



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALMITATO DE PALIPERIDONA EN
COMPARACIÓN AL DECANOATO DE HALOPERIDOL Y EL
DECANOATO DE FLUFENAZINA EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE CON
POBRE ADHERENCIA A ANTIPSICÓTICOS ORALES**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Gabriel Vidal Domínguez - Médico Internista, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren –ESSALUD
6. José Luis Osnayo Delgado - Médico Psiquiatra, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen -ESSALUD
7. Matilde Lena Luna Matos - Médico Psiquiatra, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen -ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de palmitato de paliperidona en comparación al decanoato de haloperidol y al decanoato de flufenazina en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 021–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	11
III. METODOLOGIA	14
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	17
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	20
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	22
V. DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIONES.....	32
VII. RECOMENDACIONES	34
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	35



LISTA DE ABREVIATURAS



AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
APD	Antipsicótico de depósito
ASEX	Arizona Sexual Experiences
BAS	Barnes Akathisia Scale
CONITEC	La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil
DF	Decanato de flufenazina
DH	Decanato de haloperidol
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EAS	Eventos adversos serios
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GPC	Guía de práctica clínica
NICE	Instituto Nacional de Salud y Atención Psicosis de Excelencia del Reino Unido
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PP	Palmitato de paliperidona
RANZCP	Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda
SAS	Simpson-Angus Extrapyramidal Scale
SUS	Sistema Único de Salud de Brasil
YLD	Años de vida sana perdidos por discapacidad



I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- 
- 
- La esquizofrenia es un trastorno mental caracterizado por la presencia de alucinaciones y delusiones. Esta enfermedad es discapacitante y afecta el desempeño educativo y laboral. A nivel mundial, la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas y su prevalencia es de 1%, siendo la esquizofrenia paranoide el tipo más frecuente. En nuestro país, la esquizofrenia se encuentra entre las 20 primeras causas de años de vida sana perdidos por discapacidad.
 - La paliperidona es un antipsicótico atípico o de segunda generación que pertenece a la clase de los derivados del benzisoxazol. Este medicamento es un metabolito activo de la risperidona y aunque su mecanismo de acción es desconocido, se cree que actúa bloqueando a los receptores de los neurotransmisores de la dopamina y la 5-hidroxitriptamina (serotonina), ambos implicados en la esquizofrenia. El palmitato de paliperidona es la formulación de acción prolongada, también conocida como "de depósito", de la paliperidona. Este se produce utilizando tecnología de nanocristales; de esta manera, el minúsculo tamaño de la partícula resultante conlleva al incremento en el área de superficie y la solubilidad, a una mejor tasa de absorción y a un incremento de la biodisponibilidad. Estas propiedades proporcionan el beneficio de poder ser administrada mensualmente.
 - La presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona en comparación al decanoato de flufenazina y al decanoato de haloperidol en pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales.
 - No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que hayan comparado la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona versus decanoato de flufenazina, pero sí se encontró un ECA de fase IV que comparó la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona versus el decanoato de haloperidol en pacientes esquizofrénicos con historia de no adherencia a antipsicóticos orales. La evidencia proveniente de este ensayo clínico no respaldó la hipótesis de que el antipsicótico de depósito palmitato de paliperidona (PP) fuera una mejor opción terapéutica que el decanoato de haloperidol (DH), antipsicótico de depósito disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.
 - Así, el ensayo clínico de fase IV mostró que no existieron diferencias significativas entre los pacientes esquizofrénicos tratados con PP y los pacientes tratados con DH en relación al fracaso de la eficacia de los fármacos, esto es, el control inadecuado de síntomas psicóticos. Asimismo, no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al cambio desde la línea de base en el puntaje de síntomas esquizofrénicos utilizando la Positive and Negative

Syndrome Scale (PANSS, por sus siglas en inglés) ni tampoco en relación a eventos adversos (EA) totales, EA serios y tasas de interrupción del tratamiento debido a EA. Otros desenlaces que resultaron similares entre ambos grupos fueron los movimientos involuntarios anormales: el Parkinsonismo y la disquinesia tardía probable, y la disfunción sexual. La calidad de vida y la adherencia no fueron medidas en este estudio.



Por otro lado, el PP provocó un aumento progresivo sobre la ganancia de peso a través del tiempo, mientras que el DH un peor puntaje en la escala de acatisia de Barnes. Si bien esta diferencia fue estadísticamente significativa, no fue considerada clínicamente relevante ya que el tamaño del efecto fue muy pequeño (0.28 puntos con un rango de 0 a 0.56 en una escala que va del 0 – 5, donde 0 es acatisia ausente y 5 acatisia grave). Entre las limitaciones que pudieron haber afectado potencialmente los resultados del estudio se encuentran la naturaleza predominantemente subjetiva de las escalas utilizadas y el potencial desenmascaramiento de las drogas debido a la identificación de los efectos secundarios propios de cada una, como, por ejemplo, la ganancia de peso con paliperidona y la pérdida de peso con haloperidol.



Con respecto a las guías de práctica clínica internacionales identificadas, ninguna de las organizaciones o instituciones (Ministerio de Salud y Protección Social - Colombia, NICE – Reino Unido y RANZCP – Australia y Nueva Zelanda) formuló una recomendación sobre la preferencia de un antipsicótico de depósito (APD) sobre otro para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con historia de no adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales. Además, según lo expuesto por la guía colombiana y la guía de la RANZCP, existe un mayor riesgo de efectos extrapiramidales con el uso de APD que con el uso de antipsicóticos orales.



La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC) en su evaluación de tecnología sanitaria sobre el palmitato de paliperidona optó por no recomendar su incorporación para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia con pobre adherencia a los antipsicóticos orales dentro del contexto del Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil. Esta decisión se tomó considerando la falta de evidencia en aquel entonces sobre la eficacia comparativa entre el PP y el DH (antipsicótico de depósito disponible en el SUS de Brasil) y la falta de argumentos técnicos que sugieran una relación explícita entre la adherencia y la forma farmacéutica del antipsicótico. Además, se mencionó que las APD tienen limitaciones en el manejo de eventos adversos, como, por ejemplo, el no poder interrumpir bruscamente su uso en caso de ocurrir un evento adverso grave, pues, una vez aplicados, no es posible disminuir la dosis o suspender su acción.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALMITATO DE PALIPERIDONA EN COMPARACIÓN AL DECANOATO DE HALOPERIDOL Y EL DECANOATO DE
FLUFENAZINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE CON POBRE ADHERENCIA A
ANTIPSIKÓTICOS ORALES



- Así, la evidencia científica disponible a la actualidad es clara al mostrar que los antipsicóticos de depósito de segunda generación, como el palmitato de paliperidona, no otorgan un beneficio adicional en términos de eficacia (control de síntomas psicóticos) y seguridad, en comparación a los antipsicóticos de depósito de primera generación.



- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso del palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a los antipsicóticos orales. Así, el médico psiquiatra Alejandro Villanueva Ruska del Servicio de Psiquiatría General del Hospital Nacional Guillermo Almenara, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	<p>Caso índice: varón de 26 años de edad con esquizofrenia paranoide con respuesta parcial y pobre adherencia a los anti-psicóticos orales. Con respuesta parcial y efectos extra-piramidales serios a los anti-psicóticos de depósitos de primera generación.</p> <p>Por extensión: todo paciente con esquizofrenia paranoide, con respuesta parcial (o inadecuada), pobre adherencia a los anti-psicóticos orales o efectos adversos serios a los antipsicóticos de depósito de primera generación</p>
I	Palmitato de paliperidona
C	Decanoato de flufenazina o haloperidol (atípicos de depósito)
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisión o control efectivo de los síntomas psicóticos a corto, mediano y largo plazo • Solucionar o mejorar el problema de la adherencia • Disminuir el número de hospitalizaciones • Mejorar el funcionamiento social-laboral • Mejorar la calidad de vida del paciente y de su entorno familiar <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efectos adversos <p>Conveniencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una vez por mes

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con los médicos psiquiatras, Jose Luis Osnayo Delgado y Matilde Lena Luna Matos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; y



representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Paciente adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales
I	Palmitato de paliperidona
C	Decanoato de haloperidol o decanoato de flufenazina (antipsicóticos de depósito de primera generación)
O	Control de síntomas psicóticos Adherencia Calidad de vida Efectos adversos



B. ASPECTOS GENERALES



La esquizofrenia es un trastorno mental caracterizado por la pérdida del contacto con la realidad, alucinaciones (percepciones falsas), delusiones (creencias falsas), lenguaje y conducta desorganizada, aplanamiento afectivo (rango restringido de emociones), déficits cognitivos (razonamiento y resolución de problemas alterados) y disfunción ocupacional y social (Schulz 2017). Existen cinco tipos de esquizofrenia (paranoide, catatónica, residual, desorganizada e indiferenciada), siendo la más común el tipo paranoide, cuyos principales síntomas son los delirios y las alucinaciones auditivas frecuentes (por ejemplo, oír voces) (Fischer and Buchanan 2017; Organización Mundial de la Salud 2016; Schulz 2017).

La esquizofrenia es una enfermedad discapacitante la cual puede afectar el desempeño educativo y laboral. Los pacientes esquizofrénicos tienen 2 a 2.5 veces más probabilidades de morir tempranamente con respecto a la población en general, lo cual se asocia a un mayor riesgo de sufrir enfermedades físicas, como las cardiovasculares, metabólicas o infecciosas. Además, estos pacientes suelen sufrir problemas de estigmatización, discriminación y violación de sus derechos humanos (Organización Mundial de la Salud 2016).

A nivel mundial, la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas (Organización Mundial de la Salud 2016) y su prevalencia es de 1% (Galletly et al. 2016; Schulz 2017). Una revisión sobre la incidencia de la esquizofrenia en Inglaterra entre los años 1950 y 2009 encontró una incidencia de 15 casos de esquizofrenia por 100,000 habitantes. Las tasas variaron de acuerdo al género, con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, y el grupo de edad, con tasas menores a mayor edad. Los

hombres menores de 45 años tuvieron dos veces mayor riesgo de esquizofrenia que las mujeres menores de 45 años, pero la diferencia fue similar después de esta edad (National Collaborating Centre for Mental Health 2014).

En nuestro país, la esquizofrenia se encuentra entre las 20 primeras causas de años de vida sana perdidos por discapacidad (YLD, por sus siglas en inglés), lo cual corresponde a 162 YLD por cada 100,000 habitantes en el 2015, con un incremento anual del 1.04% (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017).

Los síntomas suelen comenzar en la adolescencia o en la edad adulta temprana. La edad promedio del inicio de síntomas es alrededor de los 20 en las mujeres y un poco más temprano en los hombres; alrededor del 40% de los hombres tiene su primer episodio antes de los 20 años (Schulz 2017).

El factor causal de la esquizofrenia es desconocido, pero se considera que la enfermedad puede ser causada por una interacción entre la genética y una serie de factores ambientales. Los factores psicosociales también pueden contribuir a la enfermedad (Organización Mundial de la Salud 2016).

Para que se realice el diagnóstico de la esquizofrenia se necesita que el paciente presente uno o más episodios de síntomas durante al menos 6 meses, según los criterios clínicos descritos en el DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition). El diagnóstico está basado en una evaluación integral de la historia clínica, los síntomas y los signos (Schulz 2017).

El tratamiento de la esquizofrenia consiste en la terapia con antipsicóticos, la psicoterapia, y la rehabilitación. Los objetivos generales del tratamiento son reducir la severidad de los síntomas, prevenir la recurrencia de los episodios y el deterioro del estado funcional del paciente (Schulz 2017).

Los antipsicóticos están divididos en antipsicóticos convencionales o de primera generación y antipsicóticos atípicos o de segunda generación de acuerdo a su afinidad y actividad específica sobre los receptores de los neurotransmisores. Estos están disponibles como tabletas, como soluciones o como inyectables de acción corta o prolongada (de depósito) (Schulz 2017).

Los antipsicóticos convencionales actúan bloqueando los receptores de la dopamina-2 e incluyen los siguientes: clorpromazina, tioridazina, trifluoperazina, flufenazina, levomepromazina, sulpirida, periciazina, perfenazina, loxapina, molindona, tiotixeno, haloperidol, y pimozida. Los antipsicóticos atípicos también bloquean los receptores de la dopamina, pero de una forma más selectiva en comparación a los antipsicóticos convencionales, disminuyendo la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos extrapiramidales (motores). Los antipsicóticos atípicos más comunes son los siguientes: aripiprazol, asenapina, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, ziprasidona y amilsuprida (Schulz 2017; Galletly et al. 2016).





En el contexto de EsSalud, el paciente con esquizofrenia es inicialmente tratado con antipsicóticos orales ya sean convencionales o atípicos (a excepción de la clozapina). Si el paciente no responde a los antipsicóticos mencionados, a dosis terapéuticas y tiempos adecuados, se indica el uso de clozapina o electroconvulsoterapia. Por otro lado, si la respuesta es inadecuada por la falta de adherencia al tratamiento, se considera el uso de antipsicóticos de depósito (Departamento de Psiquiatría. Hospital Nacional Guillermo Irigoyen - EsSalud 2006).



Cabe mencionar que el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los siguientes antipsicóticos convencionales orales: i) convencionales: clorpromazina, tioridazina, trifluoperazina, levomepromazina, sulpirida, periciazina, haloperidol, y ii) atípicos: aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y amilsuprida, y con los siguientes antipsicóticos de depósito: decanoato o enantato de flufenazina y decanoato de haloperidol (Seguro Social del Perú 2011).

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS



La paliperidona es un antipsicótico atípico o de segunda generación que pertenece a la clase de los derivados del benzisoxazol. Este medicamento es un metabolito activo de la risperidona y aunque su mecanismo de acción es desconocido, se cree que actúa bloqueando los receptores de los neurotransmisores de la dopamina y la 5-hidroxitriptamina (serotonina), ambos implicados en la esquizofrenia. Al bloquear estos receptores, la paliperidona ayuda a reducir los síntomas de la enfermedad, como en el caso de otros agentes atípicos (Janssen Pharmaceuticals 2017).

El palmitato de paliperidona es la formulación de acción prolongada, también conocida como "de depósito", de la paliperidona. Este se produce utilizando tecnología de nanocristales; de esta manera, el minúsculo tamaño de la partícula resultante conlleva al incremento en el área de superficie y la solubilidad, una tasa mejorada de absorción y un incremento de la biodisponibilidad. La mediana del tiempo hasta la máxima concentración es de 13 días. La liberación del fármaco activo comienza en el día 1 y dura hasta los 126 días. La vida media es dependiente de la dosis y entre aproximadamente 25 a 49 días. Estas propiedades proporcionan el beneficio de poder ser administrada mensualmente. Otros antipsicóticos atípicos de acción prolongada, tales como la risperidona y la mayoría de antipsicóticos convencionales de depósito requieren administración quincenal (Newton et al. 2012; Janssen Pharmaceuticals 2017).

El tratamiento consiste en la aplicación con dos inyecciones iniciales de paliperidona, separadas entre sí por una semana, correspondientes a 150 mg en el primer día y 100 mg en el octavo día con el fin de elevar el nivel sérico de paliperidona. La dosis

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALMITATO DE PALIPERIDONA EN COMPARACIÓN AL DECANOATO DE HALOPERIDOL Y EL DECANOATO DE
 FLUFENAZINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE CON POBRE ADHERENCIA A
 ANTIPSICÓTICOS ORALES

mensual de mantenimiento es de 75 mg, pudiéndose ajustar en función al beneficio obtenido con el medicamento y de su tolerancia (Janssen-Cilag 2017).

En Estados Unidos, el palmitato de paliperidona ha sido aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de los EEUU, Food and Drug Administration (FDA), bajo el nombre comercial Invega Sustenna, para el tratamiento de la esquizofrenia y del desorden esquizoafectivo como monoterapia y como un adjunto a los estabilizadores o antidepresivos (año de aprobación 2006) (U.S. Food and Drug Administration 2017). Por otro lado, en la Unión Europea, este fármaco ha sido aprobado por la agencia europea de medicamentos, European Medicines Agency (EMA), bajo el nombre comercial de Xeplion, para las siguientes indicaciones: 1) el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con los antipsicóticos atípicos orales paliperidona o risperidona, y 2) en algunos pacientes cuyos síntomas no se han estabilizado pero quienes han respondido bien a la paliperidona o risperidona en el pasado, si sus síntomas psicóticos son leves o moderados y precisan un tratamiento inyectable de larga duración (año de aprobación 2011) (European Medicines Agency 2017). Xeplion e Invega Sustenna son producidos por la empresa farmacéutica Janssen (una filial de Johnson & Johnson) y comercializados mundialmente por Johnson & Johnson.

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) bajo las siguientes presentaciones:

Tabla 1. Registro Sanitario del producto palmitato de paliperidona (DIGEMID - MINSA 2017)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
E23197	INVEGA SUSTENNA 100mg/1.0mL	Suspensión de liberación prolongada inyectable	11/03/2019
E23181	INVEGA SUSTENNA 150mg/1,5mL	Suspensión inyectable	12/02/2019
E23186	INVEGA SUSTENNA 25mg	Suspensión de liberación prolongada	14/02/2019
E23184	INVEGA SUSTENNA 50mg/0.5mL	Suspensión de liberación prolongada	14/02/2019
E23183	INVEGA SUSTENNA 75mg/0.75mL	Suspensión de liberación prolongada	13/02/2019

En la tabla 4 se muestra los costos mensuales y anuales del tratamiento con los antipsicóticos de depósito, decanoato de flufenazina, decanoato de haloperidol y

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 021-SDEPPYOTS-DETS-IETSI-2017
 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALMITATO DE PALIPERIDONA EN COMPARACIÓN AL DECANOATO DE HALOPERIDOL Y EL DECANOATO DE FLUFENAZINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE CON POBRE ADHERENCIA A ANTIPSICÓTICOS ORALES

palmitato de paliperidona, tomando como referencia las dosis mínimas posibles y máximas recomendadas (Galletly et al. 2016).

Tabla 4. Costo mensual y anual del tratamiento con decanoato de flufenazina, decanoato de haloperidol y palmitato de paliperidona

Medicamento	Costo/unidad S/.	Dosis (mg) mensual min - máx.	Costo/tratamiento mes min - máx. S/.	Costo/tratamiento anual min - máx. S/.
Decanoato de flufenazina 25mg	6.58 ^a	25 - 100	6.58 - 26.32	78.96 - 315.84
Decanoato de haloperidol 50mg	17.75 ^a	50 - 200	17.75 - 71.00	213.00 - 852.00
Palmitato de paliperidona 75mg	1,900.30 ^b	75 - 150	1,900.30 - 3800.60	22803.60 - 45,607.20

Fuente: ^a Central de abastecimiento de bienes estratégicos – CEABE - EsSalud, 2016.

^b Catálogo Kairos Perú, consultado el 31 de Marzo de 2017 ("Kairos Perú: Consulta Precios de Medicamentos Online" 2017).



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de palmitato de paliperidona, en comparación al decanoato de haloperidol y el decanoato de flufenazina, para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales. Se utilizó las bases de datos MEDLINE y TRIPDATABASE, priorizándose evidencia proveniente de ensayos clínicos. Una vez identificados los artículos que respondían a la pregunta PICO, se pasó a revisar la bibliografía incluida en dichos artículos seleccionados, con la finalidad de identificar evidencia adicional. Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Cochrane Collaboration, La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC) y la página web del Ministerio de Salud de Colombia. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos MeSH¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Paliperidone palmitate (MeSH)
- Invega Sustenna
- Schizophrenia
- Haloperidol decanoate
- Paliperidone
- Haloperidol

¹ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALMITATO DE PALIPERIDONA EN COMPARACIÓN AL DECANOATO DE HALOPERIDOL Y EL DECANOATO DE
FLUFENAZINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE CON POBRE ADHERENCIA A
ANTIPSIKÓTICOS ORALES

- Fluphenazine
- Depot antipsychotic(s)
- Long-acting injectable antipsychotic(s)
- Antipsychotic agents (MeSH)
- Medication adherence (MeSH)
- Adult (MeSH)
- Esquizofrenia (DeCS)
- Palmitato de paliperidona (DeCS)



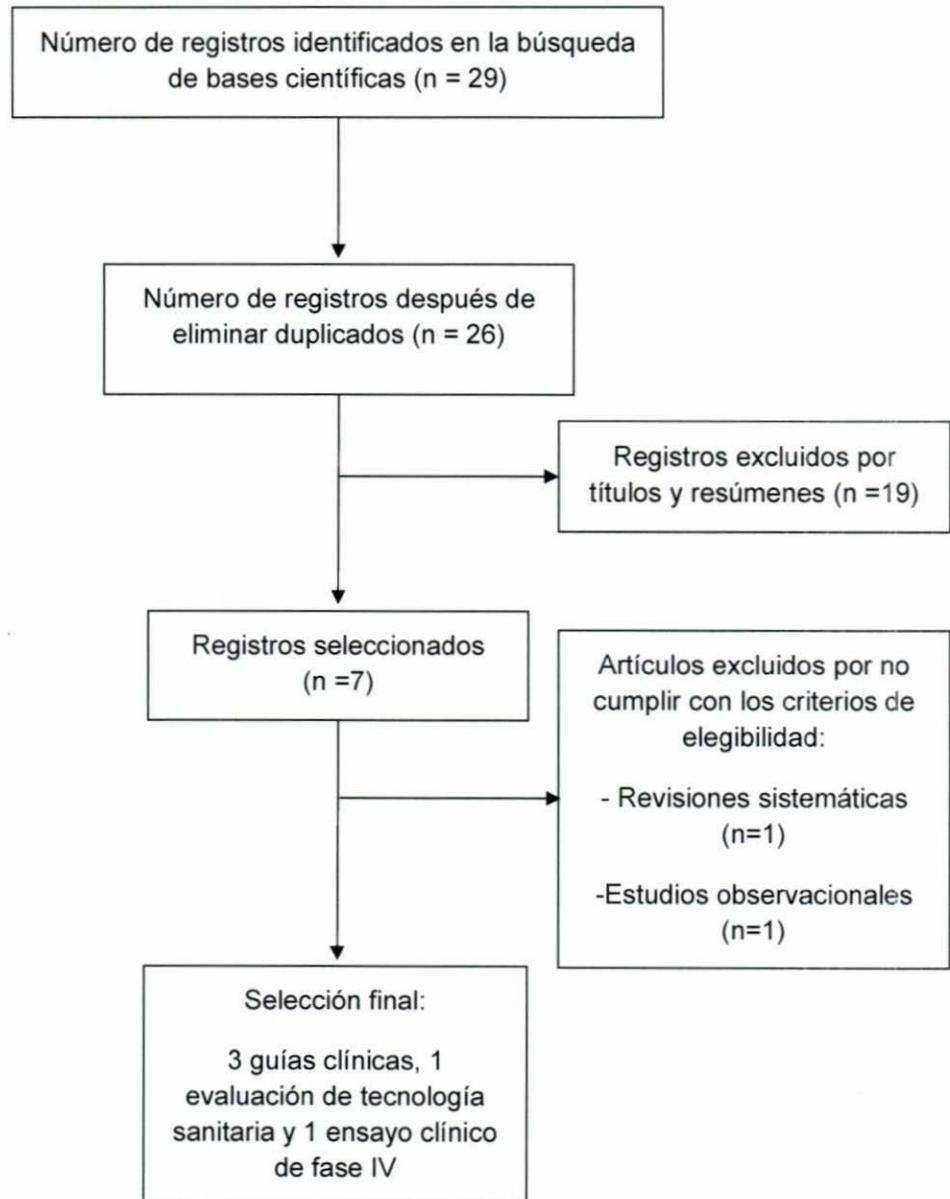
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III o IV que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Con respecto a las GPCs, se priorizaron las más actualizadas, las que utilizaron métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia y, de preferencia, las que incluyeran la graduación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de palmitato de paliperidona (PP) en comparación al decanoato de haloperidol (DP) y el decanoato de flufenazina (DF) como tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales. Nuestra revisión no identificó ensayos clínicos que compararan la eficacia y seguridad del PP versus el DF, solo un ensayo clínico de fase IV que comparó la eficacia y seguridad del PP versus el DP.



Guías de práctica clínica (GPC): Se incluyeron las guías para el manejo de la esquizofrenia realizadas por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Instituto Nacional de Salud y Atención Psicosis de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS): Se incluyó una ETS elaborada por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC).



Revisiones sistemáticas o meta-análisis: No se encontraron revisiones sistemáticas o meta-análisis que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Ensayos clínicos: Se encontró un ensayo clínico aleatorizado de fase IV cuyo objetivo principal fue comparar la efectividad y seguridad del antipsicótico de depósito de segunda generación palmitato de paliperidona versus el APD de primera generación decanoato de haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia - Colciencias, 2014 – “*Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento e inicio de la rehabilitación psicosocial de los adultos con esquizofrenia*” (Ministerio de Salud y de la Protección Social and Colciencias 2014)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la esquizofrenia, elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia – Colciencias y

autofinanciada. Esta GPC utilizó la metodología GRADE para la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia y la formulación de sus recomendaciones.



En la sección “Tratamiento psicofarmacológico de pacientes adultos con esquizofrenia en fase de mantenimiento con antipsicóticos de depósito”, recomienda lo siguiente:

“Se recomienda el uso de antipsicóticos de depósito en la fase de mantenimiento del paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia si no hay adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales” (recomendación fuerte).

“Si el médico y el paciente adulto con diagnóstico de esquizofrenia han optado por los antipsicóticos de depósito para la fase de mantenimiento, se sugiere escoger entre los siguientes antipsicóticos de depósito: paliperidona, risperidona, flufenazina, haloperidol, pipotiazina” (recomendación débil).



En la guía se menciona que la evidencia que sostiene que los antipsicóticos de depósito (APD) aumentan la adherencia y disminuyen las recaídas y re-hospitalizaciones no ha sido consistente en los diversos estudios publicados (Acosta et al. 2012; Shajahan et al. 2010; Valenstein et al. 2001; Uchida et al. 2013). Asimismo, se menciona que los APD comparado a los antipsicóticos orales pueden tener mayores tasas de efectos extrapiramidales (Fusar-Poli, Kempton, and Rosenheck 2013). Además, se resalta las limitaciones del manejo de los efectos secundarios dado que después de aplicar los APD, no es factible disminuir la dosis o suspender su acción.



Por otro lado, al comparar los APD de primera y de segunda generación, se ha descrito que no existen diferencias en cuanto a eficacia y discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos (Shajahan et al. 2010). Específicamente sobre la comparación de nuestra pregunta PICO (palmitato de paliperidona versus haloperidol decanoato o flufenazina decanoato), no se reportaron resultados sobre la eficacia y la seguridad comparativa.

En resumen, en esta guía se formula una recomendación débil sobre el uso de palmitato de paliperidona, decanoato de flufenazina o decanoato de haloperidol, sin preferencia de uno sobre otro, cuando se ha optado por el uso de antipsicótico de depósito en la fase de mantenimiento del paciente adulto con esquizofrenia.

National Collaborating Centre for Mental Health, 2014 – “Psychosis and schizophrenia in adults: The NICE guideline on treatment and management. NICE Clinical Guidelines n° 178” (National Collaborating Centre for Mental Health 2014)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos, elaborada por el Centro Colaborador Nacional para la Salud Mental por encargo del



Instituto Nacional de Salud y Atención Psicosis de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) y autofinanciado.

Sobre el uso de APD, NICE recomienda lo siguiente:

“Considerar el uso de APD en pacientes con psicosis o esquizofrenia que prefieran este tratamiento después de un episodio agudo o cuando la adherencia a la medicación antipsicótica sea una prioridad clínica dentro del plan de tratamiento.”



Con respecto a la evidencia disponible sobre los antipsicóticos de depósito, en la GPC se menciona que existe información muy limitada que proviene de dos ECAs (Kane et al. 2003; Chue et al. 2005); no obstante, estos dos ensayos evaluaron la eficacia y seguridad de un APD no considerado en nuestra pregunta PICO (i.e., risperidona de depósito). Cabe mencionar que no se reportaron resultados con respecto al palmitato de paliperidona en el conjunto de la evidencia de esta guía.

Es de notar que esta guía no hace recomendaciones sobre la preferencia de un antipsicótico de depósito.



Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists, 2016 – “Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders” (Galletly et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia, elaborada por el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés) y autofinanciada.

La calidad de la evidencia fue evaluada de acuerdo a los niveles de evidencia propuestos por el Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación, y las recomendaciones fueron formuladas cuando el grupo de trabajo consideró que existía suficiente evidencia sobre un determinado tema.

Sobre el uso de los ADP, el RANZCP recomienda lo siguiente:

“Los ADP son recomendados en el tratamiento de la esquizofrenia y el primer episodio de la psicosis: 1) cuando es la preferencia del paciente, 2) como parte del plan de tratamiento cuando la adherencia ha sido pobre o incierta, o 3) como parte del algoritmo de tratamiento cuando ha existido una respuesta pobre a la medicación oral.” (Calidad de evidencia: II, basado en al menos un ensayo clínico aleatorizado).

En la guía se menciona que el ajuste de las dosis óptimas de los APD puede no ser tan flexible en comparación a los antipsicóticos orales. Se menciona, además, que los APD pueden producir eventos adversos prolongados y angustiosos después de la



interrupción, y que la mayoría de ellos son propensos a causar efectos extrapiramidales.

Es de notar que esta GPC tampoco realiza recomendaciones sobre la preferencia de un APD sobre otro.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



Ministério da Saúde da Brasil, 2013 – “Palmitato de paliperidona para o tratamento de Esquizofrenia” (CONITEC/Ministério da Saúde 2012)

La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC) en representación del Ministerio de Salud de Brasil, realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre el palmitato de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia con el objetivo final de recomendar o no su inclusión en el Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil.



La propuesta de incorporación del palmitato de paliperidona elaborada por Janssen-Cilag consideró como población objetivo los pacientes adultos con esquizofrenia refractarios a los antipsicóticos de primera línea (haloperidol, clorpromazina), seguido de la risperidona y la clozapina, y con dificultades de adherencia a la terapia con antipsicóticos orales atípicos del SUS (olanzapina, quetiapina y ziprasidona).

Cabe mencionar que, de acuerdo al protocolo clínico del Ministerio de Salud para la esquizofrenia refractaria (Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde 2002), los antipsicóticos atípicos o de segunda línea son indicados cuando los medicamentos convencionales o de primera línea no hacen efecto o no son tolerados. Además, todos los antipsicóticos son considerados similares en términos de eficacia, por lo que no hay un orden preferente para la elección de uno, excepto por la clozapina, la cual es usada después de la refractariedad a por lo menos 2 medicamentos. Específicamente, en la esquizofrenia refractaria, un paciente que no responde o no tolera los antipsicóticos convencionales (haloperidol, clorpromazina, tioridazina) es tratado con risperidona. Si hay falla o contraindicación al uso de la risperidona, se recomienda el uso de la clozapina. De existir falla o imposibilidad de uso de la clozapina, se recomienda la quetiapina, la ziprasidona o la olanzapina. Asimismo, el uso del haloperidol decanoato (inyectable de depósito) está limitado a pacientes con falta de adherencia a cualquiera de los antipsicóticos orales mencionados anteriormente (los disponibles en el SUS). Cabe mencionar, que el Ministerio de Salud de Brasil define como falla terapéutica a una reducción menor al 30% en el puntaje de la escala BPRS-A (*Brief Psychiatric Rating Scale – Anchored*) después de 3 meses de tratamiento a la mayor dosis tolerable.

Evidencia científica identificada por la CONITEC y sus conclusiones

La CONITEC realizó una búsqueda de literatura publicada hasta agosto del 2012, y logró identificar 6 ensayos clínicos y una revisión sistemática de Cochrane. Cinco de los seis estudios fueron incluidos en la revisión sistemática, y el sexto estudio correspondía a un análisis de subgrupo de un ensayo clínico de palmitato de paliperidona versus placebo, cuya evidencia fue considerada incongruente y carente de metodología científica. Ninguno de estos estudios respondió a la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar, en la que se compara el palmitato de paliperidona versus el decanoato de haloperidol o el decanoato de flufenazina.

No obstante, es importante listar las conclusiones emitidas por la CONITEC respecto a la pertinencia de la incorporación del palmitato de paliperidona al SUS de Brasil. En primer lugar, la CONITEC consideró que el mejor comparador del palmitato de paliperidona hubiera sido el decanoato de haloperidol, antipsicótico de depósito disponible en el SUS de Brasil para el tratamiento de pacientes con pobre adherencia a los antipsicóticos orales disponibles. No obstante, no existió evidencia sobre dicha comparación hasta el término de la evaluación. En segundo lugar, la CONITEC resaltó que las razones por las que un paciente no se adhiere a un tratamiento van más allá de la forma farmacéutica empleada, y que estas están relacionadas con la eficacia y los eventos adversos; es decir, existe una estrecha relación entre la falla terapéutica (o respuesta inadecuada) y la no adherencia a un antipsicótico. Además, al optar por un antipsicótico inyectable deben considerarse otros factores, tales como la dificultad en el manejo de los eventos adversos (i.e., dificultad de interrumpir bruscamente el uso del medicamento de depósito en caso de ocurrir un evento adverso grave), las preferencias del usuario en relación con la forma de la administración (i.e., inyecciones frecuentes y regulares), y la organización de los servicios de salud. Finalmente, la CONITEC concluyó que el arsenal de fármacos disponibles en el SUS de Brasil era suficiente para satisfacer las necesidades de los enfermos, y que los esfuerzos del sistema deberían centrarse en el fortalecimiento de la atención integral de la salud mental, la promoción y aceptación de la enfermedad entre los pacientes y las familias, y la mejora de la adherencia al tratamiento y la maximización de los resultados.

Así, la CONITEC recomendó no incorporar el medicamento palmitato de paliperidona en el Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase IV ClinicalTrials.gov ID: NCT01136772.

McEvoy et al., 2014 – “Effectiveness of paliperidone palmitate vs. haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial” (McEvoy et al. 2014)

El objetivo de este estudio de fase IV, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado fue comparar la efectividad del antipsicótico de depósito (APD) de segunda generación palmitato de paliperidona (PP) versus el APD de primera generación decanoato de haloperidol (DP) en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos, financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental de los EE. UU (NIMH, por sus siglas en inglés). El desenlace primario fue el fracaso de la eficacia del fármaco, es decir, el control inadecuado de la psicopatología de la esquizofrenia o el desorden esquizoafectivo.

El diagnóstico de la esquizofrenia o el desorden esquizoafectivo fue definido según los criterios del DSM-IV-TR y confirmado por la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (SCID). Se seleccionaron los pacientes que, a juicio clínico, tuvieron un mayor riesgo de sufrir recaídas y de beneficiarse con los antipsicóticos de depósito. Además, se incluyeron pacientes con historia de no adherencia a los antipsicóticos orales y/o abuso significativo de sustancias, y se excluyeron los pacientes con las siguientes características: aquellos que estaban estables y respondiendo bien a un régimen de antipsicótico, pacientes previamente tratados con risperidona, haloperidol o paliperidona quienes experimentaron eventos adversos o ausencia de mejoría de síntomas severos a pesar de tratamiento adecuado de al menos 6 semanas de duración, pacientes con disquinesia tardía o grave o cualquier condición médica que pudiera impedir la realización segura del estudio, pacientes con discapacidad intelectual, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

En total, 311 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir inyecciones intramusculares de decanoato de haloperidol a dosis mensuales de 25-200 mg (n=157) o palmitato de paliperidona a dosis mensuales de 39 – 234 mg (n=154) por 24 meses. Cada paciente recibió una prueba a ciegas de la versión oral de la medicación asignada antes de recibir la inyección. En el caso del PP, la prueba oral fue con risperidona según la etiqueta del producto. La benztropina oral 1 mg fue utilizada para tratar los síntomas extrapiramidales de ser necesario. Los pacientes que experimentaron alergia, síntomas extrapiramidales no aliviados por la benztropina, u otra intolerabilidad en el ensayo oral fueron descartados del estudio. Diecisiete pacientes asignados al azar nunca recibieron el antipsicótico inyectable asignado; sólo 2 de estos debido a intolerancia en el ensayo oral.



La prueba oral duró de 4 a 7 días, en donde cada paciente recibió 2 mg de haloperidol o risperidona en los días 1 y 2, y 4 mg después de eso. La primera inyección fue administrada a los 4 a 7 días después de la primera visita. Las visitas siguientes fueron a las semanas 1, 2, 4, 8, 10, y 12, y luego mensualmente hasta los 24 meses.

La dosis inicial recomendada de PP fue de 234 mg vía intramuscular en el día 1, seguido de 156 mg en el día 8; la dosis mensual estándar fue de 117 mg. La dosis inicial recomendada de HD fue de 50 mg vía intramuscular en el día 1, seguido de 50 mg en el día 8. En el día 28 la dosis recomendada de HD fue de 75 mg, seguido de 50 mg en las visitas mensuales posteriores. Las primeras dos inyecciones fueron aplicadas en la deltoides (día 1 y día 8). Las inyecciones mensuales subsecuentes fueron aplicadas en el deltoides o el glúteo. Los esquemas de inyecciones recomendados fueron ajustados de acuerdo a la situación clínica del paciente.

El fracaso de la eficacia del fármaco fue evaluado independientemente y a ciegas por un Comité de Adjudicación de Resultados. Los criterios considerados para el fracaso fueron los siguientes: hospitalización psiquiátrica, estabilización por crisis, un aumento clínicamente significativo de la frecuencia de visitas ambulatorias, la decisión de un médico clínico de no interrumpir el tratamiento antipsicótico oral dentro de las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento con APD, la decisión de un médico clínico de suspender el APD debido a una pobre respuesta, y la necesidad continua o repetida de añadir antipsicóticos orales.

Los desenlaces secundarios incluyeron el cambio en el peso desde la línea de base y los peores cambios en la glucemia en ayunas, la hemoglobina glicosilada, el colesterol, los triglicéridos y la prolactina. Otros resultados secundarios importantes incluyeron medidas de movimientos involuntarios anormales (medido por la escala AIMS *Abnormal Involuntary Movement Scale*), acatisia (medido por la escala BAS *Barnes Akathisia Scale*), parkinsonismo (medido por la escala SAS *Simpson-Angus Extrapyrmidal Scale*) y disfuncionamiento sexual (medido por la escala ASEX *Arizona Sexual Experiences*). Los síntomas esquizofrénicos se midieron utilizando la escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) al inicio del estudio, al primer mes, y luego cada tres meses.

Es importante mencionar que la escala global AIMS y la escala SAS tienen un rango de 0 a 4, en donde el puntaje más alto corresponde a la peor severidad de los movimientos anormales y los síntomas del Parkinson, respectivamente. Asimismo, la escala global BAS tiene un rango que va del 0 al 5, en donde el puntaje más alto corresponde a la peor severidad de acatisia; la escala ASEX tiene un rango de 6 a 30, en donde el más alto puntaje corresponde la peor disfunción sexual; y la escala PANSS tiene un rango de 30 a 210, en donde puntaje más alto refleja la peor severidad psicopatológica.





El análisis primario se realizó entre la población modificada de intención a tratar, que consistía en todos los pacientes que recibieron al menos una inyección y al menos una evaluación post-basal. Los pacientes fueron seguidos por una mediana de 488 días (percentil 25-75: 225 – 645).

Resultados

En total, 147 pacientes en cada grupo recibieron al menos una inyección, pero 2 de cada grupo no asistieron a su primera evaluación post-basal, debido a esto 145 pacientes en cada grupo fueron incluidos en el análisis principal.



Un número similar de pacientes suspendió el tratamiento en cada grupo (104 en el grupo de paliperidona vs 101 en el grupo de haloperidol) debido a la decisión del participante (33 en el grupo de paliperidona vs 39 en el grupo de haloperidol), el efecto terapéutico inadecuado (42 en el grupo de paliperidona vs 36 en el grupo de haloperidol), los eventos adversos inaceptables (15 en el grupo de paliperidona vs 14 en el grupo de haloperidol) y factores administrativos (14 en el grupo de paliperidona vs 12 en el grupo de haloperidol). Además, 68 pacientes se retiraron prematuramente en el brazo de paliperidona y 62 en el brazo de haloperidol debido principalmente al retiro del consentimiento o la pérdida del seguimiento.



Fracaso de la eficacia del fármaco

En el análisis primario, no existió diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de fracaso de la eficacia del PP y el DH (49 [33.8%] para PP vs. 47 [32.4%] para HD; $p=0.90$; *hazard ratio* ajustado 0.98, IC 95% 0.65 – 1.47). Las causas más comunes de fracaso fueron la hospitalización psiquiátrica (44 eventos [89.8%] para PP y 34 [72.3%] para HD) y la discontinuación del tratamiento debido a una pobre respuesta (34 eventos [69.4%] para PP y 28 (59.6%) para HD).

Desenlaces secundarios

En general, los pacientes tratados con PP ganaron peso progresivamente a través del tiempo mientras que los tratados con HD perdieron peso; por ejemplo, a los 24 meses, el cambio en el peso promedio fue de +6.04 kg (2.88 a 9.20) para el grupo PP y de -3.88 kg (-7.02 a -0.73) para el grupo DH ($p<0.0001$). Además, los pacientes tratados con PP experimentaron un incremento significativo de los niveles de prolactina sérica en comparación a los tratados con DH; los niveles de prolactina más altos para hombres fueron 34.56 $\mu\text{g/L}$ (29.75 a 39.37) vs. 15.41 $\mu\text{g/L}$ (10.73 a 20.08), $p<0.001$, y para mujeres 75.19 $\mu\text{g/L}$ [63.03 a 87.36] vs. 26.84 $\mu\text{g/L}$ [13.29 a 40.40], $p<0.001$). Por

otro lado, los pacientes que tomaron DH tuvieron mayor incremento en el promedio del puntaje global de acatisia según la escala BAS (+0.73 [0.59 a 0.87] vs +0.45 [0.31 – 0.59], $p=0.006$).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con PP y aquellos tratados con HD en el cambio promedio a los niveles más altos de HbA1c, glucosa, colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos, o a los niveles más bajos de colesterol HDL. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de las puntuaciones de los movimientos involuntarios anormales y el Parkinsonismo, ni tampoco en la incidencia de disquinesia tardía probable. Asimismo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que tuvo un puntaje en la escala ASEX ≥ 19 indicando disfunción sexual.

No existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los eventos adversos entre ambos grupos. En general, 100 pacientes (68%) tratados con PP comparado a 88 (60%) de los tratados con HD reportaron al menos un evento adverso clasificado como moderado o severo. Además, 53 pacientes (36%) tratados con PP experimentaron un total de 69 eventos adversos serios (EAS) comparado a 45 (31%) en el grupo de HD, quienes experimentaron un total de 64 EAS. Las tasas de interrupción del tratamiento debido a cualquier causa (71% para PP y 69% para HD) y debido a efectos secundarios inaceptables (10% para PP y 10% para HD) fueron similares.

La disminución del puntaje total PANSS desde la línea de base fue similar para ambos grupos en cada punto de tiempo; por ejemplo, a los 6 meses, el cambio en el promedio del puntaje PANSS fue de -6.87 (-8.79 a -4.94) para PP y -6.40 (-8.32 a -4.48) para HD.

Los autores concluyeron que los adultos esquizofrénicos tratados con PP y DH no difirieron significativamente en las tasas de fracaso de la eficacia de los fármacos, pero que el uso de PP estuvo asociado a un mayor riesgo de aumento de peso e incremento de los niveles de creatinina sérica, mientras que el uso de DH estuvo asociado a una mayor tasa de acatisia.

Análisis crítico

Si bien este estudio tuvo un diseño aleatorizado y doble ciego, un método de ocultación adecuado, características basales similares entre ambas intervenciones y un análisis por intención a tratar, se identificaron muchas limitaciones en la metodología del estudio incluyendo la selección de un desenlace primario blando (*soft outcome*), la subjetividad de las escalas utilizadas, la alta tasa de retiros prematuros y discontinuación del tratamiento, y el potencial desenmascaramiento de los fármacos.



El desenlace primario fue cuestionado por no utilizar un método de medición válido y objetivo, además de estar basado en seis criterios puntuales como medidas de fracaso de la eficacia, lo cual lo convierte en un desenlace muy complejo y dependiente a la interpretación y consenso de un panel de psiquiatras. Del mismo modo, los resultados de los desenlaces secundarios podrían haberse visto afectados por la subjetividad de la mayoría de las escalas de medición empleadas. Además, si bien se observaron tasas similares de retiros prematuros del estudio o discontinuación de tratamiento, estas fueron muy altas en ambos grupos (retiros: 46% para PP y 42% para HD; discontinuación: 71% para PP y 69% para HD), notándose entre las principales causas, la decisión de los participantes, el inadecuado efecto terapéutico, los eventos adversos y las pérdidas de seguimiento, propio de un grupo de pacientes que pudo haber diferido sistemáticamente de los pacientes que continuaron en el estudio. Por último, no se descarta un potencial desenmascaramiento debido a diferentes tasas de ciertos efectos secundarios específicos de cada droga, como, por ejemplo, la ganancia de peso con paliperidona y la pérdida de peso con haloperidol.

Sin embargo, este ensayo clínico tiene la ventaja de haber sido financiado por una institución diferente a la compañía elaboradora del medicamento, lo cual reduce el riesgo de sesgo que favorece al fármaco de interés cuando los estudios son financiados por la industria (*industry bias*) (Lundh et al. 2017), especialmente si su eficacia se mide a través de desenlaces blandos como ha sido el caso de este ensayo. Debido a esto, los resultados de este estudio son clave para establecer potenciales diferencias entre el PP y el DH. Y siendo que en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos con respecto al fracaso de la eficacia (i.e., el control inadecuado de síntomas psicóticos), el cambio desde la línea de base en el puntaje de síntomas esquizofrénicos utilizando la escala PANSS, y la tasa de eventos adversos (EA) totales, EA serios e interrupción del tratamiento debido a EA, se concluye que el palmitato de paliperidona y el decanoato de haloperidol tienen un perfil similar de eficacia y seguridad..

Es de notar que el palmitato de paliperidona provocó un aumento progresivo sobre la ganancia de peso a través del tiempo, lo cual aumenta el riesgo cardiovascular y la morbimortalidad de los pacientes a largo plazo. Además, si bien se detectó una mayor disminución en la puntuación de la acatisia en los pacientes tratados con decanoato de haloperidol, ésta no fue considerada clínicamente relevante ya que el tamaño del efecto fue muy pequeño: 0.28 puntos (rango 0 – 0.56) en una escala que va del 0 al 5, además de poder estar afectada por la naturaleza predominantemente subjetiva de la escala BAS y el potencial desenmascaramiento de las drogas debido a la identificación de los efectos secundarios propios de cada una. Este sesgo puede hacer que se vean diferencias espurias entre los grupos, especialmente cuando éstas son de pequeño tamaño, como se ha visto en estos resultados en lo referente a la puntuación de la escala global BAS para medir acatisia.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALMITATO DE PALIPERIDONA EN COMPARACIÓN AL DECANOATO DE HALOPERIDOL Y EL DECANOATO DE
FLUFENAZINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE CON POBRE ADHERENCIA A
ANTIPSIÓTICOS ORALES

De esto modo, queda claro que no existe diferencia estadísticamente significativa en la eficacia clínica y la seguridad del palmitato de paliperidona en comparación al antipsicótico de depósito convencional disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud, el decanoato de haloperidol., para el tratamiento de pacientes adultos esquizofrénicos con pobre adherencia a los antipsicóticos orales.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar recoge la mejor evidencia científica disponible a abril 2017 sobre la eficacia y seguridad de palmitato de paliperidona en comparación al decanoato de haloperidol y el decanoato de flufenazina para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales; en términos de un mayor control de síntomas psicóticos, adherencia, calidad de vida y efectos adversos.

Mediante la búsqueda de literatura se identificaron tres guías de práctica clínica para el manejo de la esquizofrenia, la primera realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la segunda por el Instituto Nacional de Salud y Atención Psicosis de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés), y la tercera por el Colegio Real de Psiquiatras de Australia y Nueva Zelanda (RANZCP, por sus siglas en inglés). Además, se identificó una evaluación de tecnología sanitaria sobre el uso del palmitato de paliperidona realizada por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC). Con respecto a los ensayos clínicos, no se identificaron ECAs que hayan evaluado la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona versus el decanoato de flufenazina, pero sí un ECA de fase IV que comparó la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona versus el decanoato de haloperidol en pacientes esquizofrénicos con historia de no adherencia a antipsicóticos orales.

Con respecto a las guías de práctica clínica, ninguna institución formuló una recomendación sobre la preferencia de un antipsicótico de depósito (APD) sobre otro para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con historia de no adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales, ello debido a que la evidencia disponible sobre el tema se encuentra muy limitada. Tanto la guía colombiana como la guía de la RANZCP hicieron hincapié en que los APD tienen limitaciones con respecto al manejo de los eventos adversos pues, una vez aplicado, no es factible disminuir la dosis o suspender su acción. Además, según lo expuesto en ambas guías, la mayoría de los APD son propensos a causar efectos extrapiramidales.

Por su parte, la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC) elaboró una evaluación de tecnología sanitaria sobre el palmitato de paliperidona para el tratamiento de la esquizofrenia con el objetivo final de recomendar o no su inclusión en el Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil. Dado que el objetivo de la incorporación del palmitato de paliperidona era ofrecer una alternativa de tratamiento antipsicótico en los pacientes con pobre adherencia a los antipsicóticos orales disponibles, la CONITEC consideró que el mejor comparador era el decanoato de haloperidol, antipsicótico de depósito disponible en el SUS, no obstante, no identificaron evidencia sobre dicha comparación hasta la fecha de última revisión de literatura (agosto 2012).

En ese contexto, la CONITEC argumentó que la no adherencia a un tratamiento no depende estrictamente de la forma farmacéutica empleada, sino que están relacionados a la eficacia y los eventos adversos. En otras palabras, si un paciente





esquizofrénico experimenta eventos adversos relacionados al tratamiento o nota que sus síntomas no son controlados con la medicación, las probabilidades de no adherirse a ésta serán mayores. Al respecto, la CONITEC enfatizó que la risperidona, cuyo principio activo original es la paliperidona, está incluida en la lista de antipsicóticos disponibles en el SUS y que la propuesta de inclusión del palmitato de paliperidona en pacientes esquizofrénicos con falla terapéutica a la clozapina y no adherencia a otros antipsicóticos atípicos elaborada por farmacéutica Janssen-Cilag no tendría sentido, puesto que, de acuerdo con el protocolo de tratamiento del Ministerio de Salud de Brasil, estos pacientes tendrían que haber experimentado falla terapéutica con risperidona, y por lo tanto, se esperaría el mismo resultado con el palmitato de paliperidona. Aquí es importante resaltar que el palmitato de paliperidona presenta una actividad farmacológica similar a la de su principal metabolito activo, que es la risperidona (Salazar, Peralta, and Pastor 2009), y, además, presenta una eficacia y seguridad similar a sus componentes relacionados, que son la paliperidona oral, la risperidona oral y la risperidona de depósito (Nussbaum and Stroup 2012).



Dado que la evidencia que sostiene que los antipsicóticos de depósito disminuyen las recaídas y re-hospitalizaciones no ha sido consistente en los diversos estudios publicados, la CONITEC cuestionó el efecto real y el beneficio adicional que estos ofrecen sobre los antipsicóticos orales. Además, mencionó que los APD tienen limitaciones en el manejo de los eventos adversos (ej., dificultad de interrumpir bruscamente el uso en caso de ocurrir un evento adverso grave), están relacionados a una mayor tasa de efectos extrapiramidales, y dependen de la aceptación por parte del paciente, es decir, solo pueden ser usadas si el paciente está dispuesto a recibir inyecciones de manera constante. De este modo, la CONITEC optó por no recomendar la incorporación del palmitato de paliperidona para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia con pobre adherencia a los antipsicóticos orales dentro del contexto del SUS de Brasil.



Cabe resaltar que en la actualidad no existen argumentos técnicos que justifiquen que los antipsicóticos de depósito supongan un beneficio adicional en relación a los antipsicóticos orales. De hecho, la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados no ha podido demostrar que los antipsicóticos de depósito mejoren la adherencia y prevengan las recaídas en comparación a los antipsicóticos orales (Leucht et al. 2011; Kishimoto et al. 2014). Esta evidencia de alta calidad se contradice con las recomendaciones a favor del uso de APD en pacientes esquizofrénicos con pobre adherencia a antipsicóticos orales realizadas por las tres guías clínicas identificadas en la presente revisión, lo cual sugiere que estas recomendaciones no estarían basadas en la mejor y más actualizada evidencia científica disponible. Específicamente, para el palmitato de paliperidona no existen ensayos disponibles que demuestren una mejora en la adherencia en comparación a la medicación oral. Además, la evidencia proveniente de un ECA mostró que la risperidona de depósito, cuyo principio activo original es la paliperidona, no era superior a los antipsicóticos orales en pacientes con esquizofrenia inestable (i.e. hospitalizaciones en los últimos dos años o en riesgo de hospitalización) en términos de mejora de síntomas, calidad de vida y funcionamiento personal y social, y que además estuvo relacionada a un mayor número de eventos adversos en el sitio de

inyección y síntomas extrapiramidales (Rosenheck et al. 2011). Todo lo anterior sugiere que no existe base alguna para suponer que el palmitato de paliperidona ofrezca un beneficio adicional en relación a los antipsicóticos orales disponibles dentro del petitorio farmacológico de EsSalud.

Sin embargo, los médicos psiquiatras consideran que los antipsicóticos de depósito son una opción terapéutica útil para combatir la falta de adherencia a los antipsicóticos orales, y que dentro de estas opciones, los antipsicóticos de segunda generación, como el palmitato de paliperidona (PP), significarían una mejor opción con respecto a los antipsicóticos de primera generación disponibles en nuestro petitorio farmacológico (i.e., el decanoato de flufenazina (DF) y el decanoato de haloperidol (DH)). Precisamente, a solicitud de los especialistas, surgió la pregunta PICO de la presente evaluación de tecnología sanitaria cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del PP en comparación al DF o DH en pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales. Así, el único estudio identificado y que respondió directamente a nuestra pregunta PICO de interés fue el ensayo clínico de fase IV de McEvoy et al., el cual fue publicado con posterioridad a las guías y evaluaciones de tecnologías sanitarias incluidas en el presente dictamen.

En resumen, el estudio de McEvoy mostró que los pacientes esquizofrénicos tratados con PP y DH no difirieron significativamente con respecto al fracaso de la eficacia de los fármacos, esto es, el control inadecuado de los síntomas psicóticos. Además, no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al cambio desde la línea de base en el puntaje de síntomas esquizofrénicos utilizando la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, por sus siglas en inglés) ni tampoco con respecto a los eventos adversos (EA) totales, EA serios y tasas de interrupción del tratamiento debido a EA. Otros desenlaces que resultaron similares entre ambos grupos fueron los movimientos involuntarios anormales, el Parkinsonismo, la disquinesia tardía probable y la disfunción sexual. La calidad de vida y la adherencia no fueron medidas en este estudio.

Por otro lado, el PP provocó un aumento progresivo sobre la ganancia de peso a través del tiempo, mientras que el DH un mayor empeoramiento sobre la puntuación de la acatisia. Si bien esta diferencia fue estadísticamente significativa, esta no fue considerada clínicamente relevante ya que el tamaño del efecto fue muy pequeño, 0.28 puntos (rango 0 – 0.56) en una escala que va del 0 - 5, además de poder haberse visto afectada por la naturaleza predominantemente subjetiva de la escala BAS y el potencial desenmascaramiento de las drogas debido a la identificación de los efectos secundarios propios de cada una, como por ejemplo, la ganancia de peso con paliperidona y la pérdida de peso con haloperidol. Además, es importante resaltar que ambos fármacos produjeron una alta tasa de retiros prematuros del estudio (46% para PP y 42% para HD), y en consecuencia un alto riesgo de sesgo de selección de pacientes con características diferentes a los que no continuaron en el estudio, lo cual repercute en la validez interna del estudio. Asimismo, se observó una alta tasa de discontinuación del tratamiento (71% para PP y 69% para HD), lo cual se condice con lo previamente mencionado, que los antipsicóticos de depósito no erradican los problemas de adherencia. Sin embargo, este ensayo clínico tiene la ventaja de haber



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 021-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PALMITATO DE PALIPERIDONA EN COMPARACIÓN AL DECANOATO DE HALOPERIDOL Y EL DECANOATO DE
FLUFENAZINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA PARANOIDE CON POBRE ADHERENCIA A
ANTIPSIKÓTICOS ORALES



sido financiado por una institución pública, el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, lo cual reduce el riesgo de sesgo que favorece al fármaco de interés cuando los estudios son financiados por la industria (industry bias) (Lundh et al. 2017), especialmente si su eficacia se mide a través de desenlaces blandos como ha sido el caso de este ensayo. Debido a esto, los resultados de este estudio son clave para establecer potenciales diferencias entre el PP y el DH. De este modo, la evidencia proveniente de este ensayo clínico de fase IV no respalda el uso del antipsicótico de depósito atípico palmitato de paliperidona sobre la opción terapéutica disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud, decanoato de haloperidol, para el tratamiento de pacientes adultos esquizofrénicos con pobre adherencia a los antipsicóticos orales.



En general, la evidencia científica disponible a la actualidad es clara al mostrar que los nuevos antipsicóticos de depósito, como lo es el palmitato de paliperidona, no otorgan un beneficio adicional en comparación a los antipsicóticos de depósito de primera generación (Covell et al. 2012; Castillo and Stroup 2015; McEvoy et al. 2014). Además, no existe evidencia científica que muestre que el palmitato de paliperidona mejore los problemas de adherencia a la medicación.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible hasta abril 2017 en relación al uso del palmitato de paliperidona en comparación al decanoato de haloperidol y el decanoato de flufenazina en el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales.
- De esta manera, no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que hayan comparado la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona versus decanoato de flufenazina, pero sí se encontró un ECA de fase IV que comparó la eficacia y seguridad del palmitato de paliperidona versus el decanoato de haloperidol en pacientes esquizofrénicos con historia de no adherencia a antipsicóticos orales. La evidencia proveniente de este ensayo clínico no respaldó la hipótesis de que el antipsicótico de depósito palmitato de paliperidona (PP) fuera una mejor opción terapéutica que el decanoato de haloperidol (DH), antipsicótico de depósito disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. De esta manera,
- Así, el ensayo clínico de fase IV mostró que no existieron diferencias significativas entre los pacientes esquizofrénicos tratados con PP y los pacientes tratados con DH en relación al fracaso de la eficacia de los fármacos, esto es, el control inadecuado de síntomas psicóticos. Asimismo, no existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al cambio desde la línea de base en el puntaje de síntomas esquizofrénicos utilizando la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, por sus siglas en inglés) ni tampoco en relación a eventos adversos (EA) totales, EA serios y tasas de interrupción del tratamiento debido a EA. Otros desenlaces que resultaron similares entre ambos grupos fueron los movimientos involuntarios anormales: el Parkinsonismo y la disquinesia tardía probable, y la disfunción sexual. La calidad de vida y la adherencia no fueron medidas en este estudio.
- Por otro lado, el PP provocó un aumento progresivo sobre la ganancia de peso a través del tiempo, mientras que el DH un peor puntaje en la escala de acatisia de Barnes. Si bien esta diferencia fue estadísticamente significativa, no fue considerada clínicamente relevante ya que el tamaño del efecto fue muy pequeño (0.28 puntos con un rango de 0 a 0.56 en una escala que va del 0 – 5, donde 0 es acatisia ausente y 5 acatisia grave). Entre las limitaciones que pudieron haber afectado potencialmente los resultados del estudio se encuentran la naturaleza predominantemente subjetiva de las escalas utilizadas y el potencial desenmascaramiento de las drogas debido a la identificación de los efectos secundarios propios de cada una, como, por ejemplo, la ganancia de peso con paliperidona y la pérdida de peso con haloperidol.





- Con respecto a las guías de práctica clínica internacionales identificadas, ninguna de las organizaciones o instituciones (Ministerio de Salud y Protección Social - Colombia, NICE – Reino Unido y RANZCP – Australia y Nueva Zelanda) formuló una recomendación sobre la preferencia de un antipsicótico de depósito (APD) sobre otro para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos con historia de no adherencia al tratamiento con antipsicóticos orales. Además, según lo expuesto por la guía colombiana y la guía de la RANZCP, existe un mayor riesgo de efectos extrapiramidales con el uso de APD que con el uso de antipsicóticos orales.



- La Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de Brasil (CONITEC) en su evaluación de tecnología sanitaria sobre el palmitato de paliperidona optó por no recomendar su incorporación para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia con pobre adherencia a los antipsicóticos orales dentro del contexto del Sistema Único de Salud (SUS) de Brasil. Esta decisión se tomó considerando la falta de evidencia en aquel entonces sobre la eficacia comparativa entre el PP y el DH (antipsicótico de depósito disponible en el SUS de Brasil) y la falta de argumentos técnicos que sugieran una relación explícita entre la adherencia y la forma farmacéutica del antipsicótico. Además, se mencionó que las APD tienen limitaciones en el manejo de eventos adversos, como, por ejemplo, el no poder interrumpir bruscamente su uso en caso de ocurrir un evento adverso grave pues, una vez aplicados, no es posible disminuir la dosis o suspender su acción.

- Así, la evidencia científica disponible a la actualidad es clara al mostrar que los antipsicóticos de depósito de segunda generación, como el palmitato de paliperidona, no otorgan un beneficio adicional en términos de eficacia (control de síntomas psicóticos) y seguridad, en comparación a los antipsicóticos de depósito de primera generación.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI no aprueba el uso del palmitato de paliperidona para el tratamiento de pacientes adultos con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales.



VII. RECOMENDACIONES

En el tratamiento de pacientes con esquizofrenia paranoide con pobre adherencia a antipsicóticos orales, se recomienda utilizar los antipsicóticos de depósito de primera generación que se encuentran incluidos dentro del petitorio farmacológico de EsSalud, esto es, el decanoato de haloperidol o el decanoato de flufenazina.

Los médicos especialistas, de conocer otras alternativas disponibles en el mercado peruano para esta condición clínica y que a su juicio se muestren como promisorias, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N°003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. BIBLIOGRAFÍA



Acosta, Francisco Javier, José Luis Hernández, José Pereira, Judit Herrera, and Carlos J Rodríguez. 2012. "Medication Adherence in Schizophrenia." *World J Psychiatr* 2 (5): 74–82. doi: 10.1016/j.ddstr.2011.10.001.

Castillo, Enrico G, and T Scott Stroup. 2015. "Effectiveness of Long-Acting Injectable Antipsychotics: A Clinical Perspective." *Evidence Based Mental Health* 18 (2): 36–39. doi:10.1136/eb-2015-102086.

Chue, Pierre, Marielle Eerdeken, Ilse Augustyns, Bernard Lachaux, Peter Molčan, Lars Eriksson, H. Pretorius, and Anthony S. David. 2005. "Comparative Efficacy and Safety of Long-Acting Risperidone and Risperidone Oral Tablets." *European Neuropsychopharmacology* 15: 111–17. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.07.003.

CONITEC/Ministério da Saúde. 2012. "Palmitato de Paliperidona Para O Tratamento de Esquizofrenia. Relatório de Recomendação N° 40." Brasília – DF. <http://www.conitec.gov.br/images/Incorporados/PalminatodePaliperidona-final.pdf>.

Covell, Nancy H, Joseph P. McEvoy, Nina R. Schooler, Scott Stroup, Carlos Jackson, Ingrid Rojas, and Susan M. Essock. 2012. "Effectiveness of Switching from Long-Acting Injectable Fluphenazine or Haloperidol Decanoate to Long-Acting Injectable Risperidone Microspheres." *J Clin Psychiatry* 73 (5): 669–75. doi:10.1097/OPX.0b013e3182540562.The.

Departamento de Psiquiatría. Hospital Nacional Guillermo Irgoyen - EsSalud. 2006. "Protocolo de Diagnóstico Y Tratamiento Del Paciente Esquizfrénico Adulto." Lima, Peru.

DIGEMID - MINSA. 2017. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." DIGEMID Website. Accessed March 23. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

European Medicines Agency. 2017. "Find Medicines." EMA Website. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

Fischer, Bernard A, and Robert W Buchanan. 2017. "Schizophrenia: Clinical Manifestations, Course, Assessment, and Diagnosis." In *UpToDate*, edited by Stephen Marder and Richard Hermann. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.





Fusar-Poli, Paolo, Matthew J Kempton, and Robert a Rosenheck. 2013. "Efficacy and Safety of Second-Generation Long-Acting Injections in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials." *International Clinical Psychopharmacology* 28: 57–66. doi:10.1097/YIC.0b013e32835b091f.

Galletly, Cherrie, David Castle, Frances Dark, Verity Humberstone, Assen Jablensky, Eóin Killackey, Jayashri Kulkarni, Patrick McGorry, Olav Nielssen, and Nga Tran. 2016. "Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders." Australia. doi:10.1177/0004867416641195.

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2017. "The Global Burden of Disease (GBD) Visualizations: GBD Compare." <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Janssen-Cilag. 2017. "Anexo I Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto Xeplion." <http://www.ema.europa.eu>.

Janssen Pharmaceuticals. 2017. "INVEGA SUSTENNA® (Paliperidone Palmitate) Extended-Release Injectable Suspension, for Intramuscular Use." <http://www.accessdata.fda.gov>.

"Kairos Perú: Consulta Precios de Medicamentos Online." 2017. Kairos. Accessed March 31. <http://pe.kairosweb.com/>.

Kane, John M., Mariëlle Eerdeken, Jean Pierre Lindenmayer, Samuel J. Keith, Michael Lesem, and Keith Karcher. 2003. "Long-Acting Injectable Risperidone: Efficacy and Safety of the First Long-Acting Atypical Antipsychotic." *American Journal of Psychiatry* 160: 1125–32. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1125.

Kishimoto, Taishiro, Alfred Robenzadeh, Claudia Leucht, Stefan Leucht, Koichiro Watanabe, Masaru Mimura, Michael Borenstein, John M. Kane, and Christoph U. Correll. 2014. "Long-Acting Injectable vs Oral Antipsychotics for Relapse Prevention in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Trials." *Schizophrenia Bulletin* 40 (1): 192–213. doi:10.1093/schbul/sbs150.

Leucht, Claudia, Stephan Heres, John M. Kane, Werner Kissling, John M. Davis, and Stefan Leucht. 2011. "Oral versus Depot Antipsychotic Drugs for Schizophrenia-A Critical Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Long-Term Trials." *Schizophrenia Research* 127. Elsevier B.V.: 83–92. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.020.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.





McEvoy, Joseph P., Matthew Byerly, Robert M. Hamer, Rosalie Dominik, Marvin S. Swartz, Robert A. Rosenheck, Neepa Ray, Steven Lamberti, Peter F. Buckley, and Tania M. Wilkins. 2014. "Effectiveness of Paliperidone Palmitate vs. Haloperidol Decanoate for Maintenance Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial." *JAMA* 311 (19): 1978–87. doi: 10.1001/jama.2014.4310.Effectiveness.

Ministerio de Salud y de la Protección Social, and Colciencias. 2014. "Guía de Práctica Clínica Para El Diagnóstico, Tratamiento E Inicio de La Rehabilitación Psicosocial de Los Adultos Con Esquizofrenia - 2014 Guía No. 29." Bogotá, Colombia.



National Collaborating Centre for Mental Health. 2014. "Psychosis and Schizophrenia in Adults: The NICE Guideline on Treatment and Management. NICE Clinical Guidelines N° 178." London. doi: 10.1002/14651858.CD010823.pub2.Copyright.

Newton, Richard, Harry Hustig, Raju Lakshmana, Joseph Lee, Balaji Motamarri, Peter Norrie, Robert Parker, and Andreas Schreiner. 2012. "Practical Guidelines on the Use of Paliperidone Palmitate in Schizophrenia." *Current Medical Research and Opinion* 28 (4): 559–67. doi:10.1185/03007995.2012.665362.



Nussbaum, AM, and TS Stroup. 2012. "Paliperidone Palmitate for Schizophrenia (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6. doi:10.1002/14651858.CD008296.pub2.www.cochranelibrary.com.

Organización Mundial de la Salud. 2016. "Esquizofrenia. Nota Descriptiva N°397." Geneva, Switzerland. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>.

Rosenheck, Robert A., John H. Krystal, Robert Lew, Paul G. Barnett, Louis Fiore, Danielle Valley, Soe Thwin, Julia E. Vertrees, and Matthew H. Liang. 2011. "Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia." *N Engl J Med* 364 (9): 842–51.

Salazar, Michel, C Peralta, and FJ Pastor. 2009. *Tratado de Psicofarmacología: Bases Y Aplicación Clínica*. 2° ed. Buenos Aires: Médica Panamericana.

Schulz, S. Charles. 2017. "Schizophrenia. MSD Manual Professional Edition." Kenilworth, NJ, USA. <http://www.msmanuals.com/en?gb/professional/psychiatric?disorders/schizophrenia?and?related?disorders/schizophrenia>.

Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde. 2002. "Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas: Esquizofrenia Refratária. Portaria SAS/MS No 846."

Seguro Social del Perú. 2011. "Petitorio Farmacológico EsSalud. Resolución de Gerencia General No 944-GG-ESSALUD-2011."

Shajahan, Polash, Elizabeth Spence, Mark Taylor, Darlington Daniel, and Anthony Pelosi. 2010. "Comparison of the Effectiveness of Depot Antipsychotics in Routine Clinical Practice." *The Psychiatrist* 34: 273–79. doi:10.1192/pb.bp.109.026849.

U.S. Food and Drug Administration. 2017. "FDA Approved Drug Products." FDA Website. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Uchida, Takahito, Takefumi Suzuki, Hitoshi Sakurai, Chisa Tsutsumi, Ryosuke Den, Masaru Mimura, and Hiroyuki Uchida. 2013. "Ten Year Outcomes of Outpatients with Schizophrenia on Conventional Depot Antipsychotics: A Systematic Chart Review." *International Clinical Psychopharmacology* 28 (5): 261–66. doi: 10.1097/YIC.0b013e328363aa5a.

Valenstein, Marcia, Laurel A. Copeland, Richard Owen, Frederic C. Blow, and Stephanie Visnic. 2001. "Adherence Assessments and the Use of Depot Antipsychotics in Patients With Schizophrenia." *The Journal of Clinical Psychiatry* 62 (7): 545–51. doi:<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v62n07a08>.

