

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de cariprazina (Reagila[®]) en el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos

IPT, 28/2019. V1

Fecha de publicación: 15 de julio de 2019¹

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica que se expresa en forma de funciones mentales anormales y comportamiento disruptivo. Según los criterios DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5ª edición) (1) los síntomas más característicos son ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico y presencia de síntomas negativos. Su diagnóstico exige que algunos de estos síntomas sean persistentes (duración mínima de 1 mes), con signos de perturbación ya sea en forma activa, residual o prodrómica durante al menos 6 meses y que exista una disfunción social/ocupacional durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración. Otros síntomas clínicos que también pueden estar presentes son el déficit de funcionamiento cognitivo y las alteraciones del estado de ánimo.

Su prevalencia es del orden del 0,45% con escasas variaciones entre países (2). La incidencia anual de esquizofrenia es alrededor de 15 por 100,000, y el riesgo de desarrollar la enfermedad durante la vida es del 0,7% (3). En estudios realizados en España, se estima una prevalencia de 3,0 por 1.000 habitantes/año en varones y 2,86 en mujeres (4). Los síntomas de esta alteración suelen comenzar entre los 18 y 25 años en los hombres y entre los 25 y 35 años en las mujeres. Las formas de comienzo tardío, por encima de los 40 años, son muy poco frecuentes. Según la Organización Mundial de la Salud existen entre 24 y 25 millones de personas con esquizofrenia en el mundo (5,6).

Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia mueren 12-15 años antes que la media de la población, diferencia que se ha incrementado en décadas recientes (7). Aunque algunas muertes son por suicidio, la razón principal de este incremento en la mortalidad se ha atribuido al estilo de vida, al desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares y a la mayor incidencia de trastornos metabólicos. Además, causa un alto grado de incapacidad (8).

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

El abordaje terapéutico se apoya en el tratamiento farmacológico y no farmacológico como psicoterapia estándar, educacional y soporte social (10,11). Los medicamentos antipsicóticos constituyen el eje

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

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

Existe controversia sobre la elección del antipsicótico idóneo para el tratamiento de la esquizofrenia. Desde su aparición, los antipsicóticos de segunda generación (amisulprida, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona y lurasidona) han ido desplazando a los de primera generación (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, zuclopentixol, pipotiazina, clotiapina, entre otros) aunque ambos grupos están recomendados en el tratamiento de esta enfermedad (14,15).

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

En principio son tres los factores que condicionan la elección del antipsicótico. En primer lugar, los efectos terapéuticos frente a los síntomas positivos que son los que generalmente conducen al inicio del tratamiento antipsicótico. En segundo lugar, los diferentes perfiles de efectos adversos que pueden producir. Por último, las preferencias del paciente hacia un fármaco o presentación o vía de administración determinados. Todo ello confirma la necesidad de individualizar el tratamiento antipsicótico (14,16). En casos resistentes al tratamiento, se recomienda clozapina en monoterapia y si no hay respuesta combinar clozapina con otro antipsicótico (20).

La evaluación de la eficacia de los medicamentos para la esquizofrenia se realiza a través de la entrevista al paciente y la información de la familia y/o los cuidadores, y se cuantifica con la escala validada de sintomatología positiva y negativa de la enfermedad PANSS (*Positive And Negative Syndrome Scale*). Incluye 7 ítems para la sintomatología positiva, 7 para la negativa y 16 para la escala de psicopatología general. Cada ítem se puntúa de 1 a 7 en niveles crecientes con puntuaciones totales que van de 30 a 210.

No se han establecido consensos sobre las diferencias clínicamente significativas en la escala PANSS (21), pero se está aceptando la cuantificación de los respondedores según la escala PANSS (definiendo entre un 30% y 20% como clínicamente relevantes). También se utilizan las modificaciones en las escalas de CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*) y CGI-S (*Clinical Global Impressions-Severity of Illness*), en las que la diferencia de 1 punto se considera relevante (22,23). En relación con la evaluación de la sintomatología negativa de la enfermedad existen diferentes instrumentos de calificación que se utilizarán en los ensayos de síntomas negativos, la subescala PANSS, el PANSS-FSNS (*PANSS-Factor Score Negative Symptoms*), y SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) (24).

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 29 de mayo de 2018.

CARIPRAZINA (REAGILA®) (25)

Reagila® está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos. Se presenta en forma de cápsulas disponibles en cuatro dosis 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg y 6 mg de cariprazina.

La dosis recomendada en ficha técnica es de 1,5 mg una vez al día, hasta un máximo de 6 mg al día que se alcanzará en función de la respuesta clínica del paciente.

No existen datos disponibles en pacientes de edad avanzada con cariprazina. En los pacientes con insuficiencia renal o hepática, leve o moderada, no es necesario ajustar la dosis; en insuficiencia renal o hepática grave no se recomienda. Está contraindicada su utilización en combinación con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4.

Farmacología (25)

Cariprazina es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 y serotoninérgicos 5-HT1A. Además, tiene actividad antagonista de los receptores 5-HT2B y 5-HT2A de la serotonina y H1 de la histamina.

No se une a los receptores colinérgicos y tiene baja actividad por los 5-HT2C de la serotonina y α 1-adrenérgicos.

Cariprazina tiene dos metabolitos farmacológicamente activos desmetil cariprazina (DCAR) y didesmetil cariprazina (DDCAR). Tras la administración oral de dosis múltiples, cariprazina y sus principales metabolitos activos alcanzan concentraciones séricas máximas en torno a 3-8 horas. Su farmacocinética es proporcional a la dosis dentro del intervalo de dosis de 1,5 a 6 mg. La cariprazina se puede administrar con o sin alimentos.

La semivida de eliminación es prolongada sobre todo la del metabolito DDCAR (una semana aproximadamente). La concentración plasmática de cariprazina total se reduce en un 50% en una semana y un 90% a las 3 semanas.

Eficacia (26)

La eficacia de cariprazina se evaluó en cinco ensayos pivotales, de los cuales tres fueron ensayos a corto plazo ((RGH-MD-04, RGH-MD-05, RGH-MD-16)), un estudio a largo plazo de mantenimiento del efecto para evaluar la prevención de recaídas (RGH-MD-06) y un estudio a largo plazo en pacientes con predominio de síntomas negativos de la esquizofrenia (RGH-188-005).

En dos de estos estudios a corto plazo (RGH-MD-04 y RGH-MD-16) se incluyeron controles activos con aripiprazol 10 mg/día y risperidona 4 mg/día.

Ensayos a corto plazo:

Los ensayos a corto plazo (RGH-MD-04, RGH-MD-05, RGH-MD-16) fueron aleatorizados, multicéntricos, multinacionales, doble ciego, controlados con placebo y de 6 semanas de duración en los que se incluyeron en total a 1.754 pacientes con exacerbación aguda de la esquizofrenia. Se utilizaron dosis fijas y flexibles de cariprazina (rango de 1,5-9 mg/día).

El 3% de los pacientes en los estudios a corto plazo procedían de la UE y el 30% de países europeos fuera de la Unión Europea. Los estudios incluyeron pacientes hasta la edad de 60 años excepto el estudio a largo plazo RGH-MD-188-005 que incluyó pacientes hasta los 65 años de edad.

Los criterios de inclusión en los estudios a corto plazo fueron: pacientes adultos (hombres y mujeres) de 18 a 60 años de edad, con diagnóstico de esquizofrenia de al menos 1 año antes del cribado según los criterios DSM-IV (*Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorder*, 4ª edición). Los sujetos debían tener una puntuación de PANSS total ≥ 80 con una puntuación de ≥ 4 (al menos moderado) en dos o más de los ítems: delirios, desorganización

conceptual, alucinaciones, contenido del pensamiento inusual y suspicacia). Además, una puntuación ≥ 4 en la escala CGI-S y estar de acuerdo en la retirada de los antipsicóticos administrados previamente al inicio del estudio. No se excluyeron los pacientes resistentes al tratamiento. Durante los estudios se excluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular que fuera clínicamente significativa, inestable o descompensada.

Estudios RGH-MD-04 y RGH-MD-05

Como variable principal se definió el cambio medio en la puntuación de la escala PANSS desde el valor basal a la semana 6. La variable secundaria fue el cambio desde la situación basal hasta la semana 6 en la puntuación de la escala de impresión clínica global (CGI-S).

El estudio RGH-MD-04 utilizó dosis fijas de 3 y 6 mg/día de cariprazina, 10 mg de aripiprazol y placebo. Tras 6 semanas de tratamiento doble ciego, el cambio en la puntuación total de PANSS fue estadísticamente significativa respecto al placebo en todos los brazos activos. Los resultados de la variable principal se resumen en la Tabla 1. Las diferencias en las tasas de respuesta (mejora de PANSS $\geq 30\%$) fueron estadísticamente significativas respecto a placebo en el grupo de 6 mg/día cariprazina y aripiprazol [20% para placebo, 25% para 3 mg/día de cariprazina ($p = 0,28$), 32% para 6 mg/día de cariprazina ($p = 0,027$) y 30% para aripiprazol ($p = 0,0313$)]. Los resultados para la variable secundaria fueron estadísticamente significativos para todos los grupos de tratamiento y coherentes en diferentes tipos de análisis de datos (LOCF y MRMM).

El estudio RGH-MD-05 utilizó un diseño de titulación de dosis según la respuesta en dos brazos activos con un rango de 3 mg-6 mg o 6-9 mg/día de cariprazina. Los resultados de la variable principal se resumen en la Tabla 1. Las tasas de respuesta (mejora de PANSS $\geq 30\%$) no difirieron del placebo para ninguno de los grupos de dosis: 25% para placebo, 29% para 3-6 mg de cariprazina ($p = 0,485$), y 35% para 6-9 mg de cariprazina ($p=0,07$). El cambio en la escala CGI-S fue estadísticamente significativo en ambos grupos de dosis en comparación con el placebo y coherentes en diferentes tipos de análisis de los datos (LOCF y MRMM).

Estudio RGH-MD-16

El estudio RGH-MD-16 fue un estudio de dosis fija con grupos de cariprazina 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg/día, risperidona 4 mg/día o placebo en dosis única. Los criterios de inclusión fueron similares a los anteriores.

Se tomó como variable principal el cambio medio en la puntuación de la escala PANSS desde el valor basal a la semana 6. Como variables secundarias se estudió el cambio en la puntuación de la escala CGI-S en la semana 6, cambio en la puntuación PANSS en síntomas positivos y negativos y variación en la puntuación de la escala NSA-16 (*Negative Symptom Assessment-16*).

Se cuantificó una disminución estadísticamente significativa en la puntuación total de PANSS desde el momento basal en todos los grupos de tratamientos en comparación con placebo (tabla 1).

Todos los grupos de dosis mejoraron en la respuesta (mejora de PANSS $\geq 30\%$) siendo las tasas de 31% ($p=0,015$), 36% ($p=0,002$) y 36% ($p=0,001$) en los grupos de 1,5mg/día, 3mg/día y 4,5mg/día de cariprazina, respectivamente, y de un 44% ($p<0,001$) en los pacientes tratados con risperidona. El grupo de pacientes que recibió risperidona 4 mg alcanzó mejor puntuación que cualquier dosis de cariprazina en las variables de PANSS total, en síntomas positivos, negativos y NSA-16.

Respecto a la variable secundaria CGI-S, se observó significación estadística respecto a placebo en la semana 6 en los grupos de dosis de 3 mg y 4,5 mg y risperidona pero no para la dosis

más baja de 1,5 mg de cariprazina. Para la imputación del missing data (datos perdidos), se utilizaron diferentes estrategias, entre ellas el MMRM, el LOCF y el OC. Se encontraron diferencias entre risperidona y placebo en todos los análisis, y entre cariprazina y placebo mediante MMRM y LOCF.

En los análisis de sensibilidad realizados, ninguno de los grupos de dosis de cariprazina mostró una significación estadística sobre placebo en la mejora de la puntuación PANSS o CGI-S. En cambio, para el grupo de risperidona sí fue estadísticamente significativo en comparación con placebo en todos los análisis de sensibilidad.

Tabla 1. Resultados en la variable primaria de los ensayos pivotaes de corto plazo

	Sit. basal Media ± DE	Cambio Media MC (EE)	Diferencia de tratamiento frente al placebo (IC del 95 %)	Valor de p
PANSS total (MMRM)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazina 1,5 mg/día	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Cariprazina 3 mg/día	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Cariprazina 4,5 mg/día	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, - 5,55)	< 0,0001
Risperidona 4 mg/día	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, - 11,40)	< 0,0001 *
RGH-MD-04 (n = 604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazina 3 mg/día	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Cariprazina 6 mg/día	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/día	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n = 439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazina 3 a 6 mg/día	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Cariprazina 6 a 9 mg/día	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

*p sin ajuste.

Se realizó un análisis de estudios a corto plazo agrupados, y se cuantificó una mejoría estadísticamente significativa en el PANSS en la semana 6 respecto al placebo, a favor del grupo de cariprazina a dosis de 1,5-6,0 mg/día.

En los estudios a corto plazo, las interrupciones de tratamiento fueron de un 30% y un 40% en los brazos de placebo y cariprazina y

ligeramente más bajos en los brazos de control activos (risperidona y aripiprazol). Las razones para las discontinuaciones fueron similares en todos los brazos de tratamiento, aunque en el grupo placebo destacó la respuesta terapéutica insuficiente.

Ensayos a largo plazo:

Estudio RG-MD-06

El estudio RGH-MD-06, de retirada, se diseñó para evaluar la prevención de recaídas en pacientes con esquizofrenia, fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos con el objetivo de confirmar el mantenimiento del efecto a largo plazo. Previa a la aleatorización, el estudio incluía una fase de screening (1 semana); una fase de inicio (con dosis flexibles de cariprazina 3, 6 ó 9 mg/día, 8 semanas) y una fase de estabilización de dosis (dosis fijas, 12 semanas) y seguidamente se aleatorizaron a continuar con cariprazina a dosis flexible o a placebo durante 26 semanas (hasta 72 semanas en algunos casos)

La variable principal se definió como el tiempo hasta la primera recaída. El brazo activo condujo a una menor incidencia de recaída frente a placebo (25% versus 48%), con una HR 0,45 [IC 95% 0,28, 0,73], p=0,001]. El percentil 25 del tiempo de recaída fue de 92 (IC 95% 44,151) días en el grupo placebo y de 224 (IC 99,-) días en el grupo de cariprazina. La dosis flexible, entre 3-9 mg de cariprazina, condujo a un menor riesgo de recaída frente a placebo (25% versus 48%, p=0,001), con un cociente de riesgos de 0,45 (IC 95% 0,28, 0,73). La mediana (percentil 50) fue de 296 días para el grupo placebo y no se alcanzó en el grupo de cariprazina.

En un análisis post hoc de los datos excluyendo la dosis de 9 mg e incluyendo sólo las dosis autorizadas (1,5-6 mg), el tiempo de recaída continuó siendo más largo y el riesgo de recaída de 0,40 (IC 95%: 0,20,0,82) fue significativamente menor en cariprazina que en el grupo placebo.

Durante la fase de doble ciego hubo mayores aumentos en la puntuación PANSS en el grupo de cariprazina que en el grupo de placebo.

El 77,4% de los pacientes completaron el período doble ciego desde el momento basal hasta la semana 26. En este período las interrupciones entre los dos brazos de estudio fueron similares. Sólo alrededor del 17% de los pacientes completó todo el período de estudio, por ello se llevó a cabo un análisis de sensibilidad post hoc que fue consistente con el análisis primario.

Estudio RGH-188-005

El estudio RGH-188-005 (n=460) fue un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con risperidona, para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad de cariprazina respecto a risperidona sobre los síntomas negativos de la enfermedad en pacientes estables con esquizofrenia.

El ensayo consistió en tres fases:

- Fase inicial (4 semanas), en la que la terapia antipsicótica previa del paciente se mantenía inalterada.
- Fase de aleatorización (26 semanas):
 - Retirada de la medicación del paciente durante las 2 primeras semanas, y se iniciaba, a dosis crecientes, cariprazina (1,5, 3 y 4.5 mg) o risperidona (2, 3 y 4 mg).
 - Periodo de 24 semanas de continuación, a dosis objetivo (3 mg/d, 4,5 mg/d o 6mg/d para cariprazina y 3mg/d, 4 mg/d o 6 mg/d para risperidona).

Finalmente, se llevó a cabo una fase de seguimiento de seguridad de 2 semanas adicionales. Se aleatorizaron pacientes adultos (18-65 años) con síntomas predominantemente negativos.

La predominancia de síntomas negativos se definió como una duración mínima, de al menos 6 meses [(puntuación en la escala PANSS para los síntomas negativos ≥ 24 , una puntuación de ≥ 4 en un mínimo de 2 de los 3 ítems PANSS (N1: embotamiento afectivo, N4: apatía y retracción social y N6: falta de espontaneidad y fluidez en la conversación) y con una puntuación PANSS ≤ 19 para los síntomas positivos]. Los pacientes con síntomas secundarios negativos, tales como síntomas depresivos moderados a severos y parkinsonismo clínicamente relevante fueron excluidos.

Ambos grupos de pacientes tratados con cariprazina y risperidona demostraron una mejoría estadísticamente significativa en el cambio desde el valor basal del parámetro de eficacia primaria, puntuación PANSS-FSNS ($p < 0,001$). Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) de la cariprazina sobre la risperidona a partir de la semana 14 (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados del ensayo con pacientes con síntomas negativos (RGH-188-005)

	Grupo de tratamiento	Cariprazina	Risperidona
PANSS para los síntomas negativos (semana 26).	Cambio \pm SE	-8,9 \pm 0,3	-7,4 \pm 0,4
	p-valor = 0,002		
Variables secundarias			
Cambio PSP (escala de funcionamiento personal y social)	Grupo de tratamiento	Cariprazina	Risperidona
	Cambio \pm DE	-14,3 \pm 0,6	-9,7 \pm 0,8
	p-valor < 0,001		
Cambio CGI-S (escala de gravedad del paciente)	Cambio	-0,9	-0,7
	Diferencia de medias (95% CI): -0,2(-0,4, -0,1)		
	p-valor = 0.005		
Cambio CGI-I (escala de mejora del paciente)	Cambio	2,5	2,9
	Diferencia de medias (95% CI): -0,4(-0,6, -0,2)		
	p-valor < 0.001		
PANSS puntuación total	Cambio	-16,9	-14,8
	Diferencia de medias (95% CI): -2,1(-4,3, 0,1)		
	p-valor = 0.065		
Respondedor PANSS para los síntomas negativos	(%)	69,2	58,1
	p-valor = 0,002		

También en la variable secundaria PSP (Performance Personal and Social Performance) se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en favor de la cariprazina sobre la risperidona a partir de la semana 10 (Tabla 2). Las reducciones en las escalas CGI-S fueron superiores en cariprazina, así como las tasas de respuesta (PANSS FSNS $\geq 30\%$). Los resultados de este estudio se incluyen en la Tabla 2. La Compañía utilizó los datos del estudio RGH-188-005 para realizar una extrapolación de la eficacia a pacientes de edad avanzada y concluyó que se espera que este efecto se mantenga también en los pacientes de edad avanzada, aunque la máxima edad de inclusión fueron 65 años.

Seguridad (26)

Los datos de seguridad se basan en un total de 6120 pacientes que recibieron al menos una dosis de cariprazina.

En los estudios clínicos de esquizofrenia, hasta el 81,7% de los pacientes tratados con dosis 1,5-6 mg/día de cariprazina padecieron eventos adversos emergentes por el medicamento. De ellos, el 6,6% tuvieron efectos graves y el 12,1% interrumpieron su tratamiento debido a eventos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes fueron acatisia (14,6%), insomnio (14,0%) y cefalea (12,1%). Otros efectos adversos comunes fueron la inquietud (6,2%), el aumento de peso (5,1%), el mareo (4,5%) y el aumento de CPK (2,6%). Tanto la acatisia/inquietud, la elevación de CPK, insomnio, ansiedad y visión borrosa fueron dosis-dependientes.

Los eventos adversos graves fueron el empeoramiento de la esquizofrenia, los síntomas psicóticos y la acatisia.

La incidencia general de interrupción debido a efectos adversos fue del 12,1% en los grupos de cariprazina en comparación con el 12,4% de los pacientes tratados con placebo. La acatisia fue el segundo acontecimiento adverso más frecuente (después de la exacerbación de la enfermedad subyacente) que condujo a la interrupción del tratamiento tanto en los estudios a corto plazo como a largo plazo.

Respecto a la acatisia, ésta se produjo principalmente dentro de las primeras 5-6 semanas de tratamiento (en los estudios a largo plazo, se notificaron casos de aparición tardía hasta 36 semanas post inicio de tratamiento), y fue de intensidad de leve a moderada. Los datos agrupados cuantificaron una incidencia mayor en pacientes tratados con cariprazina por encima de 3 mg que lo observado con otros comparadores activos, siendo además dosis dependiente: 12% en el grupo de cariprazina de 1,5-3 mg, 18% para el grupo de 4,5-6 mg de cariprazina, 10% en risperidona 4mg y 11% en aripiprazol. Se evaluaron los casos de suicidio con la posible relación de acatisia pero ninguno de los pacientes que se suicidaron mostraron puntuaciones altas en acatisia.

Los efectos adversos relacionados con la sedación fueron de un 7,5% en pacientes tratados con cariprazina en general y de un 5,2% y 6,0% en pacientes tratados con cariprazina y risperidona en el estudio RGH-188-005.

Se observó tanto aumento como pérdida de peso en pacientes tratados con cariprazina. En estudios a corto plazo, particularmente, se observó un aumento de peso clínicamente relevante ($\geq 7\%$) en el 7,4% de los pacientes tratados con cariprazina, en el 16,4% de risperidona y el 6% de los tratados con aripiprazol en estudios a corto plazo. En el pool de estudios a largo plazo abiertos (48 semanas) el aumento de peso relevante se produjo en el 28% de los pacientes tratados con cariprazina.

Además, se cuantificó una pérdida de peso ($\geq 7\%$) en hasta 12% de los pacientes en estudios a largo plazo.

Respecto a la modificación del colesterol y de los triglicéridos, tanto en los estudios a corto plazo como en los estudios a largo plazo se detectaron aumentos del colesterol total por encima del límite superior de la normalidad ($> 1.3 \times \text{ULN}$) en el 4-7% de los pacientes y de LDL colesterol ($> 1.2 \times \text{ULN}$) en el 8-26% de los pacientes. Los triglicéridos aumentaron $> 1.2 \times \text{ULN}$ en el 5-27% de los pacientes y los niveles de glucosa en ayunas $> 1.2 \times \text{ULN}$ en 5-13% de los pacientes. Se produjo un aumento de los niveles séricos de CPK con frecuencia de 2,6% en la cariprazina y 1,6% en Placebo, a diferencia de los comparadores activos risperidona y aripiprazol, en los que la CPK media disminuyó. Este aumento se relacionó con la dosis.

La frecuencia de efectos adversos relacionados con la hipertensión fue del 2,6% en cariprazina y de 1% para el Placebo. La hipertensión se consideró principalmente como leve a moderada; 4 pacientes tuvieron hipertensión severa y 3 pacientes suspendieron el tratamiento debido a este efecto adverso.

En un ensayo clínico diseñado específicamente para la evaluación del intervalo QT, no se produjo modificación significativa del QT en tratamiento con cariprazina. En los ensayos clínicos, sólo se han notificado algunos casos de carácter no graves con cariprazina (ver sección 4.8).

En relación con los efectos secundarios endocrinológicos incluyendo galactorrea, amenorrea y disfunción eréctil, sólo hubo pequeñas elevaciones dentro de los rangos de referencia de los niveles de prolactina observados en pacientes tratados con cariprazina en los estudios clínicos y no se observó hiperprolactinemia. Se observaron descensos medios de los niveles de prolactina desde la línea de base en todos los grupos de tratamiento, con la excepción del grupo con risperidona.

En el programa de desarrollo de cariprazina se detectaron 24 casos de cataratas, 14 relacionados con cariprazina (0,22%) y 1 con placebo (0,06%). Seis de estos casos se observaron en el programa de esquizofrenia (0,22%). Sin embargo, debido a varios factores de confusión de los casos, la causalidad entre el tratamiento con cariprazina y las cataratas no se puede concluir definitivamente. Otros efectos adversos oftalmológicos observados fueron visión borrosa, blefaritis y opacidad menor del cristalino.

Respecto a las aminotransferasas hepáticas (ALT / AST), se produjo un aumento en el 2,2% de los pacientes tratados con cariprazina y en el 0,4% de los tratados con Placebo. Un paciente sufrió una reacción adversa grave por hepatitis y 5 pacientes interrumpieron su tratamiento debido a anomalías en las enzimas hepáticas.

De todos los estudios, sólo en el RGH-MD-06 hubo un paciente de síndrome neuroléptico maligno en la fase abierta.

En el programa de esquizofrenia de cariprazina se informaron efectos adversos cognitivos en el 1 % de los pacientes.

Los principales metabolitos de la cariprazina, en particular DDCAR, muestran concentraciones plasmáticas relativamente altas y duraderas en humanos, lo que se diferencia de la información obtenida en animales. Es poco probable que el estudio in vivo con estos metabolitos produzca datos relevantes para la evaluación del riesgo humano.

A lo largo del programa de desarrollo de la cariprazina, 6 casos de muerte por suicidio se documentaron con la escala C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*), y en los estudios mencionados fueron identificados 17 eventos adversos graves relacionados con ideaciones suicidas.

DISCUSIÓN

Cariprazina está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos. Actualmente, las opciones terapéuticas para el tratamiento de la esquizofrenia incluyen antipsicóticos de primera y de segunda generación. Las primeras y segundas líneas de tratamiento son valorados según el tipo de paciente y tolerancia a los efectos adversos (14).

Cariprazina es un antipsicótico con un mecanismo de acción similar al aripiprazol que combina un efecto agonista parcial de los receptores D2 y D3 con afinidad por algunos receptores serotoninérgicos como 5-HT1A, 5-HT2B y 5-HT2A y H1. La afinidad por el receptor D3 es más potente que con aripiprazol (27). Las pequeñas diferencias del mecanismo de acción de diversos

antipsicóticos no parecen aportar grandes modificaciones en la eficacia, como se observa en un metaanálisis que compara 15 antipsicóticos, aunque sí se diferencian alteraciones en el perfil de seguridad (16).

Cariprazina ha demostrado su eficacia respecto a placebo en el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia a corto plazo (en reducción de las puntuaciones totales de PANSS), tanto en estudios a dosis fijas de cariprazina como dosis flexibles.

La eficacia de la dosis de cariprazina 1,5 mg / día en la prevención de la recaída no ha sido formalmente estudiada.

Los datos de la exposición a largo plazo de la dosis de 1,5 mg / día provienen de 7 pacientes en un solo estudio. El efecto se mantuvo en estos pacientes.

En cuanto a la tasa de respondedores, en algunos estudios (RGH-MD-04 y RGH-MD-05) las dosis de cariprazina inferiores a 6 mg/día no mostraron tasas de respuesta estadísticamente significativas sobre el placebo.

Los resultados obtenidos en las variables secundarias fueron consistentes con los obtenidos en las primarias. En el caso del CGI-S, hubo disminuciones estadísticamente significativas en los tres estudios a corto plazo, pero fueron inferiores a 1 punto, que se considera el cambio clínicamente relevante.

La elevada respuesta del placebo sugiere que la esquizofrenia que presentan los pacientes incluidos en los estudios es de baja intensidad, ya que es en estos pacientes en los que el placebo suele alcanzar mayor efecto. Se desconoce la eficacia de cariprazina en pacientes con esquizofrenia de mayor intensidad. Con respecto a la comparación con otros antipsicóticos, dos estudios a corto plazo que incluyeron comparadores activos (risperidona y aripiprazol) no se diseñaron para detectar diferencias con dichos comparadores. Cabe destacar que no se permitió aumentar las dosis seleccionadas de los comparadores activos, aunque sí estaban dentro del rango recomendado, por lo que no se puede confirmar que se utilizaran las dosis óptimas para cada paciente en estos estudios. Risperidona se utilizó con una dosis aceptable, aunque no ajustable. Pero con aripiprazol se mantuvo 10mg, que es la dosis de inicio recomendada, pero no la dosis de mantenimiento (15 mg-30 mg), lo que supondría una infradosificación de los pacientes.

Risperidona 4 mg, en un estudio a corto plazo, (RGH-MD-16), obtuvo una mayor diferencia numérica respecto a la puntuación en estado basal, tanto para las variables primarias como secundarias frente a cariprazina (a cualquier dosis), si bien se observó una mejora de los resultados de cariprazina en función de la dosis utilizada. Sin embargo, a largo plazo en pacientes con síntomas negativos predominantes (estudio RGH-188-005), cariprazina obtuvo mejores resultados que risperidona.

Respecto a la comparación con aripiprazol, ambos grupos presentaron mejoras estadísticamente significativas en comparación con placebo, pero no se observaron diferencias en la puntuación total de PANSS, ni en otras variables secundarias, por lo que la eficacia de aripiprazol y cariprazina a corto plazo parece ser similar, a pesar de una dosis no optimizada de aripiprazol y que no hay datos en un plazo superior a 6 semanas.

En los estudios a corto plazo, la tasa de interrupción en todos los brazos de tratamiento se situó entre el 30% y el 40% en los brazos de Placebo y cariprazina. Respecto a los comparadores activos, las tasas de abandono fueron similares. Sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas en este respecto, ya que los ensayos que evalúan los antipsicóticos suelen tener un alto número de abandonos de los participantes (el promedio es de 35%).

En los estudios a corto plazo, además de la evaluación de los síntomas positivos, la evaluación de los síntomas negativos se

realizó con la escala NSA-16 (evaluación psicométrica de la sintomatología negativa) y la subescala de síntomas negativos del PANSS Sin embargo, la duración del estudio, y la población estudiada no fueron apropiados para la evaluación de estos síntomas, ya que se debería haber elegido pacientes con una sintomatología negativa más agudizada en el diagnóstico para poder evaluar los posibles cambios separados de otros síntomas positivos de la enfermedad.

En los estudios a largo plazo, donde se evaluó el tiempo de recaída frente a placebo, se confirmó la eficacia de cariprazina. Este tiempo fue significativamente más largo en el grupo cariprazina que en el grupo placebo (92 vs 224 días-basado en el percentil 25).

Cuando se evaluó específicamente la eficacia de cariprazina respecto a risperidona en pacientes con sintomatología predominantemente negativa (pacientes que presentaron un rango reducido de emociones, impulso social e interacción) ambos medicamentos demostraron mejorar estos síntomas en la semana 26, aunque a partir de la semana 14 se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de la cariprazina sobre la risperidona (diferencia de 11%). Los resultados de CGI en gravedad y mejora del paciente, tasas de respondedores en la sintomatología negativa (punto de corte >30%) en la semana 26 apoyaron los resultados de la variable primaria. También se demostró, tanto con cariprazina como con risperidona, una mejoría estadísticamente significativa en el cambio de la escala PSP.

En la escala PANSS para síntomas negativos la diferencia obtenida entre cariprazina y risperidona fue de -1,5 puntos y la diferencia esperada que se consideró en el cálculo del tamaño muestral del estudio fue -2,25; en la escala PSP la diferencia fue menor de 5 puntos y el punto de corte aceptado para que la mejora sea clínicamente relevante es de 7 (28). Por todo ello la relevancia clínica de la diferencia entre la cariprazina y la risperidona no está clara. Además, este estudio no se utilizó grupo placebo, basado en una justificación ética de no dejar de tratar a los pacientes que estaban ya estables con el tratamiento. En cualquier caso, no es posible cuantificar la magnitud del resultado intrínseco de los brazos activos. Tampoco se evaluó la ansiedad en una escala separada del PANSS ni el efecto del tratamiento en la función cognitiva, muy ligada también a los síntomas negativos de la enfermedad. Asimismo, se debe tener en cuenta la dificultad de la selección de un comparador adecuado para el tratamiento de los síntomas negativos ya que no hay ningún neuroléptico con esta indicación específicamente autorizada. Hasta la fecha, no se ha establecido cuál es el tratamiento estándar para los síntomas negativos de la enfermedad y no se distingue adecuadamente de manera sistemática en los ensayos entre síntoma negativos primarios (intrínsecos a la esquizofrenia descritos como ausencia de comportamiento normal) y secundarios (provocados por los propios antipsicóticos). De los tratamientos disponibles para la esquizofrenia, la olanzapina, la amisulprida, y la risperidona han demostrado una eficacia modesta en los síntomas negativos (29), aunque revisiones más actuales determinan que no existe superioridad en eficacia de ninguna de las terapias en pacientes con síntomas negativos de la esquizofrenia (30). La clozapina, muy utilizada en pacientes resistentes al tratamiento, no ha demostrado beneficios respecto a otros antipsicóticos. Se describe además que el tratamiento temprano de la psicosis, la terapia complementaria con aripiprazol, los antidepresivos y el topiramato pueden ser útiles (30).

En este sentido, se observaron diferencias ligeramente superiores respecto a risperidona a corto plazo, aunque no parece que cariprazina aporte un cambio clínicamente relevante en la sintomatología negativa respecto a las alternativas anteriormente descritas.

Cabe destacar que no existen comparaciones en la eficacia a largo plazo con otros antipsicóticos.

En relación con la seguridad, los efectos adversos relacionados con la medicación fueron similares en todos los estudios.

Cabe destacar que como efecto adverso relevante de cariprazina la acatisia. La incidencia de acatisia producida por cariprazina fue dosis-dependiente, se detectó incluso a dosis bajas, pero fue mayor con dosis de cariprazina por encima de 3 mg. La incidencia a dosis bajas fue similar a la de los comparadores activos, risperidona y aripiprazol, pero a dosis superiores a 3 mg fue superior a la producida por risperidona o aripiprazol.

Además de la acatisia, en los estudios evaluados se identificaron otros efectos adversos dosis-dependientes (efectos extrapiramidales, parkinsonismo, náuseas y vómitos) a lo largo del tiempo.

Asimismo, se ha observado que, para algunos pacientes, el tiempo para la resolución de los síntomas extrapiramidales puede ser más largo con cariprazina que con risperidona y aripiprazol. Se ha sugerido que la acumulación del metabolito activo de cariprazina (DDCAR), debido a su larga vida media, podría ser la causa de los efectos adversos dosis-dependientes y también de la prolongación del tiempo necesario para que los efectos adversos de tipo extrapiramidal se resuelvan (30).

El aumento de peso es un riesgo común con antipsicóticos de segunda generación y cariprazina demostró una alta frecuencia de aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$). Olanzapina también destaca por un aumento significativo del peso y por las alteraciones metabólicas, pero olanzapina y cariprazina no han sido comparadas.

Respecto a las alteraciones hormonales, destacar que cariprazina tiene una baja incidencia en la alteración de los niveles de prolactina.

Como otros antipsicóticos, cariprazina debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT y tratados con medicamentos que prolonguen del intervalo QT, aunque los datos recogidos perfilan una mejor seguridad en el QT en línea con la descrita para aripiprazol.

Respecto a la seguridad oftalmológica, en el plan de gestión de riesgos del fármaco se incluye un estudio específico para evaluar la seguridad ocular de la cariprazina. Cariprazina ha mostrado toxicidad reproductiva y malformaciones en ensayos preclínicos. Se recomienda tomar las precauciones adecuadas para evitar el embarazo de forma efectiva durante el tratamiento y hasta 10 semanas posteriormente a la retirada debido a la lenta eliminación de los metabolitos.

No se observaron diferencias importantes en los parámetros metabólicos, con la excepción de los niveles séricos de CPK.

Aunque los cambios medios en la presión arterial y la frecuencia del pulso fueron pequeños, sí se observó hipotensión ortostática.

Además, debe también tenerse en consideración aspectos como el perfil de interacciones de cariprazina, ya que existen algunas incertidumbres al respecto. La vida media de los metabolitos de cariprazina es extensa, (DDCAR en humanos oscila entre 2 y 3 semanas) y se desconoce parcialmente la eliminación de DDCAR y DDCAR. Además, el efecto de los inhibidores moderados de CYP3A4 sobre la farmacocinética de cariprazina y sus metabolitos activos. La exposición a cariprazina y a sus metabolitos podría aumentar hasta niveles inesperadamente altos si la actividad tanto de CYP3A4 como de CYP2D6 se vea afectada o inhibida, por ejemplo, por interacciones y/o factores genéticos. El solicitante ha propuesto dentro del plan de farmacovigilancia presentar estudios para confirmar la seguridad de cariprazina en este sentido que permitirán completar esta información.

CONCLUSIÓN

Cariprazina es un antipsicótico atípico, con mecanismo de acción similar a otros existentes en el mercado, con una afinidad mayor por el receptor D3 que aripiprazol. Esta diferencia en su mecanismo de acción no ha demostrado ningún efecto clínicamente relevante sobre la actividad antipsicótica respecto a risperidona o aripiprazol en el control global agudo de la enfermedad.

Se han obtenido diferencias ligeramente mejores que risperidona a corto plazo sobre los síntomas negativos, la relevancia clínica de estas diferencias no está clara. En este aspecto, no se pueden establecer diferencias con aripiprazol porque no se ha comparado con éste en el control de la sintomatología negativa. Su perfil de seguridad global es diferente a risperidona y muy parecido a aripiprazol en cuanto al bajo riesgo de alteraciones metabólicas y hormonales, y potencial de prolongación del intervalo QT. Las principales limitaciones sobre la seguridad de cariprazina son la incidencia de acatisia, superior a la de risperidona y aripiprazol, así como la incertidumbre sobre la relevancia de las interacciones con otros medicamentos y sobre su toxicidad oftalmológica. Además, en ganancia de peso el perfil de aripiprazol parece ser mejor que el de cariprazina.

Desde un punto de vista clínico, la elección del antipsicótico de segunda generación debe llevarse a cabo de forma individualizada. Por todo ello, cariprazina es una alternativa más de tratamiento que no presenta ventajas ni un valor terapéutico añadido frente a aripiprazol ni risperidona.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la decisión de precio y financiación, no se modifica el posicionamiento. Además, para la selección de uno u otro antipsicótico se deben tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, Bustillo J, Gur RE, Heckers S, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res* 2013 Oct;150(1):3-10.
2. Buckley PF. Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Spectr* 2008 Feb;13(2 Suppl 1):1-10; quiz 11-2.
3. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008 Jul;102(1-3):1-18.
4. Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res* 2006 Sep;86(1-3):194-201.
5. Julio C, Martín García-Sancho (coordinador). Guía Práctica Clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Subdirección de Salud Mental. Servicio Murciano de Salud. Junio, 2009.
6. Informe sobre salud en el mundo. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. 2001; Disponible en: http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_es.pdf.
7. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007 Oct;64(10):1123-1131.
8. Rossler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rossler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005 Aug;15(4):399-409.
9. Miller BJ, Bodenheimer C, Crittenden K. Second-generation antipsychotic discontinuation in first episode psychosis: an updated review. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2011 Aug;9(2):45-53.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia (Draft). European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. 17 February 2011. Publication No. EMA/CHMP/40072/2010. 2012; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf.
11. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG178>.
12. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003 Jun;60(6):553-564.
13. De Hert M, Yu W, Detraux J, Smeets K, van Winkel R, Correll CU. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* 2012 Sep 1;26(9):733-759.
14. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2009; Disponible en: <http://www.feafes.org/publicaciones/GPCesquizofrenia.pdf>.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>.
16. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013 Sep 14;382(9896):951-962.
17. Davis JM, Chen N, Glick I. Meta-Analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Disponible en: http://info.fujita-hu.ac.jp/~nakao/davis_agp60.pdf. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-564.
18. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005 Sep 22;353(12):1209-1223.
19. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006 Oct;63(10):1079-1087.
20. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Mar 23;3:CD006324.
21. Hermes ED, Sokoloff D, Stroup TS, Rosenheck RA. Minimum clinically important difference in the Positive and Negative Syndrome Scale with data from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). *J Clin Psychiatry* 2012 Apr;73(4):526-532.



22. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale: Applying a Research Tool in Clinical Practice. *Psychiatry (Edgmont)* ;4(7):28-37.
23. Targum SD, Houser C, Northcutt J, Little JA, Cutler AJ, Walling DP. A structured interview guide for global impressions: increasing reliability and scoring accuracy for CNS trials. *Ann Gen Psychiatry* 2013 Jan 31;12:2-859X-12-2.
24. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf.
25. Ficha técnica Reagila. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002770/smops/Positive/human_smop_001134.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
26. Informe público de evaluación (EPAR) de Reagila. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002770/smops/Positive/human_smop_001134.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.
27. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017 Jan;7(1):29-41.
28. Nasrallah H, Morosini P, Gagnon DD. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008 Nov 30;161(2):213-224.
29. Veerman SRT, Schulte PFJ, de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Drugs* 2017 Aug 3.
30. Medical review Vraylar®. FDA. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/204370Orig1Orig2s000MedR.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Comité de Medicamentos de Sacyl

Comunidad Autónoma de Andalucía.

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Foro Español de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.