

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de brexpiprazol (Rxulti®) en el tratamiento de esquizofrenia en adultos

IPT, 12/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de marzo de 2021[†]

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que se expresa en forma de funciones mentales anormales y comportamiento disruptivo. Según los criterios del DSM-5 (última edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder) los síntomas más característicos son los síntomas positivos: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y presencia de síntomas negativos: afecto aplanado, abulia/apatía y dificultades de atención, entre otros. Los síntomas positivos representan una exageración de los procesos normales y los síntomas negativos son la disminución o ausencia de los procesos normales (1). Otros síntomas clínicos que también pueden estar presentes son, entre otros, el déficit de funcionamiento cognitivo y las alteraciones del estado de ánimo.

Para el diagnóstico se emplean tanto criterios del DSM-5 como del CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades). Su diagnóstico exige que algunos de estos síntomas sean persistentes (duración mínima superior a 1 mes), con signos de perturbación ya sea en forma activa, residual o prodrómica durante al menos 6 meses y que exista una disfunción social/ocupacional durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración.

Su prevalencia es del orden del 0,45%, con escasas variaciones entre países (2-3). La incidencia anual de la esquizofrenia es de alrededor del 15 por 100.000, y el riesgo de desarrollar la enfermedad durante la vida es del 0,7% (3). En estudios realizados en España, se estima una prevalencia de 3,0 por 1.000 habitantes/año en varones y 2,86 en mujeres (4). Los síntomas de esta alteración suelen comenzar entre los 18 y 25 años en los hombres y entre los 25 y 35 años en las mujeres. Las formas de comienzo tardío, por encima de los 40 años, son muy poco frecuentes. Según la Organización Mundial de la Salud existen entre 24 y 25 millones de personas con esquizofrenia (5,6).

Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia mueren 12-15 años antes que la media de la población, diferencia que se ha incrementado en décadas recientes (7). Aunque algunas de las muertes son por suicidio, la razón principal de este incremento en la mortalidad se ha atribuido al estilo de vida, al desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares y a la mayor incidencia de trastornos metabólicos.

La esquizofrenia es un trastorno crónico complejo de curso variable en el que la remisión completa es muy difícil. Se asocia a una incapacidad considerable que puede afectar al desempeño educativo y social (8). La mayor parte de los pacientes alternan episodios psicóticos agudos con fases estables de remisión (total o parcial). El índice de recaídas anuales (definido como el empeoramiento de los síntomas o la rehospitalización) puede llegar al 40-50% (9).

En general, el abordaje terapéutico se apoya en el tratamiento farmacológico con medicamentos antipsicóticos, junto con intervenciones psicosociales (10,11). Los objetivos generales son la

reducción de la frecuencia, la gravedad, la prevención de recaídas y la optimización de la función psicosocial entre los episodios. Los fármacos antipsicóticos han demostrado su eficacia sobre los síntomas positivos y la reducción de la tasa de recaídas. Sin embargo, la eficacia sobre los síntomas negativos y los cognitivos no está claramente establecida (12).

Existe controversia sobre la elección del antipsicótico idóneo para el tratamiento de la esquizofrenia. Desde su aparición, los antipsicóticos de segunda generación o atípicos (como por ejemplo: amisulpirida, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, ziprasidona, paliperidona, aripiprazol) han ido desplazando por su perfil de efectos adversos a los de primera generación o típicos (haloperidol, clorpromazina, clotiapina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina, pipotiazina, pimozida, sulpirida, zuclopentixol, entre otros), aunque ambos grupos están recomendados en el tratamiento de esta enfermedad (13,14).

Estudios recientes demuestran que a pesar de la utilización preferente de los antipsicóticos de segunda generación, las tasas de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia continúan incrementándose en relación con su perfil de efectos adversos (15) y las tasas de recuperación no mejoran (16). Cada antipsicótico tiene unas características propias que deben ser consideradas individualmente (17,18), y tanto los fármacos de primera como de segunda generación están recomendados en el tratamiento de la esquizofrenia. Por lo tanto, los factores que condicionan la elección del antipsicótico se clasifican en 1) los efectos terapéuticos frente a los síntomas positivos, 2) los diferentes perfiles de efectos adversos y, 3) las preferencias del paciente hacia un fármaco, presentación o vía de administración determinada. En casos resistentes al tratamiento, se recomienda clozapina en monoterapia y si no hay respuesta la combinación de clozapina con otro antipsicótico (19).

BREXPIPRAZOL (RXULTI®)

Brexpiprazol (Rxulti®) ha sido autorizado en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos. Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película en cinco dosis 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg.

La posología recomendada establece un rango de dosis de 2 mg hasta 4 mg (dosis máxima diaria), dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente. Se empieza con 1 mg de brexpiprazol una vez al día (los 4 primeros días) y se titula a 2 mg/día desde el día 5 al día 7, y aumentando hasta el máximo recomendado, si fuera necesario. Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del brexpiprazol en pacientes de 65 años o más. No es posible aconsejar sobre una dosis mínima eficaz/segura en esta población. En los pacientes con insuficiencia renal y hepática de moderada a grave la dosis máxima recomendada se reduce a 3 mg al día.

En combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2D6 se debe ajustar la dosis y reevaluar la necesidad del uso concomitante en caso de reacciones adversas. Los denominados metabolizadores lentos deben ajustar la dosis del medicamento a la mitad, e incluso a la cuarta parte si toman concomitantemente inhibidores moderados o potentes CYP3A4.

Farmacología

Brexpiprazol pertenece a la clase de antipsicóticos denominados atípicos y tiene una estructura química similar al aripiprazol.

El mecanismo de acción está mediado a través de una combinación de la actividad agonista parcial de los receptores D2 y D3 de la dopamina y 5-HT_{1A} de la serotonina y una actividad antagonista con los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina. Brexpiprazol tiene una actividad intrínseca menor para D2 y D3 en comparación

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de marzo de 2019.

con aripiprazol y una mayor potencia. Brexpiprazol también muestra actividad antagonista en receptores noradrenérgicos ($\alpha 1B/2C$). El metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por CYP3A4 y CYP2D6. Los metabolizadores lentos de CYP2D6 tienen un 47% más de exposición al brexpiprazol en comparación con los metabolizadores rápidos. La semivida de eliminación tras la administración repetida una vez al día de brexpiprazol es de 91,4 h (3-4 días).

Eficacia

El desarrollo clínico de la demostración de la eficacia de brexpiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos se basa en los resultados de 4 ensayos clínicos de corta duración controlados con placebo (uno de ellos incluyó quetiapina como control activo) y 1 ensayo a largo plazo controlado con placebo que evaluó el mantenimiento del efecto.

De los ensayos de corta duración controlados con placebo, 2 de ellos (331-10-231 y 331-10-230) fueron multinacionales mientras que el 331-10-002 fue regional conducido en Japón. Son ensayos de fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo y de 6 semanas de duración realizado en pacientes con recaída aguda de esquizofrenia. En el cuarto ensayo (14644A) se utilizó también un control activo, quetiapina (incluido para el análisis de la sensibilidad del ensayo). El diseño de estos cuatro ensayos fue similar en términos de población de estudio y variables finales de eficacia. Los criterios de inclusión fueron mujeres y hombres de 18 a 65 años, con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios DSM-IV. Los sujetos debían tener una puntuación de BPRS ≥ 40 y/o PANSS > 80 con una puntuación de ≥ 4 (al menos moderado) en dos o más de los ítems: delirios, desorganización conceptual, alucinaciones, contenido del pensamiento inusual, y suspicacia) y una puntuación en la escala CGI-S ≥ 4 (moderadamente grave) que hayan mostrado buena respuesta en los 12 meses previos a la terapia antipsicótica. Se excluyeron los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y aquellos resistentes al tratamiento.

La variable primaria fue el cambio medio en la puntuación total de la escala PANSS desde el valor basal a la semana 6 (MMRM). La variable secundaria principal (en el 002 solo se define como variable secundaria) fue el cambio desde la situación basal hasta la semana 6 en la puntuación de la escala CGI-S (20). También se evaluaron el PSP (Personal and Social Performance Scale –no en el ensayo 002-), PANSS pos y neg (subescalas de síntomas positivos y negativos), CGI-I, tasa de respondedores (cambio $\geq 30\%$ en la escala PANSS ó un valor de 1 ó 2 en la escala CGI-I en la semana 6), tasa de retiradas, PANSS Marder Factor y PEC.

Ensayo 331-10-231

Ensayo de 6 semanas de duración realizado en pacientes con recaída aguda de esquizofrenia. Los pacientes se aleatorizaron a cuatro brazos de tratamiento con 0,25 mg, 2 mg, 4 mg/día de brexpiprazol (dosis fijas) y placebo en la proporción (1:2:2:2).

Los resultados muestran eficacia (tabla 1) para la dosis de 2 y 4 mg comparado con placebo para la variable primaria PANSS (cambio medio de mínimos cuadrados frente a placebo $-8,72$, $p < 0,0001$ y $-7,64$, $p = 0,0006$, respectivamente), sin una clara relación dosis-respuesta. También se observaron diferencias significativas en la variable secundaria principal (cambios en la CGI-S) ($p = 0,0056$ y $p = 0,0012$ para 2 mg y 4 mg, respectivamente).

Para la dosis de 2 mg se observa el inicio del efecto desde la semana 1 y en la dosis de 4 mg desde la semana 2.

La tasa de abandono por falta de eficacia fue numéricamente menor en todas las dosis de brexpiprazol estudiadas en comparación con placebo, aunque solamente en el brazo de 4 mg llegó a ser estadísticamente significativa (3,93% vs 10,1%, RR 0,39, $p = 0,0143$).

Tabla 1: Resumen de eficacia en el ensayo 331-10-231. Población ITT

| Resultados | | | | | |
|--|------------------------|-------------|--------------|--------------|---------|
| Descripción del análisis | Variable primaria | | | | |
| | Grupo de tratamiento | 0,25 mg | 2 mg | 4 mg | Placebo |
| Cambio total PANSS (desde valor basal a la semana 6), MMRM | Nº de sujetos | 87 | 180 | 178 | 178 |
| | Cambio medio MC | -14,90 | -20,73 | -19,65 | -12,01 |
| | Diferencia tratamiento | -2,89 | -8,72 | -7,64 | - |
| | IC 95% | -8,27, 2,49 | -13,1, 4,37 | -12,0, -3,30 | - |
| | Valor de p | 0,2910 | <0,0001 | 0,0006 | - |
| | | | | | |
| Descripción del análisis | Variable secundaria | | | | |
| | Grupo de tratamiento | 0,25 mg | 2 mg | 4 mg | PBO |
| Cambio valor CGI-S (desde el valor basal a la semana 6), MMRM, | Nº de sujetos | 89 | 181 | 178 | 181 |
| | Cambio medio MC | -0,85 | -1,15 | -1,20 | -0,82 |
| | Diferencia tratamiento | -0,03 | -0,033 | -0,38 | - |
| | IC 95% | -0,31, 0,26 | -0,56, -0,10 | -0,61, -0,15 | - |
| | Valor de p | 0,8491 | 0,0056 | 0,0012 | - |
| | | | | | |

Ensayo 331-10-230

Ensayo de 6 semanas de duración realizado en pacientes con recaída aguda de esquizofrenia. Los pacientes se aleatorizaron a cuatro brazos de tratamiento con 1 mg, 2 mg, 4 mg/día de brexpiprazol (dosis fijas) y placebo en la proporción (2:3:3:3).

Solo la dosis de 4 mg mostró diferencias estadísticamente significativas tanto en la variable primaria (reducción de los síntomas de la esquizofrenia medido en la escala PANSS) como en la variable secundaria principal (CGI-S) respecto a placebo. El inicio del efecto en esta dosis se hace significativo desde la semana 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de abandono por falta de eficacia entre los brazos de 2 y 4 mg comparadas con placebo. (resultados en tabla 2).

Tabla 2: Resumen de eficacia en el ensayo 331-10-230. Población ITT

| Resultados | | | | | |
|--|---------------------------|------------|------------|-------------|-------|
| Descripción del análisis | Variable primaria | | | | |
| | Grupo de tratamiento | 1 mg | 2 mg | 4 mg | PBO |
| Cambio total PANSS (desde valor basal a la semana 6), MMRM | Nº de sujetos | 117 | 179 | 181 | 180 |
| | Cambio medio MC | -16,9 | -16,6 | -20,0 | -13,5 |
| | Diferencia de tratamiento | -3,37 | -3,08 | -6,47 | - |
| | IC 95% | -8,06,1,32 | -7,23,1,07 | -10,6,-2,35 | |
| | Valor de p | 0,1588 | 0,1448 | 0,0022 | |
| Descripción del análisis | Variable secundaria | | | | |
| | Grupo de tratamiento | 1 mg | 2 mg | 4 mg | PBO |
| Cambio valor CGI-S (desde el valor basal a la semana 6), MMRM, | Nº de sujetos | 120 | 180 | 183 | 181 |
| | Cambio medio MC | -0,91 | -0,99 | -1,19 | -0,81 |
| | Diferencia de tratamiento | -0,10 | -0,19 | -0,38 | - |
| | IC 95% | -0,37,0,16 | -0,42,0,05 | -0,62,-0,15 | |
| | Valor de p | 0,4449 | 0,1269 | 0,0015 | |

Ensayo 331-10-002

Ensayo de 6 semanas de duración en pacientes con recaída aguda de esquizofrenia. Los pacientes se aleatorizaron a cuatro brazos de tratamiento con 1 mg, 2 mg, 4 mg/día de brexpiprazol (dosis fijas) y placebo. Este ensayo se llevó a cabo en Japón.

Los resultados (tabla 3) muestran eficacia para la dosis de 2 mg en comparación con placebo en la reducción de síntomas de la esquizofrenia (escala PANSS) (cambio medio de mínimos cuadrados [MC] frente a placebo (-7,32, p=0,0124). Cabe destacar que el grupo placebo mejoró menos que en estudios previos (230 y 231) con un cambio medio de MC de -7,63 en la escala PANSS.

Los abandonos por falta de eficacia fueron similares entre las dosis de 2 y 4 mg (8,0% vs 8,3% respectivamente) y numéricamente mayor a placebo (6,19%).

La frecuencia del genotipo CYP2D6 se debe tener en cuenta al comparar estos resultados (estudio realizado en Japón) con los de las poblaciones de los demás estudios internacionales. Sin embargo, los porcentajes de metabolizadores ultra-rápidos, rápidos, intermedios y lentos, son altamente comparables con los otros tres ensayos pivotaes (331-10-002, 331-10-230 y 331-10-231), por lo que es poco probable que la inconsistencia en los resultados de eficacia con respecto a las dosis de brexpiprazol pueda depender de factores farmacogenómicos.

Tabla 3 Resumen de eficacia en el ensayo 331-10-002. Población ITT

| Resultados | | | | | |
|---|---------------------------|------------|--------------|------------|-------|
| Descripción del análisis | Variable primaria | | | | |
| | Grupo de tratamiento | 1 mg | 2 mg | 4 mg | PBO |
| Cambio total PANSS (desde valor basal a la semana 6), MMRM | Nº de sujetos | 112 | 113 | 109 | 113 |
| | Cambio medio MC | -8,26 | -14,95 | -11,49 | -7,63 |
| | Diferencia de tratamiento | -0,63 | -7,32 | -3,86 | - |
| | IC 95% | -6,50,5,24 | -13,04,-1,59 | -9,71,2,00 | |
| | Valor de p | 0,8330 | 0,0124 | 0,1959 | |
| | | | | | |
| Descripción del análisis | Variable secundaria | | | | |
| | Grupo de tratamiento | 1 mg | 2 mg | 4 mg | PBO |
| Cambio valor CGI-S (desde el valor basal a la semana 6), MMRM | Nº de sujetos | 112 | 113 | 109 | 113 |
| | Cambio medio MC | -0,52 | -0,85 | -0,62 | -0,57 |
| | Diferencia de tratamiento | -0,04 | -0,28 | -0,05 | - |
| | IC 95% | -0,27,0,36 | -0,58,0,03 | -0,37,0,26 | |
| | Valor de p | 0,770 | 0,0727 | 0,7316 | |
| | | | | | |

Ensayo 14644A

Ensayo de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y con un control activo (quetiapina), de 6 semanas de duración realizado en pacientes con esquizofrenia aguda. Los pacientes se aleatorizaron a tres brazos de tratamiento con brexpiprazol (2-4 mg/día), quetiapina (400-800 mg/día) (dosis flexibles) y placebo en la proporción (1:1:1).

Brexpiprazol (2-4 mg) no fue diferente de placebo en los resultados de la variable primaria PANSS a las 6 semanas, (p=0,056). El grupo tratado con quetiapina mostró eficacia estadísticamente significativa comparada con placebo (mejora de -24 puntos, p=0,0002). Aunque la variable secundaria muestra diferencia

en las puntuaciones CGI-S estadísticamente significativas (MC media -1,2 vs -0,9, brexpiprazol vs placebo, $p=0,0142$), no son determinantes para la demostración de la eficacia (tabla 4). El estudio no está diseñado para establecer la comparación entre brexpiprazol y quetiapina.

Tabla 4 Resumen de eficacia ensayo 14644A. Población ITT

| Resultados | | | | |
|---|---------------------------|-------------|---------------|-------|
| Descripción del análisis | Variable primaria | | | |
| Cambio total PANSS (desde valor basal a la semana 6), MMRM | Grupo de tratamiento | Brex 2-4 mg | Que 400-800mg | PBO |
| | Nº de sujetos | 150 | 150 | 159 |
| | Cambio medio MC | -20,0 | -24,0 | -15,9 |
| | Diferencia de tratamiento | -4,1 | -8,0 | - |
| | IC 95% | -8,2, 0,1 | -12,2,-3,9 | |
| Valor de p | 0,056 | 0,0002 | | |
| Descripción del análisis | Variable secundaria | | | |
| Cambio valor CGI-S (desde el valor basal a la semana 6), MMRM | Grupo de tratamiento | Brex 2-4 mg | Que 400-800mg | PBO |
| | Nº de sujetos | 150 | 150 | 159 |
| | Cambio medio MC | -1,2 | -1,4 | -0,9 |
| | Diferencia de tratamiento | -0,3 | -0,4 | - |
| | IC 95% | -0,5, -0,1 | -0,6, -0,2 | |
| Valor de p | 0,0142 | 0,0002 | | |

El análisis de respondedores muestra que tanto quetiapina como brexpiprazol se diferencian de placebo (reducción en las puntuaciones PANSS $\geq 30\%$ y $\geq 40\%$). Sin embargo, esta diferencia no se pudo demostrar para ninguno de los tratamientos activos para $\geq 50\%$. En cuanto a los abandonos por falta de eficacia, los datos obtenidos tanto para brexpiprazol como quetiapina son numéricamente similares y estadísticamente significativos frente a placebo (6,67% $p=0,027$ brexpiprazol, 7,19% $p=0,0269$ quetiapina y 14,91% en placebo).

Adicionalmente, se realizaron comparaciones del efecto del tratamiento de brexpiprazol y placebo de los estudios estudios pivotaes a corto plazo utilizando datos agrupados.

Los resultados agrupados obtenidos proporcionan datos adicionales de la eficacia de brexpiprazol en la reducción de los síntomas de la esquizofrenia medidos en la escala PANSS en comparación con placebo. Los resultados fueron similares en los 3 conjuntos de datos agrupados:

- Datos agrupados (331-10-231 + 331-10-230), brexpiprazol 4 mg, cambio medio de mínimos cuadrados (CMMC) = -6,69, $p<0,0001$ y brexpiprazol 2 mg, CMMC = -5,46, $p=0,0004$.
- Datos agrupados (331-10-231 + 331-10-230 + 331-10-002), brexpiprazol 4 mg, CMMC = -6,31, $p<0,0001$ y brexpiprazol 2 mg, CMMC = -6,14, $p<0,0001$;

- Datos agrupados (331-10-231 + 331-10-230 + 331-10-002 + 14644A) brexpiprazol (dosis flexibles 2-4 mg, CMMC = -5,33, $p<0,0001$).

Ensayo de larga duración 331-10-232

Ensayo de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de brexpiprazol como tratamiento de mantenimiento en adultos (hasta 52 semanas). El objetivo principal consiste en evaluar el tiempo hasta la recaída.

Se planificaron dos análisis intermedios (aproximadamente al 50% y al 75% de eventos de recaída inminente). En el primer análisis intermedio el tiempo hasta la recaída aumentó de manera estadísticamente significativa con brexpiprazol en comparación con el placebo ($p=0,0008$; Log-rank). El Hazard Ratio fue de 0,338 (IC 95% 0,174, 0,655). En base a los resultados y con los criterios prespecificados en el protocolo, se finalizó el ensayo. En el análisis final de eficacia (que incluyó 8 eventos más) el resultado fue consistente con el análisis intermedio. El tiempo hasta la recaída aumentó de manera estadísticamente significativa con brexpiprazol en comparación con placebo ($p<0,0001$; Log-rank). Los pacientes tratados con brexpiprazol tuvieron menor riesgo (71%) de experimentar recaídas comparados con los pacientes del grupo placebo, HR=0,292 (IC 95% 0,156, 0,548). Los resultados se muestran en la tabla 5.

La variable secundaria principal fue el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de recaída inminentes.

Tabla 5 Resumen de eficacia en el ensayo 331-10-232

| Resultados | | | |
|---|--------------------------------|-------------|---------------------|
| Descripción del análisis | Análisis final | | |
| Tiempo hasta la recaída (Kaplan-Meier, Cox proportional hazards model, p-value from log-rank test) | Grupo de tratamiento | placebo | brexpiprazol 1-4 mg |
| | Nº de sujetos | 104 | 96 |
| | Nº de recaídas inminentes (%) | 40 (38,46%) | 13 (13,54%) |
| | Hazard Ratio | | 0,292 |
| | IC 95 % | | (0,156, 0,548) |
| | Días hasta la recaída, mediana | 111 | 169 |
| | Valor de p | <0,0001 | |
| Porcentaje de pacientes que cumplen los criterios de recaída inminente (chi-square test) | Grupo de tratamiento | placebo | brexpiprazol 1-4 mg |
| | Nº de sujetos | 104 | 96 |
| | Al menos un criterio N(%) | 40(38,46) | 13 (13,54) |
| | Valor de p | <0,0001 | |

Seguridad

Los datos de seguridad se basan fundamentalmente en los datos obtenidos de los 7.020 pacientes incluidos en los 32 ensayos clínicos de corto y largo plazo, controlados y abiertos, de esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y estrés post-traumático expuestos al menos a una dosis de brexpiprazol. Además, 877 pacientes incluidos en los 15

estudios de farmacología clínica y los ensayos actualmente en marcha proporcionaron datos adicionales. Desde la fecha de corte de los datos, 3.450 pacientes con esquizofrenia fueron tratados con brexpiprazol (1.748 recibieron brexpiprazol en estudios de corta duración, 97 recibieron brexpiprazol en el estudio controlado de larga duración y 1.426 en estudios abiertos de larga duración), 740 tratados con placebo, 50 tratados con aripiprazol (fase II) y 153 con quetiapina.

La mayoría de las reacciones adversas se clasificaron como leves o moderados. En los estudios controlados de corta duración, la proporción de pacientes con reacciones adversas fue similar en brexpiprazol 2-4 mg/día y en placebo (60,7% y 62,2%, respectivamente). El porcentaje de pacientes con esquizofrenia que discontinuaron el tratamiento con brexpiprazol debido a reacciones adversas fue de 14,6%.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en ensayos controlados de corta duración y relacionadas con el uso de brexpiprazol 2-4 mg/día fueron cefalea (9,3%), insomnio (9,2%), empeoramiento de la esquizofrenia (8,3%), agitación (5,3%), trastornos gastrointestinales como estreñimiento (4,3%), vómitos (2,7%) y nasofaringitis (2,5%). Es importante puntualizar que éstas no ocurrieron en un porcentaje mayor que en el grupo tratado con placebo. Las reacciones adversas notificadas con una diferencia de al menos un 0,5% mayor que en el grupo placebo fueron: acatisia (5,6% vs 4,5%), diarrea (3,3% vs 1,8%), náuseas (3,6% vs 3,0%), aumento de peso (3,9% vs 2,0%), temblor (2,7% vs 1,2%), sedación (1,9% vs 1,1%) aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre (2,2% vs 1,1%) y mareos (2,3% vs 1,4%). En los estudios abiertos de larga duración, adicionalmente se notificó insomnio, empeoramiento de la esquizofrenia cefalea somnolencia y agitación.

Se aportan datos en cuanto al tiempo de aparición de la reacción adversa. La incidencia en las apariciones de las reacciones adversas fue mayor en las primeras 8 semanas (43,5%) en comparación con los intervalos de tiempo posteriores (23,3% de la semana 8 a la 14, 31,5% entre la semana 14 a 26, 37,3% semana 26 a 52 y 11,6% posterior a la semana 52, respectivamente). Hay que tener en cuenta que la incidencia en el aumento de peso fue mayor en la población que completó las 52 semanas de tratamiento (12,5% vs 8,5% de la población de seguridad). Inversamente, la incidencia de pacientes con la aparición de un episodio de esquizofrenia como reacción adversa fue menor en la población que completó las 52 semanas de tratamiento (2,9% vs 14,2% de la población de seguridad).

En el análisis de los estudios de dosis fija se observan reacciones adversas dosis-dependientes como:

- acatisia (3,4%, 5,0%, 7,1 %, respectivamente en brexpiprazol 1 mg, 2 mg y 4mg; comparado con 5,6% en placebo).
- parkinsonismo (3,8%, 4,4%, 5,9% respectivamente en brexpiprazol 1 mg, 2 mg y 4 mg; comparado con 2,7% en placebo).
- somnolencia (2,6%, 3,1%, 4,6%, respectivamente en brexpiprazol 1 mg, 2 mg y 4 mg; comparado con 2,9% en placebo).
- aumento de peso (1,7%, 2,9% y 3,4% respectivamente en brexpiprazol 1 mg, 2 mg y 4 mg; comparado con 1,2% en placebo). Se observa un aumento clínicamente relevante (PCR), es decir, aumento de $\geq 7\%$ del peso basal) en un 9,1% de los pacientes tratados con brexpiprazol 2-4 mg/día comparado con un 3,8% con placebo.

La frecuencia en acatisia frente a los dos comparadores activos en los ensayos controlados muestra resultados de 5,6% para brexpiprazol 2-4 mg/día, 4,0% para aripiprazol y 3,9% para quetiapina. En cuanto a sedación, se observó una frecuencia menor

cuando se compara con los demás brazos activos (1,9% en brexpiprazol 2-4 mg vs 4,0% en aripiprazol y 5,2% en quetiapina). Los resultados del aumento de peso clínicamente relevante fue de 9,1% para brexpiprazol 2-4 mg/día, 4% para aripiprazol y 16,3% para quetiapina.

La mayoría de las reacciones adversas graves notificadas estaban relacionadas con trastornos psiquiátricos: esquizofrenia, acatisia, agitación, trastorno psicótico grave (ideación suicida) e insomnio grave. El grupo de brexpiprazol aumentó la CPK en sangre en comparación con placebo y con los comparadores activos, aripiprazol y quetiapina (2,3% para brexpiprazol, 1,1% en placebo, 0% en aripiprazol y 0,7% en quetiapina), hiperactividad psicomotora (0,2% vs 0,1%), y rabdomiolisis (0,2% en brexpiprazol vs 0 para placebo).

En cuanto a los parámetros hematológicos (incluidos agranulocitosis, neutropenia y leucopenia) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados con brexpiprazol y placebo (0,2% vs 0,4%) en los ensayos a corto plazo y en porcentaje similar (0,42%) en los ensayos abiertos a largo plazo. Con el tratamiento de otros antipsicóticos, se ha informado leucopenia, neutropenia y/o agranulocitosis (incluidos casos fatales); por lo que en la ficha técnica se incluye en la sección de advertencia la posibilidad de suspender el tratamiento si se produjese una disminución clínicamente relevante en el recuento de glóbulos blancos (en ausencia de otros factores causales).

Respecto a los parámetros metabólicos, se evalúa el aumento de peso, la hiperlipidemia, dislipidemia, hiperglucemia y diabetes mellitus. En cuanto a la glucosa, en la fase de mantenimiento del ensayo a largo plazo (331-10-232), los cambios en la glucosa en ayunas en pacientes tratados con brexpiprazol 1-4 mg/día de normal (< 100 mg/dl) a alta (≥ 126 mg/dl) fueron más altos en comparación con placebo (4,55% vs 0% respectivamente). Un porcentaje ligeramente mayor de sujetos en brexpiprazol 1-4 mg/día en comparación con placebo, experimentó un aumento clínicamente relevante (PCR, > 100 mg/dl) (22,5% en brexpiprazol 1-4 mg/día vs 19,3% en placebo). Se notificó una reacción adversa grave de diabetes mellitus tipo 2 con brexpiprazol 2-4 mg/día. La ficha técnica recomienda evaluar la glucosa plasmática en ayunas y realizar un seguimiento periódico en tratamientos a largo plazo.

No hubo diferencias relevantes en el porcentaje de pacientes que cumplen con los criterios de aumento clínicamente relevante (PCR) para los lípidos en ayunas entre brexpiprazol y placebo. Sin embargo, en los ensayos abiertos a largo plazo, los porcentajes de pacientes que cumplieron con los criterios de PCR fueron mayores que los observados en los ensayos a corto plazo. Un paciente discontinuó el tratamiento con brexpiprazol debido a una reacción adversa relacionada con los lípidos (aumento de los triglicéridos en la sangre). Se recomienda evaluar el perfil de lípidos en ayunas al inicio y monitorear periódicamente el peso y el perfil de lípidos durante el tratamiento.

Los efectos de brexpiprazol con dosis terapéutica (4 mg/día) y supraterapéutica (12 mg/día) en el intervalo QT se evaluaron en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo en un ensayo específico. Los resultados mostraron que ni la dosis terapéutica (4 mg/día) ni la dosis supraterapéutica (12 mg/día) de brexpiprazol generan una prolongación del intervalo QT. Como con otros antipsicóticos, en la práctica clínica se recomienda tener precaución cuando se prescriba este medicamento a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del QT o hipocaliemia.

A lo largo del programa de desarrollo de brexpiprazol, se documentó 1 caso de muerte por suicidio en la escala C-SSRS (Escala de Columbia para evaluar la gravedad de las ideaciones suicidas). De los 8 pacientes que notificaron reacciones adversas

relacionados con el suicidio, 2 de ellos fueron graves (ideación suicida e intento de suicidio). El comportamiento suicida es inherente a las patologías psicóticas por lo que se recomienda una estrecha supervisión.

Durante el desarrollo clínico con brexpiprazol, se notificaron 2 eventos de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar (TEV) en un paciente del brazo de brexpiprazol en los ensayos controlados a corto plazo. No se notificaron eventos en los ensayos de larga duración. Seis eventos de disquinesia tardía fueron notificados (2 pacientes tratados con brexpiprazol en los ensayos abiertos a largo plazo y 4 pacientes en el grupo placebo). Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente tratado con brexpiprazol, se debe considerar una reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

En base a los datos, no hubo evidencia clara de una relación causal con la toma del antipsicótico con síndrome neuroléptico maligno (SNM), hipotensión ortostática y/o, convulsiones. En cuanto al SNM, se han documentado 9 eventos en la fase post-comercialización, y aunque no se puede concluir una asociación causal con brexpiprazol, se sospecha de la misma debido a la asociación conocida entre el SNM y el uso de antipsicóticos.

DISCUSIÓN

Brexpiprazol está destinado al tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos. Actualmente, las opciones terapéuticas para el tratamiento de la esquizofrenia incluyen antipsicóticos de primera y de segunda generación. Las primeras y segundas líneas de tratamiento son valoradas según el tipo de paciente y tolerancia a los efectos adversos (13).

Brexpiprazol es un antipsicótico atípico con un mecanismo de acción similar al de otros antipsicóticos que presenta agonismo parcial de los receptores D₂, D₃, 5HT_{1A}, y antagonismo a los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina. También presenta actividad antagonista en receptores noradrenérgicos (α 1B/2C). Las pequeñas diferencias del mecanismo de acción de diversos antipsicóticos no parecen aportar grandes modificaciones en la eficacia, como se observa en un meta-análisis que compara 15 antipsicóticos, aunque sí se diferencian en el perfil de seguridad (17).

Brexpiprazol ha demostrado eficacia comparada con placebo en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia a corto plazo y en la reducción de recaídas a largo plazo. Su eficacia ha sido evaluada, en un rango de dosis de 0,25 mg a 4 mg aunque la correlación dosis-respuesta no fue consistente para todas ellas, lo que sugiere una ocupación no lineal del receptor. Las dosis de 0,5 mg y de 3 mg no han sido formalmente estudiadas.

A pesar de que las pautas de las directrices europeas recomiendan para los ensayos confirmatorios la elección de un comparador activo con eficacia probada, los ensayos pivotaes de brexpiprazol únicamente se comparan estadísticamente con placebo. En ellos se observa variabilidad en la respuesta entre las dosis. Mientras que en el ensayo 331-10-231 tanto la dosis de 2 mg como la de 4 mg muestran una eficacia estadísticamente significativa frente a placebo, en el ensayo 331-10-230 sólo se puede confirmar esta diferencia en la dosis de 4 mg, y en el ensayo 331-10-002 (Japón), la diferencia es significativa en la dosis de 2 mg con una relevancia clínica muy ajustada (cambio medio MC -14,95). Aunque la frecuencia del genotipo CYP2D6 se debe tener en cuenta en este estudio, los porcentajes de metabolizadores ultra-rápidos, rápidos, intermedios y lentos, son altamente comparables entre todos los estudios y es poco probable que la inconsistencia en los resultados de eficacia con respecto a las dosis de brexpiprazol pueda depender de factores farmacogenómicos. La falta de un brazo con comparador activo es una limitación para la evaluación de la eficacia.

El cuarto ensayo de corta duración y dosis flexibles incluye un brazo con quetiapina (análisis de la sensibilidad). Pese a que la magnitud del cambio en brexpiprazol en la escala PANSS confirma un efecto clínicamente relevante (cambio medio MC -20) y consistente a la de los dos ensayos anteriores (230 y 231) e incluso superior en magnitud al ensayo 002; no se consigue demostrar superioridad frente a placebo. Aunque el ensayo no fue diseñado para comparar brexpiprazol y quetiapina, en las variables estudiadas se observó que quetiapina fue numéricamente superior a brexpiprazol. Estos resultados apoyarían una eficacia inferior a la de la quetiapina comparadora. Cabe destacar que, en este caso, el comparador activo deseable debería haber sido el compuesto originario aripiprazol (de estructura química similar) y poseer un perfil farmacológico clínico similar.

El ensayo a largo plazo 331-10-232 que evaluó el mantenimiento del efecto (tiempo hasta la recaída) con 200 pacientes demostró que los pacientes tratados con brexpiprazol tuvieron un menor riesgo (71%) de experimentar recaídas comparados con los pacientes del grupo placebo, HR=0,292 (IC 95%, 0,156, 0,548).

Con respecto a la comparación con otros antipsicóticos, solo dos estudios a corto plazo incluyeron controles activos (aripiprazol y quetiapina). Sin embargo, los ensayos no se diseñaron para una comparación entre ellos.

Mientras que en el ensayo de fase II (dosis-respuesta 331-07-203) (n=450) que incluyó aripiprazol como análisis de la sensibilidad se obtuvieron resultados negativos en el control de los síntomas en la escala PANSS tanto para brexpiprazol como aripiprazol al no lograr diferenciarse de placebo; existe un estudio exploratorio de fase abierta (331-13-008) con brexpiprazol (dosis flexibles 1-4 mg) y aripiprazol (10-20 mg) en proporción 2:1 en el que el cambio total PANSS fue estadísticamente significativo tanto para brexpiprazol como aripiprazol (21). El bajo número de pacientes incluidos en este estudio 331-13-008 (n=100) debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los datos.

La quetiapina incluida como análisis de la sensibilidad del ensayo en el fase III (14644A) obtuvo resultados numéricamente superiores en las variables del estudio, entre otras la subescala PANSS de los síntomas negativos y la CGI-I. Por lo que, la única evidencia apuntaría hacia un efecto menor en comparación con quetiapina.

Adicionalmente, y considerando las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas, no resulta posible concluir que brexpiprazol alcance resultados de eficacia en la escala PANSS de la misma magnitud que las alternativas disponibles. Los resultados de los estudios pivotaes de brexpiprazol muestran unas diferencias en el cambio frente al valor basal entre 15 y 20 puntos en la escala PANSS y de ≥ 20 en antipsicóticos recientemente aprobados como cariprazina o lurasidona (22,23).

La tasa global de abandonos en todos los brazos de tratamiento se sitúa en torno al 30% y el 40%, en línea con el promedio de 35% de abandonos declarado en los ensayos en los que se evalúan antipsicóticos.

En relación con la seguridad, las reacciones adversas relacionadas con la toma de la medicación fueron similares en todos los ensayos. La seguridad aparece en general en línea con los ya conocidos efectos de clase de los antipsicóticos atípicos. No se han identificado señales de seguridad nuevas e inesperadas. El perfil de seguridad de la dosis más alta recomendada (4 mg) parece peor en comparación con las dosis más bajas de brexpiprazol.

Los datos de los ensayos clínicos indican que el tratamiento con brexpiprazol está asociado con trastornos extrapiramidales (incluyendo acatisia), trastornos gastrointestinales (diarrea y náuseas), trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos (temblor,

mareos, cefalea, sedación y somnolencia, insomnio, empeoramiento de la esquizofrenia y agitación), aumento de peso y aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) en sangre.

En los ensayos de corta duración con controles activos (aripiprazol y quetiapina), brexpiprazol parece tener una incidencia de acatisia a dosis terapéuticas (2-4 mg) mayor a la de los comparadores activos, aripiprazol y quetiapina, una menor frecuencia en sedación frente a ambos y una mayor frecuencia en el aumento de peso clínicamente relevante que los datos obtenidos en aripiprazol y menor que con quetiapina, aunque el limitado número de pacientes incluidos en los grupos tratados con controles activos debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar estos datos.

CONCLUSIÓN

Brexpiprazol ha demostrado ser eficaz en términos de reducción de síntomas de la esquizofrenia en los estudios a corto plazo controlados con placebo. El primer estudio 231 muestra eficacia de brexpiprazol en las dosis de 2 y 4 mg mediante el cambio en la escala PANSS (diferencia de medias de MC frente a placebo para 2 mg: -8,72, $p < 0,0001$ y para 4 mg: -7,64, $p = 0,0006$), y confirmados por el CGI-S. El segundo estudio 230 respalda el efecto del brexpiprazol en la reducción de los síntomas de esquizofrenia medido por la PANSS solo en la dosis de 4 mg (cambio medio de MC -6,47, $p = 0,0022$). En el estudio regional de Japón 002, los resultados apoyan la eficacia del brexpiprazol para reducir los síntomas de la esquizofrenia en la escala PANSS solo a la dosis de 2 mg (cambio medio de MC -7,32, $p = 0,0124$). Brexpiprazol adicionalmente, ha demostrado su eficacia en el mantenimiento del control de los síntomas y retraso de la recidiva en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos en comparación con placebo a largo plazo (52 semanas) (HR=0,292 IC 95% 0,156, 0,548).

En cuanto a la seguridad, los datos notificados con brexpiprazol a dosis de hasta 4 mg/día indican que su uso es, en general seguro y bien tolerado, no identificando problemas de seguridad adicionales en su uso a largo plazo. En general, el perfil de seguridad, aparece en línea con los ya conocidos efectos de clase de los antipsicóticos atípicos.

Sin embargo, la ausencia de estudios diseñados que permitan hacer comparaciones directas con otros antipsicóticos genera incertidumbre en la evaluación de la eficacia frente a las alternativas. En comparación con quetiapina (ensayo 14644A) y teniendo en cuenta las limitaciones y la falta de poder estadístico, los resultados numéricos indican valores superiores para quetiapina, lo que apoyaría una eficacia inferior de brexpiprazol frente a la quetiapina. De igual modo, en base a las comparaciones indirectas no ajustadas, no es posible asegurar que la eficacia en términos de reducción de la escala PANSS esté en la línea de las alternativas de tratamiento. El perfil de seguridad y, particularmente la dosis de 4 mg, no proporcionan una evidencia sólida que respalde unos datos de seguridad mejorada; si bien no existen problemas de seguridad nuevos o inesperados. La seguridad aparece en general en línea con los ya conocidos de los antipsicóticos atípicos.

En base a las incertidumbres de las comparaciones directas e indirectas no ajustadas con las alternativas disponibles, no es posible encontrar un lugar en terapéutica para brexpiprazol.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Rxulti® (brexpiprazol).

REFERENCIAS

1. Tandon, R, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-V, Schizophr. Res. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>
2. Buckley PF. Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. CNS Spectr 2008 Feb;13(2 Suppl 1):1-10; quiz 11-2.
3. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. Schizophr Res 2008 Jul;102(1-3):1-18.
4. Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. Schizophr Res 2006 Sep;86(1-3):194-201.
5. Julio C, Martín García-Sancho (coordinador). Guía Práctica Clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Subdirección de Salud Mental. Servicio Murciano de Salud. Junio, 2009.
6. Informe sobre salud en el mundo. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. . 2001; Available at: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_es.pdf.
7. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? Arch Gen Psychiatry 2007 Oct;64(10):1123-1131.
8. Rossler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rossler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol 2005 Aug;15(4):399-409.
9. Miller BJ, Bodenheimer C, Crittenden K. Second-generation antipsychotic discontinuation in first episode psychosis: an updated review. Clin Psychopharmacol Neurosci 2011 Aug;9(2):45-53.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia (Draft). European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. 17 February 2011. Publication No. EMA/CHMP/40072/2010. 2012; Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf.
11. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG178>.
12. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003 Jun;60(6):553-564.
13. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2009; Available at: <http://www.feafes.org/publicaciones/GPCesquizofrenia.pdf>.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). Available at: <http://www.sign.ac.uk>.



15. Laursen TM, Munk-Olsen T, Nordentoft M. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:899–907.
16. (16) Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Recovery in Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 39, Issue 6, 1 November 2013, Pages 1296–1306, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
17. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatment meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951.62.
18. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1079-1087.
19. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Mar 23;3:CD006324.
20. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)* ;4(7):28-37.
21. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, Perry P, Weiller E, Baker RA. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016 Jul;31(4):192-201.
22. Ficha técnica Reagila. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/reagila-epar-product-information_en.pdf
23. Ficha técnica Latuda. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/latuda-epar-product-information_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Psiquiatría, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, la Confederación Salud Mental España, la Asociación Pro Salud Mental Bajo Aragón y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.