

Asenapina^{Sycrest®}

Indicació avaluada: Tractament dels episodis maníacs de moderats a greus, associats amb el trastorn bipolar I en adults.

COMPARADORS: Antipsicòtics atípics (olanzapina, quetiapina, risperidona, aripipazol)

Punts clau

- L'asenapina és un nou antipsicòtic atípic d'administració sublingual, amb activitat sobre els receptors dopaminèrgics, serotoninèrgics i adrenèrgics. Està indicat per al tractament dels episodis maníacs en el trastorn bipolar I, però no ha estat aprovat el seu ús per al tractament de l'esquizofrènia.
- En monoteràpia, ha demostrat eficàcia enfront de placebo en assajos de curta durada (3-12 setmanes) en la millora de la puntuació de l'escala Young Mania Rating Scale (YMRS).
- L'eficàcia de l'asenapina com a teràpia de combinació (amb liti o valproat) només ha estat avaluada en un estudi enfront de placebo i la rellevància clínica de l'eficàcia observada va ser limitada.
- En l'únic estudi enfront de comparador actiu (olanzapina), asenapina no va poder demostrar no inferioritat a causa de l'elevada taxa d'abandonaments.
- Entre els principals efectes adversos notificats es troben els efectes extrapiramidals. A més, presenta efectes adversos propis com hipoestèsia oral i reaccions d'hipersensibilitat (notificades durant el període postcomercialització).
- S'ha d'administrar exclusivament per via sublingual, atès que si els comprimits s'empassen la biodisponibilitat per via oral és molt reduïda (<2%). Després de la seva administració s'ha d'evitar menjar i beure durant 10 minuts.

Paraules clau: antipsicòtics atípics, episodi maníac, trastorn bipolar.

INFORME
D'AVALUACIÓ
COMPARADA I
DICTAMEN
PHF-APC*

N.10/2013

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

SYCREST® 5 mg i 10 mg; 60 comprimits sublinguals. Lundbeck

CODI ATC

N05AH05

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Desembre 2010

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Recepta mèdica. Requereix validació sanitària per majors de 75 anys.

DATA D'AVALUACIÓ

Febrer 2013

* Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut



Lloc en la terapèutica

El trastorn bipolar (TB), abans anomenat psicosi maniacodepressiva, és un trastorn mental greu i recurrent que s'estén al llarg de la vida i es caracteritza per oscil·lacions en l'estat d'ànim amb fases de mania, hipomania o mixtes (exaltació, eufòria i grandiositat), que generalment s'alternen amb episodis depressius (tristesa, inhibició i idees de mort). Clínicament es distingeixen diverses formes. El TB I inclou l'aparició de mania o un episodi mixt i quadres depressius. En el TB II el pacient experimenta símptomes maníacs menys greus anomenats fases hipomaniàques i episodis depressius¹.

El tractament del TB es recolza en les intervencions psicosocials (d'introducció recent en la pràctica clínica) i en el tractament psicofarmacològic de les fases agudes -maníacs i depressives- i la profilaxi amb estabilitzadors de l'ànim. Els medicaments emprats en el tractament del TB inclouen: estabilitzadors anímics (liti i anticonvulsivants), antipsicòtics (de primera o segona generació) i antidepressius, els quals s'utilitzaran en monoteràpia (casos lleus a moderats) o associats (casos moderats a greus)¹.

Si un pacient desenvolupa un quadre de mania aguda i no està prenent medicació antimaníaca, les opcions terapèutiques inclouen començar amb antipsicòtics, valproat i/o liti. La selecció de fàrmacs es farà en funció de les preferències per al seu futur ús profilàctic, el seu perfil d'efectes secundaris i les característiques i simptomatologia del pacient¹.

L'asenapina és un nou antipsicòtic amb activitat sobre els receptors dopaminèrgics, serotoninèrgics i adrenèrgics. La seva eficàcia s'ha avaluat principalment enfront de placebo, en diversos estudis amb una durada màxima de 12 setmanes, mitjançant la millora en la puntuació de l'escala Young Mania Rating Scale (YMRS). En general la magnitud de l'efecte observat va ser reduïda, posant-se en dubte

la seva significació clínica. L'únic estudi enfront de comparador actiu, no va permetre concloure la no inferioritat de l'asenapina enfront de l'olanzapina a causa de l'elevat nombre d'abandonaments. Es disposa d'altres antipsicòtics com l'olanzapina, la quetiapina o la risperidona depot que han mostrat eficàcia en la prevenció de les recaigudes de mania o depressió durant un any².

D'altra banda, l'asenapina presenta un perfil de seguretat comparable al d'altres fàrmacs antipsicòtics. Malgrat que sembla tenir menys efectes sobre el pes que l'olanzapina, la seva administració s'ha associat a una major incidència de símptomes extrapiramidals i en l'experiència postcomercialització s'han notificat casos de reaccions d'hipersensibilitat. A més, el seu ús està supeditat al fet que el pacient sigui capaç de seguir correctament les instruccions d'administració sublingual, doncs si s'empassa (administració oral), la seva absorció és mínima (<2%).

Actualment, per al maneig dels episodis de mania aguda les guies de pràctica clínica recomanen¹ la utilització de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazole i liti, deixant com a alternatives fàrmacs com haloperidol, ziprasidona i asenapina (nivell de recomanació B). Per al tractament dels episodis mixts poden utilitzar-se olanzapina, ziprasidona, aripiprazole i asenapina (nivell de recomanació B). En una recent metanàlisi³, els antipsicòtics van demostrar més eficàcia que els estabilitzadors de l'humor (liti, anticonvulsivants) i placebo en episodis maníacs.

Malgrat això, a causa de l'escassa evidència sobre la seva eficàcia comparada amb d'altres antipsicòtics atípics, dels efectes adversos propis notificats i de les limitacions que presenta la seva administració, es recomana continuar utilitzant els antipsicòtics atípics amb major experiència d'ús.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁴

L'asenapina està indicada per al tractament dels episodis maníacs de moderats a greus, associats amb el trastorn bipolar I en adults. No té aprovada la indicació en esquizofrènia.

Mecanisme d'acció⁴

Igual que amb altres antipsicòtics atípics, no es coneix totalment el seu mecanisme d'acció. Es considera que l'eficàcia d'asenapina està mediada per la combinació de l'activitat antagonista sobre els receptors D2 i 5-HT_{2A}. Les accions a nivell d'altres receptors com el 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ i receptors α ₂-adrenèrgics, també poden contribuir als efectes clínics d'aquest fàrmac.

Dades farmacocinètiques⁴

Després de l'administració sublingual, l'asenapina s'absorbeix ràpidament, amb concentracions plasmàtiques màximes entre 0,5 i 1,5 hores, i una biodisponibilitat del 35%. Malgrat això, si s'empassa la biodisponibilitat disminueix (<2 % amb la formulació en comprimit oral), per la qual cosa resulta inefectiva per aquesta via. És de destacar que beure aigua uns minuts després (2 o 5) de l'administració d'asenapina disminueix la seva biodisponibilitat, motiu pel qual s'ha d'evitar menjar i beure 10 minuts després de la seva administració.

Es distribueix ràpidament i té un gran volum de distribució. Presenta una elevada unió a proteïnes plasmàtiques (95%), com l'albumina i la α ₁-glicoproteïna àcida.

Es metabolitza àmpliament en el fetge. Les seves principals rutes metabòliques són la glucuronidació directa, l'oxidació i desmetilació mediada pel citocrom P450 (principalment CYP1A2, amb participació del 2D6 i 3A4).

La seva activitat es deu principalment al compost original. És un inhibidor feble del CYP2D6.

S'elimina tant per via hepàtica com renal i té una semivida de 24 hores.

Posologia i forma d'administració⁴

La dosi d'inici recomanada en monoteràpia és de 10 mg dues vegades al dia (matí i nit) i pot ser reduïda a 5 mg dues vegades al dia segons valoració clínica. En el tractament combinat es recomana començar amb 5 mg dues vegades al dia. Depenent de la resposta clínica i la tolerabilitat de cada pacient, la dosi pot ser augmentada a 10 mg dues vegades al dia.

Forma d'administració

S'ha d'administrar per via sublingual. Per assegurar una absorció òptima, el comprimit sublingual s'ha de situar sota la llengua i deixar que es dissolgui completament amb la saliva; això passa en uns segons. Els comprimets sublinguals no s'han de mastegar ni empassar. S'ha d'evitar menjar i beure 10 minuts després de l'administració.

Quan s'administra juntament amb altres medicaments, l'asenapina s'ha de prendre en darrer lloc.

No s'aconsella el tractament amb asenapina en pacients que no siguin capaços de complir amb aquesta forma d'administració, per la baixa biodisponibilitat d'asenapina ingerida.

Dades d'eficàcia

L'eficàcia de l'asenapina per al tractament d'episodis maníacs s'ha avaluat en diversos assajos amb una durada màxima de 12 setmanes. Els estudis van incloure pacients amb trastorn bipolar I en fase maníaca o episodi mixt. No s'ha avaluat en depressió bipolar i les dades que la comparen amb altres antipsicòtics són limitades.

Els assajos en els quals es basa l'autorització del fàrmac són:

- Dos assajos^{5,6} controlats de 3 setmanes de durada comparats amb placebo i amb una branca amb tractament actiu d'olanzapina. La branca d'olanzapina s'introdueix per verificar la sensibilitat de l'assaig, no amb l'objectiu de ser comparador actiu enfront de l'asenapina.
- Un assaig⁷ d'extensió de 9 setmanes que inclou pacients que van completar aquests dos estudis, amb l'objectiu de demostrar la no inferioritat de l'asenapina enfront de l'olanzapina.
- Un assaig⁸ de 12 setmanes en el qual es mesura l'eficàcia a les 3 setmanes, d'asenapina enfront de placebo afegit al tractament de base (liti o valproic). Aquests dos últims assajos van tenir a la seva vegada una fase d'extensió^{8,9} de 40 setmanes per avaluar seguretat i tolerabilitat.

La variable principal d'eficàcia va ser el canvi respecte al valor basal en la puntuació de l'escala Young Mania Rating Scale (YMRS). La YMRS és una escala d'11 ítems destinada a la medicació de la intensitat de la simptomatologia maníaca durant les últimes 48

hores, basada en les dades subjectives aportades pel pacient i informació addicional aportada per l'observador durant una entrevista clínica. La puntuació de l'escala varia entre 0 i 60, un valor ≥ 12 és considerat diagnòstic de mania.

Els resultats dels diferents assajos d'asenapina en monoteràpia i en combinació es mostren a la **Taula 1**.

En els assajos de 3 setmanes de durada^{5,6}, l'asenapina va aconseguir una reducció de la YMRS superior a placebo i, si bé les reduccions observades amb olanzapina van ser superiors, els estudis no van tenir poder estadístic suficient per detectar diferències entre grups.

Malgrat que l'asenapina va demostrar la no inferioritat enfront de l'olanzapina en l'estudi d'extensió de 9 setmanes, es van detectar un elevat nombre d'abandonaments. A causa del risc de biaix, en l'informe d'avaluació de l'European Medicines Agency (EMA)¹⁰ es recomana realitzar una anàlisi de *last observation carried forward* (LOCF). Seguint aquesta recomanació, la no inferioritat d'asenapina enfront d'olanzapina no va poder ser confirmada. Malgrat això, tenint en compte les dades d'eficàcia d'asenapina a curt termini (3 setmanes), la tendència positiva en la millora de l'escala YMRS al llarg del temps, així com les comparacions indirectes amb altres antipsicòtics, l'EMA va considerar que, si bé no es pot concloure la no inferioritat enfront d'olanzapina, l'evidència disponible suggereix el manteniment de l'efecte durant tot l'episodi.

Taula 1. Resultats d'eficàcia i percentatge d'abandonaments

Assaig	Durada	Reducció puntuació escala YMRS			Percentatge d'abandonaments		
		Placebo	Asenapina	Olanzapina	Placebo	Asenapina	Olanzapina
Monoteràpia							
Ref 5	3 setmanes	-7,8 (1,1)	-11,5 (0,8)	-14,6 (0,8)	41,8	33,0	21,0
			p<0,007*	P<0,0001*			
Ref 6	3 setmanes	-5,5 (1,0)	-10,8 (0,8)	-12,6 (0,8)	38,5	37,1	30,9
			p<0,0001*	P<0,0001*			
Ref 7	9 setmanes		-27,3 (0,64)**	-23,7 (0,55)	47,0	38,0	36,0
Tractament d'addició		Liti /Valproic + Placebo	Liti/Valproic + Asenapina				
Ref 8	12 setmanes	-7,9 (0,8)	-10,3 (0,8)		67,1***	61,6	
			P=0,026*				

* p-valor de la comparació amb placebo; ** Ajustat pel marge de no inferioritat de -4; *** A les 12 setmanes

En l'assaig de tractament d'addició a liti o valproic⁸, el canvi de YMRS a les 3 setmanes amb asenapina va ser $-10,3 \pm 0,8$ i $-7,9 \pm 0,8$ amb placebo respectivament. La rellevància clínica d'aquesta diferència és qüestionable, sobretot en absència d'un comparador actiu. Les diferències es van mantenir significatives a les 12 setmanes i l'anàlisi de les variables secundàries va ser consistent amb els resultats en la variable principal.

En una metaanàlisi³ en la qual s'avaluava l'eficàcia a curt termini de diferents tractaments per als episodis de mania, utilitzant com a variable principal d'eficàcia la diferència de la desviació estàndard mitjana (SMD) de les escales de valoració de mania,

així com els abandonaments a les tres setmanes, l'asenapina va mostrar ser superior a placebo, mentre que l'olanzapina va ser superior a l'asenapina. Com a variable secundària es va avaluar la proporció de pacients que responien al tractament. En aquest cas l'asenapina no va demostrar ser més eficaç que placebo.

Una altra metaanàlisi¹¹, en la qual el resultat primari va ser l'amplitud de l'efecte basant-se en la diferència de SMD de les escales de mania, va concloure que la majoria dels fàrmacs només presenten un efecte modest, malgrat que no s'ha observat una clara superioritat d'un antipsicòtic enfront d'un altre.

Dades de seguretat

Les dades de seguretat sobre l'asenapina provenen dels assajos clínics en pacients amb trastorn bipolar i esquizofrènia (indicació no aprovada a Europa). En total, al voltant de 3.000 subjectes han rebut asenapina sublingual a dosi de 5 a 10 mg, dues vegades al dia, 631 d'ells per al tractament del trastorn bipolar. Al voltant de 1.300 subjectes l'han rebut durant almenys 6 mesos i gairebé 800 durant un any¹⁰.

Reaccions adverses^{5,4}

Les reaccions adverses més freqüentment notificades van ser somnolència i ansietat (>10%) i en menor grau (1-10%) augment de pes i de gana, efectes extrapiramidals (dystonia, acatàsia, discinèsia, parkinsonisme), sedació, mareig, disgèusia, hipoestèsia oral, elevació d'alanino transferasa, rigidesa muscular i cansament.

Durant l'experiència postcomercialització s'han notificat reaccions al·lèrgiques (52 casos d'hipersensibilitat amb angioedema, hipotensió i edema de llengua després de la seva comercialització a EUA el 2010) i síndrome d'abstinència neonatal¹².

Efectes adversos observats en assajos recollits en aquest informe

En els assajos a curt termini, els efectes adversos més freqüents amb l'asenapina van ser els símptomes extrapiramidals⁵, enfront d'un guany de pes superior a l'observat amb l'olanzapina^{5,6}. Aquests resultats també es van observar en l'estudi d'extensió a 40 setmanes (reaccions extrapiramidals 35,5% amb asenapina enfront de 18,7% amb olanzapina, i guany de pes clínicament rellevant 55,1% amb olanzapina enfront de 39,2% amb asenapina)⁹.

En la fase d'extensió de l'assaig en combinació amb liti o valproic⁸ destaca la incidència del 22% d'efectes adversos greus amb asenapina enfront del 11% amb placebo. Els

efectes adversos relacionats amb el tractament van ser 12,2% en el grup d'asenapina enfront de 2,8% en el grup de placebo.

Contraindicacions⁴

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Precaucions⁴

- Per assegurar una òptima absorció, s'ha d'evitar menjar i beure durant 10 minuts després de la seva administració.
- S'ha d'advertir al pacient que pot experimentar sensació de formigueig o entumiment en la llengua i boca, que pot durar al voltant d'una hora.
- Igual que altres antipsicòtics atípics pot produir síndrome neurolèptica maligne (SNM). Si un pacient desenvolupa signes i símptomes indicatius de SNM s'ha de suspendre el tractament amb asenapina.
- Es recomana precaució en pacients que tinguin antecedents de trastorns convulsius o que tinguin malalties associades a convulsions.
- Pot induir hipotensió ortostàtica i síncope, especialment a l'inici del tractament. S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients d'edat avançada i en pacients amb malaltia cardiovascular coneguda.
- Si apareixen signes i símptomes de discinèsia tardana s'ha d'interrompre el tractament.
- Malgrat que sembla que l'asenapina no causa alteracions de l'interval QT es recomana considerar aquest possible risc en pacients amb malaltia cardiovascular coneguda o història familiar de prolongació de l'interval QT, i en cas d'ús concomitant

amb altres medicaments que puguin perllongar l'interval QT.

- S'aconsella el seguiment clínic apropiat en pacients diabètics i en pacients amb factors de risc per al desenvolupament de diabetis mellitus.
- Els pacients amb malaltia de Parkinson i demència amb cossos de Lewy poden presentar major risc de SNM i una major sensibilitat a l'asenapina, que pot manifestar-se com a confusió, esmussament, inestabilitat postural amb caigudes freqüents i símptomes extrapiramidals.

La relació completa de les precaucions d'ús pot ser consultada en la fitxa tècnica del producte⁴.

Interaccions amb aliments i medicaments⁴

Donats els efectes principals d'asenapina en el sistema nerviós central (SNC), s'ha d'utilitzar amb precaució quan es pren en combinació amb altres medicaments que actuen a nivell central. Cal advertir als pacients que evitin el consum d'alcohol mentre estiguin prenent asenapina.

- Fluvoxamina: pot augmentar les concentracions plasmàtiques d'asenapina en plasma, per la qual cosa l'administració concomitant d'ambdós fàrmacs s'ha de fer amb precaució.
- Antihipertensius: pot augmentar els efectes de certs agents antihipertensius a causa del seu antagonisme α 1-adrenèrgic, amb possibilitat d'induir hipotensió ortostàtica.
- Levodopa i agonistes dopaminèrgics: pot antagonitzar l'efecte d'aquests fàrmacs. Si aquesta combinació es considera necessària, cal prescriure la menor dosi eficaç de cada tractament.

Atès que l'asenapina és un inhibidor feble del CYP2D6, s'ha d'administrar amb precaució amb medicaments que siguin substrats i inhibidors del CYP2D6: paroxetina, imipramina, dextrometorfan.

Utilització en grups especials⁴

Pacients d'edat avançada: es disposa de dades limitades d'eficàcia en pacients majors de 65 anys d'edat, fet pel qual ha de ser utilitzat amb precaució. No es recomana el seu ús en pacients d'edat avançada amb psicosi associada a demència.

Pacients pediàtrics: no s'ha establert la seguretat i eficàcia en aquesta població. Existeixen dades limitades de seguretat amb pacients adolescents. No és possible fer una recomanació posològica.

Insuficiència renal: no es requereix un ajust de dosi. No hi ha experiència en pacients amb insuficiència renal greu amb un aclariment de creatinina menor a 15 ml/min.

Insuficiència hepàtica: no es requereix ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu. Ha de ser utilitzat amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child Pugh B) i està desaconsellat en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child Pugh C).

Embaràs: utilitzar només si el benefici potencial és superior al risc.

Lactància: no es recomana.

Costos

Cost incremental

En la **taula 2** es presenten els costos del tractament amb asenapina en la indicació avaluada enfront dels costos d'altres antipsicòtics de segona generació (atípics) amb la mateixa indicació (olanzapina,

quetiapina, risperidona i aripiprazole). Per al càlcul de costos s'ha considerat com a posologia la dosi màxima autoritzada en aquesta indicació.

Taula 2. Comparativa de cost del tractament avaluat enfront d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2013

	Asenapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Aripiprazole
Presentació	Sycrest® 5 mg i 10 mg; 60 comprimits sublinguals	Olanzapina Sandoz EFG® 10 mg; 56 comprimits recoberts	Quetiapina Cinfa EFG® 200 mg; 60 comprimits recoberts	Risperidona Mylan EFG® 6 mg; 60 comprimits recoberts	Abilify® 15 mg; 28 comprimits bucodispersables
Preu envàs*	156,32	106	65,22	49,97	140,93
Preu unitari	2,61	1,89	1,09	0,83	5,03
Posologia	5-10 mg c/12h	5-20 mg/dia	200-800 mg/dia	2-6 mg/dia	15-30 mg/dia
Cost dia	5,21	3,78	4,35	0,83	10,03
Cost Tractament anual	1901,89	1381,79	1587,02	303,98	3660,95
Cost incremental anual davant els comparadors de referència	+ 520,10 davant l'olanzapina + 314,87 davant quetiapina +1597,90 davant risperidona -1759,06 davant l'aripiprazole	-	-	-	-

Abreviatures:

* PVP IVA, consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), 1 de Febrer 2013

Recomanacions d'altres agències avaluadores

Es va realitzar una recerca bibliogràfica per identificar informes realitzats per altres agències avaluadores que va identificar 4 informes d'avaluació per l'asenapina en la indicació de trastorn bipolar I.

La Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ha aprovat el seu ús tant en monoteràpia com en teràpia combinada amb liti o valproat, únicament quan altres antipsicòtics més cost-efectius no siguin adequats a causa d'intolerància o falta de resposta¹³.

El National Prescriber Service (NPS) australià, també ha inclòs l'asenapina en la seva cartera de prestacions per al tractament de la mania aguda i els episodis mixts, així com a teràpia de manteniment, però en aquest cas només en monoteràpia. En les seves recomanacions

ressalten la importància d'assegurar-se que el pacient és capaç de complir amb els requeriments d'administració sublingual².

En un informe elaborat pel Regional Drug and Therapeutics Centre del National Health Service (NHS) es conclou que l'asenapina podria ser una opció per a pacients que no han tolerat l'olanzapina a causa de l'increment de pes, si bé es remarca que seria necessari fer un seguiment estricte del pes durant el primer any¹⁴.

Finalment, el Scottish Medicines Consortium, després de la valoració d'asenapina, no recomana el seu ús en el marc del sistema de salut escocès principalment perquè l'anàlisi econòmica presentada no va ser adequada¹⁵.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre asenapina i altres antipsicòtics atípics (olanzapina, quetiapina, risperidona i aripiprazole).

1. Eficàcia

Existeix un únic estudi comparatiu enfront d'un altre fàrmac en la mateixa indicació. No es pot concloure no inferioritat en front d'olanzapina. No es coneix bé l'eficàcia més enllà de 12 setmanes, mentre que amb altres antipsicòtics atípics es disposa de dades a un any.

Conclusió: inferior.

2. Seguretat

Les dades són limitades per comparar amb altres neurolèptics. Presenta més efectes extrapiramidals que l'olanzapina però menor increment de pes. La seguretat a llarg termini (més enllà d'un any) encara no ha estat establerta, fet pel qual els efectes adversos rars poden no haver estat identificats. Enfront d'olanzapina s'observa major percentatge d'abandonaments per efectes adversos així com d'efectes adversos greus. Presenta RAM pròpies com hipersensibilitat i hipoestèsia oral. Pot produir sensació de formigueig o entumiment en la llengua i boca, que pot durar al voltant d'una hora.

Conclusió: inferior.

3. Pauta

Forma d'administració sublingual que pot condicionar l'eficàcia, atès que si el medicament s'empassa disminueix la seva biodisponibilitat, podent resultar ineficaç. A més, el fet que no es pugui administrar amb menjar ni beguda és un altre inconvenient. Altres antipsicòtics presenten formes d'administració bevibles i bucodispersables (haloperidol, aripiprazole i risperidona) que permeten adaptar-se millor a les necessitats dels pacients.

Conclusió: inferior.

4. Cost

Conclusió: cost superior.

Dictamen

QUALIFICACIÓ

A

El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

A causa de l'escassa evidència sobre la seva eficàcia comparada enfront d'altres antipsicòtics atípics, dels efectes adversos propis notificats i de les limitacions que presenta la seva administració, es recomana continuar utilitzant els antipsicòtics atípics amb major experiència d'ús.

Annex I. Taula d'evidència

INFORME D'ASENAPINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida / valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 3 McIntyre RS,</p> <p>J Affect Disord. 2010; 122 (1-2): 27-38.</p> <p>Finançat per Merck i Pfizer</p> <p>A7501004</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, controlat enfront de PBO, amb branca d'OLA (per verificar la sensibilitat de l'estudi), de 3 setmanes després d'un període de rentat simple cec de 7 dies (previ a l'aleatorització).</p> <p>Objectiu: Valorar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'ASE en episodis mànics o mixts associats al trastorn bipolar tipus I.</p> <p>Nivell basal escala YMRS: PBO: 28,3±6,3 ASE : 29,4±6,7 OLA: 29,7±6,6</p> <p>Durada: 3 setmanes</p>	<p>N: 488 pacients (pacients ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> •PBO: n=98 (94) •ASE: n= 185 (183) •OLA: n= 205 (203) <p>Criteris d'inclusió: Edat ≥ 18 anys, amb diagnòstic primari de trastorn bipolar tipus I i YMRS ≥ 20 a l'inici, un episodi maníac o mixt iniciat fa 3 mesos o menys i història d'un o mes episodis moderats o severos de mania amb o sense característiques psicòtiques.</p> <p>Criteris d'exclusió: Diagnòstic d'una altra patologia psicòtica, història de trastorn bipolar amb ciclació ràpida, diagnòstic primari diferent de trastorn bipolar, embaràs o no ús d'anticonceptius, ús de substàncies d'abús, HIV, convulsions o ús d'anticonvulsivants, resultats anormals de laboratori, història de síndrome neuroleptic maligne.</p>	<p>Dosis flexibles Ratio ASE: PBO: OLA 2: 1: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> •ASE: 10 mg c/12h el 1r dia, posteriorment dosi flexible de 5 mg/12 h o 10 mg/12 h •OLA: 15 mg/24 h el 1r dia, posteriorment dosi flexible de 5 mg-20 mg/24 h 	<p>Variable principal: Canvi des del nivell basal fins a la setmana 21 en l'escala YMRS (mitjana (SD))</p> <p>Variables secundàries</p> <ul style="list-style-type: none"> •% de resposta (disminució ≥ 50% en YMRS) •% remissió (YMRS ≤ 12) •Altres: Canvis en l'escala CGI -BP per trastorn bipolar, canvis en l'escala MADRS 	<p>(Anàlisi LOCF)</p> <p>Variable principal (Anàlisi ITT): •ASE: -11,5 (±0,8) •PBO: -7,8 (±1,1) p<0,007 •OLA: -14,6 (±0,8)</p> <p>Variables secundàries (Anàlisi ITT): % RESPONSA •ASE: 42,6% •PBO: 34% p no significativa •OLA: 54,7% % REMISSIÓ •ASE: 35,5% •PBO: 30,9% p no significativa •OLA: 46,3%</p> <p>ESCALA CGI-BP •ASE: -1,2 (±0,10) •PBO: -0,8 (±0,13) p=0,012 •OLA: -1,5 (±0,09)</p> <p>ESCALA MADRS •ASE: -3 (±0,4) •PBO: -1,9 (±0,6) p no significativa •OLA: -4,1 (±0,4)</p> <p>Abandonaments: PBO 41,8% ASE 33% i OLA 21,5%</p> <p>Motius abandonament: efectes adversos: PBO: 4,1%, ASE: 9,2% i 3,4% OLA retirada consentiment: PBO: 13,3%, ASE: 13,5% i 7,3% OLA</p> <p>Efectes adversos (tots els pacients amb ≥ 1 dosi): •Totals: ASE: 75,7%, PBO: 56,1%. OLA: 66,3% D'intensitat lleu a moderada</p> <ul style="list-style-type: none"> •Greus: ASE: 6,5%, PBO: 7,1%, OLA: 3,9% •Greus relacionades amb el tractament: ASE: 2,2%, PBO: 3,1%, OLA: 0% •Efectes adversos més freqüents (>5% dels pacients) ASE vs PBO vs OLA somnolència (11,9% vs 3,1% vs 11,2%), mareig (10,3% vs 2% vs 6,3%), sedació (8,6% vs 3,1% vs 14,1%), augment de pes (6,5 vs 0% vs 9,3%), vòmits (5,4% vs 2% vs 2%). •1 mort per suïcidi possiblement relacionat amb ASE •1 suïcidi amb OLA probablement no relacionat amb el tractament •Síntomes extrapiramidals: ASE: 10,3% vs PBO: 3,1% i OLA: 6,8% •Augment de pes clínicament rellevant (≥7% vs situació basal) ASE: 7,2 vs PBO: 1,2% i OLA: 19% 	<p>Considera adequat el comparador? -PBO</p> <p>Considera adequada la variable de mesura? -Sí.</p> <p>Malgrat que s'aleatoritza un nombre suficient de pacients en cada grup, en l'anàlisi ITT el nombre és inferior a l'estimat pels autors per al volum de mostra.</p> <p>Considera adequats els criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients? -S'ha de tenir en compte que s'han exclòs pacients amb un primer episodi de mania, amb altres trastorns psiquiàtrics. No es pot extrapolar resultats a aquests grups.</p> <p>Creu que els resultats poden ser aplicats directament a la pràctica clínica? -L'elevada taxa d'abandonaments >33% limita la interpretació de resultats</p> <p>Comentaris: altres biaixos o limitacions trobades: -El volum d'efecte és petit. Diferència entre ASE i PBO 3,7. Menor que el que utilitza per al criteri de no inferioritat el mateix autor en un altre estudi. A més el % de responedors i remitents resulta no significatiu enfront de placebo mentre que la diferència sí és significativa per a OLA.</p>	<p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 0 Emmascarament: 1</p> <p>Total : 4 punts</p>

Anàlisi LOCF: last observation carried forward; ASE: Asenapina; ACA: Assaig clínic aleatoritzat; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI-BP: Clinical Global Impression for Bipolar Disorder

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

Annex I. Taula d'evidència

INFORME D'ASENAPINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p i intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 4 McIntyre RS, Bipolar Disord. 2009;11(7): 673-86. Finançat per Schering- Plough i Pfizer A7501005</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, controlat enfront de PBO, amb branca d'OLA (per verificar la sensibilitat de l'estudi), de 3 setmanes després d'un període de rentat simple cec de 7 dies (previ a l'aleatorització).</p> <p>Objectiu: Valorar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat d'ASE en episodis maniacs o mixts associats al trastorn bipolar tipus I.</p> <p>Nivell basal escala YMRS: PBO: 29,0±6,1 ASE : 28,3±5,5 OLA: 28,6±5,9</p> <p>Durada: 3 setmanes</p>	<p>N: 488 pacients (població ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> •PBO: n=104 (103) •ASE: n= 194 (189) •OLA: n= 190 (188) <p>Criteris d'inclusió: Edat ≥ 18 anys, amb diagnòstic primari de trastorn bipolar tipus I i YMRS ≥ 20 a l'inici, un episodi maniac o mixt iniciat fa 3 mesos o menys i història d'un o més episodis moderats o severos de mania amb o sense característiques psicòtiques.</p> <p>Criteris d'exclusió: Diagnòstic d'una altra patologia psicòtica, història de trastorn bipolar amb ciclació ràpida, diagnòstic primari diferent de trastorn bipolar, embaràs o no ús d'anticonceptius, ús de substàncies de abús, HIV, convulsions o ús d'anticonvulsius, resultats anormals de laboratori, història de síndrome neuroleptic maligne.</p>	<p>Dosis flexibles Ratio ASE: PBO: OLA 2: 1: 2</p> <ul style="list-style-type: none"> •ASE: 10 mg c/12h el 1r dia, posteriorment dosi flexible de 5 mg/12 h o 10mg/12 h •OLA: 15 mg/24 h el 1r dia, posteriorment dosi flexible de 5 mg-20 mg/24 h 	<p>Variable principal: Canvis des del nivell basal fins la setmana 21 en l'escala YMRS (mitjana (SD)).</p> <p>Variables secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> •% de resposta (disminució ≥ 50% en YMRS) •% remissió (YMRS ≤ 12) •Canvis en l'escala CGI-BP per a trastorn bipolar •Canvis en l'escala MADRS •Altres variables d'eficàcia: <p>Seguretat i tolerabilitat amb 1 dosi almenys</p>	<p>(Anàlisi LOCF)</p> <p>Variable principal (Anàlisi 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 secundàries: (Anàlisi ITT) % RESPONDA</p> <ul style="list-style-type: none"> •ASE: 42,3% •PBO: 25,2% p<0,01 •OLA: 50% <p>% REMISSIÓ</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>Abandonaments: PBO 38,5% ASE 37,1% i OLA 20,4%</p> <p>Motiu d'abandonament: Efectes adversos: PBO: 6,7%, ASE: 10,3% i 4,2% OLA. Pèrdua d'eficàcia PBO: 16,3%, ASE: 8,2% i 5,8% OLA. Retirada de consentiment: PBO: 12,5%, ASE: 14,4% i 8,4% OLA. (Mania va ser motiu principal d'abandonament en el grup ASE en el 3,1%).</p> <p>Efectes adversos (tots els pacients amb ≥ 1 dosi):</p> <ul style="list-style-type: none"> •Totals: ASE: 73,7%, PBO: 61%. OLA: 71,4% D'intensitat lleu a moderada •Greus relacionades amb el tractament: ASE: 1,5%, PBO: 3,8%, OLA: 1,6% •Efectes adversos més freqüents (>5% dels pacients) ASE vs PBO vs OLA: sedació (18,6% vs 4,8% vs 18,5%), mareig (11,9% vs 3,8% vs 8,5%), somniales (8,8% vs 1,9% vs 7,4%), fatiga (6,2% vs 1% vs 4,8%), hipoestèsia oral (5,2% vs 1% vs 1,1%) •Símptomes extrapiramidals: ASE: 7,2% vs PBO: 2,9%, OLA: 7,9% •Augment de pes clínicament rellevant (≥7% vs situació basal) ASE: 6% vs PBO: 0%, OLA 12,9% 	<p>Considera adequat el comparador? PBO</p> <p>Considera adequada la variable de mesura?</p> <p>Sí. Segons els autors el nombre de pacients aleatoritzats per ASE va ser insuficient.</p> <p>Considera adequats els criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients?</p> <p>S'ha de tenir en compte que s'han exclòs pacients amb un primer episodi de mania, amb altres trastorns psiquiàtrics. No es pot extrapol·lar resultats a aquests grups.</p> <p>Creu que els resultats poden ser aplicats directament a la pràctica clínica?</p> <p>La elevada taxa d'abandonaments (>33%) limita la interpretació dels resultats.</p> <p>Comentaris: altres biaixos o limitacions trobades: Alt grau d'abandonament per ineficàcia.</p>	<p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 0 Emmascarament: 1</p> <p>Total : 4 punts</p>

Anàlisi LOCF: last observation carried forward; ASE: Asenapina; ACA: Assaig clínic aleatoritzat; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI-BP: Clinical Global Impression for Bipolar Disorder

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

Annex I. Taula d'evidència

INFORME D'ASENAPINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida / valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 5 McIntyre RS,</p> <p>Bipolar Disord. 2009 Des; 11(8): 815-26</p> <p>Finançat per Schering-Plough, Pfizer.</p> <p>A7501006</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, controlat amb OLA, d'extensió de 9 setmanes dels dos assajos anteriors de 3 setmanes.</p> <p>Objectiu: Comparar eficàcia d'ASE enfront d'OLA en el manteniment de la eficàcia en un assaig de no inferioritat en pacients amb mania aguda o episodis mixts de trastorn bipolar tipus I.</p> <p>Assaig de no inferioritat. Marge de no inferioritat: 4 punts en YMRS. S'estableix que és no inferior si l'interval superior de l'IC 97,5% de la mitjana de la diferència dels mínims quadrats entre ASE i OLA és menor o igual a zero [(ASE-4)-OLA] ≤ 0.</p> <p>Durada: 9 setmanes (+ 3 setmanes d'assajos previs).</p> <p>Nivell basal escala YMRS: 28,3- 29,7</p>	<p>N: 504 pacients, 74% dels pacients que van completar els dos assajos anteriors de 3 setmanes.</p> <p>Els pacients amb tractament actiu (ASE, OLA) van continuar el tractament, els del grup PBO es van passar de forma cega a ASE.</p> <p>•PBO/ASE: n=94 •ASE: n= 181 •OLA: n= 229</p> <p>Els pacients amb PBO inicialment, només s'inclouen per a les anàlisis de seguretat.</p>	<p>•PBO/ASE: (10 mg c/12h, 1er dia, després 5 o 10 mg).</p> <p>•ASE: 5-10 mg c/12h •OLA: 5-20 mg c/24h</p>	<p>Varioble principal: Canvis des del nivell basal fins la setmana 12, en l'escala YMRS (mitjana (SD)). [(ASE-4)-OLA]</p> <p>Variables secundàries</p> <p>•% de resposta (disminució ≥ 50% en YMRS a les 12 setmanes)</p> <p>•% remissió (YMRS ≤ 12)</p> <p>•Altres: Canvis en l'escala CGI –BP per a trastorn bipolar, canvis en l'escala MADRS, PANSS.</p>	<p>Varioble principal (Anàlisi per protocol i LOCF): •ASE: -27,3 (±0,64) •OLA: -23,7 (±0,55) IC95%: -inf, -2,06), p<0,0001</p> <p>Variables secundàries (Anàlisi per protocol): •ASE: 90% OLA: 92% Sense diferències significatives.</p> <p>•ASE: 88% OLA: 91% Sense diferències significatives.</p> <p>Abandonaments: 47% PBO, 38% ASE i 36% OLA)</p> <p>Efectes adversos (tots els pacients amb ≥ 1 dosi): •Totals: ASE: 77%, OLA: 78%</p> <p>•Greus: ASE: 12%, OLA: 10%</p> <p>•1 mort amb ASE</p> <p>•Relacionats amb tractament: ASE: 65%, OLA: 64%</p> <p>•Efectes adversos més freqüents: ASE: sedació (14%), mareig (13%), insomni (13%), OLA: sedació (18%), cefalea (15%), augment de pes (14%)</p> <p>•Síntomes extrapiramidals: ASE: 15%, OLA: 13%</p> <p>•Augment de pes clínicament rellevant (≥7% vs situació basal) ASE: 19%, OLA: 31%</p>	<p>Considera adequat el comparador? - Sí</p> <p>Considera adequada la variable de mesura? - No es fa referència al càlcul de la potència per calcular el volum de la mostra i poder determinar la no inferioritat.</p> <p>No presenten IC 95% de la diferència en YMRS a la setmana 12 en l'article publicat. El marge de 4 punts és ampli, pot ser que hi hagi poca capacitat per detectar diferències (més ampli que la diferència observada entre ASE i PBO en el primer assaig).</p> <p>L'YMRS va ser reduït a 4 punts en el grup d'ASE abans de calcular el canvis des del nivell basal. L'anàlisi es fa amb la diferència entre el nivell ajustat per ASE enfront de no ajustat per OLA. Degut a l'alt percentatge d'abandonaments és més apropiada una anàlisi LOCF, que la preespecificada en l'assaig. Aquesta anàlisi és la recomanada per l'EMA i és la que presentem. Amb aquesta anàlisi no es demostra la no inferioritat d'ASE enfront d'OLA.</p> <p>Considera adequats els criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients?</p> <p>- S'ha de tenir en compte que s'han exclòs pacients amb un primer episodi de mania, amb altres trastorns psiquiàtrics, cicladors ràpids i amb ús de substàncies d'abús .</p> <p>No es pot extrapolar resultats a aquests grups.</p> <p>Creu que els resultats poden ser aplicats directament a la pràctica clínica? - L'elevada taxa d'abandonaments (>36%) limita la interpretació dels resultats.</p>	<p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 0 Emmascarament: 1</p> <p>Total : 4 punts</p>

Anàlisi LOCF: last observation carried forward; ASE: Asenapina; ACA: Assaig clínic aleatoritzat; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI-BP: Clinical Global Impression for Bipolar Disorder

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

Annex I. Taula d'evidència

INFORME D'ASENAPINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS (ECR)							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p i intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 6</p> <p>Szegedi A J Clin Psychopharmacol. Feb 2012; 32(1): 46-55</p> <p>Finançat per Merck (Whitehouse Station, NJ) i Pfizer Inc.</p> <p>A7501008 i A7501009</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, controlat amb placebo</p> <p>Objectiu: Avaluar eficàcia del tractament afegit (add on) d'ASE en pacients amb trastorn bipolar tipus I que experimenten episodis de mania o episodis mixts, malgrat del tractament amb liti o valproat en monoteràpia.</p> <p>Durada: 12 setmanes</p> <p>Valor basal YMRS(SD): ASE: 28,0 (5,7) PBO: 28,2 (5,8)</p> <p>A7501009</p> <p>Tipus d'estudi i objectiu: ACA d'extensió dels pacients que van completar l'assaig primari.</p> <p>Durada: 40 setmanes (+12 setmanes prèvies) per avaluar seguretat i tolerabilitat. Van participar 77 dels 116 pacients que van acabar la 1ª fase oASE: n=41 oPBO: n=36)</p>	<p>N= 326 aleatoritzats</p> <ul style="list-style-type: none"> •ASE, n=159 •PBO, n=167 <p>Criteris d'inclusió: Edat ≥ 18 anys, amb diagnòstic primari de trastorn bipolar tipus I i YMRS ≥ 20 a l'inici, un episodi maníac o mixt iniciat fa 3 mesos o menys i història d'un o més episodis moderats o severos de mania o depressió en els últims 5 anys. amb tractament continu de liti o valproic durant almenys 2 setmanes prèvies (nivells liti: 0,6-1,2 mmol/l i valproic 50-125 mcg/ml) i haver abandonat els antipsicòtics depot un o més cicles abans de l'inici del tractament de l'assaig.</p> <p>Criteris d'exclusió: Resultats anormals de laboratori. Diagnòstic primari diferent de trastorn bipolar, embaràs o no ús d'anticonceptius, ús de substàncies de abús, HIV, convulsions o ús d'anticonvulsivants, Risc imminent d'agressió; 9 o més episodis de mania en l'últim any amb criteris d'episodi de depressió major, maníac mixt o hipomania, hospitalització durant ≥3 setmanes per episodi maníac o mixt, antecedents de discinèsia tardana, hipersensibilitat, síndrome neuroleptíca maligne, ús de clozapina en les 12 setmanes prèvies o IMAO en dos setmanes, no complidor o incapaç de reduir la dosi de lorazepam (o similar) als nivells del protocol, participació prèvia en un assaig amb ASE en 30 dies prèvis.</p> <p>Valor basal YMRS: 28.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •ASE: 5 o 10 mg c/12h (1er dia 5 mg, després variable 5-10 mg segons eficàcia, seguretat i tolerabilitat) •PBO c/12h <p>Continuen liti o valproat (no cec)</p>	<p>Variable principal: Canvi des del nivell basal fins la setmana 3, en l'escala YMRS (mitjana (SD))</p> <p>Variables secundàries:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Canvi YMRS 12 setmanes •% de resposta (disminució ≥ 50% en YMRS a las 12 setmanes) •% remissió (YMRS ≤ 12) <p>Abandonaments en la fase de extensió: ASE: 54%, PBO: 53%. Acaben l'estudi ASE: n=19; PBO: n= 15</p> <p>Efectes adversos (≥5% i freqüència doble que placebo): sedació, somnolència, depressió, hipoestèsia oral, augment de pes</p> <p>Abandonaments per efectes adversos: ASE: 24,4% PBO: 8,3%</p>	<p>ITT modificat (ASE: n= 155, PBO: n=163)</p> <p>Variable principal: •ASE: -10,3 (0,8) PBO: -7,9 (0,8) P=0,026</p> <p>EMA realitza anàlisi amb el mètode de casos observats i resulten diferències no significatives.</p> <p>Variables secundàries: •ASE: -12,7 (0,9) PBO: -9,3 (0,9) P=0,0073 •ASE: 47,7%, PBO: 34,4% P=0,0152 •ASE: 43,2%, PBO: 30,1% P=0,0148</p> <p>37,4% abandonaments a les 3 setmanes</p> <p>64% abandonaments a les 12 setmanes (ASE: 61,6% i PBO: 67,1%)</p> <p>Motius: Per efectes adversos ASE: 15,7% PBO: 11,4%</p> <p>Efectes adversos: •Totals: ASE: 73,4%, PBO: 68,7% •Greus: ASE: 13,3%, PBO: 14,5% •Relacionats amb tractament: ASE: 5,1%, PBO: 3,0% •Efectes adversos (≥5% i freqüència doble que PBO): sedació, somnolència, depressió, hipoestèsia oral, augment de pes •Efectes extrapiramidals: ASE: 9,5%, PBO: 12%</p> <p>Efectes adversos: •ASE: 78,0%, PBO: 69,4% •Greus: ASE: 22,0%, PBO: 11,1% •Relacionades amb el tractament: ASE: 12,2%, PBO: 2,8% •Efectes adversos (≥5% i freqüència doble que PBO): sedació, depressió, restrenyiment, hipoestèsia oral, irritabilitat, discinèsia. •Va haver-hi 1 cas de suïcidi possiblement relacionat amb ASE.</p>	<p>Considera adequat el comparador? -Poc ètic més de 3 setmanes amb placebo, perquè existeixen tractaments eficaços. No hi ha comparador actiu per avaluar l'estudi.</p> <p>Considera adequada la variable de mesura? -Sí</p> <p>No calculen volum de mostra.</p> <p>Considera adequats els criteris d'inclusió i/o exclusió dels pacients? -Sí</p> <p>Creu que els resultats poden ser aplicats directament a la pràctica clínica? -L'elevada taxa d'abandonaments (64%) limita la interpretació dels resultats. A més, la pertinença clínica de les diferències de YMRS observades és incerta.</p>	<p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 0 Emmascarament: 0</p> <p>Total : 3 punts</p>

Anàlisi LOCF: last observation carried forward; ASE: Asenapina; ACA: Assaig clínic aleatoritzat; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI-BP: Clinical Global Impression for Bipolar Disorder

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

Annex I. Taula d'evidència

INFORME D'ASENAPINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS (ECR)							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida / valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
					<p>Abandonaments en la fase de extensió: ASE: 54%, PBO: 53%. Acaben l'estudi ASE: n=19; PBO: n= 15</p> <p>Efectes adversos (≥5% i freqüència doble que placebo): sedació, somnolència, depressió, hipoestèsia oral, augment de pes</p> <p>Abandonaments per efectes adversos: ASE: 24,4% PBO: 8,3%</p>		

Anàlisi LOCF: last observation carried forward; ASE: Asenapina; ACA: Assaig clínic aleatoritzat; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI-BP: Clinical Global Impression for Bipolar Disorder

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

Annex I. Taula d'evidència

INFORME D'ASENAPINA: TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS (ECR)							
Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (criteris de inclusió i exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (endpoint)	Resultats (mida i valors p / intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 7</p> <p>McIntyre RS, J Affect Disord. 2010;126(3): 358-365.</p> <p>Finançat per Schering-Plough, Merck i Pfizer.</p> <p>A750100</p>	<p>ACA multicèntric, doble cec, controlat amb OLA, extensió de 40 setmanes de dos assajos anteriors de 3 setmanes</p> <p>Objectiu: Avaluar la seguretat i tolerabilitat a llarg termini d'ASE en pacients amb mania aguda o episodis mixts de trastorn bipolar tipus I a las 52 setmanes.</p> <p>Durada: 40 setmanes (+ 3 setmanes + 9 setmanes d'assajos previs)</p>	<p>N: 218 pacients,</p> <ul style="list-style-type: none"> •PBO/ASE: n=32 •ASE: n= 79 •OLA: n= 107 <p>PBO/ASE són pacients que en l'ACA de 3 setmanes 004 estaven aleatoritzats en la branca PBO i es van passar a la branca ASE en l'ACA de 9 setmanes de extensió.</p> <p>Criteris d'inclusió: Els corresponents als assajos A7501004(3), A7501005(4)</p> <p>Criteris d'exclusió: Els corresponents als assajos A7501004(3), A7501005(4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> •PBO/ASE: 10 mg c/12h, 1er dia, després 5-10 mg c/12h •ASE: 10 mg c/12h, 1er dia, després 5-10 mg c/12h •OLA: <p>15 mg/24h el 1er dia, després 5-20 mg c/24h</p>	<p>Variable principal: Seguretat i tolerabilitat.</p> <p>Efectes adversos notificats pel pacient i l'investigador, símptomes extrapiramidals notificats com a efectes adversos, i mesurats amb diferents escales. Valors de laboratori.</p> <p>Es consideren els efectes adversos des de l'assaig de 3 setmanes 004.</p>	<p>Abandonaments: 59,4% PBO/ASE, 34,2% ASE i 36,4% OLA</p> <p>•Variable principal Efectes adversos (tots els pacients amb ≥ 1 dosi):</p> <p>•Totals: PBO/ASE: 71,9%, ASE: 86,1%, OLA: 79,4%</p> <p>•Greus: PBO/ASE: 6,3%, ASE: 11,4%, OLA: 10,3%</p> <p>•Efectes adversos més freqüents ($>10\%$ de pacients): PBO/ASE: somnolència (15,6%), cefalees (15,6%), insomni(12,5%)</p> <p>ASE: insomni (20,3%), sedació (16,5%), depressió (15,2%)</p> <p>OLA: guany de pes (17,8%), somnolència (15,9%), sedació (15,9%), cefalea (14%)</p> <p>•Símptomes extrapiramidals ($>2\%$ dels pacients): PBO/ASE: 25% ASE: 35,5% OLA: 18,7%</p> <p>•Augment de pes clínicament rellevant ($\geq 7\%$ vs situació basal) PBO/ASE: (21,9%), ASE: (39,2%), OLA: (55,1%)</p>	<p>Dels pocs pacients que acaben l'estudi 133: ASE: 52, OLA: 68, PBO/ASE: 13</p>	<p>Aleatorització: 1 Doble cec: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització adequada: 0 Emmascarament: 1</p> <p>Total : 4 punts</p>

Anàlisi LOCF: last observation carried forward; ASE: Asenapina; ACA: Assaig clínic aleatoritzat; MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale; CGI-BP: Clinical Global Impression for Bipolar Disorder

* Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació <3

Annex II. Taules de seguretat

Taula 1. VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA

En el total d'assajos (trastorn bipolar i esquizofrènia) a curt termini (3 setmanes) els efectes adversos més freqüents han estat:					
	PBO (n=706)	ASE 5-10 mg c/12h (n=951)	OLA 5-20 mg/dia (n=588)	Haloperidol 4 mg c/12h (n=115)	Risperidona 3 mg c/12h (n=120)
Qualsevol efecte advers	68,1%	73,2%	68,4%	75,7%	96,7%
Síntomes extrapiramidals (SEP)*	4,4%	10,0%	9,4%	-	-
Cefalea	15,2%	12,0%	12,1%	4,3%	20,8%
Insomni	10,9%	11,3%	8,0%	13,9%	20,8%
Agitació	9,2%	6,9%	5,3%	7,8%	12,5%
Mareig	4,4%	7,2%	6,8%	1,7%	11,7%
Somnolència	2,3%	8,4%	8,2%	1,7%	4,2%
Sedació	4,4%	9,1%	15,1%	3,5%	6,7%
Altres efectes adversos d'interès					
Hipoestèsia oral	0,7%	5%	0,3%	0	0
Augment de pes(≥ 7%)	0,6-2,3%	5,3-6,5%	-	-	-
*Assajos en trastorn bipolar (almenys un símptoma extrapiramidal). Abandonaments per SEP, PBO: 0,5%, ASE: 1,3% i OLA: 0,3%. Presca de fàrmacs per SEP: PBO: 5,4%, ASE: 8,7% i OLA: 5,8%					
En els assajos de durada superior a 3 setmanes en trastorn bipolar els efectes adversos més freqüents han estat:					
	PBO (n=166)	ASE 5-10 mg c/12h (n=433)	OLA 5-20 mg/dia (n=229)		
Qualsevol efecte advers	71,7%	77,8%	82,5%		
SEP	12,7%	15,7%	16,2%		
Sedació	6%	13,4%	18,3%		
Insomni	10,8%	13,2%	11,8%		
Cefalea	13,9%	12,2%	15,7%		
Somnolència	4,8%	12,2%	15,7%		
Altres efectes adversos d'interès					
Hipoestèsia oral	0,6%		4,6%		1,3%
Augment de pes	0,6%		7,2%		17%
En els assajos a llarg termini en esquizofrènia, amb un nombre més elevat de pacients, els SEP van ser: PBO: 5%, ASE: 16% i OLA: 8%.					
En els estudis de fase II i III de seguretat els efectes adversos greus es van donar en el 16% dels pacients amb ASE enfront de 10% amb PBO i 12% amb OLA. Independentment de la indicació, quan ASE s'ha comparat amb OLA, els efectes adversos greus amb ASE han estat superiors.					

RAM MÉS
RELLEVANTS
(2)

Annex II. Taules de seguretat

TAXA D'ABANDONAMENTS	Indicar % d'abandonaments per RAM dels principals ACA (rang)	Assaig	PBO (%)	ASE (%)	OLA (%)
		Ref.3	4,1	9,2	3,4
		Ref.4	6,7	10,3	4,2
		Ref.5	-	24,4	8,3
		Ref.6	11,4	15,7	-
		Ref.7	15,6 (PBO/ASE)	8,9	8,4
		ASE		OLA	
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens (SÍ/NO)	No indicat <18 anys. Dades limitades.		No indicat <18 anys. Dades limitades.	
	Ancians (SÍ/NO)	Precaució.		Precaució.	
	Embaràs (SÍ/NO)	Usar només si el benefici potencial supera el risc.		Usar només si el benefici potencial justifica el risc potencial per al fetus.	
	Lactància (SÍ/NO)	No recomanat.		No recomanat.	
	Comorbiditat (Descriure)	<p>Insuficiència renal greu amb Clcr <15 ml/min: no dades. Psicosi associada a demència: no recomanat. Antecedents de trastorns convulsius o amb malalties associades a convulsions: precaució. Malaltia cardiovascular coneguda o malaltia cerebrovascular o malalties que predisposin al pacient a la hipotensió: precaució. Malaltia de Parkinson o demència amb cossos de Lewy (DCL): precaució.</p> <p>Altres contraindicacions: Insuficiència hepàtica greu</p>		<p>Pacient d'edat avançada: dosi inicial inferior (5 mg/dia). Precaució en pacients amb antecedents de convulsions. Insuficiència renal i/o hepàtica: dosi inicial inferior (5 mg). Hipotensió postural. Precaució en pacients amb factors associats a tromboembolisme venós. Precaució al administrar juntament amb fàrmac que perllonguen l'interval QT. Precaució en neutropènia. No es recomana l'ús concomitant amb medicament antiparkinsonians en pacients amb malaltia de Parkinson i demència.</p> <p>Altres contraindicacions: Pacients amb risc conegut de glaucoma d'angle estret.</p>	
INTERACCIONS	Considerar impacte sobre la salut (+, ++, +++)	Fluvoxamina, antihipertensius, levodopa i agonistes dopaminèrgics, paroxetina (+).		Carbamacepina: monitorar.	
		Substrats i inhibidors del CYP2D6 (+).		Fluvoxamina, ciprofloxacino: dosi de OLA inferior.	
		Antagonitza els efectes dels agonistes dopaminèrgics directes i indirectes.		Antagonitza els efectes dels agonistes dopaminèrgics i indirectes.	
		Precaució quan s'administri concomitantment amb medicaments que es sap que perllonguen l'interval QTc.		Precaució quan s'administri concomitantment amb medicaments que se sap que perllonguen l'interval QTc.	
		Aliments i aigua (espaiar 10 min).		-	

Annex II. Taules de seguretat

		ASE	OLA
EFFECTE DE CLASSE	(Sí, No) Descriure	No descrit.	-
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ	Relacionats amb la posologia i amb la forma d'administració (Descriure)	Probable. Els comprimits sublinguals no s'han de mastegar ni empassar, doncs ASE resultaria ineficaç. S'ha d'evitar menjar i beure 10 minuts després de l'administració. ASE resulta ineficaç si s'empassa directament.	No
PLA DE RISCOS I ALERTES SEGURETAT	(Sí) Descriure	Activitats addicionals de farmacovigilància per neutropènia i ús en pediatria fora de indicació.	-
DADES DE SEGURETAT A LLARG TERMINI	(Sí, No) Descriure	Al voltant de 1.300 subjectes l'han rebut durant almenys 6 mesos i quasi 800 durant un any.	Medicament amb gran experiència d'ús i àmplia documentació de seguretat.
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	A partir dels criteris especificats en els apartats anteriors (superior, semblant, inferior).	Perfil d' efectes adversos similar, amb menor augment de pes però major nombre d' efectes extrapiramidals. Destacar com RAM pròpies les reaccions d'hipersensibilitat i l'hipoestèsia oral.	-

ASE: asenapina, OLA: olanzapina, PBO: placebo, SEP: símptomes extrapiramidals



BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH /AEN Núm. 2012. Disponible a: <http://www.aen.es/docs/GPC-TB-2012.pdf>
2. Asenapine (Saphris) for schizophrenia or bipolar I disorder (acute mania or maintenance). NPS RADAR; Desembre 2011).
3. 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.
4. Fitxa tècnica Asenapina (Sycrest®). European Medicines Agency (EMA). Última revisió 29 octubre 2012. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf
5. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas 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.
6. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas 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.
7. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas 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.
8. 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.
9. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas 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.
10. EPAR Public Assessment Report Sycrest. Committee for medicinal products for human use (CHMP). European Medicines Agency (EMA). 2010. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001177/human_med_001379.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
11. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of Antimanic Treatments: Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(2):375-89.
12. Asenapine maleate: serious allergic reactions. Safety and efficacy issues. *Who Drug Information*. 2011; 25(4): 358.
13. Asenapine (Saphris-Lundbeck Canada Inc.). Indications: Schizophrenia and Bipolar I Disorder. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH); 2012.
14. Regional Drug and Therapeutic Centre. New Drug Evaluation: Asenapine. N°116, Març 2012.
15. Asenapine (Sycrest®) 762/12. Scottish Medicines Consortium (SCM). NHS Scotland; 2012.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (PHF-APC) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: **Asenapina**. Tractament dels episodis maníacs de moderats a greus, associats amb el trastorn bipolar I en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.

© 2013, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, Maig 2013. Barcelona

Dipòsit Legal: B. 23322-2013