



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006, 2129/2010 e 490/2011)

Doc. PTR n° 20 relativo a:

ARIPIPRAZOLO

Novembre 2011
Luglio 2005

Aripiprazolo

Azione del farmaco e indicazioni registrate	2
A) Schizofrenia	3
Trattamenti già disponibili.....	3
Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità	3
Popolazioni speciali: adolescenti (≥15 anni)	5
Costo	6
Sicurezza.....	6
B) Disturbo Bipolare	7
Trattamenti già disponibili.....	7
Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità	7
Costo	9
Sicurezza.....	9
Conclusioni	9
Schizofrenia.....	9
Disturbo bipolare	9
Bibliografia	10

Azione del farmaco e indicazioni registrate

Aripiprazolo è un derivato chinolinonico con attività di agonista parziale sui recettori D₂ della dopamina. Riduce i livelli eccessivi e aumenta i livelli bassi di dopamina, evitando sia l'iperattività (allucinazioni, deliri paranoidi) sia l'iporeattività (anedonia, mancanza di motivazioni). L'aripiprazolo è anche un agonista parziale dei recettori 5-HT_{1A} della serotonina e un antagonista dei recettori 5-HT_{2A}.

Aripiprazolo è indicato per:

- A) il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti dai 15 anni in avanti.
- B) il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo.

Aripiprazolo è disponibile nelle seguenti formulazioni:

- compresse orali da 5, 10 o 15 mg;
- compresse orodispersibili da 10 o 15 mg;
- soluzione iniettabile intramuscolo da 7,5 mg/1ml;
- soluzione orale da 1mg/1ml [1]

Considerata le numerose differenze tra le due indicazioni del farmaco, la trattazione delle evidenze di efficacia e sicurezza per le due indicazioni è stata suddivisa in due diverse sezioni: una relativa alla schizofrenia (A) e una al disturbo bipolare (B).

A) Schizofrenia

Trattamenti già disponibili

La schizofrenia è una malattia cronica invalidante che nella maggior parte dei casi richiede trattamenti farmacologici.

Il trattamento acuto e di mantenimento della schizofrenia comprende l'utilizzo di farmaci antipsicotici cosiddetti "tipici" (o di prima generazione) e "atipici" (o di seconda generazione). La validità di questa distinzione è dubbia, perché in ognuna delle due classi i composti differiscono tra loro in quanto a efficacia, effetti collaterali e costi, pur essendo accomunati da meccanismi d'azione in gran parte (ma non completamente) simili. Gli antipsicotici del primo gruppo, come aloperidolo, perfenazina o clorpromazina, bloccano i recettori D_2 e inibiscono la neurotrasmissione dopaminergica. Gli antipsicotici del secondo gruppo, quali clozapina, risperidone, olanzapina, quetiapina, ziprasidone, agiscono sia sui recettori dopaminergici che su quelli serotoninergici.

Gli antipsicotici di seconda generazione hanno una minore probabilità di indurre effetti extrapiramidali rispetto agli antipsicotici di prima generazione ad alta potenza (aloperidolo), ma alcuni comportano un alto rischio di sviluppare la cosiddetta "sindrome metabolica", ovvero aumento di peso, iperlipidemie, diabete [2, 3, 4]

Clozapina, oltre a questi effetti avversi, può provocare leucopenia potenzialmente pericolosa e necessita di un assiduo monitoraggio dei leucociti. Di conseguenza, nonostante sembri avere un'efficacia più elevata, non è indicata come antipsicotico di prima scelta, ma nelle forme resistenti agli altri antipsicotici*.

In molti studi olanzapina è risultata essere (dopo clozapina) l'antipsicotico più efficace [5, 6]. Tuttavia, il suo utilizzo appare limitato da importanti effetti collaterali (soprattutto aumento di peso, ipercolesterolemia e diabete).

In sintesi, la scelta dell'antipsicotico deve essere personalizzata in base alle caratteristiche individuali [7] e al rapporto rischi/benefici, ovvero deve tener conto delle evidenze di efficacia, del profilo di effetti collaterali in relazione alle caratteristiche del paziente, dell'anamnesi di risposta favorevole e del costo del trattamento [8].

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Le principali evidenze di efficacia clinica sono state raccolte:

- (a) dall'EPAR (European Public Assessment Report) dell'aripiprazolo, che cita e descrive i tre studi clinici a breve termine e i due a lungo termine presentati per la registrazione del farmaco;
- (b) da quattro revisioni sistematiche Cochrane;
- (c) da una rassegna degli studi di confronto "testa a testa" degli antipsicotici di seconda generazione.

* In due grandi trials pragmatici, CATIE e CUtLASS, effettuati rispettivamente negli USA e nel Regno Unito, clozapina ha dimostrato una maggiore efficacia nelle forme di schizofrenia resistente rispetto ad antipsicotici di seconda generazione, come olanzapina, risperidone, amisulpride, ziprasidone [5]. Peraltro in una revisione Cochrane del 2009 le evidenze della maggiore efficacia di clozapina nel ridurre i sintomi della schizofrenia rispetto agli antipsicotici "tipici" sono risultate deboli e soggette a bias, ponendo in primo piano la necessità di clinical trial che indaghino l'efficacia di clozapina anche sul funzionamento globale e sociale a lungo termine e sulla soddisfazione dei pazienti e dei familiari [9].

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

- (a) Quattro dei cinque studi registrativi per l'indicazione d'uso nella schizofrenia negli adulti sono stati condotti contro placebo [1].

I tre studi clinici a breve termine (da 4 a 6 settimane), multicentrici, randomizzati, controllati vs placebo e a dose fissa (10, 15, 20 o 30 mg/die) hanno coinvolto 1.228 pazienti schizofrenici. L'endpoint principale includeva una diminuzione $\geq 30\%$ dal valore basale nel punteggio totale della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). In questi studi l'aripirazolo è risultato associato a un più rapido inizio d'effetto e a miglioramenti più ampi nei sintomi psicotici rispetto al placebo.

Il CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) ha però sottolineato tra i principali limiti di queste evidenze che gli studi non sono stati in grado di discriminare fra i diversi dosaggi di aripirazolo (10, 15, 20 e 30 mg) senza pertanto stabilire una dose ottimale e, inoltre, che la validità esterna dei risultati è probabilmente bassa.

Per quanto riguarda gli studi a lungo termine (26-52 settimane), sono stati condotti 2 studi in doppio cieco, ai quali non hanno partecipato i pazienti arruolati negli studi precedenti. In un RCT multicentrico, di 26 settimane, controllato con placebo in pazienti con schizofrenia cronica stabilizzata (n=310), il gruppo trattato con aripirazolo (15 mg/die) ha mostrato un periodo di tempo più lungo prima di una ricaduta e una percentuale minore di ricadute (33.8% nel gruppo aripirazolo e 57% nel gruppo placebo). Il tasso di abbandono è stato del 54% nel gruppo trattato con aripirazolo e del 71% in quello trattato con placebo [1, 10]. In un RCT multicentrico di 52 settimane (n=1294, con recidiva acuta di schizofrenia cronica), aripirazolo (30 mg/die) è risultato efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la continuazione della terapia in pazienti che hanno mostrato una risposta al trattamento iniziale vs aloperidolo (10 mg/die). La proporzione dei pazienti responder che mantenevano una risposta al trattamento a 52 settimane (endpoint principale) è stata simile in ambedue i gruppi (aripirazolo 77% e aloperidolo 73%). L'indice totale di completamento dello studio è stato significativamente più alto per i pazienti in trattamento con aripirazolo (43%) che per quelli in trattamento con aloperidolo (30%).

- (b) Una serie di revisioni sistematiche Cochrane [11, 12, 13, 14] ha valutato gli effetti di aripirazolo nella schizofrenia e nelle psicosi simili alla schizofrenia, raggruppando tutti gli studi clinici randomizzati che confrontassero aripirazolo con antipsicotici tipici, atipici e placebo.

Aripirazolo vs antipsicotici tipici: 3122 pazienti in 9 RCT. Non ci sono stati benefici significativi riguardo allo stato globale, allo stato mentale e all'abbandono precoce dallo studio.

Aripirazolo vs antipsicotici atipici (olanzapina e risperidone): 1404 pazienti in 4 RCT. Aripirazolo non è stato né migliore né peggiore riguardo all'abbandono precoce degli studi, purtroppo così alto (38,5%) da pregiudicare la validità dei risultati. In due studi aripirazolo è stato meno efficace di olanzapina per quanto riguarda lo stato mentale generale. Nei due studi di confronto rispetto a risperidone, l'aripirazolo ha mostrato un'efficacia simile.

Aripirazolo vs placebo: 2585 pazienti in 9 RCT. Aripirazolo, oltre a diminuire in modo statisticamente significativo le ricadute (nel medio periodo in un solo RCT, già citato al punto a), appare determinare anche una migliore aderenza al protocollo dello studio (n=2275, 8 RCT).

Complessivamente, aripirazolo non è risultato significativamente differente dagli antipsicotici tipici in termini di esiti di stato globale e mentale; rispetto agli atipici è risultato meno efficace di olanzapina. Inoltre, è opportuno considerare che tali evidenze derivano da studi che hanno arruolato pazienti altamente selezionati ed hanno utilizzato farmaci di confronto a dosi tali che l'applicabilità dei risultati alla pratica clinica quotidiana risulta difficile. Infine, le percentuali di abbandono dei pazienti dagli studi sono risultate alte e in ogni caso diverse da ciò che capita nella pratica clinica quotidiana.

- (c) Per rispondere alla necessità di studi "testa a testa" tra i vari antipsicotici atipici e cercare di chiarire le differenze di efficacia clinica, Leucht et al. (2009) [6] hanno condotto una meta-analisi di RCT e confrontato nove antipsicotici atipici.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Aripiprazolo è risultato meno efficace di olanzapina (punteggi totali PANSS) in due studi sponsorizzati dalla casa farmaceutica produttrice di aripiprazolo (n casi=794). Altri due studi non hanno trovato significative differenze con risperidone (n casi=372).

Popolazioni speciali: adolescenti (≥15 anni)

Trattamenti disponibili

Molti antipsicotici sia di prima generazione (clorpromazina, promazina, trifluoperazina, perclazina, aloperidolo, clotiapina) sia di seconda (clozapina) presentano l'indicazione per il trattamento delle schizofrenia nei pazienti adolescenti (età maggiore di 15 anni).

Evidenze disponibili

L'estensione dell'indicazione alla popolazione adolescenziale per l'aripiprazolo è stata autorizzata da EMA sulla base di due studi di fase I, volti ad indagare il profilo farmacocinetico nella popolazione pediatrica, tre studi di efficacia di cui uno randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, e ulteriori due studi di fase III (estensioni del precedente) in aperto senza confronto volti a valutare la sicurezza a lungo termine.

Lo studio registrativo 31-03-029, multicentrico, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha arruolato 302 pazienti adolescenti (età compresa tra 13 e 17 anni, media 15 anni) con diagnosi di schizofrenia secondo la classificazione DSM-IV e con punteggio alla scala PANSS uguale o maggiore a 70 alla partenza dello studio: il 25% dei pazienti non aveva mai assunto nessun farmaco per la schizofrenia, mentre il 59,6% dei pazienti aveva già assunto in precedenza antipsicotici.

I pazienti erano randomizzati a ricevere placebo, aripiprazolo 10 mg/die o aripiprazolo 30 mg /die, attraverso un incremento giornaliero del dosaggio.

L'endpoint principale dello studio era il cambiamento del punteggio totale nella scala PANSS al termine della sesta settimana di trattamento.

Gli obiettivi secondari erano le variazioni del punteggio positivo e negativo della scala PANSS, le variazioni della scala CGI (Clinical Global Impression), della CGAS (Children's Global Assessment Scale) e la valutazione degli abbandoni dello studio per tutte le ragioni.

L'85,4% dei pazienti (n= 258) ha completato lo studio e le differenze registrate nel punteggio totale PANSS dopo sei settimane sono state: -21,2 con placebo, -26,7 con aripiprazolo 10 mg e - 28,6 con aripiprazolo 30 mg. Entrambe le differenze, comparate con il braccio placebo, erano statisticamente significative.

In tutti gli endpoint secondari aripiprazolo, in entrambi i dosaggi, si è dimostrato superiore al placebo.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, nello studio registrativo 31-03-029 la percentuale di eventi avversi era maggiore nei due bracci di trattamento: 71% per i casi con aripiprazolo 10 mg, 72,5% per aripiprazolo 30 mg, 57% per placebo. Gli eventi avversi principali erano connessi a disturbi del sistema nervoso quali acatisia, sintomi extrapiramidali, cefalea, sonnolenza e tremori. Non sono emerse variazioni significative sui parametri metabolici in tutti i bracci dello studio. Le percentuali di abbandono dovute a eventi avversi erano del 7% per aripiprazolo 10 mg, del 3,9% per aripiprazolo 30 mg e del 2% per placebo.

Nello studio di estensione 31-03-241 gli eventi avversi registrati in maggior percentuale rimangono quelli dovuti a disturbi del sistema nervoso quali: sindrome extrapiramidale (19,2% degli eventi avversi), sonnolenza (13,8%), insonnia (9,2%) e acatisia (8,4%). La percentuale complessiva di eventi avversi è risultata anche in questo studio alta (69% dei pazienti).

In conclusione, l'aripiprazolo, pur avendo riportato solo risultati di modesta superiorità nello studio registrativo verso placebo, può costituire un'ulteriore opzione nella popolazione adolescenziale con schizofrenia, quando gli altri trattamenti disponibili hanno fallito o non sono tollerati.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Costo

Per l'analisi dei costi dell'aripirazolo nel trattamento della schizofrenia, considerata la disponibilità di differenti confezioni di aripirazolo, sono state prese in considerazione la confezione di 28 compresse da 15 mg (prezzo al pubblico € 140,49, ottobre 2011) e la soluzione iniettabile 1 flaconcino da 7,5 mg/ml (prezzo al pubblico € 5,02, ottobre 2011).

Per un dosaggio di mantenimento pari a 15 mg/die, come riportato in scheda tecnica, il costo di una terapia orale con aripirazolo è pari a € 5,01. Tale costo è superiore sia a quello di una dose di 10 mg di olanzapina orale (€ 1,91; prezzo al pubblico di olanzapina generico 28 compresse da 10 mg € 53,41, ottobre 2011), sia a quello di 4 mg di risperidone (€ 0,90; prezzo al pubblico di risperidone generico 60 compresse da 4 mg € 63,25, ottobre 2011).

Per quanto riguarda la formulazione parenterale, la somministrazione intramuscolo di aripirazolo ha un costo di € 5,02 per ogni iniezione, paragonabile a quello della olanzapina intramuscolo (€ 4,77 flaconcino da 10 mg).

Sicurezza

La tollerabilità degli antipsicotici è un aspetto di particolare importanza considerato l'impatto negativo degli effetti avversi sull'aderenza al trattamento con questi farmaci.

Una rassegna sulla sicurezza e la tollerabilità dell'aripirazolo [15] ha evidenziato che gli effetti avversi riportati durante gli studi clinici con un'incidenza superiore al 2% e in percentuale doppia rispetto al placebo sono stati: acatisia, ansia, sedazione, tremore, irrequietezza, sindrome extrapiramidale, visione offuscata, dolore alle estremità, mialgia, spasmi muscolari, vomito, secchezza delle fauci, ipersalivazione, aumento di peso, capogiri e insonnia. Tali effetti sono risultati simili nella popolazione degli adolescenti e degli anziani. Per questi ultimi si è registrato un aumento dell'incidenza di effetti cardiovascolari (ictus, TIA) anche fatali.

Una meta-analisi Cochrane [12] ha riportato che l'aripirazolo, rispetto agli antipsicotici tipici, presenta una minor incidenza di sintomi extrapiramidali, soprattutto acatisia. Inoltre, aripirazolo ha causato meno spesso iperprolattinemia, tachicardia sinusale e visione offuscata, ma ha aumentato il rischio di vertigini e nausea.

Diversi studi hanno confrontato il profilo di sicurezza dell'aripirazolo con quello di altri antipsicotici atipici. In particolare, due meta-analisi, riguardanti 9 antipsicotici, hanno concluso che l'aripirazolo è meglio tollerato di altri in merito a sedazione, aumento di peso, effetti sul glucosio e sui lipidi ematici, aumento della prolattina, sindrome extrapiramidale e prolungamento dell'intervallo QT [16, 17,18].

B) Disturbo Bipolare

Trattamenti già disponibili

I trattamenti già disponibili sono distinti in base all'uso come trattamento o come prevenzione nel disturbo bipolare. Trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I: risperidone, quetiapina, olanzapina, acido valproico, (litio in caso di disturbo non grave). Prevenzione di un nuovo episodio maniacale: olanzapina, acido valproico, litio, (lamotrigina o carbamazepina, se anche le combinazioni tra i precedenti non sono efficaci).

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia dell'aripiprazolo nel trattamento acuto dell'episodio di disturbo bipolare è stata valutata in 5 studi, 3 dei quali presentavano come confronto il placebo, e nei restanti 2 litio e aloperidolo. Tutti gli studi avevano una durata di 3 settimane. L'endpoint primario era rappresentato dal miglioramento della sintomatologia valutato tramite scale YMRS (Young Mania Rating Scale), una scala che valuta il grado dei sintomi maniacali come irritabilità, comportamento aggressivo, stato di eccitazione, aumento dell'attività, disturbi del linguaggio del pensiero: i soggetti erano considerati responders se mostravano un miglioramento del 50% di tali sintomi. In tutti gli studi il tasso di drop-out è stato elevato (50-60%) e circa la metà dei pazienti sono usciti dallo studio per mancanza di efficacia. Tra gli studi in cui il confronto era rappresentato dal placebo, uno non ha dimostrato alcuna differenza tra il placebo e l'aripiprazolo, mentre negli altri due il farmaco si è rivelato più efficace del placebo. Inoltre, l'aripiprazolo è risultato di efficacia comparabile al litio (litio 45.8% vs 46.8% aripiprazolo) e all'alooperidolo (alooperidolo 49.8% vs 47% aripiprazolo) nel raggiungimento dell'endpoint primario [1].

Gli studi randomizzati nel trattamento a lungo termine con aripiprazolo nel disturbo bipolare per la valutazione di efficacia sulla prevenzione delle recidive depressive e maniacali si limitano al "Keck Trial" [19]. Lo studio è stato progettato dall'Aripiprazole Study Group e sponsorizzato dalla casa produttrice del prodotto stesso, Bristol-Myers Squibb. Lo studio è stato oggetto di due pubblicazioni; la prima pubblicazione descrive la prima fase, in doppio cieco, di durata pari a 26 settimane [20], mentre la seconda descrive la fase di estensione, durata per le successive 74 settimane [19]. È stato identificato anche un sottogruppo post hoc di analisi dei dati del "Keck trial" che si riferiva ai partecipanti con la variante a cicli rapidi del disturbo bipolare.

Sebbene il "Keck trial" [19] rappresenti lo studio in virtù del quale aripiprazolo ha ricevuto l'indicazione, approvata dalla FDA, per il trattamento di mantenimento del disturbo bipolare, si evidenziano alcune criticità:

1. la durata del "Keck trial" appare insufficiente per dimostrare un'efficacia in termini di prevenzione delle recurrences del disturbo bipolare;
2. la fase in doppio cieco era basata su un campione di pazienti che avevano già risposto al farmaco durante la fase di stabilizzazione, e tale fattore rende meno generalizzabili i risultati;
3. la sospensione del trattamento, prevista nella fase di randomizzazione, potrebbe aver determinato una coesistenza di effetti dovuti alla brusca interruzione del trattamento e di effetti benefici del trattamento nel corso della fase di continuazione. Tutti gli effetti benefici del trattamento, infatti, si sono verificati durante la fase in doppio cieco dello studio e solo un ridotto miglioramento è stato ottenuto nella fase di estensione;
4. la percentuale di pazienti che hanno completato del trial, pari all'1,3%, rappresenta un'estrapolazione poco valida per trarre conclusioni significative.

Di seguito sono esaminati in dettaglio gli elementi di criticità del "Keck trial".

- 1) *Durata insufficiente per dimostrare l'efficacia nel periodo di mantenimento*

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Nella fase iniziale del “Keck trial” la stabilità è stata definita dal fatto che i partecipanti mantenessero punteggi nelle scale YMRS e MADRS che corrispondevano all’assenza di sintomi per almeno 6 settimane consecutive. Per soddisfare tale criterio, i partecipanti al trial sono rimasti nella fase di stabilizzazione per circa 89 giorni. A differenza di quanto affermato dall’autore, data la storia naturale del disturbo bipolare, il protocollo sperimentale del “Keck trial” appare inadatto alla valutazione dell’efficacia di aripiprazolo nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare. La natura episodica e la ricorrenza del disturbo, infatti, richiede un’osservazione dei pazienti di durata sufficiente per dimostrare l’efficacia di mantenimento e/o profilattica del trattamento. “Siccome la storia naturale del disturbo bipolare è di per sé ricorrente, in media, ogni 16-18 mesi, una corretta profilassi non può essere valutata in 6-12 mesi”. Nonostante il dibattito sia ancora aperto, l’idea che la dimostrazione di una reale efficacia profilattica richieda uno studio di durata maggiore di quella tipicamente utilizzata, è stata supportata anche da altre ricerche correnti.

2) *Limitata possibilità di generalizzare i risultati per la selezione operata sul campione*

Solo i partecipanti che hanno risposto ad aripiprazolo nella fase di stabilizzazione del trial sono stati inclusi nella fase in doppio cieco. Dei 567 partecipanti entrati nella fase di stabilizzazione soltanto 206 hanno completato tale fase; l’efficacia del farmaco nella fase di doppio cieco è stata valutata su 161 partecipanti. Ciò significa che 361 (74%) dei 567 partecipanti che sono entrati nella fase di stabilizzazione sono stati esclusi dalla randomizzazione a causa di eventi avversi, mancanza di efficacia del trattamento, assenza di consenso e altre ragioni descritte nella pubblicazione; mentre è rimasto un selezionato gruppo di partecipanti che, avendo risposto favorevolmente al trattamento con aripiprazolo nella fase di stabilizzazione, sono stati successivamente randomizzati. Tale struttura sperimentale potrebbe aver avuto l’effetto di creare alcuni bias nei risultati del trial e, anche qualora tali bias non si siano verificati, tale campione selezionato non può essere generalizzato alla maggior parte delle persone affette da disturbo bipolare. Tale limitazione nella modalità di randomizzazione è stata riconosciuta da lungo tempo, essendo analoga a quella presente nella maggior parte degli studi randomizzati di prima generazione, volti a valutare l’uso del litio nel trattamento di mantenimento del disturbo bipolare. Anche in questi studi, infatti, vengono preferenzialmente selezionati per la randomizzazione i pazienti responsivi al litio.

3) *Possibile coesistenza di effetti dovuti alla brusca interruzione del trattamento ed effetti benefici del trattamento stesso*

Il protocollo sperimentale, basato sulla brusca interruzione del trattamento in un sottogruppo di pazienti, potrebbe permettere di ottenere risultati positivi nel prevenire le ricadute anche in assenza di un effetto reale del farmaco. Nel “Keck trial”, infatti, il campione randomizzato è stato selezionato su un gruppo di partecipanti che avevano già risposto ad aripiprazolo nella fase di stabilizzazione e che pertanto erano maggiormente predisposti a sperimentare una ricaduta per cause iatrogene una volta che il farmaco venisse bruscamente interrotto nella fase in doppio cieco. È noto come la brusca interruzione del trattamento, o anche la riduzione improvvisa, di un farmaco utilizzato nella terapia di mantenimento siano in grado di provocare una ricaduta in pazienti affetti da disturbo bipolare. Tale “effetto rebound nel bipolare” è stato descritto più spesso per il litio, ma è stato osservato anche nel contesto di una brusca sospensione di farmaci antiepilettici, antipsicotici e antidepressivi somministrati a pazienti con disturbi dell’umore e disturbi psicotici.

4) *Ridotta percentuale di pazienti che abbiano completato in modo globale lo studio*

Solo 7 dei 39 (18%) partecipanti trattati con aripiprazolo e 5 dei 27 (19%) trattati con placebo hanno completato la fase di estensione di 74 settimane. La percentuale di completamento del gruppo trattato con il farmaco è particolarmente limitata. Dei 633 partecipanti al trial, esclusi gli 83 partecipanti trattati con placebo nella fase di estensione, solo 7 partecipanti trattati con aripiprazolo hanno completato la 100° settimana. Tale numero rappresenta meno dell’ 1,3% dei partecipanti

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

trattati con aripiprazolo. La percentuale di completamento limita sostanzialmente la generalizzabilità dei risultati del trial, dal momento che i partecipanti che hanno completato il protocollo non sono rappresentativi del campione di partecipanti arruolati e/o randomizzati nello studio. Le differenze significative tra partecipanti che hanno completato e non hanno completato il trial è stata dimostrata in un trial randomizzato per la valutazione del valproato nei confronti del litio nel prevenire le ricadute nel disturbo bipolare.

Costo

La valutazione del costo dell'utilizzo di aripiprazolo nel disturbo bipolare è identica a quella prevista per l'indicazione della schizofrenia, in quanto la dose raccomandata per il trattamento degli episodi maniacali è di 15 mg, pari a quella prevista per la terapia di mantenimento nella schizofrenia. Pertanto, il trattamento del disturbo bipolare con aripiprazolo ha un costo giornaliero di € 5,01 per la formulazione orale, mentre l'impiego della soluzione per via intramuscolo ha un costo di € 5,02 per ogni iniezione. Tale costo è superiore a quello dell'olanzapina generico (€ 1,91 per un dosaggio orale di 10 mg/die e € 4,77 per il flaconcino da 10 mg) e a quello del risperidone generico (€ 1,41 per un dosaggio di 4 mg/die), similmente impiegati nel disturbo bipolare.

Sicurezza

Gli effetti avversi emersi sono stati di grado da lieve a moderato e sostanzialmente simili a quelli osservati in passato nella popolazione di pazienti schizofrenici trattati con aripiprazolo. Non è emerso nessun aspetto inatteso inerente la sicurezza. Negli studi a 3 settimane controllati con placebo gli eventi avversi che hanno portato con maggiore frequenza all'interruzione dello studio sono stati episodi maniacali e acatisia. Considerando tutti i pazienti trattati nei vari studi con aripiprazolo, l'incidenza di eventi avversi che hanno portato all'interruzione dalla terapia sono stati del 17,6%. Nello studio esteso a 100 settimane il 72% dei pazienti nel gruppo placebo e il 78% dei pazienti in aripiprazolo hanno riportato almeno un effetto collaterale; gli eventi avversi seri sono stati riportati più frequentemente nel gruppo placebo. Il profilo di tollerabilità di aripiprazolo si è confermato favorevole anche nel lungo termine sotto i vari profili considerati.

Conclusioni

Schizofrenia

Aripiprazolo è un antipsicotico che, sulla base degli studi disponibili, per lo più riferiti a trattamenti di 4-6 settimane, ha dimostrato un'efficacia analoga a quella di aoperidolo e risperidone ma inferiore a olanzapina. I potenziali vantaggi attribuiti ad aripiprazolo (migliore tollerabilità in termini di sintomi extrapiramidali, sindrome metabolica, prolattinemia) necessitano di conferme provenienti da studi di maggiore durata e dalla farmacovigilanza.

Il farmaco, anche in relazione al suo rapporto costo/efficacia poco favorevole, dovrebbe essere riservato ai pazienti (adulti o adolescenti) in cui gli effetti avversi di altri antipsicotici rendono impraticabile il proseguimento della terapia.

Disturbo bipolare

L'aripiprazolo presenta una buona tollerabilità da parte dei pazienti con disturbo bipolare; tuttavia, questo vantaggio non compensa l'attuale mancanza di evidenze sull'efficacia del farmaco in questa patologia nel lungo termine.

Tenuto conto delle scarse prove di efficacia e della disponibilità di opzioni terapeutiche per la medesima patologia, la CRF esprime parere negativo all'inserimento dell'aripiprazolo per il disturbo bipolare nel PTR.

Bibliografia

1. 2011) EPAR European Public Assessment Report, Abilify.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000471/human_med_000619.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2.
Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA (2003) Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 160:290-296
3. Hedenmalm K, Hagg S, Stahl M, Mortimer O, Spigset O (2002) Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug Saf* 25:1107-1116
4. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373:31-41
5. Lewis S, Lieberman J (2008) CATIE and CUtLASS: can we handle the truth? *Br J Psychiatry* 192:161-163
6. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Asenjo LC, Schwarz S, Davis JM (2009) A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166:152-163
7. Leucht S, Kissling W, Davis JM (2009) Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med* 39:1591-1602
8. National Institute for Health & Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Mental Health (2009) Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Number 82. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG82FullGuideline.pdf>.
9. Essali A, Al Haj HN, Li C, Rathbone J (2009) Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD000059
10. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG (2003) Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 64:1048-1056
11. El Sayeh HG, Morganti C (2006) Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* %19;CD004578
12. Bhattacharjee J, El Sayeh HG (2008) Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD006617
13. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El Sayeh HG, Kissling W, Leucht S (2009) Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD006569
14. Belgamwar RB, El Sayeh HG (2011) Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD006622
15. Pae CU (2009) A review of the safety and tolerability of aripiprazole. *Expert Opin Drug Saf* 8:373-386
16. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123:225-233

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

17. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S (2010) Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophr Bull*
18. Stroup TS, McEvoy JP, Ring KD, Hamer RH, Lavange LM, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Nussbaum AM, Lieberman JA (2011) A Randomized Trial Examining the Effectiveness of Switching From Olanzapine, Quetiapine, or Risperidone to Aripiprazole to Reduce Metabolic Risk: Comparison of Antipsychotics for Metabolic Problems (CAMP). *Am J Psychiatry* 168:947-956
19. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN, Sanchez R (2007) Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 68:1480-1491
20. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 67:626-637

Documento approvato nella seduta della CRF del 10 Novembre 2011