

ARIPIPAZOL INTRAMUSCULAR D'ALLIBERACIÓ PERLLONGADA en el tractament de manteniment en l'esquizofrènia

Informe per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica
Consorti Hospitalari de Vic
Maig 2016

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC

Fàrmac: Aripiprazol

Indicació clínica sol·licitada: tractament de manteniment de l'esquizofrènia en pacients adults estabilitzats amb aripiprazol oral

Autor/Revisor: Nuria Riera Molist / Javier González Bueno

Declaració conflictes d'interès: cap

2.- SOLICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Avaluació a sol·licitud [REDACTED] del Servei de Psiquiatria i Salut Mental del Consorci Hospitalari de Vic

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT I DEL PROBLEMA DE SALUT

3.1. Àrea descriptiva del medicament¹

Nombre genèric: Aripiprazol

Nombre comercial: Abilify Maintena®

Laboratori: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd

Grup terapèutic: Psicolèptics, altres antipsicòtics

Codi ATC: N05AX12

Via d'administració: intramuscular d'alliberació perllongada

Tipus de dispensació: recepta mèdica, validació sanitària en majors 75 anys

Informació de registre: centralitzat (EMA)

Data d'autorització: novembre 2013

Forma farmacèutica i dosi	Cost per unitat PVL + IVA (4%)
Abilify Maintena 300 mg pols+dissolvent per suspensió d'alliberació perllongada en xeringa precarregada	315,49€
Abilify Maintena 400 mg pols+dissolvent per suspensió d'alliberació perllongada en xeringa precarregada	315,49€

3.2. Àrea descriptiva del problema de salut i tractament^{2,3}

L'esquizofrènia és un trastorn psiquiàtric crònic, incapacitant i progressiu, amb una prevalença de 0.8-1% del total de població, i que es caracteritza per l'alternança d'episodis psicòtics aguts i períodes de relativa estabilitat simptomàtica. Després de la recaiguda, habitualment el pacient no recupera el seu estat funcional basal, amb un impacte directe tant a nivell de la qualitat de vida del pacient/cuidador com pel sistema sanitari. El rati de recaiguda a un any (entesa com empitjorament de la simptomatologia psicopatològica o hospitalització) en pacients amb

esquizofrènia és de l'ordre del 40-50%, i als 5 anys després d'un primer episodi psicòtic és del 80%. La prevenció de futures recaigudes és l'objectiu prioritari del tractament farmacològic.

Els medicaments antipsicòtics conformen l'eix central del tractament simptomàtic de l'esquizofrènia que han demostrat la seva eficàcia sobre els símptomes positius i en la reducció de la taxa de recaigudes; tanmateix presenten menys efecte sobre altres símptomes com els negatius i cognitius.

Tot i que cada antipsicòtic presenta unes característiques pròpies que fa que hagin de ser considerats individualment, en general els antipsicòtics de segona generació (o atípics) presenten menys efectes extrapiramidals però més alteracions metabòliques que els antipsicòtics de primera generació (o clàssics); no obstant, a nivell d'eficàcia no es disposa de suficient evidència que indiqui la superioritat d'un grup respecte l'altre.

La baixa adherència al tractament farmacològic és un dels principals factors de risc relacionats amb la recaiguda. S'estima que entre els pacients amb esquizofrènia, el 50% dels pacients obliden com a mínim el 30% de la seva medicació per la malaltia. La majoria dels malalts, presenten una baixa consciència de malaltia (insight), que juntament amb els efectes adversos dels medicaments, són els factors principals que contribueixen a l'abandonament del tractament i per tant augmenten el risc de recaiguda. Precisament per aquest motiu, l'ús dels antipsicòtics depot, al permetre una cobertura antipsicòtica a més llarg termini, poden millorar l'adherència al tractament farmacològic, particularment en aquells pacients que s'ha evidenciat la recaiguda per una baixa adherència del tractament farmacològic.

3.3. Posicionament en el nostre àmbit

L'Informe de Posicionament Terapèutic, emès per l'Agència Espanyola del Medicament³ (3/2015) l'indica en aquells pacients prèviament estabilitzats amb aripiprazol oral, fet que la seva utilització estarà condicionada a l'antipsicòtic seleccionat a l'inici del tractament. En aquest context, és fonamental tenir en compte les recomanacions de les principals guies terapèutiques, així com que de manera general, aripiprazol oral no es considera tractament d'elecció en aquest tipus de pacients.

En la mateixa línia, l'informe editat per l'AQuAS⁴ (2/2016) òrgan assessor del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, va avaluar aripiprazol im depot en el tractament de manteniment en l'esquizofrènia en pacients adults estabilitzats amb aripiprazol oral, arribant al següent dictamen:

Dictamen

DICTAMEN

A

El seu ús és adequat a l'atenció primària i comunitària.

B

El seu ús és adequat en situacions concretes.

C

Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.

D

Alternativa terapèutica amb informació comparativa no conoent.

L'ús d'aripiprazole depot només és adequat en els pacients que han respost i estan estabilitzats amb aripiprazole oral, en els quals, a causa de risc de falta de compliment terapèutic i risc potencial de recaiguda, l'aripiprazole oral no sigui una opció idònia, sempre que s'administri en el context d'un programa específic d'adherència terapèutica.

3.4. Característiques comparades amb alternatives similars

Aripiprazol és el quart antipsicòtic atípic comercialitzat en forma d'injectable intramuscular d'alliberació perllongada (depot); els altres tres són risperidona, paliperidona i olanzapina, si bé aquesta darrera només està autoritzada per a ús hospitalari (administració a Hospital de Dia de Salut Mental). També estan disponibles en aquesta forma farmacèutica la flufenazina i zuclopentixol, que són antipsicòtics clàssics.

Antipsicòtics depot atípics					Antipsicòtics depot clàssics	
Principi actiu	Aripiprazol	Risperidona	Paliperidona palmitat	Olanzapina pamoat	Flufenazina	Zuclopentixol
Nom comercial	Abilify Maintena	Risperdal Consta	Xeplion	Zypadhera	Modecate	Clopixol
Presentació	Vials 400mg i 300mg	Vials 25mg, 37,5mg, 50mg	Vials 50mg, 75mg, 100mg, 150mg	Vials 210mg, 300mg, 405mg	Vials 25mg	Vials 200mg
Periodicitat administració	c/4 setmanes	c/2 setmanes	c/4 setmanes	c/2-4 setmanes	c/2-4 setmanes	c/2-4 setmanes
Posologia habitual	400mg/mes	25 a 50mg/14dies DM: 37,5mg/28d	Dia 1: 150mg Dia 8: 100mg DM: 75mg/mes	150-300mg/14dies o 300-405mg/mes	25mg/2-4 setmanes	200-400mg/2-4 setmanes
Suplementació oral	SI (14 dies)	SI (14 dies)	No	No	No	No
Lloc d'administració	Deltoides o gluti	Deltoides o gluti	Deltoides o gluti	Gluti	Gluti	Gluti
Conservació	TA	Nevera	TA	TA	TA	TA

DM dosi de manteniment; TA: temperatura ambient

Table 3. Relative receptor-binding affinities of atypical antipsychotics.¹³⁻¹⁵

Receptor	Ziprasidone	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Clozapine	Aripiprazole
D ₂	++++	++++	++	+	+	++++ [†]
5-HT _{2A}	+++++	+++++	++++	+	++++	++++
5-HT _{2C}	+++++	++++	++++	—	++	++
5-HT _{1A}	++++ [‡]	+	—	+	+	++++ [‡]
5-HT _{1D} *	++++	+	+	—	—	—
α ₁ -adrenergic	++	++++	++	++	++++	++
M ₁ -muscarinic	—	—	++++	++	++++	—
H ₁ -histaminergic	++	++	++++	++++	++++	++
5-HT/NE reuptake [†]	++	—	—	— 5-HT + NE	— 5-HT + NE	++ 5-HT

+++++=very high; ++++=high; ++=moderate; +=low; —=negligible; 5-HT=serotonin; NE=norepinephrine.

*Bovine binding affinity. [†]Rat synaptosomes; all other affinities human. [‡]Partial agonist.

Casey DE, Zorn SH, The Pharmacology of Weight Gain With Antipsychotics, *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol 62, pp 4-10, 2001.

Copyright 2001, Physicians Postgraduate Press. Adapted by permission.

TABLE

RECEPTOR BLOCKADE AND ANTIPSYCHOTIC SIDE EFFECTS²

Receptor Type Side Effects

D ₂	EPS, prolactin elevation
M ₁	Cognitive deficits, dry mouth, constipation, increased heart rate, urinary retention, blurred vision
H ₁	Sedation, weight gain, dizziness
α ₁	Hypotension
5-HT _{2A}	Anti-EPS (?)
5-HT _{2C}	Satiety blockade

D=dopamine; EPS=extrapyramidal symptoms; M=muscarinic; H=histamine; 5-HT=serotonin.

Robinson DS. *Primary Psychiatry*. Vol 14, No 10. 2007.

4.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA**4.1 Mecanisme d'acció¹**

L'aripirazol és un antipsicòtic atípic que es creu que actua a través de la combinació d'agonisme parcial als receptors dopamina D2 i serotonina 5-HT1A i antagonisme dels receptors 5-HT2. En models animals, aripirazol va mostrar propietats antagonistes en hiperactivitat dopaminèrgica i propietats agonistes en hipoactivitat dopaminèrgica.

Aripirazol presenta una alta afinitat in vitro de unió a receptors D2 i D3 de la dopamina i als receptors 5-HT1A i 5-HT2A de la serotonina, i una afinitat moderada pels receptors D4 de la dopamina, 5-HT2C i 5-HT7 de la serotonina, alfa-1 adrenèrgic i H1 de la histamina.

La interacció amb altres receptors diferents dels subtipus de dopamina i serotonina podria explicar alguns dels altres efectes clínics d'aripirazol.

4.2. Indicació aprovada per AEMiPS/EMA¹

Aripirazol intramuscular depot està indicat en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia en pacients adults estabilitzats amb aripirazol oral.

4.3. Posologia i forma d'administració¹

Cal comprovar la tolerabilitat amb aripirazol oral abans d'iniciar tractament amb aripirazol im depot.

La dosi inicial i de manteniment recomanada és de 400mg/mes (no abans de 26 dies després de la injecció prèvia); s'administra exclusivament per via intramuscular en gluti o deltoides i per un professional sanitari. L'administració ha de ser única (no repartir-la) i evitar injectar-la en un vas sanguini.

Després de la primera administració, cal continuar el tractament amb aripirazol oral (10-20mg/dia) durant 14 dies consecutius per mantenir les concentracions terapèutiques d'aripirazol durant aquest període inicial.

En cas de presentar-se reaccions adverses amb la dosi de 400mg/mes, es pot considerar adequat disminuir la dosi a 300mg/mes.

En cas d'omissió de dosi, caldrà seguir un esquema segons sigui el temps transcorregut des de la última dosi administrada (veure fitxa tècnica per a més detall).

L'envàs, que es conserva a temperatura ambient, conté l'aripirazol en pols i el dissolvent (aigua) per a la reconstitució. L'especialitat farmacèutica un cop reconstituïda es recomana administrar-la immediatament, tot i que pot conservar-se en la xeringa a una temperatura inferior a 25°C i durant 2 hores. Segons el lloc d'administració i índex de massa corporal, s'utilitzarà un tamany d'agulla o un altre, contingudes en l'envàs de l'especialitat farmacèutica.

4.4. Utilització en poblacions especials¹

Pacients d'edat avançada: no s'ha establert la seguretat i eficàcia d'aripirazol im depot en el tractament de l'esquizofrènia en pacients de 65 anys o més.

Insuficiència renal: no és necessari ajustar la posologia

Insuficiència hepàtica: no és necessari ajustar la posologia en cas d'insuficiència hepàtica lleu a moderada. En aquells que presentin insuficiència hepàtica greu, les dades disponibles no són suficients per establir recomanacions; en aquests pacients és recomanable utilitzar la via oral enlloc de la intramuscular depot.

Menors de 18 anys: no s'ha establert la seguretat i eficàcia d'aripirazol im depot en nens i adolescents entre 0-17 anys. No hi ha dades disponibles.

Metabolitzadors lents: en pacients que es coneix que son metabolitzadors lents del CYP2D6, la dosi d'inici i manteniment hauria de ser 300mg/mes. En cas que s'utilitzi concomitantment amb inhibidors potents del CYP3A4, hauria de reduir-se a 200mg/mes.

Interaccions farmacocinètiques: aripirazol es metabolitza per múltiples vies, principalment CYP2D6 i CYP3A4 no s'han realitzat estudis específics en aripirazol depot; els estudis s'han realitzat amb aripirazol oral. Es recomana ajustar dosi en aquells pacients que estan prenent concomitantment inhibidors potents de la CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, inhibidors de la proteasa) o de la CYP2D6 (quinidina, fluoxetina, paroxetina) durant més de 14 dies. En cas que aquest inhibidor es suspengui, és possible que calgui augmentar la dosi d'aripirazol. Cal evitar utilitzar inductors potents de CYP3A4 (carbameceptina, rifampicina, fenitoïna, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina, herba de Sant Joan) conjuntament amb aripirazol durant més de 14 dies, ja que els nivells plasmàtics de l'antipsicòtic previsiblement seran menors i per tant que l'eficàcia es vegi compromesa.

Ajuste de la dosis de Abilify Maintena en pacientes en tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP2D6, inhibidores potentes de la CYP3A4 y/o inductores de la CYP3A4 durante más de 14 días

	Dosis ajustada
Pacientes en tratamiento con 400 mg de Abilify Maintena	
Inhibidores potentes de la CYP2D6 o de la CYP3A4	300 mg
Inhibidores potentes de la CYP2D6 y de la CYP3A4	200 mg*
Inductores de la CYP3A4	Evite su empleo
Pacientes en tratamiento con 300 mg de Abilify Maintena	
Inhibidores potentes de la CYP2D6 o de la CYP3A4	200 mg*
Inhibidores potentes de la CYP2D6 y de la CYP3A4	160 mg*
Inductores de la CYP3A4	Evite su empleo

* Las dosis de 200 mg y 160 mg solo se consiguen ajustando el volumen de inyección con Abilify Maintena polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable.

4.5. Farmacocinètica^{1,2}

Absorció:

Després de l'administració d'aripirazol depot, l'absorció d'aripirazol a la circulació sistèmica és lenta i perllongada, degut a la baixa solubilitat de les partícules d'aripirazol. La semivida d'absorció és de 28 dies.

Després de l'administració d'una dosi única de aripirazol depot en gluti i en deltoides, el grau d'absorció (AUC) va ser similar en ambdós llocs d'administració; tanmateix, la velocitat d'absorció (Cmax) va ser superior després de l'administració en deltoides.

Després de l'administració de dosis múltiples intramusculars, les concentracions plasmàtiques d'aripirazol augmenten gradualment fins a assolir una concentració plasmàtica màxima als 7 dies (tmax) en el cas d'administració en gluti i de 4 dies en el cas d'administració en deltoides.

Distribució:

Segons resultats dels estudis d'administració oral d'aripirazol, aquest es distribueix àmpliament a través de tot el cos, amb un volum aparent de distribució de 4,9l/kg, valor que indica una distribució extravascular extensa. A concentracions terapèutiques, la unió d'aripirazol i deshidroaripirazol a les proteïnes plasmàtiques és superior al 99%, essent l'albumina la majoritària.

Biotransformació:

Aripirazol es metabolitza extensament al fetge, principalment per tres vies: deshidrogenació, hidroxilació i N-dealquilació. Segons estudis in vitro, els enzims CYP3A4 i CYP2D6 son responsables dels dos primers processos, i la N-

desalquilació catalitzada pel primer enzim. Després de múltiples dosis, el deshidroaripiprazol (metabolit actiu) representa aproximadament el 30% del AUC de l'aripiprazol en plasma.

Eliminació:

Després de l'administració de dosis múltiples d'aripiprazol depot de 400mg o 300mg, la semivida d'eliminació terminal d'aripiprazol és de 46,5 i 29,0 dies, respectivament, probablement degut a la velocitat d'absorció limitada per la cinètica. Després d'una dosi única d'aripiprazol oral, el 27% es va recuperar en la orina i el 60% en femta; menys de l'1% es va recuperar inalterat per la orina i el 18% en femta.

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada

Es disposa de l'informe EPAR editat per la EMA corresponent a l'aprovació de aripiprazol en el tractament de manteniment en l'esquizofrènia en pacients adults estabilitzats amb aripiprazol. Aquest document recull un estudi pivotal (31-07-247)⁵ i un estudi de suport (31-07-246)⁶.

Per altra banda, recentment s'ha publicat l'estudi Qualify⁷.

Estudi	Disseny	Població	Grup intervenció	Grup control	Objectiu	Durada
Estudi pivotal						
31-07-247	Assaig clínic aleatoritzat, amb control actiu, cegament, de grups paral·lels, de no inferioritat, multicèntric, internacional	662	Aripiprazol im depot 400-300mg/mes	Aripiprazol oral 10-30mg/dia Aripiprazol im depot 50-25mg/mes	No inferioritat vs aripiprazol oral Superioritat vs aripiprazol im depot 50-25mg/mes	38 setmanes
Estudi de suport						
31-07-246	ACA, doble cec, fase III, controlat amb placebo, grups paral·lels, estabilitzats amb aripiprazol oral i im depot	403	Aripiprazol im depot 400-300mg/mes	Placebo	Superioritat vs placebo	52 setmanes
Altres estudis						
Qualify	ACA, obert, fase IIIb, aleatoritzat, obert (amb avaluador cec), controlat amb paliperidona palmitat	295	Aripiprazol im depot 400-300mg/mes	Paliperidona im depot 50-150mg/mes	No inferioritat vs paliperidona depot	28 setmanes

5.2 Variables i resultats dels assaigs clínics

Estudi 31-07-247⁵

Variable principal d'eficàcia: proporció estimada (a través de la corba Kaplan-Meier) de pacients amb recaiguda imminent* en la setmana 26 des de l'aleatorització

*La recaiguda imminent definida quan el pacient reuneix com a mínim una serie de criteris en les escales de valoració (entre les quals: CGI-I, PANSS, ingrés hospitalari per descompensació de la simptomatologia psicòtica, CGI-S, comportament violent que pugui resultar risc d'auto/heterolesió)

Variables secundàries d'interès: taxa de recaiguda imminent a la setmana 38, risc de recaigudes comparat amb aripiprazol im depot 50/25mg, responedors setmana 38, pacients en remissió setmana 38 (segons criteris d'estabilitat).

Estudi 31-07-247

Fleischhacker WW, et al. Aripiprazole once-monthly for the treatment of schizophrenia: double-blind, randomized, non-inferiority study. Br J Psychiatry 2014;205(2):135-44

Nº de pacients aleatoritzats: 662

Objectiu: estudiar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat de aripiprazol depot com a tractament manteniment en esquizofrènia

Disseny: assaig clínic aleatoritzat, amb control actiu, cegament, doble simulació, de no inferioritat, multicèntric, internacional. Va incloure una fase de conversió (canvi d'antipsicòtic previ a aripiprazol oral), una fase d'estabilització prèvia a l'aleatorització i una fase de manteniment amb cegament doble

Pauta de tractament: 2:2:1: ARI 400-300mg/mes (im), ARI 10-30mg/dia (oral), ARI 50-25mg/mes (im)

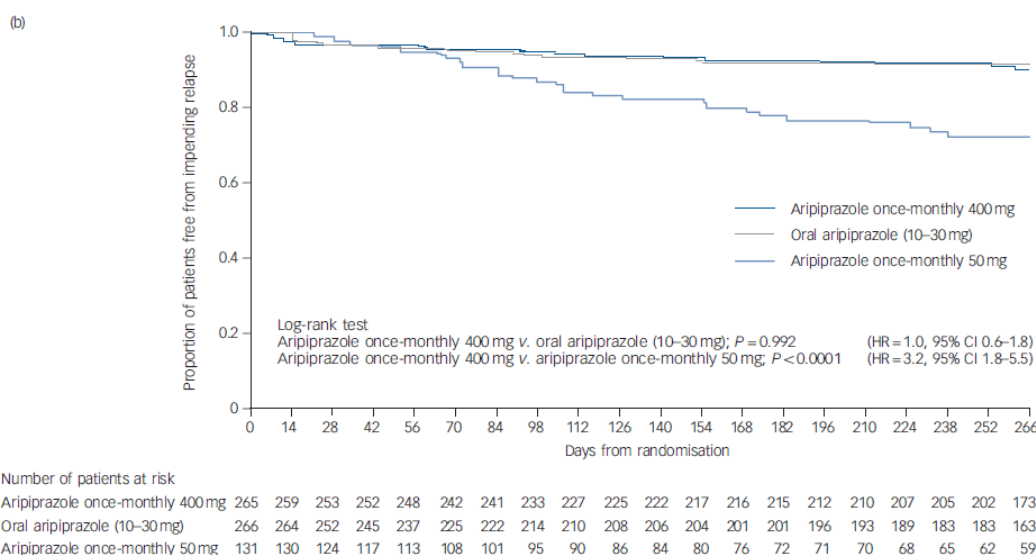
Criteris d'inclusió: pacients 18-65 anys, amb diagnòstic d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV-TR durant com a mínim 3 anys, i història d'exacerbació de símptomes quan no reben tractament antipsicòtic. Resposta a antipsicòtics (excl. clozapina) l'any anterior

Criteris d'exclusió: diagnòstic diferent d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV-TR, funció tiroidea no controlada, història de convulsions, síndrome neurolèptica maligna, discinèsia tardana clínicament rellevant. Pacients ingressats en hospital, incloent raons psicosocials durant més de 30 dies totals dels 90 dies previs al cribratge, pacients amb dependència a substàncies incloent alcohol i benzodiacepines, però excloent nicotina i cafeïna

Tipus d'anàlisi: per intenció de tractar. Marge predefinit de no inferioritat va ser de 11,5%

Resultats					Setmana 26 (182 dies)			
Objectiu	Pauta de tractament	Nº pacients aleatoritzats	Nº pacients amb recaiguda	Taxa de recaiguda (%)	Taxa estimada de recaiguda (%) (DE)	Diferència (%)	IC 95%	p
No inferioritat	ARI im depot 400-300mg/mes	265	22	8.30	7.12 (1.62)	-0.64	-5.26, 3.99	0.7871
	ARI oral 10-30mg/dia	266	21	7.89	7.76 (1.72)			
Superioritat	ARI im depot 400-300mg/mes	265	22	8.30	7.12 (1.62)	-14.68	-23.09, -6.27	0.0006
	ARI im depot 50-25mg/mes	131	29	22.14	21.80 (3.97)			

En els resultats de l'anàlisi de la variable principal d'eficàcia, la proporció estimada de pacients que van experimentar recaiguda al final de la setmana 26 de la fase doble cec amb control actiu, van mostrar que el grup aripiprazol im 400/300mg va ser no-inferior a aripiprazol oral. També es va objectivar la superioritat de ARI im depot 400/300mg davant de la dosi infraterapèutica de aripiprazol im 50-25mg/mes, que va confirmar la validesa del disseny de l'estudi.



Respecte les variables secundàries, no es van observar diferències estadísticament significatives entre ARI im 400/300mg i ARI oral en el temps fins a recaiguda imminent, % de responedors i % de pacients amb remissió. A la setmana 38, es van observar diferències estadísticament significatives, a favor del grup tractat amb ARI im depot 400/300mg respecte el tractat amb ARI oral, en el canvi de puntuació respecte la situació basal en la PANSS global (Positive and Negative Syndrome Scale), en l'índex CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) i en CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement).

Table 6. Mean Change from baseline to week 38 for other secondary efficacy variables – Secondary efficacy results

Parameter	Visit	LS Mean (SE) ^a Change From Baseline			Comparison Arip IM depot 400/300 mg vs Oral Arip		Comparison Arip IM depot 400/300 mg vs Arip IM depot 50/25 mg	
		Arip IM depot 400/300 mg (N = 265)	Oral Arip 10-30 mg (N = 266)	Arip IM depot 50/25 mg (N = 131)	Differ- ence 95% CI ^a	P- value ^a	Differ- ence 95% CI ^a	P-value ^a
PANSS Total Score	Baseline ^b	57.94 (0.786) n = 263	56.57 (0.782) n = 266	56.08 (1.114) n = 131	1.37 (-0.81, 2.55)	0.2179	1.85 (-0.83, 4.53)	0.1751
	Week 38	-1.66 (0.718) n = 263	0.58 (0.714) n = 266	3.08 (1.017) n = 131	-2.24 (-4.23, -0.25)	0.0272	-4.74 (-7.19, -2.30)	0.0002
PANSS Positive Subscale Score	Baseline ^b	12.76 (0.230) n = 263	12.15 (0.228) n = 266	11.80 (0.326) n = 131	0.60 (-0.03, 1.24)	0.0634	0.96 (0.17, 1.74)	0.0168
	Week 38	-0.12 (0.249) n = 263	0.52 (0.247) n = 266	1.46 (0.352) n = 131	-0.64 (-1.33, 0.05)	0.0675	-1.58 (-2.43, -0.73)	0.0003
PANSS Negative Subscale Score	Baseline ^b	16.79 (0.312) n = 263	16.93 (0.310) n = 266	17.10 (0.442) n = 131	-0.14 (-1.00, 0.73)	0.7544	-0.31 (-1.37, 0.75)	0.5689
	Week 38	-0.74 (0.220) n = 263	-0.15 (0.219) n = 266	-0.19 (0.312) n = 131	-0.59 (-1.20, 0.02)	0.0572	-0.56 (-1.31, 0.19)	0.1449
CGI-S	Baseline ^b	3.12 (0.050) n = 259	3.09 (0.049) n = 263	2.95 (0.071) n = 129	0.02 (-0.11, 0.16)	0.7262	0.16 (-0.01, 0.33)	0.0605
	Week 38	-0.13 (0.049) n = 259	0.05 (0.049) n = 263	0.23 (0.070) n = 129	-0.17 (-0.31, -0.04)	0.0123	-0.36 (-0.52, -0.19)	< 0.0001
CGI-I ^c	Week 38	3.27 (1.16) n = 263	3.66 (1.16) n = 266	4.02 (1.32) n = 131	NA	0.0002	NA	< 0.0001

Arip = aripiprazole; CGI-I = Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; CI = Confidence Interval; Diff = difference; IM = intramuscular; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares (mean); NA = Not applicable; PANSS = Positive and Negative Symptom Scale; SE = standard error

Estudi 31-07-246⁶

La variable principal d'eficàcia: temps de exacerbació de símptomes psicòtics/recaiguda imminent, definits per un o més dels 4 criteris en qualsevol moment de la fase 4 (empitjorament clínic (CGI-I) i increment de com a mínim 1 dels 4 ítems de la PANSS (desorganització, al·lucinacions, suspicàcia o pensament inadequat), hospitalització, risc de suïcidi (CGI-S), comportament violent.

Variables secundàries: proporció de pacients que reuneixen criteris de recaiguda imminent en la fase 4, canvi en la puntuació global PANSS i CGI-S.

Estudi 31-07-246

Kane JM, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012;73(5):617-624

Nº de pacients aleatoritzats: 662

Objectiu: estudiar l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat de l'aripiprazol depot com a tractament de manteniment en pacients amb esquizofrènia

Disseny: assaig clínic aleatoritzat, controlat amb placebo, doble cec, de no inferioritat, multicèntric, internacional. Va incloure 4 fases: fase de conversió (a aripiprazol oral), fase d'estabilització amb aripiprazol oral (4-12 setmanes), fase d'estabilització amb aripiprazol depot (12-36 setmanes), fase doble cec amb tractament intramuscular aripiprazol 400/300mg vs placebo (52 setmanes)

Pauta de tractament: ARI 400-300mg/mes (im) (n=269), placebo (n=134)

Criteris d'inclusió: pacients 18-60 anys, amb diagnòstic d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV-TR durant com a mínim 3 anys, i història d'exacerbació de símptomes quan no reben tractament antipsicòtic

Criteris d'exclusió: diagnòstic diferent d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV-TR, qualsevol malaltia mèdica o neurològica clínicament significativa, alteracions significatives en analítiques o electrocardiograma en el moment de triatge, pacients refractaris al tractament als antipsicòtics o responedors a clozapina.

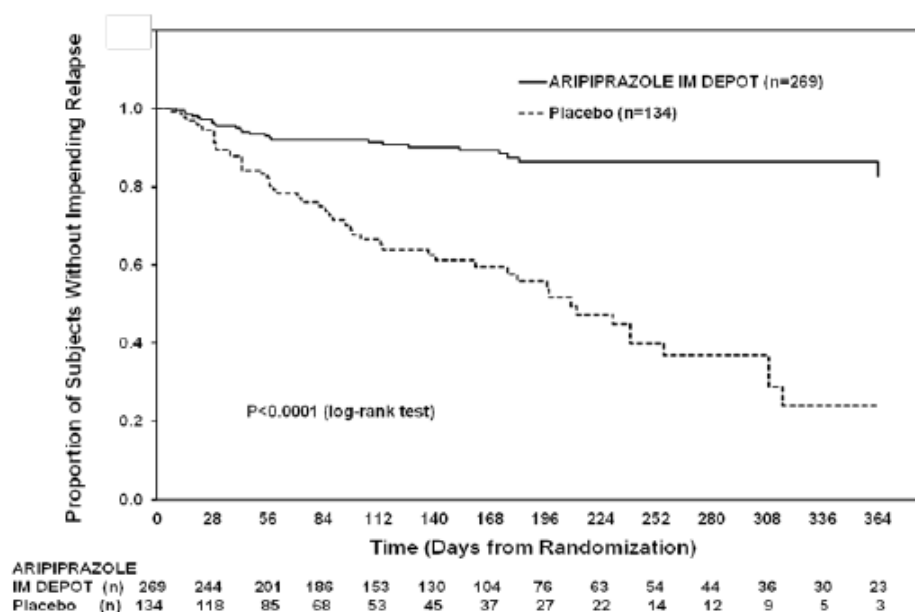
Tipus d'anàlisi: per intenció de tractar. Marge predefinit d'eficàcia: 50 i 75% de recaigudes imminents de la mostra, analitzat per un comitè independent. L'eficàcia d'aripiprazol respecte placebo, s'estableix amb 64 pacients amb recaiguda imminent

Resultats

Objectiu	Pauta de tractament	Nº pacients aleatoritzats	Nº pacients amb recaiguda	Taxa de recaiguda (%)	HR	IC 95%	p
No inferioritat	ARI 400-300mg/mes	269	27	10	5,03	3,15-8,02	<0.0001
	Placebo	134	53	39,6			

L'assaig clínic va finalitzar prematurament ja que en l'anàlisi intermèdia preespecificada es va observar un temps fins a recaiguda imminent significativament més curt per al grup placebo que per a aripiprazol im depot.

Figure 9 Kaplan-Meier Product Limit Plot for Time to Exacerbation of Psychotic Symptoms/Impending Relapse



Estudi QUALIFY⁷

Variable principal: canvi en la puntuació total de l'escala de qualitat de vida d'Heinrichs-Carpenter*(QLS), des del valor basal fins a la setmana 28

*Escala de Heinrichs-Carpenter: consisteix en 21 ítems agrupats en 4 dominis (interpersonal relations (8 ítems), instrumental role (4 ítems), intrapsychic foundations (7 ítems), comon objects and activities (2 ítems). L'interval de puntuació és de 0 (greu) fins a 6 (funcionament normal). Puntuació global de 0 a 126

Variables secundàries: canvi puntuació en l'escala Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S): escala de 7 punts des de 1 (normalitat) a 7 (greu).

Estudi Qualify

Naber D, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 2015;168:498-504

Nº de pacients aleatoritzats: 295

Objectiu: comparar aripiprazol depot vs paliperidona depot en una escala validada de qualitat de vida i funcionalitat en pacients amb esquizofrènia

Disseny: assaig clínic aleatoritzat, obert (amb avaluador cec) d'aripiprazol depot comparat amb paliperidona palmitat. Va comprendre 4 fases: fase de conversió oral (aripiprazol oral (5-30mg/dia) o paliperidona oral (3-12mg/dia), fase d'inici amb depot (aripiprazol 400mg vs paliperidona (segons esquema d'inducció fitxa tècnica), fase de continuació de depot (20 set.) (aripiprazol 400mg/mes vs paliperidona 50-150mg/mes), fase de seguiment (4 set.)

Pauta de tractament: ARI 400mg/mes (n=148), PP 50-150mg/mes (n=147)

Criteris d'inclusió: pacients 18-60 anys, amb diagnòstic d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV-TR, pacients psicòtics estables, aquells que tractats amb antipsicòtic oral que requereixen canvi de tractament per una resposta inadequada, mala tolerabilitat, baixa adherència.

Criteris d'exclusió: diagnòstic diferent d'esquizofrènia segons criteris DSM-IV-TR, consum de tòxics (excepte nicotina), intolerància o resistència prèvia a aripiprazol oral, a risperidona o a paliperidona, o tractament amb antipsicòtic depot sis mesos previs a l'inici de l'estudi, pacients amb exacerbació de simptomatologia psicòtica, hospitalització en els 3 mesos previs a l'inici de l'estudi, risc alt d'auto/heterolesió, refractarietat a tractament antipsicòtic

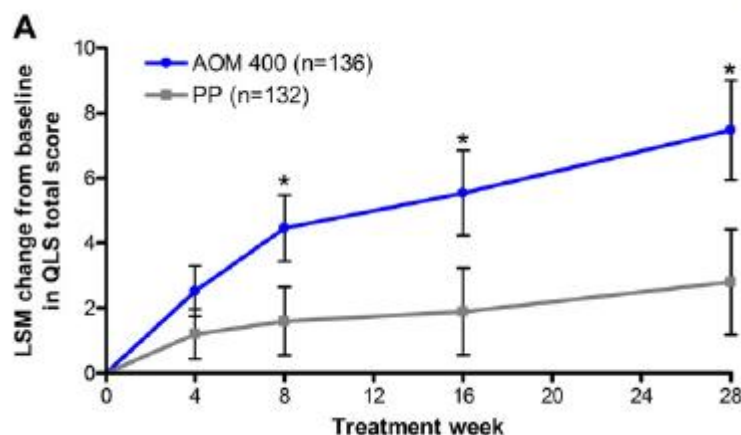
Pèrdues: 27 pacients (9.15%)

Marge predefinit de no inferioritat: el marge inferior de l'interval de confiança sigui superior a -5 (marge de no inferioritat) en el canvi de puntuació de QLS, des de la puntuació basal a la setmana 28 entre ARI i PP depot

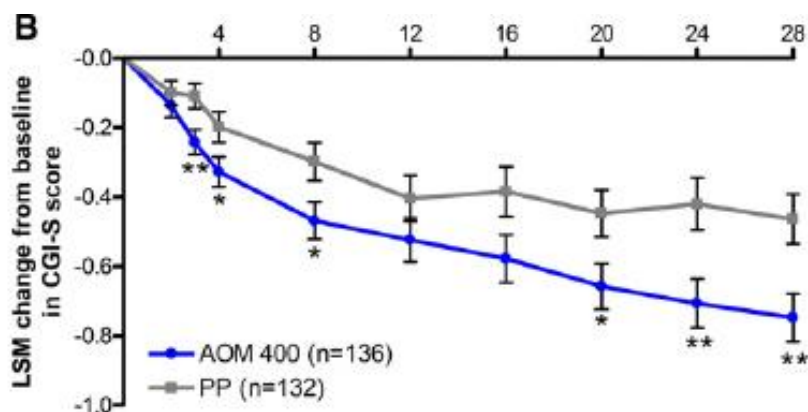
Objectiu	Pauta	Nº pacients	Canvi puntuació QLS (±DE) respecte basal a setmana 28	Diferència	IC95%	p
No inferioritat	ARI 400mg	136	7.47 (1.53)	4.67	0.32, 9.02	0.036
	PP 50-150mg	132	2.80 (1.62)			

QLS: escala qualitat de vida d'Heinrichs-Carpenter

La diferència del canvi de puntuació total de l'escala de qualitat de vida d'Heinrichs-Carpenter des del valor basal fins a la setmana 28 va ser de 4,64 punts, resultat que confirma la no-inferioritat d'aripiprazol depot comparada amb paliperidona depot.



Respecte a la variable secundària, canvi de puntuació en l'escala CGI-S, va ser de -0.28 (CI95% -0.48, -0.09) $p=0.004$, resultat que demostra una millora estadísticament significativa en aripiprazol im depot respecte paliperidona depot.



5.3. Avaluació de la validesa interna i limitacions

Criteris	Observacions
Disseny	En estudi Qualify té com a principal limitació el seu disseny obert, la resta d'estudis de disseny és adequat
Comparador	En el primer i últim estudis, el comparador és adequat
Estabilització prèvia	En ambdós estudis es requeria una estabilització prèvia, necessària, tot i que podria haver introduït un biaix de selecció, ja que només els pacients responedors o que toleressin aripiprazol serien aleatoritzats
Variables de mesura	Es consideren adequades, particularment els estudis que mesuren la taxa de recaiguda imminent
Durada dels assaigs	La durada dels assaigs (> de 6 mesos en la fase de manteniment amb cegament doble) es considera suficient per a un tractament de manteniment
Els criteris d'inclusió i exclusió	Es consideren adequats

5.4. Revisions sistemàtiques publicades i meta-anàlisis

Es disposa d'un meta-anàlisi⁸ en el qual compara l'eficàcia i tolerabilitat de 15 antipsicòtics d'administració oral (clozapina, amisulpirida, olanzapina, risperidona, paliperidona, haloperidol, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, clorpromazina, asenapina, zotepina, sertindol, lurasidona i iloperidona), en el tractament de l'esquizofrènia. En quant a l'eficàcia, els autors conclouen que no s'observen grans diferències respecte a l'eficàcia; no obstant, difereixen substancialment en el perfil d'efectes adversos.

Una revisió sistemàtica⁹ que analitza l'eficàcia d'aripiprazol depot, conclou que és similar a altres antipsicòtics estudiats (risperidona, paliperidona, olanzapina i haloperidol depot), però presenta un perfil d'efectes adversos més favorable que la resta.

5.5. Avaluació de fonts secundàries

5.5.1 Guies de Pràctica clínica

Guia de pràctica clínica sobre l'esquizofrènia i el trastorn psicòtic incipient 2009 (Ministeri de Sanitat i Consum)¹⁰

En pacientes que inician tratamiento por primera vez, se recomienda la elección de medicación antipsicótica de segunda generación, puesto que está justificada por tener una mejor tolerancia y un menor riesgo de discinesia tardía.

Se recomienda el uso de la medicación de segunda generación oral como la risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpiride y aripiprazol como primera y segunda línea de tratamiento en el primer episodio de psicosis.

La medicación antipsicótica para el tratamiento de un primer episodio de psicosis debería mantenerse durante un mínimo de dos años después de la primera recuperación de los síntomas

La medicación depot debería reservarse para dos grupos. En primer lugar, para aquellos que optan clara y voluntariamente por esta vía de administración. Los medicamentos inyectables de segunda generación son preferibles debido a su mejor tolerabilidad y un menor riesgo de discinesia tardía. En segundo lugar, para aquellos que, a pesar de una serie de intervenciones psicosociales integrales destinadas a promover la adaptación y la adherencia, repetidamente fracasan en adherirse a la medicación necesaria y presentan recaídas frecuentes. Esto resulta aún más urgente cuando las consecuencias de las recaídas son graves e implican un riesgo sustancial tanto para el paciente como para otros.

Management of schizophrenia 2013. SIGN Scotland, United Kingdom¹¹

For maintenance treatment, prescribers should consider amisulpride, olanzapine or risperidone as the preferred medications with chlorpromazine and other low-potency first-generation antipsychotics providing suitable alternatives.

A Individuals with schizophrenia which is in remission should be offered maintenance treatment with antipsychotic medication for a minimum of two years. B Individuals with schizophrenia who request depot and those with medication adherence difficulties should be offered maintenance treatment with depot antipsychotic medication

Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management (2014) NICE guideline. Choice of antipsychotic medication¹²

The choice of antipsychotic medication should be made by the service user and healthcare professional together, taking into account the views of the carer if the service user agrees. Provide information and discuss the likely benefits and possible side effects of each drug, including:

- metabolic (including weight gain and diabetes)
- extrapyramidal (including akathisia, dyskinesia and dystonia)
- cardiovascular (including prolonging the QT interval)
- hormonal (including increasing plasma prolactin)
- other (including unpleasant subjective experiences)

For people with an acute exacerbation or recurrence of psychosis or schizophrenia, offer oral antipsychotic medication or review existing medication. The choice of drug should be influenced by the same criteria recommended for starting treatment. Take into account the clinical response and side effects of the service user's current and previous medication

5.5.2 Recomanacions d'altres agències avaluadores

Institució	Recomanació
Scottish Medicines Consortium ¹³	aripiprazole prolonged release suspension for injection (Abilify Maintena®) is accepted for use within NHS Scotland. (May 2014)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁴	The Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that aripiprazole long acting injection (LAI) be listed for the maintenance treatment of schizophrenia in adult patients who are stabilized on oral aripiprazole (November 2014)
Haute Autorité de Santé ¹⁵	dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripiprazole oral (May 2015)
Australian Government. Department of Health ¹⁶	A long-acting injection containing the active ingredient aripiprazole, a second generation antipsychotic, is now PBS listed for maintenance treatment of schizophrenia in adults in whom tolerability to oral aripiprazole has been established (Mar 2015)

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT**6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius**

Segons fitxa tècnica¹, les reaccions adverses més freqüentment observades ($\geq 5\%$) en els pacients, van ser: augment de pes (9%), acatisia (7.9%), insomni (5.8%) i dolor en el lloc d'administració (5.1%).

En l'estudi 31-07-247⁵, els efectes adversos notificats, s'indiquen a continuació:

Table 3 Treatment-emergent adverse events reported in $\geq 5\%$ of patients in any treatment group during the randomised phase (safety sample) ^a			
Adverse event	n (%)		
	Aripiprazole once-monthly 400 mg (n = 265)	Oral aripiprazole 10–30 mg (n = 266)	Aripiprazole once-monthly 50 mg (n = 131)
Any treatment-emergent adverse event	219 (82.6)	213 (80.1)	106 (80.9)
Insomnia	31 (11.7)	37 (13.9)	18 (13.7)
Akathisia	28 (10.6) ^b	18 (6.8)	11 (8.4)
Headache	26 (9.8)	30 (11.3)	7 (5.3)
Weight decreased	26 (9.8)	16 (6.0)	12 (9.2)
Weight increased	24 (9.1)	35 (13.2)	7 (5.3)
Nasopharyngitis	21 (7.9)	25 (9.4)	9 (6.9)
Injection-site pain	20 (7.5)	6 (2.3)	1 (0.8)
Anxiety	19 (7.2)	13 (4.9)	10 (7.6)
Upper respiratory tract infection	18 (6.8)	11 (4.1)	5 (3.8)
Influenza	11 (4.2)	11 (4.1)	7 (5.3)
Back pain	10 (3.8)	14 (5.3)	15 (11.5)
Psychotic disorder	8 (3.0)	8 (3.0)	8 (6.1)
Schizophrenia	8 (3.0)	5 (1.9)	10 (7.6)

a. Patients with multiple treatment-emergent adverse events within the same category were counted only once towards category total.

b. One patient in the aripiprazole once-monthly 400 mg group experienced an akathisia-related event (psychomotor hyperactivity) in addition to the 28 who experienced akathisia.

En general el perfil d'efectes adversos de les dues formes farmacèutiques va ser comparable, amb una incidència del 82,6% amb aripiprazol 400-300mg, 80,1% amb aripiprazol oral i 80,9% amb aripiprazol 50/25mg. El percentatge d'abandonaments deguts a efectes adversos va ser de 7,9% en pacient amb aripiprazol depot 400/300mg, 7,1% en els pacients amb aripiprazol oral i 18,3% amb aripiprazol 50mg.

L'administració intramuscular va ser ben tolerada, tot i que el % és numèricament més elevat en el grup aripiprazol depot 400mg comparat amb amb la resta de grups, el dolor va millorar conforme les administracions.

Es va trobar una incidència major i potencialment rellevant de leucopènia (neutropènia) en el grup aripirazol depot 400/300mg (2,3%), comparada amb la forma oral (0,8%). Els casos de neutropènia, típicament apareixen el dia 16 després de l'administració de la primera dosi i duren un promig de 18 dies. Entre els esdeveniments més greus es van notificar un cas de síndrome neurolèptica maligna en un pacient que va rebre aripirazol 50/25mg.

En la meta-anàlisi⁸ que compara 15 antipsicòtics d'administració oral, es descriuen les causes que han motivat la discontinuació del tractament:

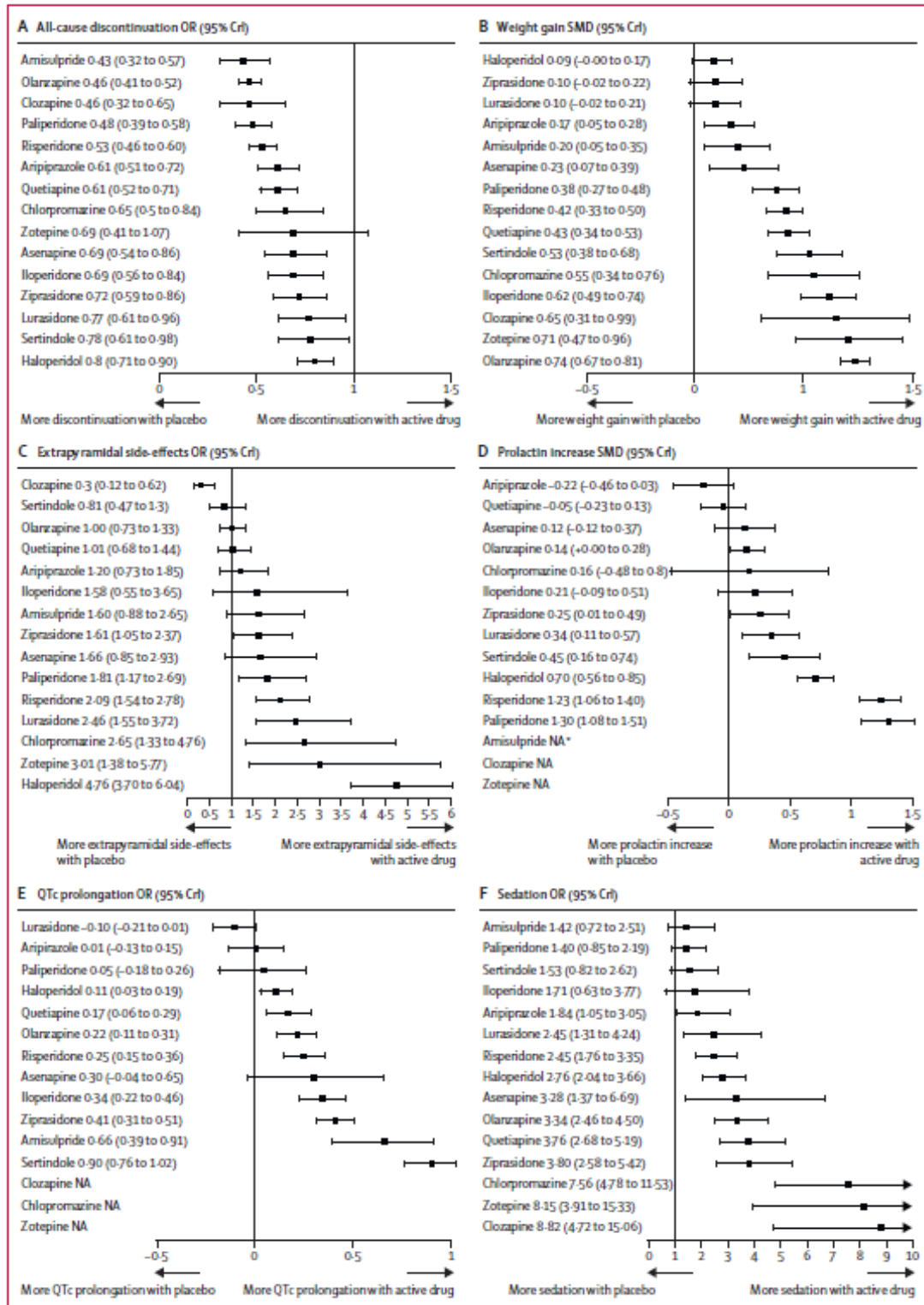


Figure 4: Forest plots for effect sizes of antipsychotic drugs compared with placebo for secondary outcomes. Results are shown for all-cause discontinuation (A), weight gain (B), extrapyramidal side-effects (C), prolactin increase (D), QTc prolongation (E), and sedation (F). Treatments are ranked according to their surface under the cumulative ranking (SUCRA) values (appendix pp 97-104). Extrapyramidal side-effects are defined by at least one use of antiparkinson drugs. OR=odds ratio. CrI=credible interval. SMD=standardised mean difference. *In one small study,⁴¹ amisulpride (mean 473 mg per day) produced less prolactin increase than haloperidol (mean 28 mg per day), but prolactin concentrations were highly imbalanced at baseline, so we excluded this result (inclusion of this study in the analysis did not affect the ranking of the other drugs).

Una revisió sistemàtica¹⁷ que analitza els efectes adversos derivats dels antipsicòtics im depot (olanzapina, risperidona, paliperidona i aripiprazol). Previsiblement els antipsicòtics depot comparteixen el mateix perfil d'efectes adversos que la formulació oral corresponent. No obstant, en alguns casos es posen en evidència alertes de seguretat no previstes i preocupants, com la síndrome post-injecció en el cas de olanzapina depot o també l'empitjorament de la simptomatologia psicòtica i depressió associada a risperidona o paliperidona.

Respecte aripiprazol im depot, els efectes adversos aparentment són de baix risc en aparèixer hiperprolactinèmia, canvi en glucèmia, colesterol o triglicèrids. Tot i així, cal estudiar l'impacte de simptomatologia psicòtica, simptomatologia extrapiramidal i augment de pes, efectes adversos que són relativament freqüents amb l'ús d'aquest fàrmac.

6.2. Advertències i precaucions especials d'ús^{1,2}

Contraindicat en la hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients

La millora clínica del pacient en l'inici del tractament antipsicòtic pot trigar de dies a setmanes; durant aquest període convé una observació més exhaustiva del pacient. Aripiprazol im depot no s'ha d'utilitzar en el tractament d'estats d'agitació aguda o psicòtics greus.

Tendències suïcides

L'aparició de comportament suïcida, és inherent a la malaltia psicòtica i en alguns casos s'han notificat al poc temps d'inici o en el canvi de tractament antipsicòtic.

Trastorns cardiovasculars

Cal utilitzar-lo amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular coneguda, malaltia cerebrovascular, malalties que puguin predisposar a hipotensió o a la hipertensió.

Perllongació interval QT

La incidència de perllongació de l'interval QT va ser comparable a placebo en els estudis clínics; tot i així, cal que sigui utilitzat amb precaució en pacients amb antecedents familiars de perllongació de l'interval QT.

Discinèsia tardana

En els assaigs clínics de fins un any de durada, s'han notificat algun cas de discinèsia tardana, i en cas que aparegui cal considerar una reducció de la dosi o bé interrupció del tractament.

Pacients d'edat avançada amb psicosis relacionada amb demència

L'ús d'aripiprazol en pacients d'edat avançada en símptomes psicòtics associats a demència, en tres estudis controlats amb placebo, aripiprazol va presentar un major risc de mort en comparació amb placebo; la taxa de mort en pacients tractats amb aripiprazol oral va ser de 3.5% i en grup placebo de 1.7%; tot i que les causes de mort van ser variades, la majoria d'elles van semblar relacionades amb malaltia cardiovascular (insuficiència cardíaca, mort sobtada) o infecciosa (pneumònia). Per altra banda, en aquests estudis es van notificar reaccions adverses cerebrovasculars, incloent la mort; en total en un 1.3% dels pacients tractats amb aripiprazol oral respecte a 0.6% del grup placebo; tot i que aquesta diferència no va ser estadísticament significativa, en un estudi particular que utilitzava aripiprazol a dosi fixa, es va evidenciar una relació dosi resposta significativa per les reaccions adverses cerebrovasculars. Aripiprazol no està indicat pel tractament de la psicosis relacionada amb la demència.

Hiperglucèmia i diabetis mellitus

En els assaigs clínics amb aripiprazol no es van observar diferències significatives en la taxa d'incidència de reaccions adverses hiperglucèmiques (incloent diabetis) ni en els valors de glucèmia alterats en comparació amb placebo.

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versió 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	16

Augment de pes

En els estudis d'aripirazol no s'ha observat un augment de pes clínicament significatiu.

Disfàgia

Aripirazol i en general els antipsicòtics presenten dismotilidad esofàgica i risc d'aspiració; no es recomana utilitzar-lo en pacients amb risc de neumonia per aspiració.

Interaccions farmacocinètiques

Aripirazol es metabolitza per múltiples vies, principalment CYP2D6 i CYP3A4

Considerar reducció de la dosi d'aripirazol en el cas d'utilitzar concomitantment fàrmacs inhibidors potents de CYP2D6 (quinidina, fluoxetina, paroxetina) i de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, inhibidors de la proteasa) considerar reducció de la dosi d'aripirazol.

En el cas d'inductors potents de CYP3A4 (carbameceptina, rifampicina, fenitoïna, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina, herba de Sant Joan) no és recomanable utilitzar-los junt amb aripirazol, per disminució de nivells plasmàtic, fet que pot suposar una disminució de l'eficàcia.

Síndrome serotoninèrgica

S'han notificat casos de síndrome serotoninèrgica en pacients amb tractament amb aripirazol, particularment en l'ús concomitant de ISRS/ISRN o amb medicaments que es coneix augmenten concentracions de l'antipsicòtic.

En l'embaràs

No es disposa d'estudis ben controlats amb aripirazol en dones embarassades, que tot i que s'han identificat anomalies congènites, no s'ha pogut establir una relació causal amb aripirazol. Els estudis realitzats amb animals no es van poder excloure el potencial de toxicitat en el desenvolupament del fetus. Per la insuficient informació, es desaconsella utilitzar el medicament en l'embaràs, a menys que el benefici esperat justifiqui clarament el risc potencial pel fetus. Els nounats exposats a medicaments antipsicòtics durant el 3er trimestre de l'embaràs, corren el risc de patir reaccions adverses, incloent símptomes extrapiramidals i/o síndrome d'abstinència. S'han notificat casos d'agitació, hipe/hipotonia, tremolor, somnolència, dificultat respiratòria o trastorns alimentaris.

Lactància

Aripirazol s'excreta per la llet materna, motiu pel qual es recomana interrompre l'alletament matern.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1 Cost tractament

La taula següent compara els costos dels tractament de aripiprazol depot amb altres antipsicòtics depot, de segona generació i de primera.

Antipsicòtics depot atípics					Antipsicòtics depot clàssics		Antipsicòtic via oral
Principi actiu	Aripiprazol	Risperidona	Paliperidona palmitat	Olanzapina pamoat	Flufenazina	Zuclopentixol	Aripiprazol comp
Nom comercial	Abilify Maintena	Risperdal Consta	Xeplion	Zypadhera	Modecate	Clopixol depot	Abilify
Posologia	400mg/mes	25-50mg/14dies DM 37,5mg/14d	1er any: Dia 1: 150mg Dia 8: 100mg DM 75mg/mes	210-300mg/14dies o 300-405mg/28dies	25mg/2-4 setmanes	200-400mg/2-4 setmanes	10-30mg/dia
Cost unitari (PVP+IVA)	400mg i 300mg: 315,49€	25mg:143,71€ 37,5mg: 172,48€ 50mg: 201,29€	50mg: 253,38€ 75mg: 352,32€ 100mg: 412,19€ 150mg: 519,97€	*210mg: 143,59€ *300mg: 215,49€	25mg: 2,97€	200mg: 8,26€	Solució oral 1mg/ml, 5mg, 10mg, 15mg
Cost anual	3.785,88€	4.484,48€	1er any: 4.807,68€ Successius: 4.226,4€	5.683,44€ a 8.005,48€	18,72€ a 77,22€	214,76€ a 429,52€	732,81 a 2.198,56€

DM: dosi de manteniment; *En PVL

NOTA: dosi mitjana anual a HD Salut mental Zypadhera (210mg/21-28dies): 3.088,66€/any

7.2. Cost eficàcia incremental. Estudis publicats

El laboratori fabricant de l'especialitat farmacèutica va presentar un estudi de minimització de costos¹³, en el que compara aripiprazol, risperidona i paliperidona, tots tres intramuscular d'alliberació perllongada, en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia en adults. Els autors indiquen que no s'observen diferències significatives entre els tres antipsicòtics en termes d'eficàcia i seguretat. Respecte el cost:

Including initiation phase

Treatment	Total cost	Incremental cost versus aripiprazole PR in year 1
Aripiprazole PR	£2,997	-
Risperidone PR	£3,633	£636
Paliperidone PR	£4,174	£1,177

Excluding initiation phase

Treatment	Total cost	Incremental cost versus aripiprazole PR from year 2 onwards
Aripiprazole PR	£2,949	-
Risperidone PR	£3,632	£638
Paliperidone PR	£3,807	£858

7.3. Estimació de l'impacte econòmic sobre la prescripció territorial (SISO)

L'impacte econòmic de aripiprazol depot és compartit entre l'hospitalització a la unitat de psiquiatria d'aguts/subaguts del CHV i territorial, a través de la CCEE de l'Atenció Especialitzada de Salut Mental.

La prescripció d'aquesta especialitat farmacèutica des de l'atenció primària hauria de ser minoritària ja que generalment el seguiment, i per tant la prescripció dels pacients amb esquizofrènia (i altres trastorns en els que s'indiqui un antipsicòtic depot) és assumida per l'Atenció Especialitzada. Tanmateix, l'administració de l'antipsicòtic depot, és compartida entre l'AE (a través d'infermeria de salut mental a CCEE) i l'infermeria de l'ABS de l'Atenció Primària.

En l'estudi comparatiu aripiprazol depot vs paliperidona depot⁷, la dosi mitjana utilitzada per aripiprazol depot va ser de $387 \pm 3,4$ mg i la de paliperidona de $110 \pm 3,6$ mg. Segons aquestes pautes el tractament anual amb aripiprazol depot seria de 3.785,88€ i amb paliperidona depot de 5.161,84€, fet que indica que l'ús d'aripiprazol és un 36,34% més barat que el cost del tractament amb paliperidona depot; en qualsevol cas, son dades que s'han de tractar amb precaució pel disseny obert de l'estudi i perquè no era l'objectiu principal de l'estudi.

9. ÀREA DE CONCLUSIONS**9.1 Resum dels aspectes més rellevants**

L'objectiu del tractament de manteniment en els pacients amb esquizofrènia és evitar recaigudes; aripiprazol depot, el quart antipsicòtic atípic comercialitzat en formulació d'administració intramuscular d'alliberació estàndard indicat en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia en pacients adults estabilitzats prèviament amb aripiprazol oral.

Eficàcia

Aripiprazol ha demostrat ser no-inferior a aripiprazol oral i superior a placebo en el temps de recaiguda imminent/descompensació de la malaltia en pacients adults amb esquizofrènia. Aripiprazol depot ha demostrat ser superior a paliperidona depot en qualitat de vida mesurada per l'escala de Heinrichs-Carpenter.

Seguretat

Aripiprazol depot presenta un perfil de seguretat similar a la seva formulació oral, a excepció dels efectes adversos derivats de l'administració intramuscular. Comparativament amb altres antipsicòtics, el perfil d'efectes adversos a nivell metabòlic sembla ser menys desfavorable que altres antipsicòtics atípics (particularment olanzapina, risperidona, paliperidona), però en canvi, en presenta d'altres com són l'acatisia, l'insomni i l'augment/disminució de pes.

Lloc en terapèutica

Aripiprazol no és un antipsicòtic de primera línia en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia, segons les diferents guies nacionals i internacionals, sinó una alternativa en cas de resistència o intolerància a aquestes. La disponibilitat de aripiprazol intramuscular depot ofereix la possibilitat de teràpia intramuscular en aquells pacients que es mantenen estables simptomàticament amb aripiprazol oral i que presentin un alt risc d'abandonament del tractament antipsicòtic (baixa consciència de malaltia).

Cost

El cost de aripiprazol depot és superior a la forma oral, i similar o inferior a altres antipsicòtics depot atípics.

Conveniència:

Aripiprazol depot és d'administració mensual i per tant permet cobrir un període més llarg de temps i possiblement afavorir l'adherència al tractament i disminuir risc de recaiguda/descompensació de la malaltia.

9.2 Decisió

La proposta de l'autor de l'informe és que aripiprazol intramuscular d'alliberació perllongada sigui inclòs en la guia farmacoterapèutica del CHV, per ser utilitzat en la unitat d'aguts i subaguts de psiquiatria en el tractament de manteniment de pacients adults diagnosticats d'esquizofrènia estabilitzats prèviament amb aripiprazol oral.

10. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Fitxa tècnica Abilify Maintena. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf
2. European public assessment report: Abilify Maintena (EMA/H/C/002755/0000). European Medicines Agency (2013). Consulta [31/05/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002755/WC500156105.pdf
3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de aripiprazol IM depot. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-aripiprazol-depot-abilify-maintena.pdf>
4. Informe i dictamen d'aripiprazol IM depot en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/aripiprazol-injectable-alliberacio-perllongada>
5. Fleischacker WW, Sanchez R, Perry PP, Jin N, Peters-Strickland T, Johnson BR, et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014;205:135-44
6. Kane JM, Sanchez R, Perry PP, Johnson BR, Forbes RA, McQuade RD, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:617-24.
7. Naber D, Hansen K, Forray C, Baker RA, Sapin C, Beillat M, et al. Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;168:498-504.
8. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:951-62.
9. Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Treur M. Efficacy, tolerability, and safety of aripiprazole once-monthly versus other long-acting injectable antipsychotic therapies in the maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison of double-blind randomized clinical trials. *J Mark Access Health Policy*. 2015;3. Doi: 10.3402/jmahp.v3.27208. eCollection 2015.
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental, coordinació. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de Práctica Clínica: AATRM. Nº 2006/05-2.
11. Management of schizophrenia. Edinburgh (Scotland, UK): Scottish intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2013. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign131.pdf>
12. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. London (United Kingdom): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2014. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
13. Aripiprazol 400mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection. Scottish Medicines Consortium. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/aripiprazole_Abilify_FINAL_April_2014_for_website.pdf

GENESIS-SEFH		Versión:	4.0
	Programa MADRE versión 4.0	Fecha:	10-12-2012
	Informe Base	Página:	20

14. Aripiprazol Long-acting injection. CDEC Final Recommendation. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0366_Abilify-Maintena_Dec-23-14.pdf
15. Abilify Maintena. Haute Autorité de Santé. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14078_ABILIFY_PIC_RI_REEV_Avis2_CT14078.pdf
16. Aripiprazole modified release (Abilify Maintena) for schizophrenia. NPS Medicinewise. Consulta [31/05/2016]. Disponible en: <https://www.nps.org.au/radar/articles/aripiprazole-modified-release-abilify-maintena-for-schizophrenia>
17. Gentile S. Adverse effects associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a comprehensive systematic review. Pharmacotherapy. 2013;33:1087-106.