

# HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

## Informe de la Comisión Farmacia y Terapéutica Quetiapina Liberación Prolongada

### 1.- Identificación del fármaco y de los revisores:

*Nombre Comercial:* Seroquel Prolong<sup>®</sup>  
*Presentaciones:* 50, 200, 300 y 400 mg E/60 comprimidos de liberación prolongada  
*Laboratorio:* AstraZeneca Farmacéutica Spain  
*Precio adquisición:* PVL+IVA: 61.15€, 117.31€, 147.89€ 178.46€ respetivamente  
*Grupo Terapéutico:* NO5AH04: Antipsicóticos: diazepinas, oxazepinas y tiazepinas  
*Autores/revisores:* Manuel Jesús Cárdenas Aranzana/M<sup>a</sup> Isabel Fernández García  
*Declaración conflicto de intereses:* Ninguno

### 2.- Solicitud:

Guillermo Guiote Ordóñez/Geli Marie Chauca Chauca. Médico Adjunto/Residente. Servicio Psiquiatría

Fecha solicitud: 30 Diciembre del 2008

Petición a título: Individual      **Consenso Servicio**      Consenso + Jefe de Servicio

### 3.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas solicitadas

Tratamiento de la esquizofrenia. Es eficaz en la prevención de las recaídas en pacientes esquizofrénicos estables que se han mantenido en tratamiento con quetiapina de liberación prolongada (LP).

No está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

#### Mecanismo de acción:

Interacciona con un amplio rango de receptores de neurotransmisión; muestra afinidad por la serotonina cerebral (5HT<sub>2</sub>) y los receptores de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Resultado de sus múltiples interacciones posee propiedades antipsicóticas así como un bajo perfil de efectos extrapiramidales. También posee actividad por los alfa 1 adrenérgicos e histaminérgicos, baja por los alfa 2 adrenérgicos y sin afinidad por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos.

#### Posología:

La dosis total diaria es de 300mg día 1 y 600mg el día 2. Si está justificado puede aumentarse hasta 800mg. El intervalo de dosis eficaz es de 400-800mg/día, según respuesta y tolerabilidad. Si el paciente estaba tratado con quetiapina normal, pueden pasar a ser tratados con la dosis total equivalente.

En ancianos considerar una titulación más lenta así como una posible dosis diaria menor, siempre en función de la respuesta clínica y tolerabilidad.

En niños y adolescentes no se ha evaluado.

No requiere ajuste posológico según función renal pero sí en caso de alteración hepática porque se metaboliza extensamente por el hígado.

#### Farmacocinética:

Quetiapina prolongada se absorbe bien vía oral. Cuando se compara con la administración de la formulación inmediata, el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) es equivalente, pero la C<sub>max</sub> es un 13% inferior. Las comidas ricas en grasas pueden aumentar el AUC un 20% y la C<sub>max</sub> un 50%, sin excluirse que el efecto pudiera ser aún mayor. La comida baja en grasas no tuvo efecto. Por tanto se recomienda que se tome una vez al día en ayunas.

Se metaboliza extensamente en hígado, siendo sus metabolitos inactivos. En ancianos el aclaramiento es de un 30-50% inferior al observado en adultos (18-65 años)

**Insuficiencia renal:** No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en aproximadamente un 25% en sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), pero los valores individuales de aclaramiento se encuentran dentro del rango para sujetos normales.

**Insuficiencia hepática:** El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se reduce en aproximadamente un 25% en personas con insuficiencia hepática conocida (cirrosis alcohólica estable). Dado que la quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, se esperan niveles plasmáticos elevados en la población con insuficiencia hepática.

**Interacciones:** La utilización concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina.

## 4.- Evaluación de la eficacia

### 4.1.- Justificación de la solicitud por el solicitante:

El desarrollo galénico de quetiapina LP permite su administración una vez al día, con dosis efectivas desde el inicio con una posología de 300 mg el primer día, 600 mg en el día 2 y hasta 800 mg a partir del día 2, y aporta un perfil farmacocinético que permitirá facilitar un mejor cumplimiento terapéutico ligado a la simplificación de su pauta de administración y a su buen perfil de tolerabilidad.

Quetiapina LP ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas de la reagudización de la esquizofrenia (síntomas positivos, negativos, afectivos, de agresividad y psicopatología general), así como en la prevención de recaídas con un perfil de seguridad similar a placebo.

Los acontecimientos adversos más relevantes y peor tolerados asociados al uso de antipsicóticos, como son los síntomas extrapiramidales, el aumento de peso, la hiperprolactinemia y la disfunción sexual, presentaron incidencias inferiores al 5%.

Dadas las características del fármaco y su farmacocinética algunos pacientes no precisan tranquilizantes o hipnóticos o eutimizantes.

En definitiva, la introducción de quetiapina LP podría repercutir favorablemente en la adherencia de los pacientes al tratamiento y contribuir a la aplicación ambulatoria reduciendo recaídas y consecuentes hospitalizaciones.

### 4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos:

Quetiapina de liberación inmediata fue denegada por la CFT al no ofrecer ventajas relevantes sobre risperidona u olanzapina. Esto fue en 2004.

Para evaluar quetiapina de liberación prolongada en el tratamiento de la esquizofrenia se revisan 4 ensayos clínicos: un ensayo controlado con placebo de 6 semanas de duración en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia aguda ya sea catatónica, paranoide, desorganizada o indiferenciada, un estudio controlado con placebo que evaluó la recaída en pacientes clínicamente estables tratados con quetiapina LP, un ensayo controlado con comparador activo de cambio de tratamiento de quetiapina LI a quetiapina LP en pacientes ambulatorios que cumplieran los criterios DSM-IV para esquizofrenia clínicamente estables, y un ensayo en el que se evaluó la eficacia clínica tras otro tratamiento antipsicótico.

### Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada:

**Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyres EB, Brecher M, Svensson O et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia.a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2007 Jun; 68(6):832-42.**

**Diseño:** ensayo clínico en fase III, randomizado, doble ciego, de 6 semanas de duración.

**Población:** Se incluyeron 588 pacientes, con un 24% de pérdidas. Los pacientes incluidos fueron hombres y mujeres de entre 18 y 65 años, con el diagnóstico de esquizofrenia aguda ya sea catatónica, paranoide, desorganizada o indiferenciada.

**Tratamiento:**

Grupo experimental: quetiapina LP (400, 600 y 800 mg/día)

Grupos control: placebo o quetiapina LI (400 mg/día).

**Variables de eficacia:**

Variable principal de eficacia: la reducción de las puntuaciones totales de la escala PANSS en el día 42 respecto a la basal. Esta escala valora los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Se trata de una escala validada, empleada en la evaluación de tratamientos para esta enfermedad. Consta de 30 ítems para la psicopatología de la esquizofrenia y trastornos relacionados, e incluye una escala positiva, una escala negativa y una escala general de psicopatología. Esta escala tiene un rango de 30 a 210, pudiendo tener cada ítem un valor de 1 (ausencia de síntomas) a 7 (síntoma extremo). Una disminución de la puntuación de la escala PANSS denota mejoría.

Variables secundarias de eficacia: la escala de impresión clínica global-intensidad (CGI-S).

**Resultados:**

Quetiapina LP fue más eficaz que placebo en la reducción, respecto a la situación basal, de la puntuación en la escala PANSS.

Tras 6 semanas de tratamiento, se observaron reducciones en la puntuación de 24.8 ( $p < 0.05$ ), 30.9 ( $p < 0.01$ ) y 31.3 ( $p < 0.001$ ) con 400, 600 y 800 mg respectivamente, comparada con una reducción de 18.8 con placebo. La reducción obtenida con 400 mg de quetiapina LI fue de 26.6 puntos.

Los pacientes tratados con quetiapina LP también tuvieron significativamente mejor puntuación en la escala CGI-S comparados con placebo.

Los principales efectos adversos fueron somnolencia y mareos. No hubo diferencias frente a la quetiapina de liberación inmediata. Los efectos extrapiramidales fueron similares a placebo.

**Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulin D et al. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. Curr Med Res Opin 2008 Jan; 24 (1):21-32.**

Se trata de un ensayo clínico en el que se evaluó la eficacia clínica tras otro tratamiento antipsicótico.

**Diseño:** ensayo clínico en fase III, abierto, de 12 semanas de duración.

**Población:** Se incluyeron 533 pacientes, con un 10.5% de pérdidas. Se evaluaron 477. Los pacientes incluidos fueron hombres y mujeres de entre 18 y 65 años, con el diagnóstico de esquizofrenia con respuesta subóptima o problemas de tolerabilidad con su antipsicótico inicial.

**Tratamiento:** quetiapina LP (400, 600 y 800 mg/día). Día 1: 300mg, día 2: 600mg, días 4-84: 400-800mg/día.

**Variables de eficacia:**

Variable principal de eficacia: % pacientes con beneficio global (escala CGI-CB). Como secundarias, la puntuación en las escalas CGI-I (mejoría de la impresión clínica global) y la escala PANSS. La tolerabilidad se midió con los efectos adversos globales y las escalas de Simpson-Angus y acatisia-Barnes.

**Resultados:**

El 77% de los pacientes completaron el tratamiento. Tras el cambio de a quetiapina LP, el 62.8% alcanzaron beneficio clínico. La mejora media en la escala CGI-I fue de 2.88 (2.67-3.08), y el cambio medio en la escala PANSS fue de -12.3 (-14.95, -9.58).

Los principales efectos adversos fueron somnolencia (17.8%), sedación (15.1%), vértigos y sequedad de boca. La incidencia de síntomas extrapiramidales fue de un 8%.

Se dispone del siguiente **estudio controlado con comparador activo de cambio de formulación de quetiapina LI a quetiapina LP** en pacientes ambulatorios que cumplieran los criterios DSM-IV para esquizofrenia clínicamente estables.

**Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svenson O, Miller F et al. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2008 Mar; 23 (2):95-105.**

**Diseño:** ensayo clínico en fase III, randomizado, doble ciego, de 6 semanas de duración.

**Población:** se incluyeron un total de 630 pacientes, con un 27.1% de pérdidas. Los pacientes recibían 400-800mg/día de quetiapina LI durante 4 semanas, y se randomizaban 2:1 a recibir la dosis equivalente de LP o mantener la misma dosis de LI.

**Tratamiento:**

Grupo activo: quetiapina LP con una pauta flexible, entre 400 y 800 mg/día.

Grupo control: quetiapina LI con una pauta flexible, entre 400 y 800 mg/día.

**Variables de eficacia:** el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia, es decir, el porcentaje de pacientes que experimentaron un aumento en la puntuación de la escala PANSS superior o igual al 20% desde la aleatorización hasta cualquier visita.

**Resultados:**

En el análisis por protocolo se obtuvo un 5.3% de abandonos en el grupo de quetiapina LP, frente a un 6.2% en el grupo control de quetiapina LI. (RAR=-0.83%; IC95% (-6.75, 3.71).

En el análisis por ITT-modificado se obtuvo un 9.1% de abandonos en el grupo de quetiapina LP, frente a un 7.2% en el grupo control de quetiapina LI. (RAR=+1.86%; IC95% (-3.78, 6.57).

Sin diferencias en los efectos adversos.

Por tanto, en pacientes estabilizados con 400 mg a 800 mg de quetiapina LI, se mantuvo la eficacia cuando se cambiaron a una dosis diaria equivalente de quetiapina LP administrada una vez al día.

Un estudio evaluó la **recaída en pacientes esquizofrénicos clínicamente estables tratados con quetiapina LP**.

**Diseño:** ensayo clínico en fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo.

**Población:** 197 pacientes con esquizofrenia clínicamente estable tratados con quetiapina LP o placebo

**Tratamiento:**

Grupo activo: quetiapina LP a una dosis media de 669 mg/día.

Grupo control: placebo.

**Variables de eficacia:** riesgo de recaída y tiempo hasta recaída.

**Resultados:** Los pacientes tratados con quetiapina LP experimentaron un riesgo reducido de recaída (disminución del riesgo del 87%,  $p < 0.0001$ ), y un tiempo significativamente más largo hasta recaída, comparado con placebo. La efectividad del tratamiento requirió parar el estudio, de acuerdo con el protocolo. En el grupo de quetiapina LP, el riesgo de recaída estimado tras 6 meses fue del 14.3% frente al 68.2% en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ).

### Estudio CATIE

Según los resultados de este estudio, quetiapina fue el fármaco con mayor porcentaje de abandonos a los 18 meses por cualquier causa y por pérdida de eficacia, mayor porcentaje de abandonos por decisión del paciente y menor duración media de éxito del tratamiento

Variable	Olanzapina (n=330)	Quetiapina (n=329)	Risperidona (n=333)	Perfenazina (n=257)
Discontinuación por cualquier causa (%)	64%	82%	74%	75%
Tiempo mediano discontinuación (meses)	9.2 (6.9-12.1)	4.6 (3.9-5.5)	4.8 (4.0-6.1)	5.6 (4.5-6.3)
Discontinuación por pérdida de eficacia (%)	15%	28%	27%	25%
Discontinuación por decisión del paciente	24%	33%	30%	30%
Duración mediana éxito tratamiento (meses)	3 (2-5)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)

## 5. Evaluación de la seguridad

- Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con quetiapina son somnolencia, mareo, sequedad de boca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia.
- Como con otros antipsicóticos, se han asociado a quetiapina aumento de peso, síncope, síndrome neuroléptico maligno, leucopenia, neutropenia y edema periférico.
- El tratamiento con quetiapina se asoció a descensos ligeros, relacionados con la dosis, de los niveles de hormonas tiroideas, en especial de T4 total y de T4 libre, sin indicios de que quetiapina cause hipotiroidismo clínicamente relevante.
- Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsade de pointes, y se consideran efectos de clase.
- Al contrario que muchos otros antipsicóticos, quetiapina no produce elevaciones mantenidas de prolactina, lo que se considera una característica de los agentes atípicos. En un ensayo clínico de dosis fija múltiple, no existieron diferencias en los niveles de prolactina al final del estudio para quetiapina a lo largo del rango de dosis recomendado, ni para el placebo.
- Las tasas de incidencia de los acontecimientos adversos de síntomas extrapiramidales individuales (por ejemplo acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud y rigidez muscular) fueron, en general, bajas y no excedieron del 5% en ningún grupo de tratamiento. En el ensayo de prevención de recaídas en el que se trató a pacientes esquizofrénicos con quetiapina LP siendo entonces aleatorizados a quetiapina LP o a placebo, la incidencia de acontecimientos adversos de síntomas extrapiramidales con quetiapina LP no fue diferente a la de placebo (1.1% quetiapina LP; 1.0% placebo) y tampoco aumentaron las notificaciones de acontecimientos adversos relacionados con aumento de peso. En este estudio no hubo hallazgos de seguridad adicionales asociados al tratamiento de hasta 9 meses con quetiapina LP (mediana 7 meses).
- En estudios controlados con placebo en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, la incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares por 100 pacientes-año no fue mayor en pacientes tratados con quetiapina que en pacientes tratados con placebo.

- En el estudio CATIE, las tasas de discontinuación debido a efectos adversos intolerables fueron superiores a risperidona e inferiores a olanzapina (éste último asociado principalmente al aumento de peso o efectos metabólicos). Quetiapina se asoció a una mayor tasa de efectos anticolinérgicos. No se encontraron diferencias en los efectos adversos neurológicos (síndromes extrapiramidales, acatisia, etc). Quetiapina se asoció a un mayor hospitalización por exacerbación de la esquizofrenia, tanto en porcentaje global como en tasa de hospitalización por persona y año.

Variable Estudio CATIE	Olanzapina (n=336)	Quetiapina (n=337)	Risperidona (n=341)	Perfenazina (n=261)
Discontinuación por EA intolerable (%)	19%	15%	10%	16%
Hospitalización por exacerbación (%) Tasa nº hospit/total persona-año	11% 0.29	20% 0.66	15% 0.45	16% 0.51
Cualquier EA grave (%)	10%	9%	10%	11%
Cualquier EA moderado (%)	70%	65%	68%	65%
Ginecomastia/galactorrea	2%	2%	4%	2%
Cambio en niveles de prolactina (ng/dl) media±DE mediana	-6.1±1.2 -0.9	-9.3±1.4 -2.7	15.4±1.5 9.2	0.4±1.7 1.4

## 6.- Area económica

### 6.1. Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

	Quetiapina LP	Risperidona	Olanzapina	Amisulprida
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	Comp 50 mg: 1.02 € Comp 200 mg: 1.96 € Comp 300 mg: 2.46 € Comp 400 mg: 2.97 €	Comp 1 mg: 0.11 € Comp 3 mg: 0.31 € Comp 6 mg: 0.63 € Solución 1mg/ml 100 ml: 10.83 € (0.11 € mg/ml)	Comp 5 mg: 1.64 € Comp 10 mg: 3.21 €	Comp 100 mg: 0.40 € Comp 200 mg: 0.75 € Comp 400 mg: 1.50 €
<b>Posología habitual (rango)</b>	600 mg/24 h (400-800 mg)	7.5 mg/24 h (6-10 mg)	10 mg/24 h (5-20 mg)	400 mg/24 h (100 -800 mg)
<b>Coste tratamiento/día</b>	4.92 € (2.97 € -5.94 €)	0.83 € (0.63 € -1.05 €)	3.21 € (1.64 € -6.42 €)	1.50 € (0.40 € -3.00 €)
<b>Coste tratamiento completo (365 días)</b>	1795.8 €	302.95 €	1171.65 €	547.50 €
<b>Coste incremental respecto a la terapia de referencia</b>		- 1492.85 €	- 624.15 €	- 1248.3 €

El incremento del coste se ha comparado con las alternativas disponibles en el Hospital y el precio al que éste las adquiere.

### 6.2. Impacto económico estimado.

Actualmente se calculan unos 320 casos con GDR 430 correspondiente a psicosis. El solicitante estima que quetiapina LP se utilizará en el 60-65% de todos ellos, suponiendo ésto entre 192 y 208 pacientes. Por lo tanto, la inclusión de quetiapina LP en la Guía del Hospital supondría un coste adicional anual de 298570 € con respecto al coste de risperidona para 200 pacientes.

## 7.- Conclusiones

- Quetiapina de liberación prolongada no ha demostrado ser mejor que los antipsicóticos ya existentes en el Hospital. De hecho, el único estudio comparativo disponible se llevó a cabo frente a placebo. Sus resultados de eficacia y seguridad son similares a los de quetiapina de liberación inmediata.
- En este sentido, quetiapina de liberación inmediata ya fue evaluada por la CFT en 2004 y se decidió su no inclusión. Esta nueva formulación galénica (quetiapina LP) se presenta en comprimidos de liberación prolongada, lo que implica una administración única diaria. Sin embargo, el resto de antipsicóticos atípicos también pueden dosificarse en una o dos dosis al día.
- En el estudio CATIE, ensayo patrocinado por el Nacional Institute of Mental Health, aleatorizado, doble ciego, que no ha sido financiado por la industria farmacéutica, se compararon distintos antipsicóticos para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia. En este estudio, quetiapina fue el que produjo mayor número de discontinuación de tratamiento (82%), y la que precisó mayor número de hospitalizaciones (20%), por encima de olanzapina, risperidona, perfenazina y ziprasidona.
- La CFT acuerda no incluir Quetiapina de liberación prolongada en el Hospital.

## 8.- Bibliografía

1. Ficha técnica de Seroquel Prolong®.
2. Kahn RS, Schulz SC, Palazov VD, Reyres EB, Brecher M, Svensson O et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia. a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007 Jun; 68(6):832-42.
3. Ganesan S, Agambaram V, Randeree F, Eggens I, Huizar K, Meulin D et al. Switching from other antipsychotics to once-daily extended release quetiapine fumarate in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2008 Jan; 24 (1):21-32.
4. Möller HJ, Johnson S, Mateva T, Brecher M, Svenson O, Miller F et al. Evaluation of the feasibility of switching from immediate release quetiapine to extended release quetiapine fumarate in stable outpatients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008 Mar; 23 (2):95-105.
5. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MA, Rosenheck RA, Perkins DO et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-23