



# Asenapina

---

**Asenapine**



Centro Andaluz de Documentación  
e Información de Medicamentos  
(CADIME)

**Informes de Evaluación de  
Medicamentos**

# **Asenapina**

INFORME (3)

**2013**



# ASENAPINA

## Informes de Evaluación de Medicamentos.

Los informes de evaluación de medicamentos, editados por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía.

La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

*Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos.*

[www.cadime.es](http://www.cadime.es)

Cuesta del Observatorio, 4. Campus Universitario de Cartuja s/n

18080 Granada

España – Spain

### **CADIME:**

Victoria Jiménez Espínola. *Farmacéutica. CADIME.* M<sup>a</sup> del Mar Láinez Sánchez. *Médico. CADIME.* Estrella Martínez Sáez. *Farmacéutica. CADIME.* Begoña Martínez Vázquez. *Traductora. CADIME.* Antonio Matas Hoces. *Farmacéutico. CADIME.* María Mingorance Ballesteros. *Documentalista. CADIME.* M<sup>a</sup> Teresa Nieto Rodríguez. *Farmacéutica. CADIME.* Carmen Suárez Alemán. *Farmacéutica. Coordinadora científica de CADIME. AETSA*

### **Revisores externos:**

M<sup>a</sup> Angeles Gertrudis Díez. *Médico de Familia del U.G.C. El Palo. Distrito AP Málaga.*  
Javier Pastor Hurtado. *Farmacéutico de AP del A.G.S. Norte de Almería.*

**Fecha de finalización del informe:** febrero de 2013

**ISSN:** 2255-4491

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-03>

**Este documento puede citarse como:** Asenapina. Inf Eval Medicam. [Internet] 2013 [consultado: <sup>(\*)</sup>]; (3): [43 p.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.11119/IEM2013-03>. Disponible en: <http://www.cadime.es/es/informe.cfm?iid=65>

<sup>(\*)</sup>: fecha de consulta del informe

## Conflicto de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo han realizado una declaración de conflicto de intereses.

El equipo de CADIME y los revisores externos han declarado no tener intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento e influir en su juicio profesional al respecto.

---

**Índice**

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>ANÁLISIS COMPARATIVO .....</b>	<b>23</b>
<b>LUGAR EN TERAPÉUTICA .....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>42</b>

---

## Listado de abreviaturas

ASE: asenapina  
CGI-BP: *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder*  
ECA: ensayo clínico aleatorio  
EMA: *European Medicines Agency*  
EPAR: *European Public Assessment Report*  
GPC: Guía de práctica clínica  
LOCF: *Last Observation Carried Forward*  
MADRS: *Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale*  
OLA: olanzapina  
PBO: placebo  
SMD: desviación estándar media  
SNC: sistema nervioso central  
YMRS: *Young Mania Rating Scale*

## Resumen

La asenapina es un antipsicótico atípico indicado en el tratamiento de los episodios maníacos de moderado a graves, asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos.

El trastorno bipolar es un trastorno mental grave y recurrente que se caracteriza por oscilaciones en el estado de ánimo con fases de manía, hipomanía o mixtas que generalmente se alternan con episodios depresivos. Clínicamente se distinguen varias formas. El tipo I incluye la aparición de manía o un episodio mixto y cuadros depresivos.

El objetivo principal de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de asenapina frente a otros antipsicóticos como olanzapina, quetiapina, risperidona y aripipazol, en el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves asociados con el trastorno bipolar I en adultos. Como objetivos secundarios, asignar una calificación de su grado de aportación terapéutica e identificar qué lugar ocupa la asenapina en el tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos.

La metodología de evaluación se ha llevado a cabo según el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

La eficacia de asenapina en el tratamiento de episodios maníacos, se ha evaluado frente a placebo en 3 ensayos clínicos aleatorios (ECA) con una duración máxima de 12 semanas; y en 2 estudios de extensión hasta 52 semanas como máximo. La no inferioridad de asenapina frente a olanzapina se ha evaluado en un estudio de extensión de 9 semanas. La variable principal de eficacia estudiada ha sido la intensidad de la sintomatología maníaca, mediante la escala *Young Mania Rating Scale* (YMRS). Todos ellos presentan deficiencias metodológicas. No se ha evaluado en depresión bipolar y los datos que la comparan con otros antipsicóticos se limitan a comparaciones indirectas.

Asenapina ha mostrado una mayor reducción de la puntuación de la escala YMRS que placebo, a las 3 semanas, tanto en los ECA en monoterapia: -11,5 vs -7,8 ( $p < 0,007$ ) y -10,8 vs -5,5 ( $p < 0,0001$ ), como asociada a estabilizadores del humor, (litio o valproico): -10,3 vs. -7,9 ( $p = 0,026$ ); aunque la relevancia clínica de esta diferencia es cuestionable, sobre todo en ausencia de comparador activo. Asenapina no ha podido demostrar la no inferioridad frente a olanzapina.

La seguridad de asenapina se ha evaluado a partir de los datos de los ECA así como de las notificaciones postcomercialización. Su perfil de seguridad parece similar a otros antipsicóticos atípicos. Los limitados datos de los ECA sugieren que asenapina podría causar menos aumento de peso que olanzapina (19% vs 31%, respectivamente), pero más efectos extrapiramidales (15% vs. 13%). En general se ha observado un mayor porcentaje de abandonos (cerca del 30%) por efectos adversos, así como de efectos adversos graves, frente a olanzapina. Las reacciones de hipersensibilidad y la hipoestesia oral son dos efectos adversos propios de este fármaco.

Su administración sublingual, diez minutos después de las comidas o agua, así como sus interacciones y precauciones de uso, obligan a seleccionar escrupulosamente los candidatos a tratar y a un esfuerzo educativo por parte del clínico para su prescripción.

Su coste es superior al de otros antipsicóticos empleados habitualmente en el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Por todo ello, se concluye que asenapina NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO en el tratamiento de los episodios maníacos de moderado a graves, asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos; y se considera como un antipsicótico alternativo a olanzapina o risperidona, fármacos que presentan mejores evidencias de eficacia y seguridad en los episodios de manía aguda.

## Summary

Asenapine is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes associated with bipolar I disorder in adults.

Bipolar disorder is a severe and recurrent mental illness characterised by mood swings with mania, hypomania or mixed phases generally alternating with depressive episodes. The illness clinically presents different forms. Bipolar type I disorder includes the onset of manic or mixed states with depressive episodes.

The aim of this report is to evaluate the efficacy and safety of asenapine compared to other antipsychotics such as olanzapine, quetiapine, risperidone and aripiprazol in the treatment of moderate to severe manic episodes associated with bipolar I disorder in adults. Secondary objectives are to assign a rating with regards to its degree of therapeutic contribution and to identify the current place of asenapine in the treatment of manic episodes associated with bipolar I disorder in adults.

The evaluation methodology was carried out according to the Standard Operating Procedure of the Joint Committee of Evaluation of New Drugs (Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos).

Efficacy of asenapine in the treatment of manic episodes was evaluated *versus* placebo in three randomised clinical studies (RCT) over a twelve-week maximum length period, and in two extension trials over a maximum of fifty-two weeks. Non-inferiority of asenapine over olanzapine was evaluated in a nine-week extension trial. The main measure of effectiveness was the severity of symptoms of manic episodes using the Young Mania Rating Scale (YMRS). All of the studies have methodological shortcomings. No evaluation was carried out in bipolar depression and data comparing asenapine with other psychotics are merely indirect comparisons.

Asenapine has shown a greater reduction in YMRS score compared with placebo, after three weeks, both in RCTs on monotherapy: -11,5 vs -7,8 ( $p < 0,007$ ) and -10,8 vs -5,5 ( $p < 0,0001$ ), as well as associated with mood stabilizers (lithium or valproic acid): -10,3 vs. -7,9 ( $p = 0,026$ ); although the clinical relevance of this difference is questionable, especially in the absence of an active comparator. Asenapine has failed to demonstrate non-inferiority *versus* olanzapine.

Safety of asenapine was evaluated using pooled data from RCTs and post-marketing notifications. Its safety profile appears to be similar to other atypical antipsychotics. Limited clinical trial data suggest that asenapine may cause less weight gain than olanzapine (19% vs 31%, respectively), although more extra-pyramidal symptoms (15% vs 13%). Overall, a higher rate of dropouts (around 30%) due to adverse events and serious adverse events, has been observed with asenapine as compared with olanzapine. Hypersensitivity reactions and oral hypoesthesia are two adverse effects common to this drug.

The strict requirement to avoid food and drink within 10 minutes of sublingual administration, as well as interactions and precautions for use, force to carefully select candidates for treatment and demands educational efforts from clinicians on prescription.

The cost of asenapine is higher than that of other antipsychotic drugs commonly used for the treatment of manic episodes associated with bipolar disorder.

In view of the above, it may be concluded that asenapine means NO THERAPEUTIC INNOVATION in the treatment of moderate to severe manic episodes associated with type I bipolar disorder in adults, and is considered as an alternative option to olanzapine or to risperidone which have the greater evidence of efficacy and tolerability in acute mania.

## Introducción

### Calificación \*



**No supone un avance terapéutico**

### Descripción del medicamento

**Nombre genérico:** ASENAPINA (DCI)

**Tipo de Novedad:** Nuevo principio activo

**Grupo terapéutico. Denominación:** Antipsicóticos. Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas. **Código ATC:** N05AH05

**Nombre comercial:** Sycrest®

**Laboratorio:** Lundbeck

**Vía de administración:** sublingual

**Fecha autorización EMA:** 01/09/2010

**Fecha de autorización en España y procedimiento de registro:** 17/12/2010.  
Procedimiento centralizado

**Condiciones de dispensación:** Receta médica y visado de inspección.

**Fecha de comercialización:** noviembre 2011

**Presentaciones y precios:**

Forma farmacéutica y dosis	Unidades / envase	PVP
Comprimidos sublinguales (5 mg)	60 comprimidos / envase	156,32 €
Comprimidos sublinguales (10 mg)	60 comprimidos / envase	156,32 €

\*

	<b>No valorable. Información insuficiente:</b> La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.
	<b>No supone un avance terapéutico:</b> La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.
	<b>Aporta en situaciones concretas:</b> La novedad puede ser de utilidad en un grupo determinado de pacientes.
	<b>Modesta mejora terapéutica:</b> La novedad aporta ventajas en cuanto a eficacia y/o comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.
	<b>Importante mejora terapéutica:</b> La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.

## **Características del medicamento**

### ***Indicaciones clínicas aprobadas***

La asenapina 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 (1).

### ***Posología, forma de administración***

En el episodio maníaco 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 (1).

El comprimido no debe extraerse del blister hasta el momento de la toma y siempre debe manipularse con las manos secas. No se debe presionar el comprimido contra el blister, ni tampoco cortar o romper el blister. Despegando la lengüeta coloreada se extrae el comprimido cuidadosamente sin aplastarlo (1).

Para asegurar una óptima absorción, el comprimido sublingual debe situarse bajo la lengua y dejar que se disuelva completamente con la saliva, lo cual ocurrirá en unos segundos. Los comprimidos sublinguales no deben masticarse ni tragarse. Se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración. Cuando se administre junto a otros medicamentos, asenapina debe tomarse 10 minutos después de la toma del resto de medicamentos (1).

No se aconseja el tratamiento con asenapina en pacientes incapaces de cumplir con esta forma de administración, por la baja biodisponibilidad de asenapina ingerida (<2 % con una formulación oral en comprimidos) (1).

### ***Condiciones especiales de uso***

Se debe advertir al paciente que puede experimentar sensación de hormigueo o entumecimiento en la lengua y boca (hasta una hora después de su administración). Existen contraindicaciones o diversos grados de precaución en: (1)

- No se recomienda su uso en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia
- Suspender el tratamiento si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de síndrome neuroléptico maligno .
- Precaución en pacientes que tengan antecedentes de trastornos convulsivos o que tengan enfermedades asociadas a convulsiones.
- 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.
- Asenapina 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.
- Interrupción del tratamiento si aparecen los signos y síntomas de discinesia tardía.
- En algunos pacientes se ha observado aumento de los niveles de prolactina.
- Aunque la prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada con asenapina, 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.
- Se aconseja el seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.
  - Se han notificado esporádicamente casos de disfagia en pacientes tratados con asenapina.
  - Asenapina no parece asociarse con 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.
  - En enfermos de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy puede incrementarse el riesgo de síndrome neuroléptico maligno, así como presentar una mayor sensibilidad a asenapina. Este aumento de sensibilidad puede manifestarse como confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

En cuanto a su utilización en grupos especiales (ver anexo D) (1):

- Menores de 18 años: no se ha establecido la seguridad y eficacia de asenapina 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 asenapina 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 asenapina 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.

### ***Mecanismo de acción***

Al igual que con otros antipsicóticos atípicos, no se conoce completamente el mecanismo de acción de asenapina. Se considera que la eficacia de asenapina 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  $\alpha$ 2-adrenérgicos, también pueden contribuir a los efectos clínicos de este fármaco (1).

### ***Farmacocinética***

Tras la administración sublingual, asenapina se absorbe rápidamente alcanzando concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,5-1,5 horas. La biodisponibilidad de 5 mg de asenapina sublingual es del 35%. Sin embargo, la biodisponibilidad cuando se traga es más baja (<2 % con formulación en comprimido oral), por lo que resulta ineficaz por esta vía. La ingesta de agua 2 ó 5 minutos después de la administración de asenapina disminuye su biodisponibilidad por lo que se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración (1).

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  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida (1).

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) (1).

Su actividad es debida principalmente al compuesto original. Es un inhibidor débil del CYP2D6 (1).

Se elimina tanto por vía hepática como renal y tiene una vida media de 24 horas (1).

## **Episodios maníacos asociados al trastorno bipolar**

El trastorno bipolar, antes llamado enfermedad maníaco-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) (2).

Clínicamente se distinguen varias formas. El trastorno bipolar tipo I incluye la aparición de manía o un episodio mixto y cuadros depresivos. En el trastorno bipolar II el paciente experimenta síntomas maníacos menos graves denominadas fases hipomaniacas y episodios depresivos (2).

Se estima que la prevalencia del trastorno bipolar oscila entre el 0,5 y 1,6% en la población general. Ocurre en todas las edades, aunque el pico de presentación es entre los 15 y 25 años, estimándose una frecuencia máxima entre los 28 y 44 años, disminuyendo el riesgo a partir de los 50. Cuando el comienzo se produce por encima de los 60 años hay que sospechar una causa orgánica y cuando comienzan de forma más temprana suelen asociarse a factores genéticos (2).

El trastorno bipolar constituye la sexta causa de discapacidad, afectando a la calidad de vida del paciente, a su funcionamiento cotidiano, educación, trabajo, relaciones familiares y sociales; con repercusiones tanto durante los episodios (maníacos o depresivos) como en los períodos intermedios. La necesidad de hospitalización es frecuente, especialmente durante las fases maníacas. Las tasas de mortalidad son 2-3 veces mayores que en la población general y el incremento de la morbilidad se atribuye a los factores del estilo de vida y al abuso de sustancias. Entre los pacientes con trastorno bipolar I, el riesgo de suicidio es del 10-15%, y más del 60% de los diagnosticados experimentan dificultades laborales o interpersonales. En líneas generales, es una morbilidad difícil de diagnosticar de forma precoz (el retraso medio de diagnóstico del trastorno bipolar es de 10 años) lo cual supone una gran repercusión clínica y de pronóstico (2).

### ***Tratamiento***

El tratamiento del trastorno bipolar se apoya en las intervenciones psicosociales (de reciente introducción en la práctica clínica) y en el tratamiento psicofarmacológico de las fases agudas –maníacas y depresivas- y la profilaxis con estabilizadores del ánimo. (2).

Los medicamentos empleados en el tratamiento del trastorno bipolar 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) (2).

Si un paciente desarrolla un cuadro de manía aguda y no está en tratamiento con medicación antimaniaca las guías de práctica clínica recomiendan comenzar con antipsicóticos, valproato y/o litio (3,4,5,6). En la elección se deben tener en cuenta el futuro uso profiláctico y el perfil de efectos secundarios, considerando (2):

- un antipsicótico, si los síntomas maníacos son graves o si existe una alteración conductual marcada como parte del cuadro maníaco.
- litio o valproato, si los síntomas han respondido previamente a estos fármacos y la persona ha demostrado una buena adherencia. Se debe evitar el valproato en las mujeres en edad fértil y 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.

Para el tratamiento de los episodios de manía aguda se recomienda la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio, dejando como alternativas haloperidol y ziprasidona. Para tratar los episodios mixtos pueden utilizarse: olanzapina, ziprasidona y aripiprazol (2).

En caso de que el paciente aquejado de un episodio de manía aguda si estuviera recibiendo medicación antimaniaca, se debe revisar la dosis e incrementarla si es necesario y si los síntomas no mejoran o si los efectos adversos limitan el incremento de dosis, se asociará otro fármaco antimaniaco diferente (2).

Además de tener en cuenta la eficacia y el abandono del tratamiento, el médico deberá considerar otros factores como la respuesta previa del paciente a la medicación, síntomas específicos, efectos adversos, comorbilidades, medicación concurrente y coste; estimando las implicaciones de la elección del fármaco a largo plazo, ya que todos los pacientes con trastorno bipolar necesitarán recibir un tratamiento de mantenimiento (6).

## Objetivos

### **Objetivos principales**

- Evaluar la eficacia y seguridad de asenapina frente a antipsicóticos como olanzapina, quetiapina, risperidona, aripripazol, en el tratamiento de episodios maníacos de moderados a graves asociados con el trastorno bipolar I en adultos.

### **Objetivos secundarios**

- Asignar una calificación del grado de aportación terapéutica de asenapina en el tratamiento de los episodios maníacos -moderados a graves- asociados con el trastorno bipolar I en adultos, en función de los parámetros de eficacia, seguridad, pauta y coste, combinados según el algoritmo correspondiente (7).
- Identificar qué lugar ocupa asenapina en el tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos.

## Metodología

La evaluación se ha llevado a cabo de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM).

Se realiza una búsqueda bibliográfica sistemática sobre en las bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane e IDIS, a partir de la estrategia de búsqueda sobre la utilización del medicamento en la indicación autorizada definida para cada una de ellas. Asimismo, se realiza una búsqueda bibliográfica en otras fuentes bibliográficas secundarias de medicina basada en la evidencia, boletines farmacoterapéuticos y agencias nacionales o internacionales de medicamentos.

En la selección de la bibliografía se priorizan los ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados con el medicamento frente al comparador de referencia en la indicación autorizada, que constituyen la fuente principal de los datos de eficacia y seguridad comparativa. También se incluyen otros estudios (ensayos clínicos no aleatorios, comparaciones indirectas, revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios observacionales, informe de evaluación de la EMA, evaluaciones o revisiones, etc.) que pueden resultar de interés especial para evaluar la seguridad del medicamento y para considerar los aspectos metodológicos de los ECA seleccionado. Se consideran de forma prioritaria aquellos estudios que se encuentran disponibles a texto completo.

La selección de la bibliografía incluye la evaluación de la calidad de los estudios. La validez interna de los ensayos clínicos seleccionados se establece aplicando la escala de Jadad. Para la valoración global y la validez externa de dichos ensayos, así como para valorar su utilidad clínica práctica, se utiliza un cuestionario de aplicabilidad.

Tras la lectura crítica y análisis de los artículos seleccionados, se realiza una síntesis de la evidencia científica disponible (eficacia y seguridad), utilizando los formatos adaptados del Scottish Intercollegiate Network (SIGN).

La aportación terapéutica se basa en los criterios de: eficacia, seguridad, pauta y coste, los cuales se combinan de acuerdo con un algoritmo, que permite asignar la calificación final al nuevo medicamento (7).

## Resultados

### **Evidencia disponible** (Anexo C)

La eficacia de asenapina para el tratamiento de episodios maníacos se ha evaluado en 3 ensayos clínicos con una duración máxima de 12 semanas (8,9,10); y 3 estudios de extensión de 52 semanas en total (10,11,12). No se ha evaluado en depresión bipolar y los datos que la comparan con otros antipsicóticos son limitados. También se han realizado dos metanálisis que incluyen algunos de los ECA antes señalados (13,14).

La variable principal de eficacia de asenapina en el tratamiento de los episodios maníacos se ha evaluado mediante 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; y un valor  $\geq 12$  es considerado diagnóstico de manía.

Como variables secundarias se evaluaron: porcentaje de respuesta (disminución  $\geq 50\%$  en YMRS), porcentaje de remisión (YMRS  $\leq 12$ ), cambios en las escalas *Clinical Global Impressions for use in Bipolar Illness* (CGI –BP) para evaluar la evolución de la de la gravedad de la enfermedad (incluyendo los cambios observados en episodios maníacos y mixtos) y, cambios en la escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) para valorar los síntomas depresivos asociados a la enfermedad.

### ***Descripción de los estudios***

- Ensayos A7501004 (8) y A7501005 (9): ECA multicéntricos, doble ciego, controlados frente a placebo, con una rama con tratamiento activo de olanzapina, no como comparador activo frente a asenapina sino para verificar la sensibilidad del estudio. En ambos estudios la duración fue de 3 semanas, con el objetivo de valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de asenapina en episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar tipo I. Cada estudio incluyó 488 pacientes  $\geq 18$  años, con diagnóstico primario de trastorno bipolar tipo I e YMRS  $\geq 20$  al inicio, un episodio maníaco o mixto iniciado hace 3 meses o menos, e historia de uno o más episodios moderados o graves de manía con o sin características psicóticas. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de otra patología psicótica, 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 e historia de síndrome neuroléptico maligno. Se utilizaron dosis flexibles de asenapina (inicio: 10 mg/12 h, y posteriormente de 5-10 mg/12 h) y de olanzapina (inicio: 15 mg/24 h, y posteriormente de 5-20 mg/24 h).
- Ensayo A7501006 (11): ECA multicéntrico, doble ciego, de extensión de 9 semanas que incluye pacientes que completaron los dos ensayos anteriores (8,9) sin alteraciones en el protocolo del ensayo, con el objetivo de demostrar la no inferioridad de asenapina frente olanzapina (margen de no inferioridad: 4 puntos en YMRS). Incluyó a 504 pacientes (74% de los que completaron alguno de los dos estudios anteriores), de modo que los pacientes con tratamiento activo (asenapina,

olanzapina) continuaron con el mismo y los del grupo placebo pasaron de forma ciega a asenapina, aunque sólo se incluyeron en los análisis de seguridad.

- Ensayo A7501008 (10): ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas de duración, que evaluó la eficacia del tratamiento con asenapina frente a placebo asociados al tratamiento de base (litio o valproico). La variable principal se evaluó a las 3 semanas mientras que las variables secundarias se evaluaron en la semana 12. Se incluyeron 326 pacientes con trastorno bipolar tipo I que experimentaban episodios de manía o episodios mixtos a pesar del tratamiento continuo de litio o valproico en monoterapia durante al menos 2 semanas previas y tras haber abandonado los antipsicóticos depot uno o más ciclos antes del inicio del ensayo. Se excluyeron pacientes con riesgo inminente de agresión, 9 o más episodios de manía en el último año, hospitalización durante  $\geq 3$  semanas por episodio maníaco o mixto, antecedentes de discinesia tardía, hipersensibilidad, uso de clozapina en las 12 semanas previas o IMAO en 2 semanas, no cumplidor o incapaz de reducir la dosis de lorazepam (o similar) a los niveles del protocolo, participación previa en un ensayo con asenapina en 30 días previos. La dosis fue flexible con inicio de 5 mg/12 h de asenapina, y continuación con 5-10 mg/12 h.
- Ensayo A7501009: ECA de extensión del estudio anterior, de 40 semanas de duración, llevado a cabo con 77 pacientes de los 116 que finalizaron el ensayo previo, para evaluar la seguridad a largo plazo y la tolerabilidad de asenapina. Sus resultados se publicaron conjuntamente con los del ensayo anterior (10).
- Ensayo A7501007 (12): ECA de 40 semanas de extensión del ensayo A7501006 (11), realizado en 218 pacientes, para evaluar la seguridad de asenapina a largo plazo (12).

### ***Calidad de los estudios***

En la evaluación de la validez interna, la mayoría de los ECA (8,9,11,12) obtienen una puntuación=4 en la escala de Jadad, mientras que el ensayo A7501008 (10) obtiene un resultado de 3. En ninguno de ellos se considera adecuada la aleatorización.

En el ensayo de no inferioridad (11) no se realiza un adecuado cálculo de la potencia del estudio para detectar diferencias en relación al cálculo del tamaño de la muestra.

En el ECA (10) que asoció asenapina o placebo al tratamiento previo con litio o valproato, no se utilizó ningún comparador activo para validar el estudio manteniendo a los pacientes más de 3 semanas con placebo cuando existen tratamientos comparativos eficaces.

### **Resultados de eficacia (Anexo C)**

En los dos ensayos (8,9) de 3 semanas, asenapina redujo la puntuación total en la escala YMRS, desde el nivel basal (YMRS=28-29,7) de forma significativa frente a placebo: -11,5 vs -7,8 ( $p < 0,007$ ) (8) y -10,8 vs -5,5 ( $p < 0,0001$ ) (9). Los pacientes tratados con olanzapina (incluidos para verificar la sensibilidad del estudio), obtuvieron reducciones significativas de la puntuación mejor que placebo: -14,6 (8) y -12,6 (9) ( $p < 0,0001$ ).

En cuanto a las variables secundarias, los porcentajes de respuesta y remisión con asenapina no fueron significativamente diferentes a los del grupo placebo en uno de los estudios, aunque si en el brazo de olanzapina (8); mientras que en el otro estudio, ambos porcentajes fueron significativos tanto con asenapina frente a placebo como con olanzapina(9) (tabla 1).

Ambos estudios presentaron una alta tasa de abandonos, del orden del 33% (8,9).

En el ECA de extensión de 9 semanas (11), que incluía los pacientes dispuestos a continuar de los estudios previos (8,9) se estableció un límite de 4 puntos en la escala YMRS para determinar la no inferioridad de asenapina frente a olanzapina, aunque no se especifica la relevancia clínica de este margen de no inferioridad. Los cambios medios en YMRS fueron de -27,3 a -23,7 con asenapina y olanzapina respectivamente. La tasa de abandonos fue del 38% con asenapina y 36% con olanzapina (11).

En la publicación de este estudio se presentan distintos tipo de análisis de los datos (11). Con el análisis LOCF, análisis de los casos observados y modelo de efectos fijos con medidas repetidas recomendado por la EMA para casos de potencial riesgo de sesgo debido al elevado número de abandonos, asenapina no demostró la no inferioridad frente a olanzapina ya que el límite superior del intervalo de confianza al 95% excedió el margen pre-especificado para la no inferioridad (15).

**Tabla 1. Resultados de eficacia de asenapina según variable principal y variables secundarias.**

VARIABLES		ECA				
		(8)	(9)	(11)	(10)	
					3 sem (*)	12 sem
<b>VARIABLE PRINCIPAL</b>						
Cambio total YMRS	PBO	-7,8	-5,5	-----	-7,9	-9,3
	ASE	-11,5	-10,8	-27,3	-10,3	-12,7
	OLA	-14,6	-12,6	-23,7	-----	-----
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>						
% respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS)	PBO	34,0%	25,2%	-----		34,4%
	ASE	42,6%*	42,3%	90%*		47,7%
	OLA	54,7%	50,0%	92%		-----
% remisión (YMRS ≤ 12)	PBO	30,9%	22,3%	-----		30,1%
	ASE	35,5%*	40,2%	88%*		43,2%
	OLA	46,3%	39,4%	91%		-----
Cambios escala CGI-BP	PBO	-0,8	-0,7	-----		4,6
	ASE	-1,2	-1,2	-2,6*		4,5
	OLA	-1,5	-1,4	-2,4		-----
Cambios escala MADRS	PBO	-1,9	-1,8	-----		11,9
	ASE	-3,0*	-3,2*	-3,6*		11,8
	OLA	-4,1	-4,2	-2,4		-----
ASE: asenapina; OLA: olanzapina; PBO: placebo (*): diferencias no significativas						

En el ensayo A7501008 de asenapina asociado a litio o valproico, el cambio de YMRS a las 3 semanas con asenapina fue -10,3 (±0,8), y -7,9 (±0,8) con placebo (p=0,026). Las diferencias se mantuvieron significativas a las 12 semanas: -12,7 (±0,9) con

asenapina y  $-9,3 (\pm 0,9)$  con placebo, ( $p=0,0073$ ), así como el resto de variables secundarias (porcentaje de respuesta y remisión) (10).

En un metanálisis que evaluó la eficacia a corto plazo de distintos tratamientos para los episodios de manía, utilizando como variable principal la diferencia de la SMD de las escalas de valoración de manía, así como los abandonos a las 3 semanas, asenapina fue superior a placebo, mientras que olanzapina fue superior a asenapina. Sin embargo, según la variable secundaria que evaluó la proporción de pacientes que respondían al tratamiento, asenapina no se mostró más eficaz que placebo (13).

Un segundo metanálisis, 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 (14).

## **Resultados de seguridad (Anexo C; Anexo D)**

Los datos de seguridad sobre asenapina provienen de los ensayos diseñados para evaluar su eficacia en el tratamiento de los episodios maníacos asociados trastorno bipolar tipo I (8,9,10,11), y de los estudios de extensión de estos ensayos, en los que se valoran aspectos de seguridad y tolerabilidad (10,12); 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 asenapina sublingual a dosis de 5-10 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 año (15).

### ***Reacciones adversas***

En los ECA las reacciones adversas notificadas más frecuentemente ( $> 10\%$ ) durante el tratamiento con asenapina, fueron somnolencia y ansiedad. Con frecuencia moderada (1- 10%) se notificaron: aumento de peso y apetito, efectos extrapiramidales (disonía, acatisia, discinesia, parkinsonismo), sedación, mareo, disgeusia, hipoestesia oral, elevación de alanina transferasa, rigidez muscular y fatiga. Con una frecuencia menor ( $<1\%$ ): hiperglucemia, síncope, disfunción sexual y trastornos cardíacos, entre otros (1).

Durante el uso post-comercialización se han notificado reacciones alérgicas (52 casos de hipersensibilidad con angioedema, hipotensión y edema de lengua tras su comercialización en EEUU en 2010) y síndrome de abstinencia neonatal (16).

### **Efectos adversos observados en los ECA:**

A corto plazo, los efectos adversos más frecuentes fueron los síntomas extrapiramidales con asenapina (10,3% y 7,2%, frente a 3,1% y 2,9% en grupo placebo, y 6,8% y 7,9% para olanzapina). El aumento de peso clínicamente relevante ( $\geq 7\%$  vs situación basal) fue mayor en el grupo de olanzapina (19% y 12,9%) que con placebo (1,2% y 0%) o con asenapina (7,2% y 6,0%) (8,9).

En el ensayo de extensión de 9 semanas la incidencia de efectos adversos totales fue similar entre los grupos. La incidencia de síntomas extrapiramidales de cualquier tipo fue de: 15% con asenapina, 13% con olanzapina y 10% con placebo, observando una mayor ganancia de peso con olanzapina (31%) que con asenapina (19%) (11).

Los estudios de extensión de 40 semanas (52 semanas en total) no ofrecieron nuevos datos de seguridad, aunque cabe destacar que incluyeron a un pequeño número de pacientes y que las tasas de abandonos fueron elevadas (10,12).

En la fase de extensión de 40 semanas del ensayo en el que se asoció asenapina a litio o valproico, destaca la incidencia del 22% de efectos adversos graves con asenapina frente a 11% con placebo. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron 12,2% en el grupo asenapina frente a 2,8% en el grupo placebo (10).

En el otro estudio de extensión de 40 semanas, que tuvo como objetivo valorar la seguridad y tolerabilidad de asenapina, se observó una mayor incidencia de efectos adversos extrapiramidales con asenapina 35,5% frente a olanzapina 18,7%. Al igual que en los casos anteriores se cuantificó una mayor incidencia de ganancia de peso clínicamente relevante con olanzapina (55,1%) que con asenapina (39,2%) (12).

**Tabla 2. Porcentaje de abandonos: totales y por efectos adversos.**

ECA	Porcentaje total de abandonos (Porcentaje de abandonos por efectos adversos)		
	PBO (%)	ASE (%)	OLA (%)
8	41,8 (4,1)	33,0 (9,2)	21,5 (3,4)
9	38,5 (6,7)	37,1 (10,3)	20,4 (4,2)
11	47,0 (19,1) <sup>#</sup>	38,0 (13,3)	36,0 (9,6)
12	59,4 (15,6) <sup>#</sup>	34,2 (8,9)	36,4 (8,4)
10			
12 sem	67,1 (11,4)	61,6 (15,7)	-----
52 sem	53,0 ( --- )	54,0 ( --- )	-----

ASE: asenapina; OLA: olanzapina; PBO: placebo;  
<sup>(#)</sup>: PBO/ASE

### Interacciones

Dados los efectos principales de asenapina en el SNC, se debe utilizar con precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel central. asenapina puede antagonizar el efecto de **levodopa** y de **agonistas dopaminérgicos**, por lo que si esta combinación se considera necesaria, debe utilizarse la menor dosis eficaz de cada tratamiento (1).

Debido a que asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6, debe administrarse con precaución con medicamentos que sean sustratos e inhibidores del CYP2D6 (**paroxetina, imipramina, dextrometorfano**). La **fluvoxamina** puede aumentar las concentraciones plasmáticas de asenapina en plasma, por lo que la administración concomitante de ambos fármacos debe realizarse con precaución. Por otro lado, asenapina puede aumentar los efectos de ciertos agentes **antihipertensivos** a causa de su antagonismo  $\alpha$ 1-adrenérgico, con posibilidad de inducir hipotensión ortostática (1).

Se debe advertir a los pacientes que eviten el consumo de **alcohol** mientras estén tomando asenapina; y en cuanto al **tabaco**, según un estudio realizado con la administración sublingual de una dosis única de 5 mg de asenapina, no se ha observado que el tabaco ejerza ningún efecto sobre la farmacocinética ni sobre el aclaramiento de asenapina (1).

## Discusión

En los ensayos a corto plazo (3 semanas) se han observado mejoras estadísticamente significativas de asenapina frente a placebo en la escala YMRS. También se han observado mejoras en variables secundarias (escala CGI-BP, gravedad de la manía, porcentajes de respuesta y de remisiones), aunque no siempre significativas (8,9).

En el estudio comparativo con olanzapina, asenapina no demostró la no inferioridad frente a olanzapina según el análisis LOCF (análisis de los casos observados y modelo de efectos fijos con medidas repetidas) recomendado por la EMA para casos de potencial riesgo de sesgo debido al elevado número de abandonos (11). La EMA ha criticado el diseño y metodología de este estudio porque los pacientes incluidos debían haber completado uno de los ensayos previos de 3 semanas, (en los que hubo mayor número de abandonos en los brazos de asenapina que de olanzapina) y no se realizó una re-aleatorización (15,17). Además, este estudio posee ciertas limitaciones, ya que no se especifica la relevancia clínica del margen de no inferioridad de 4 puntos; y tampoco se realiza un adecuado cálculo de la potencia del estudio para detectar diferencias en relación al cálculo del tamaño muestral.

Asenapina es superior a placebo basándose en la eficacia demostrada a corto plazo (3 semanas) y se ha mostrado eficaz en combinación con estabilizadores del humor (litio, valproico) aunque la relevancia clínica de esta diferencia es cuestionable, sobre todo en ausencia de un comparador activo. También hay que tener en cuenta el elevado número de abandonos en ambos grupos. Sin embargo, dado que las diferencias se mantienen significativas a las 12 semanas, y las variables secundarias (porcentajes de respuesta y remisión) son coherentes con la eficacia del tratamiento, la EMA concluye que el análisis global avala el uso de asenapina como tratamiento añadido en combinación con fármacos estabilizadores del ánimo (15,17).

De los ensayos en los que se compara asenapina frente a olanzapina (10,11) no se puede concluir la no inferioridad de asenapina frente a olanzapina (15).

En comparaciones indirectas, realizadas mediante metanálisis, asenapina fué superior a placebo, según la variable principal de eficacia a corto plazo (3 semanas), mientras que olanzapina fue superior a asenapina; sin embargo, según las variables secundarias asenapina no se mostró más eficaz que placebo (13,17).

En cuanto a la posología de la asenapina, la EMA ha considerado que el régimen de dosificación óptimo para el trastorno bipolar I no está definitivamente establecido, aconsejando un estudio para establecer la dosis adecuada como un compromiso post-autorización (17).

## Análisis comparativo

**Comparador de referencia:** antipsicóticos atípicos autorizados con la misma indicación que asenapina: olanzapina, quetiapina, risperidona y aripiprazol.

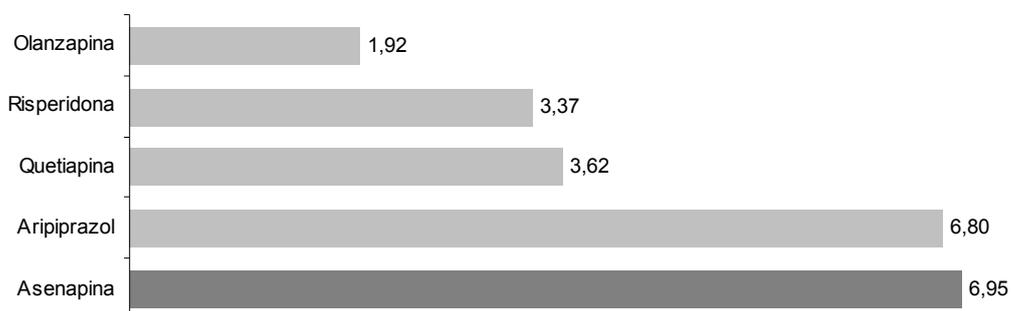
**Eficacia:** Poca información comparativa frente a otros fármacos en la misma indicación. No se puede concluir no inferioridad frente olanzapina. No se conoce bien la eficacia más allá de 12 semanas, mientras que con otros antipsicóticos hay datos de eficacia a 1 año.

**Seguridad:** Datos limitados para comparar asenapina con otros neurolépticos. Mayor incidencia de efectos extrapiramidales que olanzapina, aunque menor incremento de peso (15,18). La seguridad a largo plazo (más de 1 año) aún no ha sido establecida, por lo que pueden no haberse identificado los efectos adversos raros. Frente a olanzapina se observa mayor porcentaje de abandonos por efectos adversos así como de efectos adversos graves. Presenta RAM propias como hipersensibilidad e hipoestesia oral. Puede producir sensación de hormigueo o entumecimiento en la lengua y boca que puede durar en torno a una hora.

**Pauta:** Su forma de administración, sublingual, puede condicionar la eficacia, puesto que si el medicamento se traga disminuye su biodisponibilidad, pudiendo llegar a ser ineficaz. Además, el hecho de que no se pueda administrar con comida ni bebida puede considerarse como otro inconveniente. Otros antipsicóticos presentan formas de administración bebibles y bucodispersables (haloperidol, aripiprazol, risperidona) que permiten adaptarse mejor a las necesidades de los pacientes. Además, la EMA no considera definitivamente establecida la dosis óptima de asenapina para esta indicación (17).

**Coste:** Su coste es superior a cualquiera de los antipsicóticos indicados en los episodios de manía asociados al trastorno bipolar tipo I.

Coste tratamiento/día comparativo (€)



Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

## Lugar en terapéutica

Los medicamentos empleados para el tratamiento de las fases agudas -maníacas y depresivas- del trastorno bipolar incluyen: estabilizadores anímicos (litio y anticonvulsivantes), antipsicóticos (de primera o segunda generación) y antidepresivos; los cuales se emplearan como monoterapia (casos leves a moderados) o asociados (casos moderados a graves). Para el tratamiento de los episodios de manía aguda se recomienda la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio, dejando como alternativas fármacos como haloperidol, ziprasidona y asenapina (2).

Asenapina sólo se ha mostrado más eficaz que placebo (8,9,10,11). Frente a olanzapina, no ha podido demostrar la no inferioridad (11) y no se ha comparado directamente frente a otros antipsicóticos. En comparaciones indirectas risperidona, olanzapina y haloperidol se han mostrado como las mejores opciones de tratamiento de los episodios maníacos (13,18).

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 (18,19). Las reacciones de hipersensibilidad y la hipoestesia oral son dos efectos adversos característicos de este fármaco (20).

Se debe administrar vía sublingual ya que resulta ineficaz si se ingiere. Además debe tomarse diez minutos después de cualquier ingesta de comida o agua. Estas peculiaridades obligan a la selección escrupulosa de los candidatos y a un esfuerzo educativo por parte del clínico (17,18,19).

Las GPC más actuales incluyen la asenapina como un antipsicótico alternativo, en monoterapia o combinada con litio o valproato (2,3). Si se requiere un antipsicótico, la olanzapina y risperidona se presentan con mejores evidencias de eficacia y seguridad en manía aguda. El caballo de batalla en el tratamiento del trastorno 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).

### **CALIFICACIÓN**

Por todo ello, se concluye que asenapina NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO en el tratamiento de los episodios maníacos de moderado a graves, asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos; y se considera como un antipsicótico alternativo a olanzapina o risperidona, fármacos que presentan mejores evidencias de eficacia y seguridad en los episodios de manía aguda.

---

**Anexos**

**Anexo C**

INFORME DE ASENAPINA: TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS							
Referencia (Autor, publicación, ref.)	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>McIntyre RS et al J Affect Disord. 2010: 122 (1-2):27-38.</p> <p>(8)</p> <p><b>A7501004</b></p> <p>(Financiado por Merck y Pfizer)</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><b>Objetivo:</b> 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><b>Duración:</b> 3 semanas</p>	<p>n= 488 pacientes ( población ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: n=98 (94)</li> <li>• ASE: n= 185 (183)</li> <li>• OLA: n= 205 (203)</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> 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 psicóticas.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Diagnóstico de otra patología psicótica, historia de trastorno bipolar con ciclación rápida, diagnóstico primario distinto a trastorno bipolar,</p>	<p>Dosis flexibles Ratio ASE:PBO:OLA 2:1:2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASE: 10 mg /12h día 1; luego dosis flexible 5-10 mg/12 h</li> <li>• OLA: 15 mg /24h día 1; luego dosis flexible 5-10 mg/24 h</li> </ul>	<p><b>Variable principal:</b> Cambio desde el nivel basal hasta el día 21 en la escala YMRS (media (SD))</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS)</li> <li>• %remisión (YMRS ≤ 12)</li> <li>• Cambios en la escala CGI -BP para trastorno bipolar</li> <li>• Cambios en la</li> </ul>	<p>(Análisis LOCF)</p> <p><b>Variable principal</b> (análisis ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: -7,8 (±1,1)</li> <li>• ASE: -11,5 (±0,8) p&lt;0,007</li> <li>• OLA: -14,6 (±0,8)</li> </ul> <p><b>Variables secundarias</b> (análisis ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: 34%</li> <li>• ASE: 42,6% p no significativa</li> <li>• OLA: 54,7%</li> </ul> <p>ESCALA CGI-BP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: -0,8 (±0,13)</li> <li>• ASE: -1,2 (±0,10) p=0,012</li> <li>• OLA: -1,5 (±0,09)</li> </ul> <p>ESCALA MADRS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: -1,9 (±0,6)</li> </ul>	<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</p>	<p><b>Total puntos: 4</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p>

		<p>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>escala MADRS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASE: -3 (±0,4) p no significativa</li> <li>• OLA: -4,1 (±0,4)</li> </ul> <p><b>Abandonos:</b> PBO 41,8% ASE 33% OLA 21,5%</p> <p><b>Motivos abandono:</b> * Efectos adversos: PBO: 4,1% ASE: 9,2% OLA: 3,4%</p> <p>*Retirada de consentimiento: PBO: 13,3% ASE: 13,5% OLA: 7,3%</p> <p><b>Efectos adversos</b> (todos los pacientes con ≥ 1 dosis):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Totales: PBO: 56,1% ASE: 75,7%, OLA: 66,3% De intensidad leve a moderada</li> <li>• Graves: PBO: 7,1% ASE: 6,5% OLA: 3,9%</li> <li>• Graves relacionadas con el tratamiento: PBO: 3,1% ASE: 2,2% OLA: 0%</li> <li>• Efectos adversos más frecuentes (&gt;5% de los</li> </ul>	<p>grupos</p> <p><i>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</i></p> <p>La elevada tasa de abandonos (&gt;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>	
--	--	---	--	---------------------	---	--	--

					<p>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%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 muerte por suicidio posiblemente relacionado con ASE</li> <li>• 1suicidio con OLA probablemente no relacionado con el tratamiento.</li> <li>• Síntomas extrapiramidales:                      PBO: 3,1%                      ASE: 10,3%                      OLA: 6,8%</li> <li>• Aumento de peso clínicamente relevante (≥7% vs situación basal):                      PBO: 1,2%                      ASE: 7,2%                      OLA: 19%</li> </ul>		
--	--	--	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación, ref.)	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>McIntyre RS et al Bipolar Disord. 2009; 11(7):673-86.  (9)  <b>A7501005</b>  (Financiado por Schering-Plough y Pfizer)</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><b>Objetivo:</b> 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><b>Duración:</b> 3- semanas</p>	<p>n= 488 pacientes (población ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: n=104 (103)</li> <li>• ASE: n= 194 (189)</li> <li>• OLA: n= 190 (188)</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Edad ≥ 18 años, con diagnóstico primario de trastorno bipolar tipo I y YMRS ≥ 20 al inicio, un episodio maníaco o mixto iniciado hace 3 meses o menos, e historia de uno o más episodios moderados o graves de manía con o sin características psicóticas.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Diagnóstico de otra patología psicótica, 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</p>	<p>Dosis flexibles Ratio ASE:PBO:OLA 2:1:2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASE: 10 mg/12h día 1; luego dosis flexible 5-10 mg/12 h</li> <li>• OLA: 15mg/24 h día 1; luego dosis flexible 5-10 mg/24 h</li> </ul>	<p><b>Variable principal:</b> Cambio desde el nivel basal hasta el día 21 en la escala YMRS (media (SD))</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS)</li> <li>• %remisión (YMRS ≤ 12)</li> <li>• Cambios en la escala CGI-BP para trastorno bipolar</li> <li>• Cambios en la escala MADRS</li> </ul>	<p>(Análisis LOCF) <b>Variable principal</b> (análisis ITT):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: -5,5 (±1,0)</li> <li>• ASE: -10,8 (±0,8) p&lt;0,0001</li> <li>• OLA: 12,6 (±0,8)</li> </ul> <p><b>Variables secundarias</b> (análisis ITT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: 25,2%</li> <li>• ASE: 42,3% p&lt;0,01</li> <li>• OLA: 50,0%</li> </ul> <p>ESCALA CGI-BP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: -0,7</li> <li>• ASE: -1,2 p&lt;0,002</li> <li>• OLA: -1,4</li> </ul> <p>ESCALA MADRS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: -1,8</li> <li>• ASE: -3,2 p no significativo</li> <li>• OLA: -4,2</li> </ul>	<p>¿Considera adecuado el comparador?  PBO</p> <p>¿Considera adecuada la variable de medida?  Si. 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?</p>	<p><b>Total puntos: 4</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p>

		<p>uso de anticonvulsivantes, resultados anormales de laboratorio, historia de síndrome neuroléptico maligno.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Otras variables de eficacia:</li> </ul> <p><b>Seguridad y tolerabilidad con 1 dosis por lo menos</b></p>	<p><b>Abandonos:</b>                  PBO: 38,5%                  ASE: 37,1%                  OLA: 20,4%</p> <p><u>Motivos de abandono:</u>                  * Efectos adversos:                  PBO: 6,7%                  ASE: 10,3%                  OLA: 4,2%                  * Pérdida de eficacia:                  PBO: 16,3%                  ASE: 8,2%                  OLA: 5,8%                  * Retirada de consentimiento:                  PBO: 12,5%                  ASE: 14,4%                  OLA: 8,4%                  (Manía fue motivo principal de abandono en el grupo ASE en el 3,1).</p> <p><b>Efectos adversos</b> (todos los pacientes con <math>\geq 1</math> dosis):  <ul style="list-style-type: none"> <li>Totales:                      PBO: 61%                      ASE: 73,7%                      OLA: 71,4%                      De intensidad leve a moderada</li> <li>Graves relacionadas con el tratamiento:                      PBO: 3,8%                      ASE: 1,5%</li> </ul> </p>	<p>La elevada tasa de abandonos (&gt;33%) limita la interpretación de los resultados.</p> <p><i>Comentarios: otros sesgos o limitaciones encontradas:</i></p> <p><i>Alto grado de abandono por ineficacia</i></p>	
--	--	---	--	---	--	---	--

					<p>OLA: 1,6%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos más frecuentes (&gt;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%)</li> <li>• Síntomas extrapiramidales: <ul style="list-style-type: none"> <li>PBO: 2,9%</li> <li>ASE: 7,2%</li> <li>OLA: 7,9%</li> </ul> </li> <li>• Aumento de peso clínicamente relevante (≥7% vs situación basal) <ul style="list-style-type: none"> <li>PBO: 0%</li> <li>ASE: 6%</li> <li>OLA 12,9%</li> </ul> </li> </ul>		
--	--	--	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación, ref.)	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>McIntyre RS et al Bipolar Disord. 2009; 11(8):815-26.  (11)</p> <p><b>A7501006</b></p> <p>(Financiado por Schering-Plough, Pfizer)</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con OLA, de extensión de 9 semanas de los dos ensayos anteriores de 3 semanas.</p> <p><b>Objetivo:</b> 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><b>Duración:</b> 9</p>	<p>n=504 pacientes, 74% de los pacientes que completaron los dos ensayos anteriores de 3 semanas. 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"> <li>• PBO/ASE: n=94</li> <li>• ASE: n= 181</li> <li>• OLA: n= 229</li> </ul> <p>Los pacientes con PBO inicialmente, sólo se incluyen para los análisis de seguridad</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO/ASE: 10 mg/12h, día 1; luego 5-10mg /12 h</li> <li>• ASE: 5-10mg /12h</li> <li>• OLA: 5-20mg /24h</li> </ul>	<p><b>Variable principal:</b> Cambio desde el nivel basal hasta la semana 12, en la escala YMRS (media (SD). [(ASE-4)-OLA]</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS a las 12 semanas)</li> <li>• %remisión (YMRS ≤ 12)</li> <li>• Otros: Cambios en la escala CGI –BP para trastorno bipolar, cambios en la escala MADRS, PANSS</li> </ul>	<p><b>Variable principal</b> (Análisis por protocolo y LOCF):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASE: -27,3 (±0,64)</li> <li>• OLA: -23,7 (±0,55)</li> </ul> <p>IC95%: -inf, -2,06), p&lt;0,0001</p> <p><b>Variables secundarias</b> (Análisis por protocolo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASE: 90%</li> <li>• OLA: 92%</li> <li>• Sin diferencias significativas</li> <li>• ASE: 88%</li> <li>• OLA: 91%</li> <li>• Sin diferencias significativas</li> <li>• Sin diferencias significativas</li> </ul> <p><b>Abandonos:</b> PBO/ASE: 47% ASE: 38% OLA: 36%</p> <p><b>Efectos adversos</b> (todos</p>	<p>¿Considera adecuado el comparador? Si ¿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 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</p>	<p><b>Total puntos: 4</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p>

	<p>semanas (+ 3 semanas de enayos previos)</p> <p>Nivel basal escala YMRS: 28,3- 29,7</p>				<p>los pacientes con <math>\geq 1</math> dosis):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Totales: ASE: 77% OLA: 78%</li> <li>• Graves: ASE: 12% OLA: 10%</li> <li>• 1 muerte con ASE</li> <li>• Relacionadas con tratamiento: ASE: 65% OLA: 64%</li> <li>• Efectos adversos más frecuentes: ASE: sedación (14%), mareo (13%), insomnio (13%), OLA: sedación (18%), cefalea (15%), aumento peso (14%)</li> <li>• Síntomas extrapiramidales: ASE: 15% OLA: 13%</li> <li>• Aumento de peso clínicamente relevante (<math>\geq 7\%</math> vs situación basal) ASE: 19% OLA: 31%</li> </ul>	<p>porcentaje de abandonos es más apropiado un análisis LOCF, que el preespecificado en el ensa-yo. Este análisis es recomendado por la EMA y es el que presentamos. Con este análisis no se demuestra la no inferioridad de ASE frente OLA.</p> <p><i>¿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 trastor-nos psiquiátricos, cicladores rápidos y con uso de sustancias de abuso por lo que no se puede extra-polar resultados a estos grupos</i></p> <p><i>¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?</i> La elevada tasa de abandonos (&gt;36%) limita la interpretación de los resultados.</p>	
--	---	--	--	--	---	--	--

Referencia (Autor, publicación, ref.)	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>Szegedi A et al J Clin Psychopharmacol. 2012; 32(1):46-55.</p> <p>(10)</p> <p><b>A7501008</b></p> <p>(Financiado por Merck y Pfizer)</p> <p>y</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego controlado con PBO</p> <p><b>Objetivo:</b> 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 valproico en monoterapia.</p> <p><b>Duración:</b> 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"> <li>•PBO, n=167</li> <li>•ASE, n=159</li> </ul> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Edad ≥ 18 años, con diagnóstico primario de trastorno bipolar tipo I y YMRS ≥ 20 al inicio, un episodio maníaco o mixto iniciado hace 3 meses o menos, e historia de uno o más episodios moderados o graves 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 antipsicóticos depot 1 ó más ciclos antes del inicio del tratamiento del ensayo.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•PBO cada 12h</li> <li>•ASE: 5 mg/12h día 1; luego dosis flexible 5-10 mg/12 h, según eficacia, seguridad y tolerabilidad</li> </ul> <p>Continúan Litio o valproico (no ciego)</p>	<p><b>Variable principal:</b> Cambio desde el nivel basal hasta la <u>semana 3</u>, en la escala YMRS (media (SD))</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio YMRS 12 semanas</li> <li>• % de respuesta (disminución ≥ 50% en YMRS a las 12 semanas)</li> <li>• %remisión (YMRS ≤ 12)</li> </ul>	<p>ITT modificado PBO: n=163 ASE: n= 155</p> <p><b>Variable principal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•PBO: -7,9 (0,8)</li> <li>•ASE: -10,3 (0,8) p=0,026</li> </ul> <p>EMA realiza análisis con el método de casos observados y resultan diferencias no significativas</p> <p><b>Variables secundarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO: -9,3 (0,9)</li> <li>• ASE: -12,7 (0,9) p=0,0073</li> <li>• PBO: 34,4%</li> <li>• ASE: 47,7% p=0,0152</li> <li>• PBO: 30,1%</li> <li>• ASE: 43,2% p=0,0148</li> </ul> <p><b>Abandonos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* a las 3 semanas: 37,4%</li> <li>* a las 12 semanas: 64%</li> <li>PBO: 67,1%</li> <li>ASE: 61,6%</li> <li>* a las 12 semanas por</li> </ul>		<p><b>Total puntos: 3</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0</p>

		<p>anormales de laboratorio.                  Diagnóstico 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 ó más episodios de manía en el último año con criterios de episodios de depresión mayor, maníaco mixto o hipomanía, hospitalización durante ≥3 semanas por episodio maníaco o mixto, antecedentes de discinesia 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>efectos adversos                  PBO:11,4%                  ASE: 15,7%</p> <p><b>Efectos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Totales:                      PBO: 68,7%                      ASE: 73,4%</li> <li>• Graves:                      PBO: 14,5%                      ASE: 13,3%</li> <li>• Relacionados con tratamiento:                      PBO: 3,0%                      ASE: 5,1%</li> <li>• Efectos adversos (≥5% y frecuencia doble que PBO): sedación, somnolencia, depresión, hipoestesia oral, aumento de peso</li> <li>• Efectos extrapiramidales:                      PBO: 12%                      ASE: 9,5%</li> </ul>	
--	--	--	--	--	---	--

<p><b>A7501009</b></p> <p>(Financiado por Merck y Pfizer)</p>	<p>ECA de extensión de los pacientes que completaron el ensayo primario.</p> <p><b>Duración:</b> 40 semanas (+12 semanas previas) para evaluar seguridad y tolerabilidad.</p>	<p>n=77 (de los 116 pacientes que terminaron el ensayo primario)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO, n=36</li> <li>• ASE, n=41</li> </ul>			<p><b>Abandonos en la fase de extensión:</b>                  PBO: 53%                  ASE: 54%</p> <p><b>* Terminan el estudio:</b>                  PBO: n= 15                  ASE: n=19</p> <p><b>* Abandonos por efectos adversos:</b>                  PBO: 8,3%                  ASE: 24,4%</p> <p><b>Efectos adversos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Totales:                      PBO: 69,4%                      ASE: 78,0%</li> <li>• Graves:                      PBO: 11,1%                      ASE: 22,0%</li> <li>• Relacionadas con tratamiento:                      PBO: 2,8%                      ASE: 12,2%</li> <li>• Efectos adversos (≥5% y frecuencia doble que PBO): sedación, depresión, estreñimiento, hipoestesia oral, irritabilidad, discinesia.</li> <li>• 1 caso de suicidio, posiblemente con ASE</li> </ul>		
---	---	---	--	--	--	--	--

Referencia (Autor, publicación, ref.)	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>McIntyre RS et al J Affect Disord. 2010; 126(3):358-365.  (12)</p> <p><b>A7501007</b></p> <p>(Financiado por Schering-Plough, Merck y Pfizer)</p>	<p>ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con OLA, extensión de 40 semanas de dos ensayos anteriores de 3 semanas</p> <p><b>Objetivo:</b> 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><b>Duración :</b> 40 semanas (+ 3 semanas + 9 semanas de ensayos previos)</p>	<p>n=218 pacientes,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO/ASE: n=32</li> <li>• ASE: n= 79</li> <li>• OLA: n= 107</li> </ul> <p>PBO/ASE son pacientes que en los ECA de 3 semanas estaban en la rama PBO y se pasaron a la rama ASE en el ECA de 9 semanas de extensión</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Los correspondientes a la ensayos A7501004(3) y A7501005(4)</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> Los correspondientes a la ensayos A7501004(3) y A7501005(4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PBO/ASE: 10 mg /12h, día 1; luego 5-10mg /12 h</li> <li>• ASE: 10mg/12h, día1; luego 5-10 mg/12 h</li> <li>• OLA: 15 mg/24h, día 1; luego 5-20mg /24 h</li> </ul>	<p><b>Variable principal: Seguridad y tolerabilidad.</b> 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"> <li>• <b>Variable principal Efectos adversos</b> (todos los pacientes con <math>\geq 1</math> dosis): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Totales: <ul style="list-style-type: none"> <li>PBO/ASE:71,9%</li> <li>ASE: 86,1%</li> <li>OLA: 79,4%</li> </ul> </li> <li>• Graves: <ul style="list-style-type: none"> <li>PBO/ASE: 6,3%</li> <li>ASE: 11,4%</li> <li>OLA: 10,3%</li> </ul> </li> <li>• Efectos adversos más frecuentes (&gt;10% pacientes): <ul style="list-style-type: none"> <li>PBO/ASE: somnolencia (15,6%), cefaleas (15,6%), insomnio (12,5%)</li> <li>ASE: insomnio (20,3%), sedación (16,5%), depresión (15,2%)</li> <li>OLA: ganancia de peso</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>De los pocos pacientes que terminan el estudio (133):</p> <p>PBO/ASE: 13 ASE: 52 OLA: 68</p>	<p><b>Total puntos: 4</b></p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 1</p>

					<p>(17,8%), somnolencia (15,9%), sedación (15,9%), cefalea (14%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas extrapiramidales (&gt;2% pacientes):</li> </ul> <p>PBO/ASE: 25%          ASE: 35,5%          OLA: 18,7%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de peso clínicamente relevante (≥7% vs situación basal)</li> </ul> <p>PBO/ASE: 21,9%          ASE: 39,2%          OLA: 55,1%</p>		
<p>ASE: Asenapina; CGI-BP: Clinical Global Impresión for Bipolar Disorder; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LOCF: last observation carried forward; MADRS: Montgomery Asberg Depresión Rating Scale; OLA: Olanzapina; PBO: Placebo; YMRS: Young Mania Rating Scale.</p>							

**Anexo D**

INFORME DE ASENAPINA: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA						
	NUEVO FÁRMACO			COMPARADOR/ES		
RAM MÁS RELEVANTES (15)	En el <b>total de ensayos</b> (trastorno bipolar y esquizofrenia) a <b>corto plazo</b> (3 semanas) los efectos adversos más frecuentes han sido:					
		<b>PBO (n=706)</b>	<b>ASE 5-10mg/12h (n=951)</b>	<b>OLA 5-20mg/24h (n=588)</b>	<b>Haloperidol 4mg/12h (n=115)</b>	<b>Risperidona 3mg/12h (n=120)</b>
	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 <b>duración superior a 3 semanas en trastorno bipolar</b> los efectos adversos más frecuentes han sido:					
	<b>PBO (n=166)</b>	<b>ASE 5-10mg/12h (n=433)</b>	<b>OLA 5-20mg/24h (n=229)</b>			
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 <b>a largo plazo en esquizofrenia</b> , 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 <b>efectos adversos graves</b> 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	% de abandonos por RAM de los principales ECA (rango)				
		Ensayo	PBO (%)	ASE (%)	OLA (%)
		(8)	4,1	9,2	3,4
		(9)	6,7	10,3	4,2
		(11)	19,1 (PBO/ASE)	13,26	9,6
		(10) (datos a 12 semanas)	11,4	15,7	
(12)	15,6 (PBO/ASE)	8,9	8,4		
		<b>ASE</b>	<b>OLA</b>		
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	Comorbilidad	Niños (SI/NO)	No indicado <18 años. Datos limitados	No indicado <18 años. Datos limitados	
		Ancianos (SI/NO)	Precaución	Precaución	
		Embarazo	Usar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo	Usar sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.	
		Lactancia	NO RECOMENDADO	NO RECOMENDADO	
			Insuficiencia renal grave con Clcr <15 ml/min: NO EXISTEN DATOS	Edad avanzada: dosis inicial inferior (5 mg/24h)	
			Psicosis asociada a demencia: NO RECOMENDADO	Antecedentes de convulsiones: PRECAUCIÓN	
Antecedentes de convulsiones: PRECAUCIÓN	Insuficiencia renal y/o hepática: dosis inicial inferior (5 mg)				
Enfermedad cardiovascular conocida o enfermedad cerebrovascular o enfermedades que predispongan al paciente a la hipotensión: PRECAUCIÓN	Hipotensión postural: PRECAUCIÓN				
Enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL): PRECAUCIÓN	Pacientes con factores asociados a tromboembolismo venoso: PRECAUCIÓN				
	Insuficiencia hepática grave: CONTRAINDICADO	Administrar junto con fármacos que prolongan el intervalo QT: PRECAUCIÓN			
		Neutropenia: PRECAUCIÓN			
		Uso concomitante con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia: NO RECOMENDABLE			
		Riesgo de glaucoma de ángulo estrecho: CONTRAINDICADO			
INTERACCIONES	Considerar impacto sobre la salud (+, ++, +++)	Fluvoxamina, antihipertensivos, levodopa y agonistas dopaminérgicos, paroxetina (+)	Carbamazepina: monitorizar		
		Sustratos e inhibidores del CYP2D6 (+)	Fluvoxamina, ciprofloxacino: dosis de OLA inferior		
		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		NO DESCRITO	
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	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.	NO
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD		Actividades adicionales de farmacovigilancia para neutropenia y uso en pediatría fuera de indicación	
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO		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.	
ASE: asenapina; Clcr : aclaramiento de creatinina; ECA: ensayo clínico aleatorio; OLA: olanzapina; PBO: placebo; RAM: reacciones adversas; SEP: síntomas extrapiramidales			

## Bibliografía

- 1- Product Information Sycrest –EMA/H/C/001177-II/0011 . Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency [consultado 29 de octubre de 2012]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001177/WC500096895.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001177/WC500096895.pdf)
- 2- 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. 2012/1. Disponible en: <http://www.aen.es/docs/GPC-TB-2012.pdf>
- 3- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. Bipolar Disord. 2009; 11 (3): 225-255. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x>
- 4- Bipolar affective disorder. A national clinical guideline. No. 82; may 2005. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [Internet]. Edinburgh: SIGN [consultado 26 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign82.pdf>
- 5- Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guidelines 38; jul 2006. NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [Internet]. London: NICE [consultado 26 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10990/30193/30193.pdf>
- 6- Stovall J. Bipolar disorder in adults: Pharmacotherapy for acute mania, mixed episodes, and hypomania. Basow DS, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate [actualizado 19 de julio de 2012; consultado 26 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- 7- Procedimiento Normalizado de Trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. CmENM; 2011 [Internet]. Granada: CADIME. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [consultado 14 de diciembre de 2012]. Disponible en: [http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT\\_2011.pdf](http://www.cadime.es/docs/fnt/PNT_2011.pdf)
- 8-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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2009.12.028>
- 9- 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. Errata en: Bipolar Disord. 2010; 12(3): 350.

- 10- Szegeedi 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.  
<http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31823f872f>
- 11- 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. Errata en: *Bipolar Disord*. 2010; 12(1): 112.
- 12- 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.005>
- 13- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 8;378(9799):1306-15.
- 14- Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of Antimanic Treatments: Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(2):375-89. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2010.192>
- 15- EMA/CHMP/583011/2010. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report Sycrest. International Nonproprietary Name: asenapine. Procedure No. EMEA/H/C/001177. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency. [consultado 20 de junio de 2012]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001177/WC500096898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001177/WC500096898.pdf)
- 16- Asenapine maleate: serious allergic reactions. *WHO Drug Inf*. 2011;25(4):358.
- 17- Asenapine 5mg, 10mg sublingual tablet (Sycrest®). SMC No. (762/12); feb 2012. Scottish Medicines Consortium(SMC) [Internet]. Glasgow: SMC [consultado 29 de octubre de 2012]. Disponible en: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/asenapine\\_Sycrest\\_FINAL\\_February\\_2012\\_amended\\_080312-25.06.12.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/asenapine_Sycrest_FINAL_February_2012_amended_080312-25.06.12.pdf)
- 18- Asenapine (Saphris) for schizophrenia or bipolar I disorder (acute mania or maintenance). *NPS RADAR*. 2011; (Dec).
- 19- Asenapine for bipolar I disorder?. *Drug Ther Bull*. 2012; 50(6):69-72.  
<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2012.06.0112>
- 20- Asénapine (Sycrest). Un neuroleptique moins efficace et plus dangereux!. *Rev Prescr*. 2012; 32(342):255.