

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

COMITÉ PROVINCIAL DE MEDICAMENTOS
INFORME DE EVALUACIÓN- OCTUBRE 2011
Aripiprazol comprimidos en tratamiento de la esquizofrenia

Identificación del fármaco y autores del Informe

Fármaco: Aripiprazol comprimidos

Indicación clínica solicitada: Esquizofrenia

Autores: Santiago Hasdeu, Marcela Fontana

Comité Provincial de Medicamentos

Contacto: hasdeusanti@gmail.com

Declaración de conflictos de interés de los autores: Ninguna (Ver anexo)

Fecha de Inicio del Informe: Agosto de 2011

Fecha de finalización del informe: Septiembre de 2011

Objetivo del Informe: Evaluar la efectividad y seguridad del aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia.

Solicitud, Contexto y Pregunta de investigación

La esquizofrenia es una enfermedad crónica y discapacitante que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Representa una importante carga de enfermedad para los sistemas de salud y la sociedad en general. El tratamiento farmacológico incluye a los antipsicóticos típicos como el haloperidol, clorpromazina, levomepromazina, entre otros. En los últimos años los nuevos y más costosos antipsicóticos, llamados antipsicóticos atípicos, se han posicionado en el mercado farmacéutico mundial, quedando aún importantes dudas sobre sus beneficios en términos de efectividad y seguridad comparados con los antipsicóticos típicos. El Aripiprazol es un antipsicótico atípico para el cual se solicita un informe de evaluación.

Servicio que solicitó la incorporación de la indicación y contexto:

Servicio de Psiquiatría de Hospital H. Heller, Dra Paola Gonzalez Sandoval

Pregunta de Investigación:

¿En pacientes con Esquizofrenia, el aripiprazol en comprimidos es más efectivo y/o seguro que los antipsicóticos típico y atípicos disponibles en el Formulario Terapéutico Provincial (FTP) de Neuquén?

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Epidemiología del problema:

La esquizofrenia es un problema de salud

- **Prevalente:** Afecta al 1% de la población mundial, con afectación similar de ambos géneros

- **De gran magnitud:** Si bien no se asocia necesariamente a una elevada mortalidad, la carga de enfermedad provocada por la psicosis es muy elevada.

- **Responsable de altos costos en salud y para la sociedad en general**

- **Es (al menos en parte) un problema vulnerable o minimizable:** El tratamiento farmacológico puede mejorar las capacidades y reducir los síntomas de muchos de los pacientes con esquizofrenia, ayudando a que muchos de ellos puedan reinsertarse en las actividades de la sociedad. Las intervenciones no farmacológicas también tienen un impacto positivo en los pacientes con esquizofrenia.

Descripción del medicamento y Mecanismo de acción

Aripiprazol tiene actividad agonista parcial sobre los receptores D2 y sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT1A y una actividad antagonista sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT2A. Se utiliza en dosis de 10 a 30 mg/día

Usos aprobados por el Comité de Medicamentos

Ninguno

Proceso de Búsqueda y Evaluación

Proceso de elaboración: Búsqueda bibliográfica realizada en forma independiente por distintos investigadores. Se consultó Bibliografía en:

- Medline
- Lilacs
- Biblioteca Cochrane
- Tripdatabase
- Centre for Reviews and Dissemination University of York
- Dahceta
- National Institute for Health and Clinical Excellence
- Clinical Guidelines
- Otras fuentes facilitadas por los revisores externos

En Medline se combinaron distintas estrategias de búsqueda por Clinical Queries y Mesh, limitando la búsqueda a estudios en humanos, estudios randomizados y controlados, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Luego se amplió el espectro buscando evaluaciones de tecnologías, Guías de Práctica Clínicas y otros diseños de estudios de investigación.

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Se encontraron cuatro revisiones sistemáticas con meta-análisis de la colaboración Cochrane que analizan al aripiprazol contra placebo, contra antipsicóticos típicos, contra antipsicóticos atípicos y en general para el tratamiento de la esquizofrenia. Se considera que estos resultados son suficientes para realizar el análisis de la evidencia publicada disponible sobre el fármaco. Se complementa la búsqueda con Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y otras búsquedas en la literatura gris.

Análisis de la información:

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis:

Se analizan las cuatro Revisiones Sistemáticas encontradas en Cochrane:

1. La RS Cochrane de Belgamwar analiza si Aripiprazol es diferente del placebo en tratamiento de la esquizofrenia. Con la metodología de Cochrane encuentran 2585 pacientes que participaron en nueve estudios randomizados. Pese a ello no pueden extraer datos útiles sobre mortalidad, uso de servicios, funcionamiento general del paciente, conducta, adherencia a los servicios, satisfacción con el tratamiento, funciones cognitivas ni puntos finales económicos.

Menos pacientes abandonaron el tratamiento con aripiprazol comparado con placebo (n = 2585, 9 RCTs, RR 0.73 IC 0.60 a 0.87). Comparado con placebo, aripiprazol disminuyó significativamente la recaída en el corto plazo (n = 310, 1 RCT, RR 0.59 IC 0.45 a 0.77) y en el mediano plazo (n = 310, 1 RCT, RR 0.66 IC 0.53 a 0.81). También mostró mayor adherencia al tratamiento (n = 2275, 8 RCTs, RR 0.74 IC 0.59 a 0.93). Aripiprazole presenta menos riesgo de incrementar los niveles de prolactina comparado con placebo (n = 305, 2 RCT, RR 0.21 IC 0.11 a 0.37). Insomnio (~23%) y cefaleas (~15%) fueron reportados con frecuencia en ambos grupos, sin diferencias significativas.

Los autores concluyen que el Aripiprazol podría ser efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia y es aparentemente bien tolerado, pero son necesarios estudios pragmáticos que reporten claramente los resultados a corto, mediano y largo plazo antes de establecer su utilidad en la práctica clínica.

Belgamwar RB, El-Sayeh HGG. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8.

Art. No.: CD006622. DOI: 10.1002/14651858.CD006622.pub2

2. La RS Cochrane de El-Sayeh analiza el aripiprazol comparado contra placebo (encontrando los mismos resultados que la RS de Belgamwar) y contra otros antipsicóticos. En base a la revisión sistemática y meta-análisis observa que en comparación con los antipsicóticos típicos, no hubo beneficios significativos para el aripiprazol con respecto al estado general, el estado mental, la calidad de vida o el abandono temprano del estudio. Ambos grupos informaron tasas

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

similares de efectos adversos, con excepción de la acatisia ($n = 955$; RR 0,31; IC: 0,2 a 0,6; NNT 20; IC: 17 a 32) y la necesidad de medicación antiparkinsoniana ($n = 1854$; 4 ECA; RR 0,45; IC: 0,3 a 0,6; NNT 4; IC: 3 a 5), que fueron inferiores en los pacientes que recibían aripiprazol. En comparación con la olanzapina y la risperidona, el aripiprazol no fue mejor ni peor en los resultados del estado general y el abandono temprano

del estudio. Las tasas de efectos adversos también fueron similares, con excepción de menos ascenso de prolactina ($n = 301$; 1ECA; RR 0,04; IC: 0,02 a 0,1; NNT 2; IC: 1 a 2,5) y menos prolongación del QTc promedio (30 mg/día) ($n = 200$; 1 ECA; DMP -10,0; IC: -16,99 a -3,0) en comparación con la risperidona. Cuando se comparó con la atención estándar (grupo mixto que recibía antipsicóticos típicos y atípico), un estudio de aripiprazol tuvo significativamente menos personas que no respondieron al tratamiento ($n = 1599$; RR 0,70; IC: 0,7 a 0,8; NNT 5; IC: 4 a 6), que no estaban satisfechas con la atención ($n = 1599$; RR 0,62; IC: 0,6 a 0,7; NNT 4; IC: 4 a 5) y menos personas que abandonaron temprano el estudio ($n = 1599$; 1 ECA; RR 0,81; IC: 0,7 a 0,9; NNT 13; IC: 8 a 39). Los resultados de los cinco trabajos nuevos identificados de la búsqueda de revisiones actualizada, no alteraron significativamente los resultados principales o las conclusiones de la revisión original.

Como conclusión los autores plantean que el aripiprazol puede ser efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no tiene tantas diferencias con los antipsicóticos típicos y atípicos en cuanto a respuesta al tratamiento, eficacia o tolerabilidad. En comparación con los antipsicóticos típicos, el aripiprazol puede tener mayor riesgo de insomnio, pero en comparación con los antipsicóticos atípicos, menor riesgo de prolactina elevada y de prolongación del intervalo QTc. Deben realizarse ensayos controlados aleatorios pragmáticos a corto, medio y largo plazo, claramente informados para determinar su posición en la práctica clínica diaria.

El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

3. La RS Cochrane de Bhattacharjee Jayanti evalúa los efectos de aripiprazol comparado con otros antipsicóticos típicos en personas con esquizofrenia y psicosis similares a la esquizofrenia. Se incluyeron todos los ensayos aleatorios que comparaban el aripiprazol con los antipsicóticos típicos en personas con esquizofrenia o psicosis similares a la esquizofrenia. En total se incluyeron nueve ensayos aleatorios que incluyeron 3122 personas y compararon aripiprazol con fármacos antipsicóticos típicos. Ningún estudio informó recaída, la medida de resultado primaria de interés de esta revisión. La deserción fue alta en los estudios y el informe de los datos fue deficiente. Los participantes que recibieron aripiprazol fueron comparables a los que recibieron fármacos típicos en cuanto a la mejoría del estado global y el estado mental. El aripiprazol proporcionó un beneficio significativo sobre los antipsicóticos típicos en cuanto a

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

una menor ocurrencia de síntomas extrapiramidales (n = 968, tres ECA; RR 0,46; IC: 0,3 a 0,9; NNT 13; IC: 17 a 10), y particularmente sobre la acatisia (n = 897, tres ECA; RR 0,39; IC: 0,3 a 0,6; NNT 11; IC: 14 a 9). Un número menor de pacientes del grupo que recibió aripiprazol presentó hiperprolactinemia (n = 300; un ECA; RR 0,07; IC: 0,03 a 0,2; NNT 2; IC: 3 a 1). El aripiprazol presentó un riesgo menor de taquicardia sinusal (n = 289, un ECA; RR 0,09; IC: 0,01 a 0,8; NNT 22; IC: 63 a 13) y visión borrosa (n = 308, un ECA; RR 0,19; IC: 0,1 a 0,7; NNT 14; IC: 25 a 10); pero aumentó el riesgo de ocurrencia de mareos (n = 957, tres ECA; RR 1,88; IC: 1,1 a 3,2; NNT 20; IC: 33 a 14) y náuseas (n = 957; tres ECA; RR 3,03; IC: 1,5 a 6,1; NNT 17; IC: 25 a 13). Las tasas de deserción fueron altas en ambos grupos, aunque significativamente más participantes del grupo aripiprazol completaron el estudio a largo plazo (n = 1294, un ECA; RR 0,81; IC: 0,8 a 0,9; NNT 8; IC: 5 a 14).

Conclusiones de los autores: El aripiprazol no difiere mucho de los fármacos antipsicóticos típicos con respecto a la eficacia; sin embargo, presenta ventajas significativas en cuanto a la tolerabilidad. Se necesitan ensayos controlados aleatorios pragmáticos a corto, medio y largo plazo, con un informe claro, para replicar y validar estos hallazgos y determinar la posición del aripiprazol en la práctica clínica diaria.

Bhattacharjee Jayanti, El-Sayeh Hany George G. Aripiprazol versus antipsicóticos típicos para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford:

Update Software Ltd.

4. La RS Cochrane de Komossa Katia tuvo como objetivo evaluar la efectividad del aripiprazol comparado con otros antipsicóticos atípicos en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis similares. Se incluyeron estudios randomizados que compararan aripiprazol oral con otros antipsicóticos vía oral como amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona o zotepina en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis similares.

Incluyeron 4 estudios con 1404 pacientes comparando solo dos de las ocho posibles comparaciones - aripiprazol versus olanzapina y aripiprazol versus risperidona.

El número total de abandonos tempranos de tratamiento fue muy elevado (38.5%), lo que limita la validez de los estudios, pero no se encontró diferencias significativas entre los grupos. Aripiprazol fue menos eficaz que olanzapina en términos de estado mental general (PANSS total score: n=794, 2 RCTs, MD 4.96 CI 1.85 a 8.06), pero se asoció a menos efectos adversos como incremento de colesterol, aumento de peso, sedación y efectos adversos asociados a la prolactina.

Comparado con risperidona no hubo diferencia en eficacia, (PANSS total score: n=372, 2 RCTs, MD 1.50 CI -2.96 a 5.96). La distonia, alteraciones del QTc, incrementos en la prolactina y el colesterol fueron menos frecuentes en el grupo aripiprazol, pero el temblor fue más frecuente con Aripiprazol que con risperidona.

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Los autores concluyen que Aripiprazole podría ser algo menos efectivo que la olanzapina, pero mejor tolerado en términos de efectos metabólicos y sedación. No hay evidencia que haya diferencia de efectividad comparado con Risperidona, pero podría ser mejor tolerado en términos de distonia, alteraciones del QTc, incrementos en la prolactina y el colesterol. Se asocia a mayor temblor el aripiprazol que la Risperidona. No hay evidencia disponible que compare al Aripiprazol con los otros antipsicóticos atípicos.

Komossa Katja, Rummel-Kluge Christine, Schmid Franziska, Hunger Heike, Schwarz Sandra, El-Sayeh Hany George G, Kissling Werner, Leucht Stefan. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 08, Art. No. CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub4

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias:

El informe de evaluación de la agencia Canadiense de Evaluación de Tecnologías Sanitarias CADTH en Julio del 2011 resume lo siguiente:

Una revisión sistemática desarrollada por los autores encontró doce estudios randomizados sobre aripiprazol comparado con otros antipsicóticos. Dos estudios no encontraron diferencias significativas en los scores PANSS entre Aripiprazol y haloperidol o perfenazina. En dos estudios que evaluaban contra olanzapina, se encontraron mejorías significativas en el score PANSS con Olanzapina que con Aripiprazol, aunque la mejoría fue de menos de 15 puntos en ambos estudios, y quedan dudas sobre la importancia clínica de estos resultados. En un estudio, ziprasidona fue no inferior que aripiprazol basado en cambios en la impresión clínica de severidad, pero no al basarse en el score BPRS. El único estudio que reportó calidad de vida no encontró diferencias significativas entre aripiprazol y perfenazina. En todos los estudios los efectos adversos totales, los efectos adversos severos y los abandonos por efectos adversos fueron similares en los distintos grupos.

Common Drug Review. Notice of Canadian Expert Drug Advisory Committee. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. CEDAC Final Recommendation – July 18, 2011 ARIPIPRAZOLE – REQUEST FOR ADVICE. Indication: Schizophrenia and Related Psychotic Disorders

Efectos adversos:

La ficha técnica EMEA del producto comercializado en la UE, indica lo siguiente:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf

Tabla 1: Efectos adversos para aripiprazol y su frecuencia

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

<p>Trastornos psiquiátricos: <i>Frecuentes:</i> agitación, insomnio, ansiedad <i>Poco frecuentes:</i> depresión*</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso: <i>Frecuentes:</i> trastorno extrapiramidal, acatisia, temblor, vértigo, somnolencia, sedación, dolor de cabeza</p>
<p>Trastornos oculares: <i>Frecuentes:</i> visión borrosa</p>
<p>Trastornos cardíacos: <i>Poco frecuentes:</i> taquicardia*</p>
<p>Trastornos vasculares: <i>Poco frecuentes:</i> hipotensión ortostática*</p>
<p>Trastornos gastrointestinales: <i>Frecuentes:</i> dispepsia, vómitos, náuseas, estreñimiento, hipersecreción salivar</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: <i>Frecuentes:</i> fatiga</p>

En referencia a la indicación de la droga en esquizofrenia, se destacan las siguientes referencias sobre seguridad y seguridad comparada

Para el caso de Melnik T, Soares BG, Puga ME, Atallah AN. Sao Paulo Med J. 2010 May;128(3):141-66 Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews..

los autores destacan la dificultad en el tratamiento de este tipo de pacientes, con altas tasas de deserción. Indicando que los antipsicóticos atípicos tienen ventajas sobre los antipsicóticos típicos, principalmente a través de su mejor perfil de seguridad, lo que conduce a una mejor adherencia al tratamiento.

Sugieren que una combinación de antipsicóticos también puede ser una opción para algunos pacientes refractarios.

Se indica que existe una relativa seguridad y la tolerabilidad del aripiprazol, que no se ha evaluado sistemáticamente en estudios comparativos, destacando que problemas de tolerabilidad y seguridad comúnmente asociados a los antipsicóticos atípicos tales como el aumento de peso y el síndrome metabólico son menos vistos con aripiprazol.

Se indica también en otros estudios, que el aripiprazol, presenta menos trastornos metabólicos y sedantes, menores aumentos de la prolactina, y prolongación del intervalo QT, menor distonía, y mayor temblor que la risperidona Pae CU. Expert Opin Drug Saf. 2009 May;8(3):373-86. Review A review of the safety and tolerability of aripiprazole./ Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. J Clin Psychiatry. 2002;63(9):763-71. / Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(7):681-90.

No hubo diferencias significativas entre el aripiprazol y la olanzapina para los efectos adversos extrapiramidales (por ejemplo, acatisia, parkinsonismo), los cambios de glucosa desde el inicio, o la prolongación del QT. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

peso que favorecían aripiprazol Aripiprazole vs. Other Atypical Antipsychotics for Schizophrenia, Am Fam Physician. 2010 Jun 1;81(11):1335-1336

Se indica en otras referencias que respecto a los síntomas extrapiramidales específicos: no hubo diferencias significativas en síntomas extrapiramidales informados entre aripiprazol, antipsicóticos típicos y atípicos y placebo. En relación a los síntomas extrapiramidales generales, aripiprazol resultó ser significativo en relación a los efectos adversos y a una incidencia más baja que el haloperidol en el seguimiento de 52 semanas Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2003;6(4):325-37. /

Swainston Harrison T & Perry CM. Aripiprazole. A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. Drugs 2004; 64(15): 1715-1736.

En cuanto al perfil de seguridad, aripiprazol se destaca como síntesis, que no posee efectos relevantes sobre la secreción de prolactina ni sobre el intervalo QT, pero posee similares efectos extrapiramidales que otras drogas comparadas, y un posible perfil de seguridad favorable. Sin embargo, comparado con las alternativas actuales del formulario terapéutico su perfil de seguridad no puede aún aseverarse de modo concluyente

Contraindicaciones y precauciones

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al aripiprazol, o a cualquiera de sus excipientes. Precauciones: Similares a las de los otros antipsicóticos atípicos.

Alteraciones cardiovasculares: aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida

En ensayos clínicos se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Por lo tanto, se debe utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

En pacientes añosos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años)

Se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa

Puede aparecer el síndrome neuroléptico maligno. La hipotensión ortostática fue más frecuente con aripiprazol que con haloperidol y similar a risperidona por lo que deberá ser usado con precaución en pacientes con enfermedades cerebrovasculares o en pacientes con predisposición a la hipotensión http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf

Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

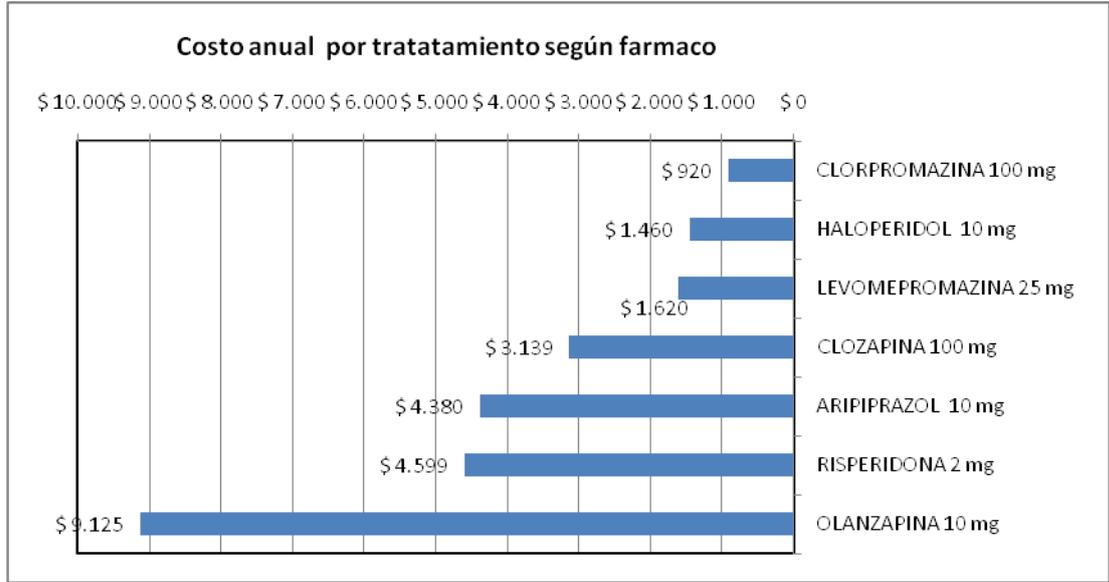
Costos Kayros® on line promedio presentaciones hospitalarias

Tabla 2: costos del tratamiento por medicamento diario y anual a dosis standard

Medicamento	costo unitario	dosis diaria	costo/día	costo anual	Porcentual relativo de costos respecto al menor valor
CLORPROMAZINA 100 mg	\$1.26	200 mg	\$2.52	\$ 920	0
HALOPERIDOL 10 mg	\$ 2	4 mg	\$ 4	\$ 1.460	59
LEVOMEPRIMAZINA 25 mg	\$1.5	75 mg	\$4.5	\$ 1.620	76
CLOZAPINA 100 mg	\$4.3	200 mg	\$8.6	\$ 3.139	241
ARIPIPRAZOL 10 mg	\$ 4	15-30 mg	\$6-12	\$2190-4380	376
RISPERIDONA 2 mg	\$4.2	6 mg	\$12.6	\$ 4.599	400
OLANZAPINA 10 mg	\$28.2	10 mg	\$ 25	\$ 9.125	892

* Tanto en la tabla superior como en el gráfico inferior se aclara que dado el rango de dosis de Aripiprazol el costo anual puede ser desde \$2190 hasta \$4380

Gráfico 1: Costos anuales comparados de cada fármaco del grupo



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

Conclusiones:

El Aripiprazol es un antipsicótico atípico que no ha demostrado superioridad frente a los antipsicóticos típicos ni atípicos. Los estudios publicados tienen sus limitaciones, y un alto número de abandonos tempranos, pero permitirían establecer que Aripiprazol es más efectivo que el placebo, y que podría tener algún beneficio en el perfil de efectos adversos comparado con los antipsicóticos típicos. Por otro lado hay revisiones sistemáticas que concluyen que los efectos adversos totales, los efectos adversos severos y los abandonos por efectos adversos son similares entre Aripiprazol y otros antipsicóticos. No hay elementos que permitan establecer que Aripiprazol es superior al resto de los antipsicóticos atípicos. Aripiprazol no ofrece tampoco una ventaja en el aspecto económico comparado con los otros antipsicóticos.

Recomendación del Comité Provincial de Medicamentos:

Nivel de la evidencia científica disponible: Clase B (Moderada Calidad)

Grado de Recomendación: Recomendación fuerte en contra de incorporar al Aripiprazol dentro del Formulario Terapéutico Provincial.

Para los pedidos de excepción se recomienda evaluar la historia clínica completa de cada paciente en cuestión, con revisión de los estudios complementarios para objetivar los tratamientos que recibieron, las dosis, adherencia y efectos adversos, así como planillas de farmacovigilancia que constaten los mismos.

Ver anexo para la interpretación de la calidad de evidencia y la fuerza de la recomendación.

Sistema GRADE de Niveles de evidencia y grados de recomendación. BMJ 3 may 2008 Vol 336; 995-8

ANEXO. DEFINICIONES DE NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Sistema GRADE de Niveles de evidencia y grados de recomendación. BMJ 3 may 2008 Vol 336: 995-8

Nivel de la Evidencia Científica Disponible:

- Alta calidad A
- Moderada calidad B
- Baja calidad C
- Muy baja calidad D

Definiciones:

- **Alta calidad:** Es poco probable que futuras investigaciones modifiquen nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Moderada calidad:** Es probable que futuras investigaciones modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Baja calidad:** Es muy probable que futuras investigaciones modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Muy baja calidad:** Cualquier estimación de efecto es incierta.

Grados de Recomendación:

- **Recomendación fuerte para utilizar una intervención 1**
- **Recomendación débil para utilizar una intervención 2**
- **Recomendación débil para no utilizar una intervención 2**
- **Recomendación fuerte para no utilizar una intervención 1**

Definiciones e implicancias de una recomendación fuerte:

- Para los pacientes:
 - La mayoría de los pacientes en su situación desearían que se lleve adelante el curso de acción recomendado, y sólo una pequeña proporción de los pacientes no.
- Para los médicos:
 - La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.
- Para las autoridades sanitarias:
 - La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones.

Definiciones e implicancias de una recomendación débil:

- Para los pacientes:
 - La mayoría de los pacientes en su situación desearían que se lleve adelante el curso de acción recomendado, pero muchos pacientes no.
- Para los médicos:



Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén
Comité Provincial de Biotecnologías de Neuquén

- Debe reconocerse que las distintas opciones no son igualmente adecuadas para todos los pacientes. Deben ayudar a sus pacientes a elegir una opción adecuada a sus valores y preferencias.
- Para las autoridades sanitarias:
 - La decisión de cobertura requiere un importante debate, y que se involucren los distintos interesados.

Anexo. Declaración de conflictos de interés de los autores del informe de evaluación