%.						
En los estudio de fase II y III de seguridad los efectos adversos graves se dieron en el 16% de los pacientes con ASE frente a 10% con PBO y 12% con OLA. Independientemente de la indicación, cuando ASE se ha comparado con OLA, los efectos adversos graves con ASE han sido superiores.						
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECA (rango)	Ensayo	PBO (%)	ASE (%)	OLA (%)	
		Ref. 3	4,1	9,2	3,4	
		Ref. 4	6,7	10,3	4,2	
		Ref. 5	19,1 (PBO/ASE)	13,26	9,6	
		Ref. 6 (datos a 12 semanas)	11,4	15,7		
		Ref. 7	15,6 (PBO/ASE)	8,9	8,4	
		ASE	OLA			
LIMITACIONES DE LA	Niños (SI/NO)	No indicado <18 años. Datos limitados		No indicado <18 años. Datos limitados		
	Ancianos (SI/NO)	Precaución		Precaución		

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 200/2013**

POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	Embarazo (SI/NO)	Usar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo	Usar sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
	Lactancia (SI/NO)	No recomendado	No recomendado
	Comorbilidad (Describir)	Insuficiencia renal grave con Clcr <15 ml/min: no datos. Psicosis asociada a demencia: no recomendado. Antecedentes de trastornos convulsivos o con enfermedades asociadas a convulsiones: precaución. Enfermedad cardiovascular conocida o enfermedad cerebrovascular o enfermedades que predispongan al paciente a la hipotensión: precaución Enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL): precaución. Otras contraindicaciones: Insuficiencia hepática grave	Paciente de edad avanzada: dosis inicial inferior (5 mg/día) Precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones Insuficiencia renal y/o hepática: dosis iniciales inferiores (5 mg). Hipotensión postural Precaución en pacientes con factores asociados a tromboembolismo venoso Precaución al administrar junto con fármacos que prolongan el intervalo QT. Precaución en neutropenia. No se recomienda el uso concomitante con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia Otras contraindicaciones: Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.
INTERACCIONES Considerar impacto sobre la salud (+, ++, +++)	Fluvoxamina, antihipertensivos, levodopa y agonistas dopaminérgicos, paroxetina (+)	Carbamacepina: monitorizar	Fluvoxamina, ciprofloxacino: dosis de OLA inferior
	Sustratos e inhibidores del CYP2D6 (+)	antagoniza los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.	antagoniza los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.
	precaución cuando se administre concomitantemente junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc	precaución cuando se administre concomitantemente junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc	
	Alimentos y agua (espaciar 10 min)		
EFFECTO DE CLASE	(Si, No) Describir	No descrito	
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración (Describir)	Probable Los comprimidos sublinguales no deben masticarse ni tragarse ya que ASE resultaría ineficaz. Se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración. ASE resulta ineficaz si se traga directamente.	No
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD	(Si) Describir	Actividades adicionales de farmacovigilancia para neutropenia y uso en pediatría fuera de indicación	
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	(Si, No) Describir	En torno a 1.300 sujetos lo han recibido durante al menos 6 meses y casi 800 durante un año	Medicamento con gran experiencia de uso y amplia documentación de seguridad.
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)	Perfil de efectos adversos similar, con menor aumento de peso pero mayor número de efectos extrapiramidales. Destacar como RAM propias las reacciones de hipersensibilidad y la hipoestesia oral.	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 3 McIntyre RS, J Affect Disord. 2010; 122 (1-2):27-38. Financiado por Merck y Pfizer A7501004</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado frente a PBO, con rama de OLA (para verificar la sensibilidad del estudio), de 3 semanas tras un periodo de lavado simple ciego de 7 días (previo a la aleatorización).</p> <p>Objetivo: Valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ASE en episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I</p> <p>Nivel basal escala YMRS: PBO: 28,3±6,3 ASE : 29,4±6,7 OLA: 29,7±6,6</p> <p>Duración: 3 semanas</p>	<p>N: 488 pacientes (pacientes ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBO: n=98 (94) • ASE: n= 185 (183) • OLA: n= 205 (203) <p>Criterios de inclusión: Edad ≥ 18 años, con diagnóstico primario de trastorno bipolar tipo I y YMRS ≥ 20 al inicio, un episodio maniaco o mixto iniciado hace 3 meses o menos e historia de uno o más episodios moderados o severos de manía con o sin características sicóticas.</p> <p>Criterios de exclusión: Diagnóstico de otra patología sicótica, historia de trastorno bipolar con ciclación rápida, diagnóstico primario distinto a trastorno bipolar, embarazo o no uso de anticonceptivos, uso de sustancias de abuso, HIV, convulsiones o uso de anticonvulsivantes, resultados anormales de laboratorio, historia de síndrome neuroléptico maligno.</p>	<p>Dosis flexibles Ratio ASE:PBO:OLA 2:1:2</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 10mg c/12h el día 1, posteriormente dosis flexible de 5mg/12 h o 10mg/12 h • OLA: 15mg/24 h el día 1, posteriormente dosis flexible de 5mg-20mg/24 h 	<p>Variable principal: Cambio desde el nivel basal hasta el día 21 en la escala YMRS (media (SD))</p> <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS) • %remisión (YMRS ≤ 12) • Otros: Cambios en la escala CGI - BP para trastorno bipolar, cambios en la escala MADRS 	<p>(Análisis LOCF)</p> <p>Variable principal (análisis ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -11,5 (±0,8) • PBO: -7,8 (±1,1) p<0,007 • OLA: -14,6 (±0,8) <p>Variables secundarias (análisis ITT)</p> <p>% RESPUESTA</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 42,6% • PBO: 34% p no significativa • OLA: 54,7% <p>% REMISIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 35,5% • PBO: 30,9% p no significativa • OLA: 46,3% <p>ESCALA CGI-BP</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -1,2 (±0,10) • PBO: -0,8 (±0,13) p=0,012 • OLA: -1,5 (±0,09) <p>ESCALA MADRS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -3 (±0,4) • PBO: -1,9 (±0,6) p no significativa • OLA: -4,1 (±0,4) <p>Abandonos: PBO 41,8% ASE 33% y OLA 21,5%</p> <p><u>Motivos abandono:</u> efectos adversos: PBO: 4,1%, ASE: 9,2% y 3,4% OLA</p>	<p>¿Considera adecuado el comparador? PBO</p> <p>¿Considera adecuada la variable de medida?</p> <p>Sí. Aunque se aleatoriza un nº suficiente de pacientes en cada grupo, en el análisis ITT el nº es inferior al estimado por los autores para el tamaño de muestra.</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?</p> <p>Se debe tener en cuenta que se han excluido pacientes con un primer episodio de manía, con otros trastornos psiquiátricos, no se puede extrapolar resultados a estos grupos</p> <p>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento:1 Total : 4 puntos</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 200/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
					<p>retirada consentimiento: PBO: 13,3%, ASE: 13,5% y 7,3% OLA</p> <p>Efectos adversos (todos los pacientes con ≥ 1 dosis):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Totales: ASE: 75,7%, PBO: 56,1%. OLA: 66,3% De intensidad leve a moderada • Graves: ASE: 6,5%, PBO: 7,1%, OLA: 3,9% • Graves relacionadas con el tratamiento: ASE: 2,2%, PBO: 3,1%, OLA: 0% • Efectos adversos más frecuentes (>5% de los pacientes) ASE vs PBO vs OLA somnolencia (11,9% vs 3,1% vs 11,2%), mareo (10,3% vs 2% vs 6,3%), sedación (8,6% vs 3,1% vs 14,1%), aumento peso (6,5 vs 0% vs 9,3%), vómitos (5,4% vs 2% vs 2%). • 1 muerte por suicidio posiblemente relacionado con ASE • 1suicidio con OLA probablemente no relacionado con el tratamiento • Síntomas extrapiramidales: ASE: 10,3% vs PBO: 3,1% y OLA: 6,8% • Aumento de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$ vs situación basal) ASE: 7,2 vs PBO: 1,2% y OLA: 19% 	<p>La elevada tasa de abandonos (>33%) limita la interpretación de los resultados.</p> <p><i>Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas:</i> El tamaño de efecto es pequeño. Diferencia entre ASE y PBO 3,7. Menor que el que usan para criterio de no inferioridad, el mismo autor en otro estudio. Además el % de respondedores y remitentes resulta no significativo frente a placebo mientras la diferencia si es significativa para OLA.</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 4 McIntyre RS, Bipolar Disord. 2009;11(7):673-86. Financiado por Schering-Plough y Pfizer A7501005</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo, con rama de OLA (para verificar la sensibilidad del estudio), de 3 semanas tras un periodo de lavado simple ciego de 7 días (previo a la aleatorización).</p> <p>Objetivo: Valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ASE en episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I</p> <p>Nivel basal escala YMRS: 28,3- 29 PBO: 29,0±6,1 ASE : 28,3±5,5 OLA: 28,6±5,9</p> <p>Duración: 3- semanas</p>	<p>N: 488 pacientes (población ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBO: n=104 (103) • ASE: n= 194 (189) • OLA: n= 190 (188) <p>Criterios de inclusión: Edad ≥ 18 años, con diagnóstico primario de trastorno bipolar tipo I y YMRS ≥ 20 al inicio, un episodio maniaco o mixto iniciado hace 3 meses o menos e historia de uno o más episodios moderados o severos de manía con o sin característica sicóticos.</p> <p>Criterios de exclusión: Diagnóstico de otra patología sicótica, historia de trastorno bipolar con ciclación rápida, diagnóstico primario distinto a trastorno bipolar, embarazo o no uso de anticonceptivos, uso de sustancias de abuso, HIV, convulsiones o uso de anticonvulsivantes, resultados anormales de laboratorio, historia de síndrome neuroléptico maligno.</p>	<p>Dosis flexibles Ratio ASE:PBO:OLA 2:1:2</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 10mg c/12h el día 1, posteriormente dosis flexible de 5mg/12 h o 10mg/12 h • OLA: 15mg/24 h el día 1, posteriormente dosis flexible de 5mg-20mg/24 h 	<p>Variable principal: Cambio desde el nivel basal hasta el día 21 en la escala YMRS (media (SD))</p> <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS) • %remisión (YMRS ≤ 12) • Cambios en la escala CGI-BP para trastorno bipolar • Cambios en la escala MADRS • Otras variables de eficacia: <p>Seguridad y tolerabilidad con 1 dosis por lo menos</p>	<p>(Análisis LOCF)</p> <p>Variable principal (análisis ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -10,8 (±0,8) • PBO: -5,5 (±1,0) p<0,0001 • OLA: 12,6 (±0,8) <p>Variables secundarias (análisis ITT)</p> <p>% RESPUESTA</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 42,3% • PBO: 25,2% p<0,01 • OLA: 50% <p>% REMISIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 40,2% • PBO: 22,3% p<0,01 • OLA: 39,4% <p>ESCALA CGI-BP</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -1,2 • PBO: -0,7 p<0,002 • OLA: -1,4 <p>ESCALA MADRS</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -3,2 • PBO: -1,8 p no significativa • OLA: -4,2 <p>Abandonos: PBO 38,5% ASE 37,1% y OLA 20,4%) Motivos de abandono:</p>	<p>¿Considera adecuado el comparador? PBO</p> <p>¿Considera adecuada la variable de medida? Sí. Según los autores el nº de pacientes aleatorizados para ASE fue insuficiente.</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Se debe tener en cuenta que se han excluido pacientes con un primer episodio de manía, con otros trastornos psiquiátricos, no se puede extrapolar resultados a estos grupos.</p> <p>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? La elevada tasa de abandonos (>33%) limita la interpretación de</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 (ver enlace) Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento:1 . Total : 4 puntos</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 200/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
					<p>Efectos adversos: PBO: 6,7%, ASE: 10,3% y 4,2% OLA.</p> <p>Pérdida de eficacia: PBO: 16,3%, ASE: 8,2% y 5,8% OLA.</p> <p>Retirada de consentimiento: PBO: 12,5%, ASE: 14,4% y 8,4% OLA. (Manía fue motivo principal de abandono en el grupo ASE en el 3,1).</p> <p>Efectos adversos (todos los pacientes con ≥ 1 dosis):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Totales: ASE: 73,7%, PBO: 61%. OLA: 71,4% De intensidad leve a moderada • Graves relacionadas con el tratamiento: ASE: 1,5%, PBO: 3,8%, OLA: 1,6% • Efectos adversos más frecuentes (>5% de los pacientes) ASE vs PBO vs OLA: sedación (18,6% vs 4,8% vs 18,5%), mareo (11,9% vs 3,8% vs 8,5%), somnolencia (8,8% vs 1,9% vs 7,4%), fatiga (6,2% vs 1% vs 4,8%), hipoestesia oral (5,2% vs 1% vs 1,1%) • Síntomas extrapiramidales: ASE: 7,2% vs PBO: 2,9%, OLA: 7,9% • Aumento de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$ vs situación basal) ASE: 6% vs PBO: 0%, OLA 12,9% 	<p>los resultados.</p> <p><i>Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas:</i></p> <p><i>Alto grado de abandono por ineficacia</i></p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 5</p> <p>McIntyre RS, Bipolar Disord. 2009 Dec; 11(8):815-26</p> <p>Financiado por Schering-Plough, Pfizer.</p> <p>A7501006</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con OLA, de extensión de 9 semanas de los dos ensayos anteriores de 3 semanas.</p> <p>Objetivo: Comparar Eficacia de ASE frente OLA en el mantenimiento de la eficacia en un ensayo de no inferioridad en pacientes con manía aguda o episodios mixtos de trastorno bipolar tipo I</p> <p>Ensayo de no inferioridad. Margen de no inferioridad: 4 puntos en YMRS. Se establece que es no inferior si el intervalo superior del IC97,5% de la media de la diferencia de los mínimos cuadrados entre ASE y OLA es menor o igual a cero [(ASE-4)-OLA] ≤ 0</p> <p>Duración: 9 semanas (+ 3 semanas de ensayos previos)</p> <p>Nivel basal escala YMRS: 28,3- 29,7</p>	<p>N: 504 pacientes, 74% de los pacientes que completaron los dos ensayos anteriores de 3 semanas.</p> <p>Los pacientes con tto activo (ASE, OLA) continuaron el tto, los del grupo PBO se pasaron de forma ciega a ASE.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBO/ASE: n=94 • ASE: n= 181 • OLA: n= 229 <p>Los pacientes con PBO inicialmente, solo se incluyen para los análisis de seguridad</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PBO/ASE: (10 mg c/12h, 1er día, luego 5 o 10mg). • ASE: 5-10mg c/12h • OLA: 5-20mg c/24h 	<p>Variable principal: Cambio desde el nivel basal hasta la semana 12, en la escala YMRS (media (SD)). [(ASE-4)-OLA]</p> <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS a las 12 semanas) • % remisión (YMRS ≤ 12) • Otros: Cambios en la escala CGI – BP para trastorno bipolar, cambios en la escala MADRS, PANSS 	<p>Variable principal (análisis por protocolo y LOCF):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -27,3 (±0,64) • OLA: -23,7 (±0,55) <p>IC95%: -inf, -2,06), p<0,0001</p> <p>Variables secundarias (análisis por protocolo)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 90% OLA: 92% • Sin diferencias significativas • ASE: 88% OLA: 91% • Sin diferencias significativas • Sin diferencias significativas <p>Abandonos: 47% PBO, 38% ASE y 36% OLA)</p> <p>Efectos adversos (todos los pacientes con ≥ 1 dosis):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Totales: ASE: 77%, OLA: 78% • Graves: ASE: 12%, OLA: 10% • 1 muerte con ASE • Relacionadas con tto: ASE: 65%, OLA: 64% • Efectos adversos más frecuentes: ASE: sedación (14%), mareo (13%), insomnio (13%), 	<p>¿Considera adecuado el comparador? Sí</p> <p>¿Considera adecuada la variable de medida? No se hace referencia al cálculo de la potencia para calcular el tamaño de la muestra y poder determinar la no inferioridad. No presentan IC 95% de la diferencia en YMRS a la semana 12 en el artículo publicado.</p> <p>El margen de 4 puntos es amplio, puede que se tenga poca capacidad para detectar diferencias. (más amplio que la diferencia observada entre ASE y PBO en el primer ensayo) El YMRS se redujo ya 4 puntos en el grupo de ASE antes de calcular el cambio desde el nivel basal. El análisis se hace con la diferencia entre el nivel ajustado para ASE frente a no ajustado para OLA. Debido al alto porcentaje de abandonos es más apropiado un análisis LOCF, que el preespecificado en el ensayo. Este</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 (ver enlace) Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento:1 Total : 4 puntos</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 200/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
					<p>OLA: sedación (18%), cefalea (15%), aumento peso (14%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas extrapiramidales: ASE: 15%, OLA: 13% • Aumento de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$ vs situación basal) ASE: 19%, OLA: 31% 	<p>análisis es el recomendado por la EMA y es el que presentamos. Con este análisis no se demuestra la no inferioridad de ASE frente OLA.</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Se debe tener en cuenta que se han excluido pacientes con un primer episodio de manía, con otros trastornos psiquiátricos, cicladores rápidos y con uso de sustancias de abuso por lo que no se puede extrapolar resultados a estos grupos</p> <p>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? La elevada tasa de abandonos (>36%) limita la interpretación de los resultados.</p>	

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 6</p> <p>Szegedi A J Clin Psychopharmacol. 2012 Feb;32(1):46-55</p> <p>Financiado por Merck (Whitehouse Station, NJ) y Pfizer Inc.</p> <p>A7501008 y A7501009</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Objetivo: Evaluar eficacia del tratamiento añadido (add on) de ASE en pacientes con trastorno bipolar tipo I que experimentan episodios de manía o episodios mixtos a pesar del tratamiento con litio o valproato en monoterapia.</p> <p>Duración: 12 semanas</p> <p>Valor basal YMRS(SD): ASE:28,0(5,7) PBO:28,2(5,8)</p>	<p>N= 326 aleatorizados</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE, n=159 • PBO, n=167 <p>Criterios de inclusión: Edad ≥ 18 años, con diagnóstico primario de trastorno bipolar tipo I y YMRS ≥ 20 al inicio, un episodio maniaco o mixto iniciado hace 3 meses o menos e historia de uno o más episodios moderados o severos de manía o depresión en los últimos 5 años. Con tratamiento continuo de litio o valproico durante por lo menos 2 semanas previas (niveles litio: 0,6-1,2 mmol/l y valproico 50-125 mcg/ml) y haber abandonado los antipsicótico depot 1 o más ciclos antes del inicio del tratamiento del ensayo</p> <p>Criterios de exclusión: Resultados anormales de laboratorio Diagnostico primario distinto a trastorno bipolar, embarazo o no uso de anticonceptivos, uso de sustancias de abuso, HIV, convulsiones o uso de anticonvulsivantes, riesgo inminente de agresión; 9 o más episodios de manía en el último año con criterios de episodios</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ASE:5 o 10mg c/12h (1er día 5 mg, luego variable 5-10 mg según eficacia, seguridad y tolerabilidad) • PBO c/12h <p>Continúan Litio o valproato (no ciego)</p>	<p>Variable principal: Cambio desde el nivel basal hasta la semana 3, en la escala YMRS (media (SD))</p> <p>Variables secundarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambio YMRS 12 semanas • % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS a las 12 semanas) • % remisión (YMRS ≤ 12) 	<p>ITT modificado (ASE: n=155, PBO: n=163)</p> <p>Variable principal: <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -10,3 (0,8) • PBO: -7,9 (0,8) P=0,026 EMA realiza análisis con el método de casos observados y resultan diferencias no significativas</p> <p>Variables secundarias <ul style="list-style-type: none"> • ASE: -12,7 (0,9) • PBO: -9,3 (0,9) P=0,0073 <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 47,7%, PBO: 34,4% • ASE: 43,2%, PBO: 30,1% P=0,0152 P=0,0148</p> <p>37,4% abandonos a las 3 semanas</p> <p>64% abandonos a las 12 semanas (ASE: 61,6% y PBO: 67,1%) Motivos: Por efectos adversos ASE: 15,7% PBO:11,4%</p> <p>Efectos adversos: <ul style="list-style-type: none"> • Totales: ASE: 73,4%, PBO: 68,7% • Graves: ASE: 13,3%, PBO: 14,5% • Relacionadas con tto: ASE: 5,1%,PBO: 3,0% • Efectos adversos (≥5% y frecuencia doble que PBO): sedación, somnolencia, depresión, hipoestesia oral, </p>	<p>¿Considera adecuado el comparador? Poco ético más de 3 semanas con placebo, porque existen tratamientos eficaces. No hay comparador activo para validar el estudio.</p> <p>¿Considera adecuada la variable de medida? Sí</p> <p>No calculan tamaño de muestra.</p> <p>¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? sí</p> <p>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica? La elevada tasa de abandonos (64%) limita la interpretación de los resultados. Además, la pertinencia clínica de las diferencias de YMRS observadas es incierta.</p> <p>Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas:</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 (ver enlace) Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento:0</p> <p>Total : 3 puntos</p>

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 200/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
	<p align="center">----- A7501009</p> <p>Tipo de estudio y objetivo: ECA de extensión de los pacientes que completaron el ensayo primario. Duración: 40 semanas (+12 semanas previas) para evaluar seguridad y tolerabilidad. Participaron 77 de los 116 pacientes que terminaron la 1º fase</p> <ul style="list-style-type: none"> o ASE: n=41 o PBO: n=36) 	<p>de depresión mayor, maniaco mixto o hipomanía, hospitalización durante ≥3 semanas por episodio maniaco o mixto, antecedentes de disquinesia tardía, hipersensibilidad, síndrome neuroléptico maligno, uso de clozapina en las 12 semanas previas o IMAO en dos semanas, no cumplidor o incapaz de reducir la dosis de lorazepam (o similar) a los niveles del protocolo, participación previa en un ensayo con ASE en 30 días previos</p> <p>Valor basal YMRS: 28</p> <p align="center">----- -</p>		<p align="center">-----</p> <p>Abandonos en la fase de extensión: ASE: 54%, PBO:53%. Terminan el estudio ASE: n=19; PBO: n= 15</p> <p>Efectos adversos (≥5% y frecuencia doble que placebo): sedación, somnolencia, depresión, hipoestesia oral, aumento de peso</p> <p>Abandonos por efectos adversos: ASE: 24,4%, PBO: 8,3%</p>	<p>aumento de peso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectos extrapiramidales: ASE: 9,5%, PBO: 12% <p>Efectos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASE: 78,0%, PBO: 69,4% • Graves: ASE: 22,0%, PBO: 11,1% • Relacionadas con tto: ASE: 12,2%, PBO: 2,8% • Efectos adversos (≥5% y frecuencia doble que PBO): sedación, depresión, estreñimiento, hipoestesia oral, irritabilidad, disquinesia. • Hubo 1 caso de suicidio posiblemente relacionado con ASE 		

**COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE EUSKADI
INFORME DE EVALUACIÓN Nº 200/2013**

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 7 McIntyre RS, J Affect Disord. 2010;126(3):358-365.</p> <p>Financiado por Schering-Plough, Merck y Pfizer.</p> <p>A7501007</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con OLA, extensión de 40 semanas de dos ensayos anteriores de 3 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de ASE en pacientes con manía aguda o episodios mixtos de trastorno bipolar tipo I a las 52 semanas.</p> <p>Duración : 40 semanas (+ 3 semanas + 9 semanas de ensayos previos)</p>	<p>N: 218 pacientes,</p> <ul style="list-style-type: none"> • PBO/ASE: n=32 • ASE: n= 79 • OLA: n= 107 <p>PBO/ASE son pacientes que en el ECA de 3 semanas 004 estaban aleatorizados en la rama PBO y se pasaron a la rama ASE en el ECA de 9 semanas de extensión</p> <p>Criterios de inclusión: Los correspondientes a la ensayos A7501004(3), A7501005(4)</p> <p>Criterios de exclusión: Los correspondientes a la ensayos A7501004(3), A7501005(4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PBO/ASE: 10 mg c/12h, 1er día, luego 5-10mg c/12h • ASE: 10 mg c/12h, 1er día, luego 5-10mg c/12h • OLA: 15 mg/24h el 1er día, luego 5-20mg c/24h 	<p>Variable principal: Seguridad y tolerabilidad. Efectos adversos notificados por el paciente y el investigador síntomas extrapiramidales notificados como efectos adversos, y medidos con distintas escalas. Valores de laboratorio,</p> <p>Se consideran los efectos adversos desde el ensayo de 3 semanas 004.</p>	<p>Abandonos: 59,4% PBO/ASE, 34,2% ASE y 36,4% OLA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variable principal Efectos adversos (todos los pacientes con ≥ 1 dosis): • Totales: PBO/ASE:71,9%, ASE: 86,1%, OLA: 79,4% • Graves: PBO/ASE: 6,3%, ASE: 11,4%, OLA: 10,3% • Efectos adversos más frecuentes (>10% de pacientes): PBO/ASE: somnolencia (15,6%), cefaleas (15,6%), insomnio (12,5%) ASE: insomnio (20,3%), sedación (16,5%), depresión (15,2%) OLA: ganancia de peso (17,8%), somnolencia (15,9%), sedación (15,9%), cefalea (14%) • Síntomas extrapiramidales (>2% de los pacientes): PBO/ASE: 25% ASE: 35,5% OLA: 18,7% • Aumento de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$ vs situación basal) PBO/ASE: (21,9%), ASE: (39,2%), OLA: (55,1%) 	<p>De los pocos pacientes que terminan el estudio 133: ASE: 52, OLA: 68, PBO/ASE: 13</p>	<p>Aleatorización:1 Doble ciego:1 Pérdidas: 1 Aleatorización adecuada: 0 Enmascaramiento:1</p> <p>Total : 4 puntos</p>

Análisis LOCF: last observation carried forward; ASE: Asenapina; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MADRS: Montgomery Asberg Depresión Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI-BP: Clinical Global Impresión for Bipolar Disorder.