

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lurasidona (Latuda®) en esquizofrenia

IPT, 27/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de julio de 2019[†]

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que se expresa en forma de funciones mentales anormales y comportamiento disruptivo. Según los criterios DSM-5 (última edición de Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder) (1) los síntomas más característicos son ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y presencia de síntomas negativos. Su diagnóstico exige que algunos de estos síntomas sean persistentes (duración mínima de 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. Otros síntomas clínicos que también pueden estar presentes son el déficit de funcionamiento cognitivo y las alteraciones del estado de ánimo.

Su prevalencia es del orden del 0,45% con escasas variaciones entre países (2). La incidencia anual de esquizofrenia es alrededor de 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 con diagnóstico de esquizofrenia mueren 12-15 años antes que la media de la población, diferencia que se ha incrementado en décadas recientes (7). Aunque algunas 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. Además, causa un alto grado de incapacidad (8).

La esquizofrenia es un trastorno complejo de curso variable en el que la que la remisión completa es muy difícil. Existen formas recurrentes, caracterizadas por múltiples episodios psicóticos con presencia de periodos de relativa estabilidad durante los que suelen evidenciarse diferentes niveles de deterioro (síntomas negativos, deterioro cognitivo, deterioro funcional); en algunos casos, se puede alcanzar la remisión clínica entre episodios. En otras ocasiones, el curso es continuo de forma que siempre existen síntomas con una intensidad clínicamente relevante (DSM-5). El índice de recaídas anuales (definido como el empeoramiento de los síntomas o el reingreso hospitalario) puede llegar al 40-50%(9); su prevención representa uno de los principales objetivos terapéuticos.

En Europa, el abordaje terapéutico se apoya en el tratamiento farmacológico y no farmacológico como psicoterapia estándar, educacional y soporte social (10,11).

Los medicamentos antipsicóticos constituyen el eje central del tratamiento de la esquizofrenia. Aunque los objetivos que se persiguen con su utilización son los de reducir tanto los síntomas positivos de la enfermedad (delirios, alucinaciones, trastornos formales del pensamiento) como los negativos y los síntomas cognitivos, no han demostrado eficacia sobre estos últimos(12)

Cabe destacar, además, que durante el tratamiento hay que tener en cuenta la necesidad de mantener los efectos a largo plazo, reduciendo y previniendo las exacerbaciones de síntomas psicóticos y evitando la baja adherencia al tratamiento característica de estos pacientes. Además, se deben monitorizar las reacciones adversas asociadas a la administración de antipsicóticos (reacciones extrapiramidales, aumento de peso y alteraciones metabólicas relacionadas con la modificación de niveles de prolactina, glucosa y lípidos) (5,13).

La cuestión de qué antipsicótico debería ser el preferido para el tratamiento de la esquizofrenia es controvertida. Desde su aparición, los antipsicóticos de segunda generación (risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, ziprasidona, aripiprazol) han ido desplazando a los de primera generación (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, zuclopentixol, pipotiazina, clotiapina, entre otros) aunque ambos grupos están recomendados en el tratamiento de esta enfermedad (14,15).

En general, se considera que los antipsicóticos de segunda generación son más eficaces en algunos síntomas y producen menos efectos secundarios extrapiramidales, pero más de tipo metabólico (16,17). Sin embargo, en los estudios clínicos no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes en las tasas de remisión y/o respuesta. Cada antipsicótico tiene unas características propias que deben ser consideradas individualmente (18,19).

En principio son tres los factores que condicionan la elección del antipsicótico. En primer lugar, los efectos terapéuticos frente a los síntomas positivos que son los que generalmente conducen al inicio del tratamiento antipsicótico. En segundo lugar, los diferentes perfiles de efectos adversos que pueden producir (Por último, las preferencias del paciente hacia un fármaco o presentación determinados. Todo ello confirma la necesidad de individualizar el tratamiento antipsicótico (14,16).

LURASIDONA HIDROCLORURO (LATUDA®) (20)

Lurasidona se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película disponibles en tres dosis 18,5, 37 y 74 mg, que contienen 20 mg, 40 mg y 80 mg de hidrocloreuro de lurasidona. Está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos mayores de 18 años (20).

La dosis recomendada en ficha técnica es de 37 mg una vez al día, hasta un máximo de 148 mg una vez al día que se alcanzará en función de la respuesta clínica del paciente.

No existen datos disponibles en pacientes de edad avanzada con dosis de 148 mg. Los pacientes con insuficiencia renal leve no requieren ajustes de dosis, pero en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se recomienda una dosis de 18,5 mg al día y un máximo de 74 mg/día.

En cuanto a los pacientes con insuficiencia hepática leve, no es necesario ajustar la dosis de lurasidona, sin embargo, en moderada o grave se recomiendan dosis de 18,5-74 mg y de 37 mg de dosis máximas en la insuficiencia hepática grave.

En combinación con inhibidores moderados de CYP3A4, se recomienda una dosis inicial de 18,5 mg, y la dosis máxima de lurasidona no debe superar 74 mg una vez al día.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de octubre de 2014.

Farmacología

Lurasidona es un bloqueante de los receptores D2 dopaminérgicos y serotoninérgicos 5-HT_{2A} y 5-HT₇ que además bloquea los receptores α 2c-adrenérgicos y α 2a-adrenérgicos. También es un agonista parcial en el receptor 5HT-1A. Lurasidona no se une a los receptores colinérgicos ni muscarínicos.

Tras su administración oral, Lurasidona alcanza concentraciones séricas máximas en torno a 1-3 horas y la concentración máxima en estado estacionario entre 5-7 días. Debe administrarse con alimentos para aumentar su biodisponibilidad (la C_{máx} y el AUC medios aumentaron en unas 2-3 veces y 1,5-2 veces, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas. La semivida de eliminación de lurasidona es de 20-40 horas. Su farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis diaria total de 18,5 a 148 mg (equivalentes a 20 a 160 mg de hidrocloreuro de lurasidona).

Este medicamento se une fuertemente a las proteínas séricas (~99%) y se metaboliza a dos sustancias activas. Tanto lurasidona como el metabolito activo ID-14283 contribuyen al efecto farmacodinámico a nivel de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y ambos son metabolizados principalmente por la CYP3A4. De ahí que su administración concomitante con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 esté contraindicada. Cuando lurasidona se administre conjuntamente con inductores leves o moderados (por ejemplo, diltiazem, verapamilo) deberá vigilarse cuidadosamente su eficacia y ajustar la dosis a 18,5 mg de inicio y dosis máxima de 74 mg (ver sección 4.5 de ficha técnica).

Eficacia (21)

La eficacia a corto plazo de lurasidona se evaluó en cinco estudios (D1050006, D1050196, D 1.050.229, D1050231 y D1050233). Los ensayos D1050006 y D1050196 tuvieron altas tasas de abandono y por ello se consideraron sólo como estudios de soporte. Los tres estudios principales en los que se basa la eficacia clínica son D1.050.229, D1050231 y D1050233, multicéntricos, controlados con placebo, doble ciego, de 6 semanas de duración, en sujetos que cumplían los criterios de esquizofrenia (DSM-IV(22)). Estos estudios fueron diseñados para mostrar superioridad de LUR frente a PBO en dosis que oscilaron entre 40-160 mg de hidrocloreuro de lurasidona (en este informe expresado como LUR) diarios. En dos de ellos, D1050231 y D1050233, se utilizaron dos comparadores activos (olanzapina –OLA– 15 mg y Quetiapina 600 mg de liberación prologada –QUE X–, respectivamente).

Se incluyeron pacientes adultos de 18 a 75 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios DSM-IV, historia de enfermedad (tratada o no tratada) de al menos 1 año antes del cribado, antecedentes de una exacerbación aguda de los síntomas psicóticos (no mayor a dos meses) y marcado deterioro respecto a la situación basal u hospitalización para el tratamiento de los síntomas agudos durante 2 semanas o menos previo al cribado. Además, los sujetos debían tener una puntuación de PANSS (Positive and Negative Symptom Scale) total ≥ 80 con una puntuación de ≥ 4 (moderado) en dos o más de los ítems (delirios, desorganización conceptual, alucinaciones, contenido del pensamiento inusual, y suspicacia), una puntuación ≥ 4 en la escala CGI-S (impresión clínica global de gravedad) y estar de acuerdo en la retirada de los antipsicóticos administrados previamente al inicio del estudio. Adicionalmente, se incluyó como requisito que los pacientes tuvieran un domicilio habitual y estable al menos 3 meses antes del inicio del estudio y comprometerse a regresar a éste después de la aleatorización.

Se excluyeron, entre otros, los pacientes resistentes al tratamiento y en riesgo inminente de suicidio o de lesionarse a sí mismos o a otros, los pacientes con alteraciones cardíacas y también mujeres embarazadas y en período de lactancia.

Como variable primaria se definió el cambio medio en la puntuación de la escala PANSS desde el valor basal a la semana 6. El cambio en la escala CGIS a las 6 semanas de tratamiento y el cambio en la escala PANSS al cuarto día de tratamiento fueron consideradas variables secundarias

El medicamento se administró una vez al día por la mañana con agua, con una comida o dentro de los 30 minutos después de comer, con la excepción del estudio D1050233 en el que se administró por la noche.

El estudio 1.050.229 evaluó la eficacia de LUR frente a placebo. Comenzó con una fase de retirada de los medicamentos antipsicóticos previos (se fue disminuyendo progresivamente la dosis), seguido de un período de lavado con placebo en el que el paciente estuvo hospitalizado y posteriormente una aleatorización en cuatro grupos de tratamiento: LUR 40 mg, LUR 80 mg, LUR 120 mg, o placebo (1:1:1:1 ratio). Se aleatorizaron un total de 480 pacientes, con una media de edad de 39 años, en su mayoría varones (70%) y de raza caucásica (49%). El 88% estaban diagnosticados de esquizofrenia tipo paranoide. Este estudio tuvo una tasa de abandono media del 34%, pero con una distribución proporcionada.

Entre las distintas dosis de LUR evaluadas solo la dosis de 80 mg mostró diferencias significativas en el cambio en la escala PANSS (P=0,034) y en la puntuación CGI-S (p=0,034) (Tabla 1). No se observaron diferencias en ninguna dosis para la puntuación PANSS en el día 4.

Tabla 1. Resultados en la variable principal de eficacia (cambio PANSS en la semana 6). Población ITT (20)

Estadístico del estudio	Placebo	Dosis de lurasidona (b)				Control activo (a)
		37 mg	74 mg	111 mg	148 mg	
Estudio	N=124	N=121	N=118	N=123	--	--
D1050229	96,8	96,5	96,0	96,0	--	--
Media basal	(11,1)	(11,6)	(10,8)	(9,7)	--	--
(DE)	-17,0	-19,2	-23,4	-20,5		
Cambio MC	(1,8)	(1,7)	(1,8)	(1,8)		
medio (EE)					--	--
Diferencia del						
tratamiento frente	--	-2,1	-6,4	-3,5		
al placebo	--	(2,5)	(2,5)	(2,5)		
Estimación (EE)		0,591	0,034	0,391		
Valor de p						
Estudio	N=114	N=118	--	N=118	--	N=121
D1050231	95,8	96,6	--	97,9	--	96,3
Media basal	(10,8)	(10,7)	--	(11,3)	--	(12,2)
(DE)	-16,0	-25,7	--	-23,6	--	-28,7 (1,9)
Cambio MC	(2,1)	(2,0)	--	(2,1)	--	
medio (EE)			--		--	
Diferencia del			--		--	
tratamiento frente	--	-9,7	--	-7,5	--	-12,6 (2,8)
al placebo	--	(2,9)	--	(3,0)	--	<0,001
Estimación (EE)		0,002	--	0,022	--	
Valor de p			--		--	
Estudio	N=120	--	N=125	--	N=121	N=116
D1050233	96,6	--	97,7	--	97,9	97,7
Media basal	(10,2)	--	(9,7)	--	(11,8)	(10,2)
(DE)	-10,3	--	-22,2	--	-26,5	-27,8 (1,8)
Cambio MC	(1,8)	--	(1,8)	--	(1,8)	
medio (EE)		--		--		
Diferencia del		--		--		
tratamiento frente	--	--	-11,9	--	-16,2	-17,5 (2,6)
al placebo	--	--	(2,6)	--	(2,5)	<0,001
Estimación (EE)		--	<0,001	--	<0,001	
Valor de p		--		--		

(a) 15 mg de olanzapina en el estudio D1050231, 600 mg de quetiapina de liberación prolongada (XR) en el estudio D1050233. N es el número de sujetos por estimación del modelo.

(b) los valores de p para lurasidona frente a placebo se ajustaron para comparaciones múltiples. Los valores de p para olanzapina y quetiapina XR frente a placebo no se ajustaron.

En el estudio D1050231, se aleatorizaron a los pacientes, tras un período de lavado de 7 días, en cuatro brazos de tratamiento: LUR 40 mg/día, LUR 120 mg/día, OLA 15 mg o placebo. En la fase doble ciego se analizaron 478 pacientes. Este estudio tuvo una tasa de abandonos de 36%, 45%, 39% y 32% para LUR 40 mg, LUR 120

mg, placebo y olanzapina respectivamente. Con la dosis de 40 mg los abandonos fueron principalmente por falta de eficacia (13%) mientras que con la de 120 mg se debieron mayoritariamente a los efectos adversos (12%).

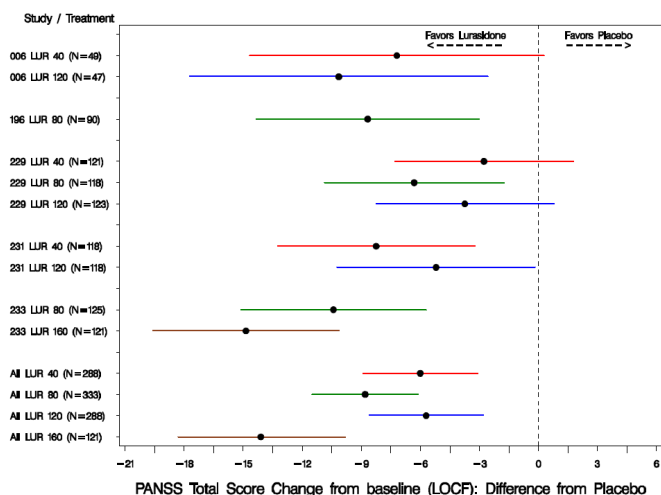
Las dos dosis de lurasidona y olanzapina fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable primaria (Tabla 1).

En la escala CGI-S y las subescalas PANSS que valoran síntomas positivos, negativos y psicopatología general se encontraron diferencias significativas para ambas dosis de lurasidona. Ninguna de las dos dosis mostró diferencias significativas en MADRS.

Aunque el estudio no fue diseñado para comparar lurasidona frente a olanzapina en todas las variables estudiadas se observó que olanzapina fue numéricamente superior a cualquier dosis de lurasidona y que, frente a placebo, las diferencias estadísticas encontradas fueron siempre con valores $p < 0,001$.

En el estudio D1050233, tras un período de lavado de 7 días, se aleatorizaron los pacientes en tres grupos de tratamiento: LUR 80 mg/día (dosis fija), LUR 160 mg/día (que comenzaban el día 1 y 2 con 120 mg/día y luego se aumentaba a 160 mg/día), QUE XR 600 mg/día y placebo (aleatorizados 488 pacientes). En este estudio, a diferencia de los anteriores, se administró la dosis por la noche. La tasa de abandonos fue de 29%, 23%, 39 % y 19% para LUR 80 mg, LUR 160 mg, placebo y QUE XR respectivamente. Los abandonos debidos a la falta de eficacia fueron más frecuentes con lurasidona que con quetiapina (13% LUR 80 mg, 10% LUR 160 mg y 5% QUE XR). Tanto en la variable principal de eficacia (PANSS-t), como en la CGI-S todos los tratamientos fueron superiores a placebo (Tabla 1).

Gráfico 1. Diferencia media de tratamiento por mínimos cuadrados (IC 95%) para el cambio de la puntuación total del PANSS desde la medición basal al punto final LOCF: Análisis ANCOVA



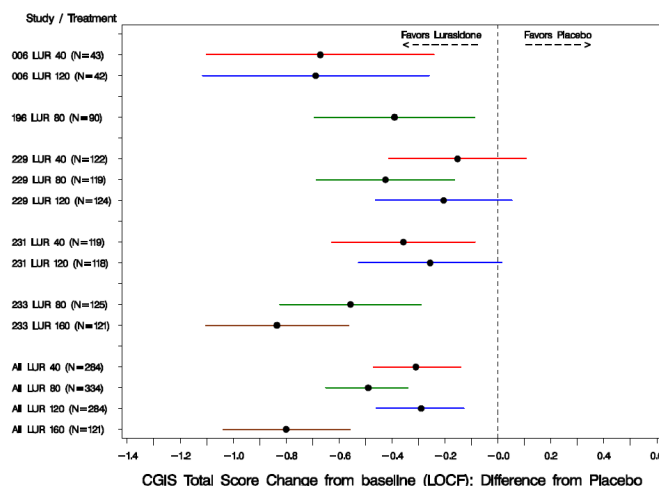
Adicionalmente, se realizaron dos comparaciones del efecto del tratamiento de LUR 40 mg, 80 mg, 120 mg y 160 mg y placebo en los cinco estudios pivotales a corto plazo utilizando datos agrupados (Gráfico 1 y Gráfico 2). Estos resultados apoyaron lo obtenido en los ensayos anteriormente descritos.

Asimismo, también se presentaron para los estudios pivotales a corto plazo un análisis de respondedores asumiendo los que abandonaron el tratamiento como no respondedores (ver Tabla 2). A pesar de que todas las dosis de LUR mostraron una proporción numéricamente mayor vs. placebo, en el estudio D1.050.229 ninguna dosis alcanzó la significación estadística y, en el D1050231 la dosis de 120 mg tampoco. En cuanto a los comparadores activos, tanto olanzapina como quetiapina mostraron una proporción de

respondedores superior independientemente de la dosis de lurasidona utilizada (ver Tabla 2).

La eficacia a largo plazo, se basa en dos estudios (D1050234 y D1050237).

Gráfico 2. Diferencia media de tratamiento por mínimos cuadrados (IC 95%) para el cambio de la puntuación del CGI-S desde la medición basal al punto final LOCF: Análisis ANCOVA



El estudio D1050234 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, de 52 semanas de duración, diseñado para evaluar el mantenimiento de la eficacia a largo plazo de una dosis flexible de LUR (40-160 mg/día), comparándolo con una dosis flexible de QUE XR (200 a 800 mg/día) en sujetos con esquizofrenia que habían demostrado una respuesta clínica en la semana 6 (CGI-S>4) y una disminución del 20% PANNS respecto a la basal) del estudio D1050233.

Tabla 2. Proporción de respondedores ($\geq 30\%$ mejora en la PANSS-t) a día 42 (contando los que discontinúan en tratamiento como no respondedores).

Estadístico	Placebo	Lurasidona				Comparador Activo
		40 mg	80 mg	120 mg	160 mg	
D1050229	N=124	N=121	N=118	N=123		
Pacientes que suspenden como no respondedores						
n (%) de respondedores	42 (34)	49 (41)	53 (45)	56 (46)	--	--
Odds ratio (95% CI)		1.3 (0.8, 2.2)	1.6 (1.0, 2.7)	1.6 (1.0, 2.7)	--	--
p-value		0.282	0.076	0.059	--	--
D1050231	N=114	N=118		N=118		N=121
Pacientes que suspenden como no respondedores						
n (%) de respondedores	40 (35)	59 (50)	--	46 (39)	--	69 (57)
Odds ratio (95% CI)		1.8 (1.1, 3.1)	--	1.2 (0.7, 2.0)	--	2.4 (1.4, 4.1)
p-value		0.023*	--	0.579	--	0.001**
D1050233	N=120		N=125		N=121	N=116
Pacientes que suspenden como no respondedores						
n (%) de respondedores	35 (29)	--	58 (46)	--	71 (59)	81 (70.0)
Odds ratio (95% CI)		--	2.1 (1.2, 3.6)	--	3.5 (2.0, 5.9)	5.7 (3.2, 9.9)
p-value		--	0.005**	--	<0.001***	<0.001***

* $p \leq 0.05$; ** $p = 0.005^{**}$; *** vs. Placebo 0.001

La variable primaria de eficacia fue el tiempo de recaída. Se definió como recaída el episodio que cumplía los siguientes criterios: empeoramiento en un 30% de la puntuación en la escala PANNS desde el día 42 del estudio y CGI-S \geq 3, hospitalización por empeoramiento de los síntomas psicóticos o aumento de las ideas suicidas. Se estableció como margen de no inferioridad el límite superior del intervalo de confianza (IC) de Hazard Ratio (HR) $<$ 1,93. Se incluyeron 292 pacientes de los 353 pacientes que completaron el estudio D1050233, 72 de LUR 80 mg, 79 LUR 160 mg, y 85 del grupo QUE XR.

La probabilidad de recaída a los 12 meses fue del 23,7 % para LUR y 33,6% para QUE XR. El HR del tiempo de recaída al comparar LUR vs. QUE XR fue de 0,728 (IC del 95%: 0,410; 1,295). En el análisis por intención a tratar (ITT) del estudio D1050233 el HR se incrementa a 1,08 (IC del 95% 0,79; 1,49). El límite superior del IC del 95 % estuvo por debajo del umbral de no inferioridad predefinido (1,93), por lo que en ambos análisis se confirmó la no inferioridad de LUR vs. QUE XR en el tiempo de recaída de la esquizofrenia.

El estudio D1050237, segundo pivotal de largo plazo, tuvo como objetivo principal evaluar la seguridad de LUR en 12 meses de tratamiento doble ciego y en 6 meses abierto, en pacientes ambulatorios clínicamente estables con esquizofrenia. El objetivo secundario fue determinar la eficacia a largo plazo y demostrar la no inferioridad en el tiempo de recaída en comparación con la risperidona (RIS). El estudio incluyó 427 pacientes en el grupo de lurasidona y 202 en el de risperidona. Los efectos del tratamiento de LUR en una dosis diaria inicial de 80 mg en el día 1-7 (seguido de 40 mg-120 mg de dosis diarias flexibles que comenzaba en el Día 8) se compararon con los de la RIS 2 mg administrado en el día 1 y 2 (seguido de 4 mg en el día 3-7 y 2 mg- 6 mg de dosis diaria flexibles comenzando en el Día 8). Se estableció como margen de no inferioridad 1,6.

El HR del tiempo de recaída al comparar LUR vs. RIS fue de 1,31 (IC del 95%: 0,87; 1,97). El límite superior del IC del 95% estuvo por encima del umbral de no inferioridad predefinido (1,6), por lo que no se consiguió demostrar la no inferioridad de LUR frente a RIS. La probabilidad de recaída a los 12 meses fue del 26% para LUR y 21% para RIS. La tasa de abandono fue de 56% para RIS y 66% para LUR.

De acuerdo con un análisis MMRM (mixed model repeated measures), no se observaron diferencias significativas entre LUR vs. RIS en la puntuación CGI-S, ni tampoco en el valor final de la PANSS ni en el obtenido obtenidas en cualquier momento durante el periodo de tratamiento. Sin embargo, si se encontraron diferencias significativas en la escala MADRS a los 12 meses a favor de RIS (p=0,007).

Un estudio adicional de prevención de recaídas (D1050238) evaluó el mantenimiento del efecto. En él, los pacientes tras haber sido tratados de un episodio agudo y estar estabilizados durante un mínimo de 12 semanas con LUR, se asignaron a, o bien para continuar el tratamiento con LUR o con placebo hasta que experimentaran una recaída en los síntomas de esquizofrenia.

En el análisis principal de tiempo hasta recaída, en el cual los pacientes que abandonaron sin recaída se censuraron en el momento del abandono, los pacientes tratados con LUR mostraron un tiempo significativamente mayor en recaer en comparación con los pacientes tratados con placebo (p=0,039). Los estimadores de Kaplan-Meier de la probabilidad de recaída en la semana 28 fueron de 42,2% para LUR y de 51,2% para placebo. La probabilidad de discontinuación por cualquier causa en la semana 28 fue de 58,2% para LUR y de 69,9% para placebo, no alcanzando la significación estadística (p=0,072).

Seguridad (21)

Los datos de seguridad se basan fundamentalmente en los datos obtenidos de los pacientes de los 22 ensayos clínicos (controlados y no controlados) de corto y largo plazo (P23ALL). Además, los pacientes incluidos en los 31 estudios de farmacología clínica proporcionaron datos de seguridad de apoyo. En total se incluyeron 5.068 sujetos con esquizofrenia (3.502 tratados con LUR, 724 con placebo y 842 tratados con otros medicamentos). La exposición total a LUR en los estudios de fase 2 y 3 fue de 1212 pacientes/año.

Los estudios fueron de 3 semanas a 22 meses de duración y las dosis evaluadas de LUR de 20 mg a 160 mg/día. El número de pacientes expuestos a la dosis más alta de 160 mg/día se considera limitado (59 personas/año). Además, cabe destacar, que sólo 72 sujetos mayores de 65 años fueron incluidos en los estudios. Algunos grupos de pacientes fueron excluidos (pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, epilepsia activa o con enfermedad de Parkinson).

En los estudios a corto plazo controlados con placebo (n=1.508), un 76,3% de los pacientes sufrieron uno ó más eventos adversos (EA). De los sujetos tratados con placebo, 503 (71%) padecieron uno ó más eventos adversos, y respecto a LUR: 74,6% de los sujetos en el grupo de 20 mg, 79,9% en el grupo de 40 mg, 72,7 % en el grupo de 80 mg, 82,8% en el grupo de 120 mg, y 62,8% en el grupo de 160 mg.

Los porcentajes obtenidos para otros tratamientos fueron: 87,5% con HAL (haloperidol), el 82,8% con OLA, el 60,5% con QUE XR y el 81,5% con RIS.

Los acontecimientos adversos más frecuentes observados (con una incidencia superior a placebo) fueron: acatisia, somnolencia, sedación, náuseas, insomnio, vómitos, parkinsonismo y mareos. La aparición de acatisia, mareos y somnolencia fue dependiente de dosis. De todos ellos, es destacable puntualizar:

- La acatisia fue más frecuente en LUR que en placebo (3%). Los resultados en función de la dosis fueron: 5,6% en el grupo de LUR 20 mg, 10,7% en el de 40 mg, 12,3% en el de 80 mg, 22% en el de 120 mg y 7,4% en el de 160 mg. Para los otros antipsicóticos fueron: OLA (7,4%) o QUE XR (1.7%), HAL (19,4%) y RIS (13.8%). Otras reacciones extrapiramidales ocurrieron con una incidencia similar a RIS, ligeramente superior a QUE XR y menor que para HAL.
- Las náuseas y los vómitos fueron más frecuentes en el grupo de LUR (7,2% y 5,0%, respectivamente) que, en cualquiera de los grupos de comparación, tanto en los estudios a corto como largo plazo.
- La somnolencia fue más frecuente en LUR que en placebo. Según la dosis de lurasidona la frecuencia fue: 4,2% con LUR 20 mg, 7,6 con LUR 40 mg, 7,4% con LUR 80 mg, 14,4% con LUR 120 mg y 6,6% con 160 mg. Para los comparadores activos los datos fueron: 12,5 % para el grupo de HAL 10 mg, 9,0 % grupo de OLA 15 mg, 13,4 % para el grupo de QUE XR 600 mg, y 0 % para el grupo de RIS 4 mg.

Otros efectos adversos frecuentes ($>$ 5%) fueron insomnio, esquizofrenia, dispepsia, agitación, ansiedad y estreñimiento.

En los dos estudios con controles activos a largo plazo D1050234 y D1050237, los efectos adversos relacionados con la medicación fueron similares a los de los estudios controlados con placebo a corto plazo (acatisia, náuseas, insomnio, somnolencia, sedación).

En relación al aumento de peso, en los estudios controlados con placebo (12 meses), la proporción de sujetos con un aumento de peso fue \geq 7%, de un 7,8% para LUR, 14,2% para RIS y 8,2% en QUE XR.

En estos mismos estudios, los cambios observados en los niveles de glucosa fueron para LUR 0,11 (1,21) mmol/L, para RIS 0,24 (1,03) mmol/L y para QUE XR -0,10 (1,23) mmol/L.

En cuanto a las alteraciones lipídicas se describieron los siguientes cambios:

- colesterol: para LUR:-0,08 (0,78) mmol/l; RIS: -0,12 (0,89) mmol/l; QUEXR: -0,21 (0,91) mmol/l.
- triglicéridos: para LUR-0,08 (0,84) mmol/l; RIS: -0,10 (1,17) mmol/l; QUEXR: -0,19 (1,05) mmol/l.

En los ensayos a corto plazo, se observó un aumento de prolactina dependiente de la dosis de LUR (2,7% vs. a 1% en placebo) pero fue menor que para la RIS 4 mg y HAL 10 mg. El aumento de la prolactina fue más pronunciado en las mujeres que en hombres. La incidencia de valores altos de prolactina en los ensayos a largo plazo fueron de 2% para LUR, 4% para RIS y 1,4% en QUE XR.

Los efectos secundarios endocrinológicos incluyendo galactorrea, amenorrea y disfunción eréctil se produjeron con una incidencia baja. 2

Entre los acontecimientos más graves se notificaron 5 casos de suicidio en los sujetos que tomaron lurasidona (lo que supone una tasa de 0,57 pacientes/año) menor que con otros antipsicóticos, aunque se debe tener en cuenta el hecho de que los estudios con LUR excluyeron los sujetos con un riesgo inminente de suicidio, la historia de la autoagresión deliberada y aquellos con trastornos de la personalidad, como el trastorno límite de la personalidad para los que se conocen altos índices de comportamiento suicida. Tras la evaluación de estos datos, se concluye que el riesgo de suicidio es similar al de otros antipsicóticos.

También se notificaron 2 casos de síndrome neuroléptico maligno en pacientes que recibieron lurasidona.

Otros efectos graves que ocurrieron fueron angioedema (2 casos) y convulsiones (5 casos).

En cuanto a la prolongación del intervalo QT, no se ha observado una prolongación significativa del intervalo QT con LUR, pero debido a que se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular grave, el titular se ha comprometido a realizar un estudio postautorización para detectar eventos adversos cardiovasculares. La ficha técnica del medicamento describe que hay que tener precaución cuando se prescriba lurasidona a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del QT o hipokaliemia, y en caso de uso concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Además, también se realizará un estudio postautorización que proporcionará información adicional en pacientes con insuficiencia renal, dado el ligero aumento que se detectó en los niveles de creatinina sérica en los ensayos.

DISCUSIÓN

Lurasidona está destinada al tratamiento de la esquizofrenia en adultos de 18 años y mayores (20). 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 valorados según el tipo de paciente y tolerancia a los efectos adversos (14).

Lurasidona es un antipsicótico con un mecanismo de acción similar al de otros antipsicóticos que combinan antagonismo D2 y 5HT2A, pero adicionalmente tiene afinidad por otros subtipos de receptores serotoninérgicos (5HT7) y adrenérgicos (ALPHA 2) y también agonismo parcial sobre los receptores 5HT1A. Esta diferencia en el perfil de receptores, no ha confirmado en los ensayos ningún efecto adicional sobre la actividad antipsicótica (20).

Lurasidona ha demostrado su eficacia vs. placebo en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia a corto plazo. Su eficacia ha sido evaluada para cuatro dosis distintas, en el intervalo de 40 mg a 160 mg, pero la correlación dosis-respuesta no fue consistente para todas ellas. En los estudios a corto plazo, únicamente la dosis de 80 mg resultó ser superior a placebo en todas las variables analizadas, sin embargo, las dosis de 40 mg y 120 mg presentaron una alta variabilidad. En el estudio D1.050.229 la dosis de 120 mg no fue estadísticamente superior a placebo en ninguna variable. En el único ensayo que incluyó la dosis de 160 mg (con muy pocos pacientes), ésta mostró la mayor eficacia.

En cuanto a la proporción de respondedores con mejoría >20% y >30% se observaron diferencias significativas en dos de los tres estudios pivotaes para todas las dosis de lurasidona excepto para la dosis de 120 mg.

A largo plazo, lurasidona ha demostrado su eficacia vs. placebo en la prevención de recaídas, así como en el mantenimiento de su efecto.

Con respecto a otros antipsicóticos, en los estudios a corto plazo que incluyeron comparadores activos, si bien no se diseñaron para detectar diferencias con dichos comparadores, se observó que en todas las variables evaluadas el efecto de olanzapina fue numéricamente superior al de las dosis de 40 mg y 120 mg de LUR. Igualmente ocurrió con quetiapina de liberación prolongada y la dosis de 80 mg de LUR excepto en la reducción de la puntuación de CGI-S para la que mostró la misma respuesta que la dosis de 160 mg de lurasidona. Asimismo, cabe destacar que tanto la tasa de abandonos global como la debida a falta de eficacia fueron más altas para las dosis de lurasidona que para los comparadores activos.

A largo plazo, la eficacia de lurasidona frente a otros antipsicóticos fue evaluada en dos estudios que fueron diseñados para comprobar el mantenimiento del efecto de lurasidona. El estudio D1050234, una extensión del D1050233, demostró la no inferioridad en eficacia de lurasidona frente a quetiapina de liberación prolongada en el tiempo de recaída a los 12 meses de tratamiento. Sin embargo, aunque lurasidona demostró mantenimiento del efecto en las variables secundarias, fracasó en demostrar la no inferioridad frente a risperidona. Un estudio adicional de mantenimiento del efecto confirmó la eficacia en la población ITT.

Por otra parte, llama la atención la elevada tasa de abandonos observada a lo largo de todos los estudios, superior a la de los comparadores y que además fue la causa de que dos ensayos no pudieran ser considerados en la autorización de lurasidona.

En relación con la seguridad, las reacciones adversas en general son similares a las de otros fármacos antipsicóticos de segunda generación aprobados. Respecto a PBO, las reacciones adversas de mayor incidencia fueron acatisia, somnolencia, sedación, náuseas, insomnio y vómitos. Para acatisia, somnolencia y mareos la incidencia estuvo relacionada con la dosis. La dosis de 120 mg mostró una incidencia de acatisia y somnolencia más elevada que el resto de dosis y más elevada que los antipsicóticos OLA, QUE, HAL y RIS. Las náuseas y los vómitos también ocurrieron con más frecuencia que en los comparadores.

Además, debe también tenerse en consideración aspectos como el perfil de interacciones de lurasidona, la necesidad de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática y la necesidad de administrarlo con comidas que dificultar el manejo de este medicamento.

De manera más amplia y en comparación con otros antipsicóticos, los resultados mostrados en los estudios a corto plazo están en concordancia con los obtenidos en un meta-análisis reciente que compara 15 antipsicóticos (16), si bien cabe destacar que los datos de lurasidona fueron escasos en comparación con risperidona,

haloperidol, quetiapina y olanzapina. Este estudio evaluó tanto el cambio de los síntomas en la escala PANSS cuando ésta estuviera disponible, como los efectos adversos de los diferentes antipsicóticos. Los resultados parecen indicar una menor eficacia a corto plazo respecto a otros antipsicóticos. Si bien los efectos adversos relacionados con la prolongación del QT o con la ganancia de peso parecen menores con lurasidona, serían necesarios mayores datos de seguridad que lo confirmen. Asimismo, lurasidona presenta un mayor número de reacciones adversas relacionadas con acatisia, somnolencia, náuseas y vómitos.

CONCLUSIÓN

Lurasidona es un antipsicótico atípico, con mecanismo de acción similar a otros existentes en el mercado, pero que adicionalmente tiene afinidad por otros subtipos de receptores. Esta diferencia en su mecanismo de acción no ha demostrado ningún efecto adicional sobre la actividad antipsicótica.

Si bien la información disponible avala la eficacia de lurasidona en el tratamiento de la esquizofrenia respecto a placebo, su eficacia parece ser menor que la de otros antipsicóticos.

Su perfil de seguridad es parecido al de otros antipsicóticos de segunda generación. Sin embargo, la frecuencia de algunos efectos adversos como acatisia, somnolencia y mareos fue más elevada que con otros antipsicóticos. Además, dado su perfil de interacciones farmacológicas el manejo clínico de lurasidona precisa de atención específica.

Por todo ello, lurasidona no presenta ventajas ni un valor terapéutico añadido frente a las alternativas existentes.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras conocer la decisión de precio y financiación, no se considera necesario modificar el posicionamiento.

REFERENCIAS

1. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 2013 Oct;150(1):3-10.
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, Gutiérrez-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; Disponible en: 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. De Hert M, Yu W, Detraux J, Smeets K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of aripiprazole, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012 Sep 1;26(9):733-759.
14. 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; Disponible en: <http://www.feafes.org/publicaciones/GPCesquizofrenia.pdf>
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
16. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013 Sep 14;382(9896):951-962.
17. Davis JM, Chen N, Glick I. Meta-Analysis of the efficacy of second generation Antipsychotics. Disponible en http://info.fujita-hu.ac.jp/~nakao/davis_agp60.pdf . *Arch Gen Psychiatry*;553-564.
18. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005 Sep 22;353(12):1209-1223.
19. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized 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 Oct;63(10):1079-1087.
20. Ficha técnica de Latuda. 2014; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002713/WC500164683.pdf
21. Informe EPAR de Latuda. 2014; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002713/WC500164685.pdf
22. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV: Masson; 1995.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Medicamentos de Sacyl

Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Psiquiatría, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica y la Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.