

ARIPIPRAZOL (mensual)

Esquizofrenia

2015; (06)
<http://dx.doi.org/10.11119/IEM2015-06>



NUEVA FORMA FARMACÉUTICA	GRUPO TERAPÉUTICO
Intramuscular (depot)	N05AX- Otros antipsicóticos
MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)	PRESENTACIONES
Abilify Maintena® (Otsuka)	Inyectables IM de 300 mg y de 400 mg
FECHA DE EVALUACIÓN	CONDICIONES DE DISPENSACIÓN
Junio de 2015	Receta médica (requiere visado de inspección)

PUNTOS CLAVE

- El aripiprazol IM es una nueva forma farmacéutica de liberación prolongada (depot), indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos previamente estabilizados con aripiprazol oral.
- Los antipsicóticos inyectables depot sólo se consideran una alternativa al mismo medicamento oral cuando sean una opción preferida por el paciente y cuando exista falta de adherencia.
- En el único ensayo comparativo, aripiprazol depot mostró no ser inferior al aripiprazol oral en términos de eficacia; aunque en cuanto a su seguridad, aripiprazol depot mostró mayor incidencia de síntomas extrapiramidales y leucopenia, por lo que la EMA ha considerado que estos efectos, así como el síndrome neuroléptico maligno, han de ser vigilados y estudiados adicionalmente.
- El aripiprazol IM depot sólo estaría indicado en pacientes tratados previamente con aripiprazol oral y se considera que **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que sólo es una nueva formulación de un medicamento con esta misma calificación. Aunque de eficacia equivalente, posee un perfil de seguridad inferior con respecto a la formulación oral, pero con un coste muy superior.



**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

QUÉ ES

Aripiprazol IM liberación prolongada está autorizado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos estabilizados con aripiprazol oral. La dosis es 400 mg/mes (que puede reducirse a 300 mg/mes), debiendo complementarse la primera dosis con aripiprazol oral durante 14 días. No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática. Requiere visado de inspección (1,2).

Aripiprazol IM depot (mensual) induce síntomas extrapiramidales y leucopenia con mayor frecuencia que la forma oral

TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

En el tratamiento de la esquizofrenia están recomendados tanto los antipsicóticos de primera generación o típicos (haloperidol y clopromazina, entre otros) como los de segunda o atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, ziprasidona, aripiprazol) (1,3). Cada antipsicótico tiene unas características propias que deben ser consideradas individualmente. Los antipsicóticos atípicos son más eficaces en algunos síntomas y producen menos efectos secundarios extrapiramidales, pero más de tipo metabólico (4). Sin embargo, a pesar de la utilización preferente de los atípicos, la tasa de mortalidad relacionada con los efectos adversos de los pacientes con esquizofrenia continúa incrementándose (5).

Uno de los principales factores de riesgo de recaída en la esquizofrenia es la falta de adherencia al tratamiento por lo que la comercialización de formulaciones depot generó ciertas expectativas para mejorar el cumplimiento. Sin embargo, existe controversia sobre la evidencia en cuanto a la mejora de la adherencia o la prevención de recaídas derivada del uso de formulaciones depot (6). Las guías de práctica clínica recomiendan 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 (3,7).



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

ARIPIPRAZOL IM DEPOT FRENTE A SUS COMPARADORES EN ESQUIZOFRENIA

Comparadores de referencia	ARIPIPRAZOL ORAL
Eficacia	Similar
Seguridad	Inferior a aripiprazol oral
Pauta	Superior a aripiprazol oral (mensual vs. diaria)
Coste	Coste superior a aripiprazol oral

EFICACIA

No se dispone de comparaciones directas frente a otros antipsicóticos, ni orales ni depot.

La eficacia del aripiprazol depot se basa en un estudio frente a placebo (8) y en un ensayo de no inferioridad de aripiprazol depot 400/300 mg administrado cada 4 semanas (n=265) frente a la administración diaria de aripiprazol oral 10/30 mg (n=266) en pacientes estabilizados previamente con el oral. El estudio incluyó también un brazo de aripiprazol depot a dosis bajas 50/25 mg que actuó como pseudo-placebo. La proporción de sujetos con recaída inminente a las 26 semanas (variable principal) fue de: 7,12% para aripiprazol depot 400/300 y de 7,76% para aripiprazol oral (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 (9,10).

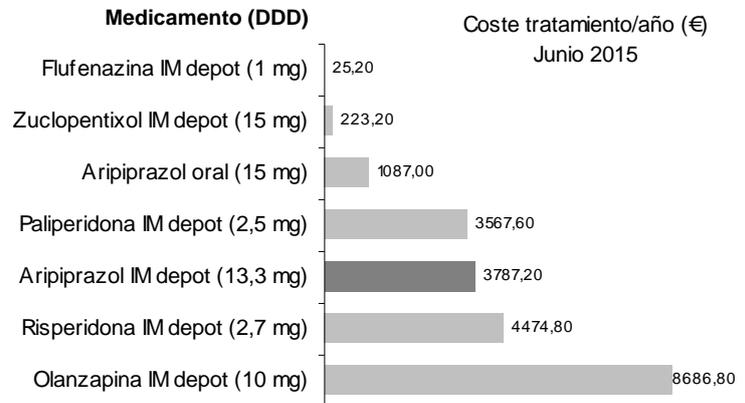
No hubo diferencias significativas entre aripiprazol depot 400/300 y aripiprazol oral en los resultados de las variables secundarias de: tiempo hasta la recaída, proporción de respondedores (estabilizados en la semana 38) y porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión. Por el contrario, sí hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del aripiprazol depot 400/300 en el cambio medio en las escala total PANSS (escala de síntomas positivos y negativos), escala CGI-I (impresión clínica global de mejoría) y CGI-S (impresión clínica global de gravedad) y en el tiempo hasta la interrupción (9,10,11).

SEGURIDAD

En ambos ensayos, las reacciones adversas más frecuentes (>5%) fueron: aumento de peso, ansiedad, acatisia, insomnio y dolor en el lugar de inyección; y con menor frecuencia (≥1%) se notificaron: agitación, trastornos extrapiramidales, temblor, discinesia, sedación, somnolencia, mareo, cefalea, sequedad de boca, rigidez musculoesquelética, disfunción eréctil y diabetes mellitus, entre otras. Además, se notificó un caso de síndrome neuroléptico maligno en un paciente que recibió aripiprazol 50/25 mg y un caso de priapismo en el grupo de aripiprazol 400/300 mg que requirió hospitalización (8,9,10).

Aripiprazol depot mostró un perfil de seguridad inferior frente a la forma oral en cuanto a la incidencia de: dolor en el sitio de inyección, síntomas extrapiramidales (18,4% vs 11,7%) y leucopenia (2,3% vs 0,8%), siendo estas últimas diferencias clínicamente relevantes por lo que la EMA considera que -al igual que la aparición de síndrome neuroléptico maligno- estos efectos deben ser vigilados y estudiados adicionalmente. La incidencia de efectos adversos aumentó con la duración de la exposición, especialmente los de tipo extrapiramidal (10).

COSTE



Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La eficacia y seguridad del aripiprazol depot sólo se ha evaluado frente a placebo y aripiprazol oral. El único ensayo de no inferioridad frente a la formulación oral, ha mostrado que el aripiprazol depot presenta una eficacia equivalente, pero un perfil de seguridad inferior, debido a la mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (acatisia y parkinsonismo), leucopenia y efectos relacionados con el lugar de inyección (9,10).

No se dispone de comparaciones directas de esta nueva formulación frente a otros antipsicóticos, ni orales ni depot; ya que su utilización está condicionada por el tratamiento previo con aripiprazol oral.

En términos generales, el aripiprazol oral no es tratamiento de elección en esquizofrenia. El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) indica que los antipsicóticos inyectables depot deben ser considerados como una alternativa al mismo antipsicótico por vía oral, cuando sean una opción terapéutica preferida por el paciente o cuando existan dificultades de adherencia al tratamiento y riesgo potencial de recaída (1).

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.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico PT-aripiprazol_IM_depot/V1/17032015. <http://www.aemps.gob.es>
- 2- Ficha Técnica de Abilify Maintena. 2013. <http://www.ema.europa.eu>
- 3- NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. CG178. 2014. <https://www.nice.org.uk>
- 4- Leucht S et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatment meta-analysis. Lancet. 2013; 382(9896): 951-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 5- Laursen TM et al. Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007; 68(6):899-907. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 6- Kishimoto T et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. Schizophr Bull. 2014; 40 (1): 192-213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 7- SIGN. Management of schizophrenia. SIGN 131.2013. <http://www.sign.ac.uk>
- 8- 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):617-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 9- Fleischhacker WW et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. Br J Psychiatry. 2014;205(2):135-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 10- EMA. EPAR de Abilify Maintena: aripiprazole. Procedure No. EMEA/H/C/002755/0000. <http://www.ema.europa.eu/>
- 11- Scottish Medicines Consortium. Aripiprazole 400 mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection (Abilify Maintena®). SMC No. (962/14). <http://www.scottishmedicines.org.uk/>