

# ARIPIRAZOL IM DEPOT

(Informe para la Comisión de Uso Racional de Medicamento de Asturias)

Diciembre 2016

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	2
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	2
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD.....	2
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	2
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	3
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	3
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	4
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares.....	5
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	6
4.1 Mecanismo de acción.....	6
4.2 Indicaciones formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	6
4.3 Posología, forma de administración y preparación.....	6
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	6
4.5 Farmacocinética.....	7
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	8
5.1a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	8
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	8
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	9
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	11
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	11
5.3.b Comparaciones indirectas.....	11
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	11
5.4.1 Guías de Práctica Clínica.....	11
5.4.2 Evaluación previas por organismos independientes.....	11
6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	12
6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos.....	12
6.2 Ensayos clínicos comparativos.....	12
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	14
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	14
7. ÁREA ECONÓMICA.....	15
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	15
8.- ÁREA DE CONCLUSIONES.....	17
8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	17
8.2 Decisión.....	17
8.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	17
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	18

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Aripiprazol IM depot (Abilify Maintena®)

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos que previamente han alcanzado la estabilización de los síntomas con aripiprazol oral.

**Autores / Revisores:** Luis A. Bastida Ribas (Hospital Oriente de Asturias) y Pedro L. Martín García (Hospital Oriente de Asturias)

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ninguno

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Justificación de la solicitud:** se realiza este informe a solicitud de la Comisión de Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios de Asturias.

**Fecha recepción de la solicitud:** abril 2016.

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

### 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Aripiprazol I (Abilify Maintena®)

**Nombre comercial:** Abilify Maintena®

**Laboratorio:** Otsuka Pharmaceutical

**Grupo terapéutico.** Otros antipsicóticos

**Código ATC:** N05AX12

**Vía de administración:** Intramuscular

**Tipo de dispensación:** Receta médica

**Información de registro:** Centralizado EMA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad ( PVL – 7,5%+ 4 % IVA )
Inyectable intramuscular de liberación prolongada 300 mg	1	701735	242,86 €
Inyectable intramuscular de liberación prolongada 400 mg	1	701736	242,86 €

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

<b>Descripción del problema de salud</b>	
Definición	<p>La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1992) definió la esquizofrenia como “un trastorno mental en el cual el deterioro de la función mental ha alcanzado un grado tal que interfiere marcadamente con la introspección y la capacidad para afrontar algunas demandas ordinarias de la vida o mantener un adecuado contacto con la realidad”.</p> <p>Se diagnostica según el DSM V<sup>1</sup> por:</p> <p><b>A.</b> Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito): 1) ideas delirantes 2) alucinaciones 3) lenguaje desorganizado (ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia) 4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado y 5) síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia</p> <p><b>B.</b> Disfunción social/laboral.</p> <p><b>C.</b> Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales.</p> <p><b>D.</b> Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo</p> <p><b>E.</b> Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica.</p> <p><b>F.</b> Relación con un trastorno generalizado del desarrollo.</p>
Principales manifestaciones clínicas	Las especificadas.
Incidencia y prevalencia	Se estima que la prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida está entre el 0,7 y el 1,5%. En los estudios realizados en España, se estima una incidencia de 0,8 casos por diez mil habitantes por año, dato consistente con los estudios internacionales (OMS) para los países de Europa. La incidencia por sexos, 0,84 por 10.000 para los hombres y 0,79 por 10.000 para las mujeres. La prevalencia estimada es de 3 por 1000 habitantes y año para los hombres y 2,86 por mil para las mujeres. La edad media de comienzo de la enfermedad es de 24 años para los hombres y de 27 para las mujeres <sup>2</sup> .
Evolución / Pronóstico	<p>Esta enfermedad puede caracterizarse por tres fases (fase aguda, fase de estabilización y fase estable) que se fusionan unas con otras sin que existan unos límites claros y absolutos entre ellas.</p> <p>El primer episodio, de inicio brusco o insidioso, en general viene precedido de algún tipo de fase prodrómica que se manifiesta por el desarrollo lento y gradual de diversos signos y síntomas, tras los cuales puede aparecer un síntoma característico de la fase activa que define el trastorno como esquizofrenia. Este periodo puede durar entre varios días y unas semanas y en ocasiones puede persistir durante varios meses.</p> <p>La mayor parte de los estudios longitudinales de la esquizofrenia sugieren que su curso es variable: en algunos pacientes no se presentan nuevos episodios, en la mayoría se producen exacerbaciones y remisiones, y en una pequeña parte persiste un estado psicótico grave de forma crónica. La remisión completa (es decir, el restablecimiento de la función previa a la aparición del trastorno) no es frecuente en esta enfermedad<sup>3</sup>.</p>
Grados de gravedad / Estadiaje	La esquizofrenia, entendido como un síndrome psicótico de curso crónico y naturaleza deteriorante, se considera un trastorno de elevada gravedad, pues puede llegar a afectar al individuo de manera integral. Se han desarrollado diversas escalas para medir la gravedad del trastorno, entre las que podríamos destacar la escala HoNOS y la escala pronóstica de Strauss

	<p>Carpenter, entre otras.</p> <p>Aunque el curso del trastorno es variable, dependiendo de múltiples factores, se suele dividir en los siguientes estadios: 1) fase prodrómica 2) fase aguda, 3) proceso de estabilización 4) fase de mantenimiento. No obstante, existen infinidad de procesos de evolución diferentes: hay pacientes que no alcanzan la estabilización completa, otros que pasan por múltiples fases agudas, o que presentan un curso precozmente deteriorante, u otros que presentan una adecuada recuperación funcional.</p>
--	---

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Tras un primer episodio de psicosis, la intervención precoz debería ser accesible para cualquier persona, independientemente de su edad. La decisión del fármaco antipsicótico a elegir debería ser tomada de forma conjunta entre el profesional y el paciente, además de los cuidadores del mismo, si éste se muestra de acuerdo. Se debe dar información sobre los posibles riesgos y beneficios del tratamiento, incluyendo efectos secundarios de tipo metabólico, extrapiramidal, cardiovascular, hormonal, sedativo, así como experiencias subjetivas displacenteras. Se recomienda evitar la politerapia antipsicótica, salvo en los periodos de cambio de un tratamiento a otro<sup>1</sup>.

Si bien no existe una recomendación unívoca sobre que antipsicótico usar como primera elección, aripiprazol tiene un perfil de efectos secundarios favorable con respecto a otros antipsicóticos, especialmente a nivel metabólico y cardiovascular, además de presentar menos efectos sedativos<sup>2</sup>.

Otras recomendaciones consistentes para el tratamiento de las psicosis, en todas las fases, son la terapia cognitivo-conductual y las intervenciones familiares. Además se recomienda el empleo protegido o actividades ocupacionales o educativas, una vez el sujeto se encuentra estabilizado<sup>1</sup>.

Por otra parte, se recomienda en todas las guías clínicas ofrecer tratamiento con clozapina en las psicosis resistentes al tratamiento (pacientes en los que dos antipsicóticos previos se hayan mostrado ineficaces)<sup>1,3,4,5</sup>.

Las guías clínicas de tratamiento recomiendan que los que los antipsicóticos inyectables depot deben ser considerados como una alternativa cuando sea una opción terapéutica preferida por el paciente respecto al tratamiento oral y cuando existan dificultades de adherencia al tratamiento<sup>1,5,6,7</sup>.

En cuanto a la duración del tratamiento, a día de hoy la controversia es creciente, dada la dificultad para anticipar la evolución a largo plazo tras la aparición inicial de sintomatología psicótica en un paciente. Si bien la adherencia sostenida al tratamiento se ha considerado tradicionalmente un factor protector de recaídas, motivo por el cual los tratamiento inyectables de larga duración tienen un lugar preponderante en la terapéutica de las psicosis<sup>8</sup>, se recomienda no emplearlos en primeros episodios<sup>1</sup>.

También se debe tener en consideración que publicaciones recientes han advertido una reducción del volumen cerebral tras el uso sostenido de antipsicóticos<sup>9</sup>, un incremento en la mortalidad asociado al tratamiento a largo plazo con antipsicóticos, especialmente a dosis elevadas<sup>10</sup>, así como unas mayores tasas de recuperación a largo plazo en aquellos pacientes a los que se les disminuye o retira precozmente el tratamiento antipsicótico<sup>11</sup>.

**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

<b>Características diferenciales comparadas con otros antipsicóticos depot</b>						
Nombre	ARIPIRAZOL	RISPERIDONA	PALIPERIDONA PALMITATO	OLANZAPINA	ZUCLOPENTISOL DECANOATO	FLUFENAZINA
Presentación	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 300 mg y 400 mg.	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 25 mg, 37,5 mg y 50 mg.	Jeringas precargadas de 50, 75, 100 y 150 mg.	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 210 mg, 300 mg y 405 mg.	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 200 mg.	Ampolla de solución inyectable 25 mg/ml, 1 ml.
Posología habitual (rango)	300-400 mg/mes.	25-50 mg/2 semanas.	75-150 mg/mes.	210-405 mg/2-4 semanas.	100-400 mg/2-4 semanas.	12,5-25 mg/2-4 semanas.
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripirazol oral.	Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes actualmente estabilizados con antipsicóticos orales.	Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes estabilizados con risperidona o paliperidona.	Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral	Tratamiento de la esquizofrenia crónica y subcrónica especialmente en pacientes en los que existe dificultad de establecer un cumplimiento por vía oral.	Tratamiento de la esquizofrenia y psicosis paranoide, así como terapia de mantenimiento en pacientes crónicos con dificultades para seguir una medicación oral.
Vida media	28 días	8-9 días	25-49 días	30 días	19 días	7-10 días
Mecanismo de acción	Agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5HT1A y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT2A.	Antagonista selectivo de los receptores 5HT2 y D2.	Antagonista selectivo de los receptores 5HT2 y D2.	Antagonista de multitud de receptores. Elevada afinidad de bloqueo de receptores de la serotonina cerebral (5HT2) y moderada afinidad por los receptores D1 y D2.	Antagonista de los receptores D1 y D2 y probablemente de 5HT2.	Antagonista de los receptores D2.
Efectos adversos	Aumento de peso, acatisia, insomnio y dolor en el lugar de inyección.	<b>Muy frecuente:</b> infección del tracto respiratorio superior, insomnio, depresión, ansiedad, parkinsonismo, cefalea. Reacciones graves en el punto de inyección. Prolongación del intervalo QT.	Hiperprolactinemia, efectos extrapiramidales, ganancia de peso.	<b>Muy frecuentes:</b> aumento de peso, somnolencia, hipotensión ortostática, hiperlactinemia. <b>Potencialmente grave:</b> síndrome post-inyección.	<b>Muy frecuente:</b> Somnolencia, acatisia, boca seca, hipercinesia, hipocinesia. Prolongación intervalo QT.	Efectos generales de fenotiazinas: pseudoparkinsonismo, distonía, discinesia, acatisia...
Conveniencia	Posibilidad de intervalo de administración amplio.	Requiere reconstitución previa.	Posibilidad de intervalo de administración amplio.	Requiere reconstitución previa. El paciente debe permanecer 3 horas en observación.		

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	
		Página:	6

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción<sup>12</sup>.

Se ha propuesto que la eficacia del aripiprazol en esquizofrenia está mediada por una combinación de agonismo parcial a los receptores de la dopamina D2 y de la serotonina 5-HT1A y de antagonismo a los receptores 5-HT2A. Aripiprazol mostró propiedades antagonistas en modelos animales de hiperactividad dopaminérgica y propiedades agonistas de hipoactividad dopaminérgica. Aripiprazol presenta una alta afinidad *in vitro* de unión a los receptores D2 y D3 de la dopamina, y a los receptores 5-HT1A y 5-HT2A de la serotonina, y una afinidad moderada por los receptores D4 de la dopamina, 5-HT2C y 5-HT7 de la serotonina, alfa-1 adrenérgico y H1 de la histamina. Aripiprazol también presentó una moderada afinidad de unión por el sitio de recaptación de la serotonina y una afinidad no apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos. La interacción con otros receptores distintos de los subtipos de la dopamina y la serotonina puede explicar algunos de los otros efectos clínicos de aripiprazol.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS y EMA: Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral<sup>12,13</sup> [11/03/2014 y 15/11/2013 respectivamente].  
FDA: Tratamiento de esquizofrenia<sup>14</sup> [28/02/2013].

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración<sup>12</sup>.

En pacientes que nunca han tomado aripiprazol, se debe comprobar la tolerabilidad con aripiprazol oral antes de iniciar el tratamiento con Abilify Maintena.

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada de Abilify Maintena es de 400 mg.

No es necesario el ajuste de la dosis de este medicamento. Abilify Maintena se debe administrar una vez al mes como inyección única (no antes de 26 días después de la inyección previa).

Después de la primera inyección, se debe continuar el tratamiento con 10 a 20 mg de aripiprazol oral durante 14 días consecutivos para mantener las concentraciones terapéuticas de aripiprazol durante el inicio del tratamiento.

Si se presentan reacciones adversas con la dosis de 400 mg una vez al mes, se debe considerar una reducción de dosis a 300 mg.

##### **Forma de administración**

Abilify Maintena está destinado para ser administrado únicamente por vía intramuscular, no por vía intravenosa ni subcutánea. Debe ser administrado por un profesional sanitario.

##### 4.4 Utilización en poblaciones especiales<sup>12</sup>.

##### **Pacientes de edad avanzada**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abilify Maintena para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes de 65 años de edad o mayores de 65 años.

##### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Abilify Maintena en niños y adolescentes entre 0-17 años de edad. No se dispone de datos.

##### **Insuficiencia Renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

##### **Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes que presentan insuficiencia hepática grave, los datos disponibles son insuficientes para establecer recomendaciones. En estos pacientes, que precisan una dosificación cuidadosa, es preferible utilizar la formulación oral.

#### **Metabolizadores lentos de la CYP2D6 conocidos**

En pacientes que se sabe que son metabolizadores lentos de la CYP2D6, la dosis de inicio y mantenimiento debe ser de 300 mg. Cuando se emplea concomitantemente con inhibidores potentes de la CYP3A4, debe reducirse la dosis a 200 mg.

#### **Ajuste de la dosis por interacciones**

Los ajustes de dosis deben hacerse en pacientes que estén tomando concomitantemente inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores potentes de la CYP2D6 durante más de 14 días. Si el inhibidor de la CYP3A4 o la CYP2D6 se suspende, es posible que la dosis deba ser aumentada a la dosis anterior. Si se producen reacciones adversas a pesar del ajuste de la dosis de Abilify Maintena, se debe reconsiderar la necesidad de utilizar inhibidores de la CYP2D6 o la CYP3A4.

Se debe evitar el empleo de inductores de la CYP3A4 al mismo tiempo que Abilify Maintena durante más de 14 días, porque los niveles sanguíneos de aripiprazol están disminuidos y pueden estar por debajo del nivel en que son efectivos.

#### **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
<b>Pacientes en tratamiento con 400 mg de Abilify Maintena</b>	
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
<b>Pacientes en tratamiento con 300 mg de Abilify Maintena</b>	
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 Farmacocinética<sup>12</sup>.**

#### **Absorción**

Después de la administración de Abilify Maintena, la absorción de aripiprazol a la circulación sistémica es lenta y prolongada, lo que es debido a la baja solubilidad de las partículas de aripiprazol. La media de la semivida de absorción de Abilify Maintena es de 28 días. La absorción de aripiprazol en la formulación de liberación prolongada fue total en relación al estándar de liberación inmediata. Los valores de dosis ajustadas de C<sub>max</sub> para la formulación de liberación prolongada fueron aproximadamente del 5 % de la C<sub>max</sub> de la formulación estándar de liberación inmediata. Después de la administración de una dosis única de Abilify Maintena en el glúteo y el deltoides, el grado de absorción (AUC) fue similar en ambos lugares de inyección; sin embargo, la velocidad de absorción (C<sub>max</sub>) fue superior tras la administración en el deltoides. Después de la administración de dosis múltiples intramusculares, las concentraciones plasmáticas de aripiprazol aumentan gradualmente hasta alcanzar una concentración plasmática máxima a una mediana de t<sub>max</sub> de 7 días en el caso del glúteo y de 4 días en el caso del deltoides. Las concentraciones del estado estacionario para el sujeto típico se obtuvieron después de la cuarta dosis para ambos lugares de administración. Después de la administración de inyecciones mensuales de Abilify Maintena, de 300 mg a 400 mg, se observan aumentos en las concentraciones y en el AUC de aripiprazol y deshidroaripiprazol inferiores a los que proporcionalmente se producirían con el aumento de la dosis.



### **Distribución**

En función de los resultados de los estudios de administración oral de aripiprazol, éste se distribuye ampliamente a través de todo el cuerpo, con un volumen de distribución aparente de 4,9 l/kg, lo que indica una distribución extravascular extensa. A concentraciones terapéuticas, la unión de aripiprazol y deshidroaripiprazol a las proteínas plasmáticas es superior al 99 %, siendo ésta principalmente con la albúmina.

### **Biotransformación**

Aripiprazol sufre una extensa metabolización hepática, principalmente por tres vías de biotransformación: deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación. Según estudios *in vitro*, las enzimas CYP3A4 y CYP2D6 son responsables de la deshidrogenación y la hidroxilación del aripiprazol, y la N-dealquilación es catalizada por la CYP3A4. Aripiprazol es la fracción predominante del medicamento en circulación sistémica. Después de administrar dosis múltiples de Abilify Maintena, deshidroaripiprazol, el metabolito activo, representa cerca del 29,1-32,5 % del AUC del aripiprazol en plasma.

### **Eliminación**

Después de administrar dosis múltiples de 400 mg o 300 mg de Abilify Maintena, la vida media de eliminación media terminal del aripiprazol es de 46,5 y 29,0 días respectivamente, probablemente debido a una velocidad de absorción limitada por la cinética. Tras una única dosis oral de aripiprazol marcado con <sup>14</sup>C, aproximadamente el 27 % de la radioactividad administrada se recuperó en la orina y aproximadamente el 60 % en las heces. Menos del 1 % de aripiprazol inalterado se excretó en orina, y aproximadamente un 18 % se recuperó inalterado en las heces.

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2013). En él se describe un ensayo clínico de no inferioridad frente a Aripiprazol oral (**Estudio 31-07-247**)<sup>16</sup> y otro estudio frente a placebo (**Estudio 31-07-246**)<sup>17</sup>. Este último, es un estudio fase III de 52 semanas que compara Aripiprazol im 400/300 mes vs placebo, se finalizó prematuramente ya que en el análisis intermedio preespecificado, el tiempo hasta la recaída inminente fue significativamente más corto para los pacientes del grupo placebo que para los del depot.

Con fecha 02-12-2016 se realizó búsqueda en Pubmed con los términos: “Aripiprazole”, “Antipsychotic treatment”, “Long-acting injectable”, “schizophrenia”, y el filtro “clinical trial”. Se localizó un estudio (**QUALIFY**)<sup>18</sup> que compara aripiprazol depot con palmitato de paliperidona. No se dispone de otras comparaciones directas de la formulación depot frente a otros antipsicóticos, ni orales ni depot.

### **5.1.b Variables utilizadas en los ensayos**

En el estudio 31-07-247 la variable principal es la proporción de sujetos con recaída inminente a las 26 semanas. Se definió recaída inminente por la presencia de alguno de los siguientes criterios: 1) Impresión Clínica Global (CGI-I)  $\geq 5$  (mínimamente peor), con incremento ( $> 4$ ) en alguno de los siguientes síntomas psicóticos de la escala PANNS (escala de síntomas positivos y negativos): desorganización conceptual, suspicacia, conducta alucinatoria o contenido inusual del pensamiento, o una puntuación  $\geq 4$  en la combinación de los 4 síntomas desde el momento de la aleatorización; 2) hospitalización (incluso parcial) por empeoramiento de los síntomas psicóticos; 3) Puntuación de 4 ó 5 en parte 1 de la escala de gravedad del suicidio de la Impresión Clínica Global y/o 6 ó 7 en la Parte 2 y 4) Conducta violenta.

Se utilizaron como variables secundarias: tiempo hasta la recaída, proporción de respondedores (estabilizados en la semana 38), porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión y cambio medio en las escalas total PANSS (escala de síntomas positivos y negativos), escala CGI-I (impresión clínica global de mejoría) y CGI-S (impresión clínica global de gravedad).



En el estudio QUALIFY la variable principal es la Escala de calidad de vida de Heinrichs-Carpenter (QLS). La escala QLS es una escala de calidad de vida con 21 ítems relacionada con la salud centrada en las áreas intrapsíquica y social, y los síntomas negativos y sus consecuencias sobre la funcionalidad del paciente con esquizofrenia<sup>19</sup>.

Como variables secundarias se midieron el cambio con respecto al valor basal en la puntuación total de cuestionario de evaluación del investigador (IAQ), cambio respecto al valor basal de la escala de impresión clínica global de severidad (ICG-S), interrupción por acontecimientos adversos (AA).

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

### Estudio 31-07-247<sup>16</sup>

**-Nº de pacientes:** 662 fueron seleccionados para la fase doble ciego, con control activo, de 38 semanas, y fueron asignados aleatoriamente, en una razón de 2:2:1, a uno de los 3 grupos de tratamiento: 1) Abilify Maintena, 2) la dosis de estabilización de aripiprazol oral 10-30 mg o 3) aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada.

**-Diseño:** Estudio fase III de no inferioridad, aleatorizado y doble ciego. La comparación fundamental se estableció entre el aripiprazol 400/300 mg IM depot y oral 10-30 mg, de acuerdo a una hipótesis de no inferioridad (estimando una proporción de recaídas inminentes del 18% en el brazo control y un margen de no inferioridad de 11,5%). Asimismo se estableció una comparación de superioridad con respecto a la dosis baja de la formulación IM depot (que actuó como pseudoplacebo), asumiendo una diferencia del 17% entre ambos brazos.

**-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** 265 pacientes recibieron aripiprazol depot 400/300 mg administrado cada 4 semanas, 266 recibieron aripiprazol oral 10/30 mg diariamente y 131 pacientes aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada. La dosis de aripiprazol inyectable 50 mg/25 mg de acción prolongada se incluyó como una dosis baja para probar la sensibilidad del ensayo para el diseño de no inferioridad.

**-Criterios de inclusión:** Pacientes de 18-60 años con diagnóstico de esquizofrenia según los criterios del DSM-IV-TR, historia de enfermedad de al menos 3 años antes del cribado y antecedentes de exacerbación sintomática con la interrupción o retirada del tratamiento antipsicótico, que estuvieran tratados en el momento del ensayo con uno o más antipsicóticos (salvo clozapina), que en opinión del investigador requirieran tratamiento antipsicótico crónico y pudieran beneficiarse de aripiprazol IM depot.

**-Criterios de exclusión:** Se excluyeron entre otros, a los pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos (trastorno esquizoafectivo, depresión, trastorno bipolar, delirio, demencia u otros trastornos cognitivos), pacientes con un riesgo significativo de suicidio o comportamiento violento, aquellos en tratamiento con un medicamento que interfiriera con los citocromos CYP3A4 y CYP2D6; en tratamiento concomitante con antidepresivos, otros antipsicóticos o estabilizadores del ánimo más allá de la fase de cribado, a los que recibieron terapia electroconvulsiva en los 6 meses previos y aquellos que no pudieron estabilizarse con aripiprazol oral.

**-Pérdidas:** La tasa de abandonos fue de 25,3% (400/300 mg aripiprazol depot), 32,7% (aripiprazol oral) y 53,4% (50/25 mg depot).

#### Resultados

Variable evaluada en el estudio	ARI 300/400mg im N=265	ARI oral 10-30mg/día N=266	Ari 25-50mg im N=131	Diferencia	IC95%	p
<u>Variable principal</u> -% de sujetos con recaída inminente a las 26 sem.	7.12	7.76	21.80	-0.64 vs ARI oral -14.68 vs Ari im	-5.26 a 3.99- 23.09 a -6.27	0.7871 0.0006
La proporción de sujetos con recaída inminente a las 26 semanas fue de 7,12% para aripiprazol depot 400/300 mg y de 7,76% para aripiprazol oral 10/30 mg (diferencia -0,64; IC95%: -5,26 a 3,99). El IC 95% estimado para esta diferencia excluyó el margen de no-inferioridad fijado en un 11,5% por lo que la no inferioridad de la nueva formulación respecto al oral quedó demostrada. En comparación con la dosis baja de aripiprazol depot 50/25 mg la nueva formulación demostró su superioridad (diferencia-14,68%; IC 95%: -23,09 a -6,27).						

Variables secundarias:

-**Tiempo hasta la recaída:** No se observaron diferencias

-**Proporción de respondedores:** fue del 89,8% (400/300 mg IM depot), 89,4% (aripiprazol oral) y 75,2% (50/25 mg IM depot). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos primeros grupos, pero sí entre aripiprazol IM depot 400/300 mg y 50/25 mg.

-**Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión:** 48,8% (400/300 mg IM depot), 53,2% (aripiprazol oral) y 59,7% (50/25 mg IM depot) respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos.

-**Cambio medio en la escala total PANSS (escala de síntomas positivos y negativos):** la diferencia en la puntuación total con respecto al valor basal fue de -1,66; 0,58 y 3,08 para 400/300 mg IM depot, aripiprazol oral y 50/25 mg IM depot respectivamente ( $p < 0,05$  respecto al tratamiento oral y la dosis baja).

-**Escala CGI-I (impresión clínica global de mejoría) y escala CGI-S (impresión clínica global de gravedad):** se observaron diferencias significativas.

**Validez y utilidad práctica**Limitaciones:

La validez interna del estudio puede considerarse correcta.

Utilidad práctica:

En el estudio se demuestra que aripiprazol depot es igual de eficaz que la presentación oral, pero para la utilidad práctica nos interesaría más compararlo con otros antipsicóticos depot.

El estudio tampoco demuestra la mejoría de la adherencia.

**Estudi QUALIFI<sup>18</sup>**

-**Nº de pacientes:** 295.

-**Diseño:** Estudio fase III de no inferioridad, aleatorizado y ciego para el evaluador de 28 semanas de duración.

-**Tratamiento:** Brazo experimental: 3 semanas de tratamiento con Aripiprazol oral (5-30mg/día). Comprobada la tolerancia, se cambia a Aripiprazol depot (400mg) mensual recibiendo de forma concomitante Aripiprazol oral 10-20mg/día durante 2 semanas, permitiéndose una reducción a 300 mg según la tolerabilidad de cada paciente. Brazo control: 3 semanas de tratamiento oral con paliperidona (3-12mg/día), tras lo cual comienzan con Paliperidona depot con 150mg/mes en una primera semana, continuando con 100mg a partir de la cuarta semana, después posología flexible de 50 a 150 mg cada mes.

-**Pacientes:** pacientes diagnosticados con esquizofrenia estabilizados con tratamiento antipsicótico oral, que requieren cambio a tratamiento parenteral por respuesta inadecuada, mala tolerancia o baja adherencia.

Criterios de inclusión: Puntuación de la escala Clinical Global Impression-Severity (CGI-S)  $\geq 3$  (levemente enfermo) o  $\leq 5$  (marcadamente enfermo) en las visitas de selección y de inicio, tratamiento antipsicótico oral durante 3 meses completos antes de la visita de selección.

Criterios de exclusión: Diagnóstico de una patología psiquiátrica o trastorno del eje I del DSM-IV-TR distinto de la esquizofrenia, o trastorno por abuso de sustancias (excepto la nicotina), intolerancia o falta de eficacia previa con aripiprazol, risperidona o paliperidona orales, o tratamiento previo con un fármaco antipsicótico depot en los 6 meses previos a la selección, exacerbación aguda de los síntomas psicóticos u hospitalización de  $> 3$  meses de duración en el momento de la visita de selección.

**Resultados**

Variable evaluada en el estudio(sem 28)	ARI 300/400mg Im depot N=136	Paliperidona 50-150mg/mes im depot N=132	Diferencia	IC95%	p
Cambio en la puntuación total de la escala QLS (Variable principal)	7.47	2.80	4.67	0.32-9.02	0.036
Cambio con respecto al valor basal en IAQ	32.32	33.81	-1.49	-2.94 a -0.05	0.043
Cambio respecto al valor basal en la escala ICG-S			-0.28	-0.48 a -0.09	0.004
Interrupción por acontecimientos adversos (AA)	11.1%	19.7%	8.6%	0.1 a 17.1	

**Validez y utilidad práctica**

En el estudio la variable principal utilizada es una escala de calidad de vida. No creemos adecuada esta variable para comparar la eficacia y seguridad de aripiprazol depot frente a paliperidona depot.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3. a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles.

#### 5.3. b Comparaciones Indirectas publicadas

Se dispone de una revisión sistemática que analiza la eficacia de Aripiprazol depot, concluyendo que es similar al resto de antipsicóticos estudiados (risperidona, olanzapina, paliperidona y haloperidol depot), pero con un perfil de efectos adversos más favorable<sup>20</sup>.

Aunque no se evalúe aripiprazol depot es interesante un metanálisis de reciente publicación que compara la eficacia y seguridad de 15 antipsicóticos de administración oral en el tratamiento de la esquizofrenia, concluyendo que no se encuentran grandes diferencias en cuanto a eficacia, pero sí hay diferencias sustanciales en cuanto al perfil de efectos adversos<sup>2</sup>.

### 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

#### 5.4.1 Guías de Práctica clínica

Según la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente<sup>5</sup>, la medicación depot debería reservarse para dos grupos: 1) para aquellos que optan clara y voluntariamente por esta vía de administración, considerándose que los medicamentos inyectables de segunda generación son preferibles debido a su mejor tolerabilidad y un menor riesgo de discinesia tardía y 2) 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.

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

**NICE Guidelines** (marzo 2014)<sup>1</sup>. Recomienda que los antipsicóticos de acción prolongada se pueden ofrecer a las personas que prefieren dicho tratamiento después de un episodio agudo de esquizofrenia, o cuando se evite la no adherencia encubierta.

La decisión del fármaco antipsicótico a elegir debería ser tomada de forma conjunta entre el profesional y el paciente, además de los cuidadores del mismo, si éste se muestra de acuerdo. Se debe dar información sobre los posibles riesgos y beneficios del tratamiento, incluyendo efectos secundarios de tipo metabólico, extrapiramidales, cardiovasculares, hormonales y otros efectos secundarios.

**Scottish Medicines Consortium** (marzo 2015)<sup>21</sup> La eficacia de aripiprazol depot es comparable a aripiprazol oral. Existen debilidades en las comparaciones indirectas con otros antipsicóticos de acción prolongada.

#### **Informe de Posicionamiento Terapéutico** (marzo 2015)<sup>15</sup>

Aripiprazol IM depot, al igual que otras formulaciones depot, está destinado a pacientes con esquizofrenia en los que el tratamiento crónico con la forma oral no es una opción idónea por la falta de cumplimiento terapéutico y riesgo potencial de recaída, siempre que se administre en el contexto de un programa específico de adherencia terapéutica. La valoración del Aripiprazol como tratamiento oral deberá considerar las posibles alternativas de acuerdo a las recomendaciones de las guías terapéuticas, si bien, de manera general, Aripiprazol oral no es tratamiento de elección en la esquizofrenia.

Aripiprazol depot ha demostrado una eficacia similar a la observada con la formulación oral a las dosis autorizadas. No se dispone de comparaciones directas frente a otros antipsicóticos depot. Los efectos adversos en el lugar de administración y algunas incertidumbres respecto a su seguridad representan sus principales limitaciones respecto a la formulación oral. Debe señalarse la falta de evidencia que sustenta el uso de asociaciones antipsicóticas, junto con los riesgos derivados de dichas asociaciones (mayor grado de incumplimiento, riesgo de interacciones, incremento de efectos adversos, disfunción cognitiva y mortalidad).

El coste de Aripiprazol depot es el doble o el triple, dependiendo de la dosis utilizada, que el del Aripiprazol oral. En comparación con otros depot, Aripiprazol tiene un coste muy superior a flufenazina depot y a zuclopentixol depot y menor que risperidona y paliperidona, salvo cuando estos últimos se utilizan a dosis bajas.

#### **Informe aripiprazol mensual CADIME (junio 2015)<sup>22</sup>**

El aripiprazol IM depot no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que no es más que una nueva formulación de un medicamento con esta misma calificación, aunque la forma depot tiene un coste muy superior. Además, su perfil de seguridad es incierto y precisa estudios adicionales.

#### **Informe aripiprazol intramuscular depot SACYLIME (marzo 2015)<sup>23</sup>**

Su utilización requiere estabilización previa con aripiprazol oral, por tanto su uso estará condicionado por el antipsicótico seleccionado al inicio del tratamiento y de manera general, aripiprazol oral no es considerado tratamiento de elección en el tratamiento de la esquizofrenia.

## **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

### **6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos**

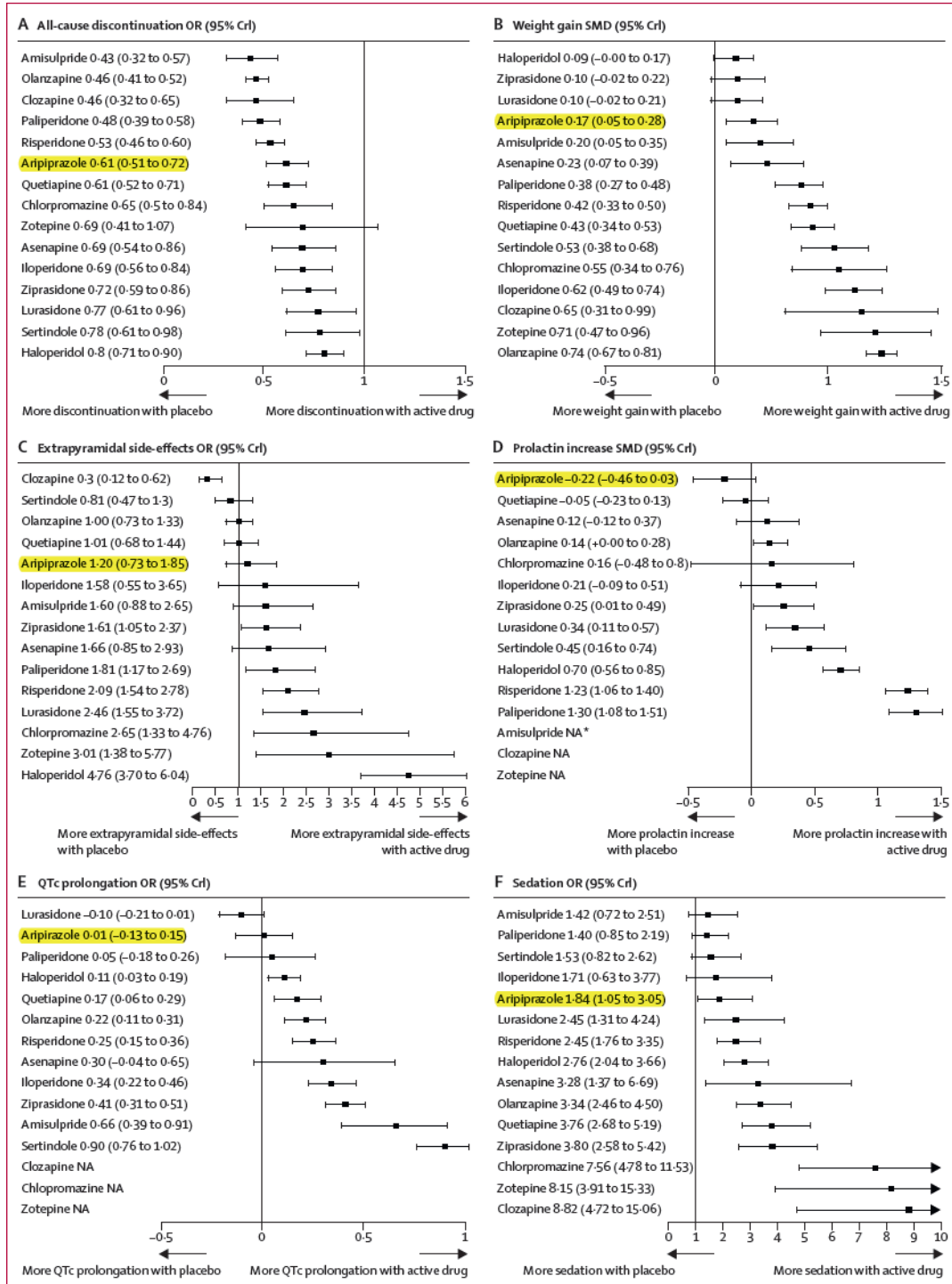
Según la ficha técnica<sup>12</sup>, las reacciones adversas más frecuentes incluyen: - Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): agitación, insomnio, ansiedad, trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, dolor de cabeza, visión borrosa, dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar, fatiga, aumento de peso. - Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ): depresión, taquicardia, hipotensión ortostática.

### **6.2 Ensayos Clínicos comparativos.**

En los 2 estudios pivotaes<sup>16,17</sup> se observa una mayor frecuencia de síntomas extrapiramidales con la formulación IM depot (300-400 mg) en pacientes en mantenimiento que con aripiprazol oral (18,4% vs 11,7%), siendo acatisia (8,2%) y parkinsonismo (6,9%) los más frecuentes. La incidencia de leucopenia fue casi tres veces superior en los pacientes que recibieron aripiprazol IM depot 300-400 mg (2,3%) que con la formulación oral 10-30 mg (0,8%). En el resto de efectos adversos el perfil de seguridad de ambas formulaciones fue comparable. No se observaron diferencias relevantes en el riesgo de suicidio, convulsiones, ortostasis (mareo, hipotensión ortostática, síncope) o parámetros de laboratorio, a excepción de la mencionada leucopenia. Entre los efectos adversos más frecuentes ( $>5\%$ ) se detectaron aumento de peso, acatisia, insomnio y dolor en el lugar de inyección. Asimismo son frecuentes ( $\geq 1\%$ ) agitación, ansiedad, trastornos extrapiramidales, temblor, discinesia, sedación, somnolencia, mareo, cefalea, sequedad de boca, rigidez musculoesquelética, disfunción eréctil, induración en el punto de inyección, fatiga, incremento de la CPK, diabetes mellitus, disminución de peso. La incidencia de los efectos adversos aumentó con la duración de la exposición. Entre los acontecimientos más graves se notificaron un caso de síndrome neuroléptico maligno durante el desarrollo en un sujeto que recibió aripiprazol IM depot 50 mg/25 mg y un caso de priapismo en el grupo de aripiprazol 400/300 mg que necesitó hospitalización. Por todo ello, se llevará a cabo un seguimiento post comercialización de la leucopenia, de los efectos extrapiramidales y el síndrome neuroléptico.

**\*Comparación del principio activo aripiprazol vs otros antipsicóticos y vs placebo**

Si asumimos que los efectos adversos de los psicofármacos depot son los propios del medicamento, conocidos más ampliamente por datos de uso oral, más los específicos del sistema de inyección, en la siguiente tabla del metanálisis de Leucht et al<sup>2</sup> se analizan efectos adversos comparados frente a placebo de 15 antipsicóticos:



Los efectos metabólicos son más frecuentes en antipsicóticos de segunda generación que los de primera. Con aripiprazol se observa menor ganancia de peso frente a otros antipsicóticos de segunda generación.

Aripiprazol tiene menor impacto sobre los niveles de prolactina que los demás antipsicóticos.

En cuanto a la prolongación del intervalo QTc aripiprazol presenta un perfil más favorable respecto a la mayoría de antipsicóticos.

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	
		Página:	14

### 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se han encontrado otras fuentes sobre seguridad.

### 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales<sup>12</sup>

#### **Embarazo**

No hay estudios bien controlados y adecuados con aripiprazol en mujeres embarazadas. Aunque se han notificado anomalías congénitas, no se ha podido establecer una relación causal con aripiprazol. Los estudios realizados en animales, no pudieron excluir el potencial de toxicidad en el desarrollo (ver sección 5.3). Se aconseja a las pacientes notificar a sus médicos si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas durante el tratamiento con Abilify Maintena. Debido a la insuficiente información de seguridad en humanos y los problemas identificados en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente el riesgo potencial para el feto.

#### **Lactancia**

Aripiprazol se excreta en la leche materna. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de interrumpir/abstenerse del tratamiento con Abilify Maintena, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### **Interacciones**

Aripiprazol se metaboliza por múltiples vías, involucrando las enzimas CYP2D6 y CYP3A4 y es necesario ajustar dosis tanto en metabolizadores lentos de CYP2D6 como cuando se usan conjuntamente con otros fármacos inductores o inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4 (apartado 4.4)

#### **Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia**

Aripiprazol no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

## 7. AREA ECONÓMICA

## 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparado con aripiprazol oral y otros antipsicóticos depot							
Nombre	ARIPIPRAZOL DEPOT	ARIPIPRAZOL ORAL	PALIPERIDONA PALMITATO	RISPERIDONA	OLANZAPINA	ZUCLOPENTISOL DECANOATO	FLUFENAZINA
Presentación	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 300 mg y 400 mg	Comp 5 mg E/28 Comp 10 mg E/28 Comp 15 mg E/28	Jeringas precargadas de 50, 75, 100 y 150 mg	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 25 mg, 37,5 mg y 50 mg	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 210 mg, 300 mg y 405 mg	Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación retardada: 200 mg	Ampolla de solución inyectable 25 mg/ml, 1 ml.
Posología habitual (rango)	300-400 mg/mes	10-20 mg/día	75-150 mg/mes	25-50 mg/2 semanas	210-405 mg/2-4 semanas. (Dosis máx: 300 mg/ semanas)	100-400 mg/2-4 semanas	12,5-25 mg/2-4 semanas
Precio unitario	242,86 € *	Comp 5 mg E/28: 28,18 € ** Comp 10 mg E/28: 56,37 € ** Comp 15 mg E/28: 84,55 € **	Jer 50 mg: 165,09 € * Jer 75 mg: 214,60 € * Jer 100 mg: 264,59 € * Jer 150 mg: 396,23 € *	Jer 25 mg: 81,56 € *** Jer 37,5 mg: 106,03 € *** Jer 50 mg: 130,61 € ***	Vial 210 mg: 143,58 € * Vial 300 mg: 215,49 € * Vial 405 mg: 276,92 € *	4,68 € ***	0,81 € ***
Coste tratamiento año	<b>2.914,32€</b>	<b>732,81-1.465,62€</b>	<b>2.575,20-4.754,74 €</b>	<b>2.120,56-3.395,86 €</b>	<b>1.866,54-5.602,74 €</b>	<b>121,68-486,72 €</b>	<b>21,06-168,48 €</b>

\* PVL -7,5% + 4% IVA (precio de adquisición por los servicios de farmacia de hospital)

\*\* PVP + 4% IVA (precio de referencia)

\*\*\* PVL -15% + 4% IVA (precio de adquisición por los servicios de farmacia de hospital)



**\*EVALUACIONES DE ORGANISMOS INDEPENDIENTES****NICE:****ESNM39: Schizophrenia: aripiprazole prolonged-release suspension for injection**

Published: 26 March 2014

	Dose regimen <sup>a</sup>	Cost per year excluding VAT <sup>b</sup>
Aripiprazole	400 mg once monthly	£2,645
Risperidone	25–50 mg every 2 weeks	£2,072 to £3,712
Olanzapine pamoate	150–300 mg every 2 weeks or 300–405 mg every 4 weeks	£2,894 to £5,789

**Scottish Medicines Consortium****Cost of relevant comparators**

Drug	Dose Regimen	Cost per year (£)
Aripiprazole	400mg by intramuscular injection every month	2,865
Paliperidone palmitate	25mg to 150mg by intramuscular injection every month	2,391 to 5,104
Risperidone	25mg to 50mg by intramuscular injection every 2 weeks	2,072 to 3,712
Olanzapine*	150mg to 300mg by intramuscular injection every 2 weeks or 300mg to 405mg every 4 weeks	2,894 to 5,789
Aripiprazole	10 to 30mg orally daily	1,249 to 2,497

Doses are for general comparison and do not imply therapeutic equivalence. Costs from eVadis on 27 January 2014. The cost per year is based on monthly injections being administered every 4 weeks i.e. 13 doses per year.

\*Olanzapine PR injection was not recommended by SMC for the treatment of schizophrenia.

## 8. AREA DE CONCLUSIONES.

### 8.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### Aspectos clínico-terapéuticos

- Aripiprazol depot ha demostrado una eficacia similar a la observada con la formulación oral a las dosis autorizadas.
- El perfil de seguridad de la formulación depot es similar al de la formulación oral salvo en la incidencia de síntomas extrapiramidales, leucopenia y en los acontecimientos relacionados con el lugar de inyección.
- Aripiprazol depot está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia cuando se ha alcanzado la estabilización de los síntomas con aripiprazol oral.
- Por vía oral, aripiprazol ha demostrado una eficacia similar a otros antipsicóticos típicos y atípicos y tiene un perfil de efectos secundarios más favorable, especialmente a nivel metabólico, cardiovascular y secreción de prolactina.
- Aripiprazol depot y los demás antipsicóticos inyectables depot deben ser considerados como una alternativa cuando el tratamiento crónico con la forma oral no es una opción idónea por la falta de cumplimiento terapéutico y riesgo potencial de recaída, siempre que se administre en el contexto de un programa específico de adherencia terapéutica.

#### Aspectos económicos

El coste de aripiprazol depot es muy superior al del aripiprazol oral. En comparación con otros depot, aripiprazol tiene un coste muy superior a flufenazina depot y a zuclopentixol depot y menor al resto de los depot, salvo cuando estos últimos se utilizan a dosis bajas.

### 8.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificada como:

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

### 8.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Pacientes donde se ha alcanzado la estabilización de los síntomas con aripiprazol oral.

Que el Servicio de Salud Mental establezca un procedimiento específico que garantice la adherencia al tratamiento.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- NICE clinical guideline 178. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. ( 2014) <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/guidance-psychosis-and-schizophrenia-in-adults-treatment-and-management-pdf>
- 2.- Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatment meta-analysis. Leucht et al. The Lancet Volume 382, No 9896, p951-962 September 2013.
- 3.- World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. Hasan et al. The World Journal of Biological Psychiatry,
- 4.- Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Second Edition. American Psychiatric Association. (2010)
- 5.- Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Ministerio de Sanidad y Consumo. (2009).
- 6.- Kreyenbuhl J, Buchanan R, Dickerson FB, Dixon LB. The schizophrenia patient outcomes research team (PORT): updated treatment recommendations 2009. Schizophr Bull 2010;36:94–103.
- 7.- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Publication no. 131. 2013.
- 8.- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia- a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr. Res 2011; 127:83-92.
- 9.- Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. Ho BC<sup>1</sup>, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Arch Gen Psychiatry. 2011 Feb;68(2):128-37.
- 10.- Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, Tiihonen J. Schizophrenia Bulletin. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. Schizophrenia Bull 2015 May; 41(3):656-63
- 11.- Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. Long-term Follow-up of a 2-Year Randomized Clinical Trial. LexWunderink, MD, PhD; Roeline M. Nieboer, MA; Durk Wiersma, PhD; Sjoerd Sytema, PhD; Fokko J. Nienhuis, MA. JAMA Psychiatry. 2013;70(9):913-920.
- 12.- Ficha Técnica Abilify Maintena® . Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002755/WC500156111.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002755/WC500156111.pdf) (accedido dic. 2016).
- 13.- Informe EPAR Abilify Maintena®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002755/WC500156106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002755/WC500156106.pdf) (accedido dic. 2016).
- 14.- Label FDA Abilify Maintena® . Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/202971s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/202971s008lbl.pdf) (accedido dic. 2016).
- 15.- Informe de Posicionamiento Terapéutico de aripiprazol IM depot (Abilify Maintena®). (17-03-2015)
- 16.- Fleischhacker 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.
- 17.- 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.
- 18.- 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.
- 19.- Heinrichs et al. Schizophr Bull 1984;10(3):388–398; 6. Karrow et al. Dialogues Clin Neurosci 2014;16(2):185–195.

20- Majer IM, Gaughran F, Sapin C, Beillat M, Treur M. Efficacy, tolerability, and safety of Aripiprazole oncemonthly 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.

21- Scottish Medicines Consortium. Aripiprazole 400mg powder and solvent for prolongedrelease suspension for injection. No.(962/14) 04 April 2014.

22.- Informe aripiprazol mensual CADIME (junio 2015). Disponible en: [http://www.cadime.es/es/listado\\_fnt.cfm](http://www.cadime.es/es/listado_fnt.cfm).

23.- Informe aripiprazol intramuscular depot SACYLIME (MARZO 2015). Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/publicaciones/sacylime>.