

Revisió sistemàtica de les
avaluacions econòmiques dels
medicaments antipsicòtics de
segona generació
comercialitzats a Espanya per al
tractament de l'esquizofrènia



COORDINADOR DEL PROJECTE

Juan Oliva

Universitat de Castella la Manxa

Centri de Retanca a Economia i Salut (CRES), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

EQUIP INVESTIGADOR

Ana Tur Prats

Centri de Retanca a Economia i Salut (CRES), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona.

Salvador Peiró

Fundació Institut d'Investigació en Serveis de Salut.

Gabriel Sanfèlix Gimeno

Fundació Institut d'Investigació en Serveis de Salut.

Manuel Ridaó López

Institut Aragonès de Ciències de la Salut.

Julián Libroero López

Institut Aragonès de Ciències de la Salut.

FINANÇAMENT

Aquest treball s'ha realitzat mitjançant un conveni entre el SERVEI CATALÀ DE LA SALUT i l'UNIVERSITAT POMPEU FABRA. El patrocinador, més enllà de seleccionar l'objecte i especificacions del treball contractat, no ha jugat cap paper en el desenvolupament del mateix.

DIRECCIÓ PER A CORRESPONDÈNCIA

Juan Oliva

Universitat de Castella la Manxa

Facultat de Ciències Jurídiques i Socials de Toledo

Anàlisi Econòmica i Finances

Cobert de San Pedro Mártir s/n

45071. Toledo

Correu electrònic: juan.olivamoreno@uclm.es

SUMARI

		Pag.
INTRODUCCIÓ	<i>Importància de l'esquizofrènia</i>	5
	<i>La medicació en persones esquizofrèniques</i>	7
	<i>Antipsicòtics de segona generació comercialitzades a Espanya</i>	9
	<i>L'eficàcia dels antipsicòtics de segona generació</i>	15
	<i>Els antipsicòtics de segona generació en les manifestacions inicials d'esquizofrènia</i>	18
	<i>Els antipsicòtics de segona generació en els episodis aguts</i>	20
	<i>Els antipsicòtics de segona generació en la prevenció de la recaiguda</i>	22
	<i>Els antipsicòtics de segona generació en les guies de pràctica clínica</i>	24
	<i>Resumint la problemàtica actual</i>	26
OBJECTIUS	<i>Objectius</i>	29
MATERIAL I MÈTODES	<i>Disseny</i>	30
	<i>Criteris d'inclusió</i>	30
	<i>Criteris d'exclusió</i>	30
	<i>Estratègia de recerca</i>	31
	<i>Selecció de treballs</i>	31
	<i>Extracció de dades i variables</i>	31
	<i>Altres definicions</i>	33
	<i>Anàlisi</i>	34
RESULTATS	<i>Resultats de la cerca</i>	35
	<i>Descripció de les avaluacions econòmiques d'antipsicòtics de segona generació</i>	37
	<i>La qualitat dels estudis</i>	47
	<i>Les avaluacions econòmiques que comparen antipsicòtics de segona generació</i>	49
	<i>Les avaluacions econòmiques per tipus de pacient</i>	54
	<i>Els treballs espanyols</i>	57
DISCUSSIÓ	<i>Resum dels resultats més importants</i>	63
CONCLUSIONS I RECOMANACIONS	<i>Conclusions</i>	69
	<i>Recomanacions</i>	70
BIBLIOGRAFIA		73
ANNEX 0	<i>Resultats de la revisió d'eficàcia</i>	85
ANNEX 1	<i>Estudis no inclosos i motiu d'exclusió</i>	91
ANNEX 2	<i>Descripció dels estudis inclosos.</i>	96

ANNEX 3	<i>Qualitat dels estudis</i>	147
ANNEX 4	<i>Resultats dels estudis per tipus de pacient</i>	150
	<i>Llistat d'abreviatures emprades</i>	160
	<i>Conflicte d'interessos</i>	160
RESUM EXECUTIU		161

INTRODUCCIÓ

IMPORTÀNCIA DE L'ESQUIZOFRÈNIA

- ✓ Les malalties mentals són una de les causes més importants de morbiditat als països occidentals, la qual cosa origina uns costos socioeconòmics elevats per als Sistemes de Salut i la societat en general.
- ✓ Segons l'OMS, aproximadament un terç dels anys viscuts amb incapacitat a Espanya s'atribueixen a trastorns mentals^{1,2}. Segons aquesta mateixa font, l'esquizofrènia seria responsable d'aproximadament el 2% dels anys viscuts amb incapacitat.
- ✓ L'epidemiologia de la malaltia mental a Espanya reproduïx les dades obtingudes en altres països europeus, mostrant també similars condicions i poblacions de risc (joves i majors, dona, urbà, separats i/o divorciats, vidus nivell socioeconòmic baix)³. A Espanya, una de cada quatre persones està en risc de patir un trastorn mental al llarg de la seva vida. En la última Enquesta Nacional de Salut (2006), el percentatge de persones adultes amb una o més malalties mentals diagnosticades a Espanya s'estima 14,7% en la població general, amb importants diferències entre homes (8,7%) i dones (20,5%)⁴.
- ✓ Dins del grup de malalties mentals, l'esquizofrènia és un trastorn psicòtic greu. Les seves manifestacions bàsiques consisteixen en una barreja de signes i símptomes característics. Els símptomes afecten a múltiples processos psicològics, com la percepció (al·lucinacions), ideació, comprovació de la realitat (deliris), processos de pensament (associacions laxes), sentiments (afecte pla, afecte inapropiat), conducta (catatònia, desorganització), atenció, concentració, motivació i judici. No hi ha cap símptoma que per si sol sigui patognomònic de l'esquizofrènia i no tots els símptomes descrits són presents en cada un dels pacients diagnosticats d'esquizofrènia. Aquestes característiques psicològiques i conductuals s'associen a diversos tipus de deteriorament⁵.
- ✓ L'esquizofrènia és una malaltia estigmatitzant que provoca un fort rebuig social i que requereix d'una important assignació de recursos socio-sanitaris, derivats de la seva tendència a la cronicitat i de la necessitat d'atenció contínua que necessiten els pacients.
- ✓ Els símptomes negatius i els dèficits cognitius són extremadament importants tant clínicament com en termes de rehabilitació, ja que afecten la capacitat de treball, les relacions socials i els llaços emocionals, és a dir, a la capacitat del pacient per portar una vida normal⁵.
- ✓ A Espanya no hi ha un registre nacional que permeti conèixer amb

certa exactitud el nombre de persones que pateixen aquesta malaltia, si bé estudis regionals situen les taxa de prevalença entre el 0,6% i el 0,8% per a població adulta (18 i més años)^{6,7}. En general, les xifres de prevalença de l'esquizofrènia són molt pròximes entre diferents països i regions, explicant-se les diferències per l'infradiagnòstic abans que per diferències epidemiològiques reals. D'altra banda, hi ha coincidència en el fort impacte de la malaltia, tant des de la perspectiva econòmica com sobre la qualitat de vida dels pacients ^{8,9}.

- ✓ Un estudi recent xifrava els costos totals de l'esquizofrènia en Espanya en 1.971 milions d'euros, prenent-ne com any de referència 2002. D'aquests, els costos directes sanitaris suposaven 1.045 milions d'euros (el 53% del cost total estimat). Així doncs, d'acord amb aquestes estimacions, el cost sanitari total de l'esquizofrènia s'aproximava al 2,7% de la despesa total sanitària pública a Espanya ¹⁰. Aquest percentatge seria similar a l'estimat en EUA i Regne Unit (vegi's taula 1).
- ✓ Encara que hi ha una alta variabilitat en la seva quantificació en funció dels mètodes emprats, els costos no sanitaris (pèrdues laborals i costos de cures informals) representen un cost social d'indubtable importància i que mereix ser tingut en compte (vegi's taula 1).

País	Any base	% cost sanitari	% cost no sanitari	% cost directe de l'esquizofrènia sobre el total de la despesa sanitària(*)
Frància ¹¹	1992	70%	30%	2%
Holanda ¹²	1989	92%	8%	2%
Regne Unit ¹³	1990/91	19%	81%	1,6%
Regne Unit ¹⁴	1992/93	31%	69%	2,8%
Regne Unit ¹⁵	1997	51%	49%	-----
Regne Unit ¹⁶ ,	2004/05	30%	70%	-----
EEUU ¹⁷	1985	49%	51%	3%
EUA ¹⁷	1990	53%	47%	2,5%
EUA ¹⁸	2004	36%	64%	-----
Canadà ¹⁹	2004	30%	70%	-----
Austràlia ²⁰	1997/98	40%	60%	-----
Espanya ²¹ (Barcelona)	1994	54%	46%	-----
Espanya ²¹ (Burlada)	1994	44%	56%	-----
Itàlia ²²	1995	30%	70%	-----
Espanya ¹⁰	2002	53%	47%	2,7%

Font: elaboració pròpia. (*) En la major part dels estudis revisats, la perspectiva era la del finançador públic. Per tant, el percentatge de cost directe s'estableix sobre la despesa sanitària rellevant per al finançador (despesa pública)

LA MEDICACIÓ EN
LES PERSONES
ESQUIZOFRÈNIQUE

S

- ✓ En l'esquizofrènia es donen tant símptomes "positius", per exemple, al·lucinacions i deliris, com símptomes "negatius", entre els quals es trobarien apatia, pèrdua d'emocions, empobriment del llenguatge i aïllament social. En la dècada dels anys 50 es desenvolupen els antipsicòtics "clàssics o convencionals". Aquest tipus de medicaments va mostrar una gran eficàcia en el control dels símptomes positius, però el seu efecte és més limitat en el control dels símptomes negatius i s'acompanyen d'una elevada incidència d'efectes secundaris, com la sedació (el més freqüent), efectes antiadrenèrgics (sequedat de boca, visió borrosa, restrenyiment, taquicàrdia i retenció urinària), efectes anticolinèrgics (deteriorament de la memòria i de la cognició, confusió, deliri, somnolència i al·lucinacions) i efectes secundaris extrapiramidals tals com parkinsonisme, distonia i acatúsia, que són els més freqüents. La síndrome neurolèptica maligna, fins i tot infreqüent, pot posar en perill la vida del pacient. Aquests efectes adversos s'associen a problemes d'adherència al tractament en un important nombre de casos.
- ✓ En els anys 90 del passat segle, es va comercialitzar un nou tipus de neurolèptics denominats "atípics" o "de segona generació" sent el primer d'ells la clozapina (CLO) que, entre d'altres, va ser seguit per l'olanzapina (OLZ), risperidona (RIS), quetiapina (QTP), amisulprida (AMI), aripiprazol (ARI) i ziprasidona (ZIP)¹.
- ✓ La superior eficàcia dels antipsicòtics de segona generació davant els convencionals és molt controvertida, igual com la superioritat d'uns de segona generació sobre d'altres. Referent a això, l'esborrany per a consulta de l'actualització de la Guia de Pràctica Clínica sobre el maneig de l'esquizofrènia fet públic pel National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) el setembre de 2008 ^[43] (inclou una revisió sistemàtica molt extensa i actualitzada), per als escenaris clínics d'interès en aquesta revisió, assenyala:
 - **Tractament inicial amb antipsicòtics.** En [...] un primer episodi o en tractament primerenc d'esquizofrènia, no hi ha proves clares de què cap antipsicòtic present un perfil de risc-benefici més favorable que la resta d'antipsicòtics.
 - **Tractament d'episodis aguts.** En [...] exarcebació aguda o recurrent d'esquizofrènia, no hi ha proves de què cap antipsicòtic en particular tingui un perfil risc-benefici més favorable que la resta d'antipsicòtics. A més, problemes de disseny en els assaigs

¹ A la resta del document se seguirà la terminologia medicament antipsicòtics de primera generació o convencionals i medicaments antipsicòtics de segona generació, llevat d'en les taules de resultats i taules que figuren als apèndixs, on s'empra el terme més col·loquial de medicaments antipsicòtics típics i atípics per referir-se a una i una altra classe, respectivament

fan que la interpretació dels resultats sigui complicada. Tals problemes inclouen: a) elevat nombre d'abandonaments en molts estudis en un o més braços dels tractaments comparats; b) diferències entre els braços de tractament en termes de dosi de medicació; c) escàs nombre d'estudis que reportin els mateixos efectes per als medicaments considerats.

- **Prevenió de recaigudes.** *[...] les proves suggereixen que, comparats amb placebo, tots els medicaments antipsicòtics de segona generació redueixen el risc de recaiguda ... Encara que alguns antipsicòtics de segona generació mostren un benefici modest davant haloperidol, existeixen proves molt escasses per poder elegir entre antipsicòtics en termes de prevenció de recaigudes.*
- **Tractament inadequat o falta de resposta al tractament.** *En [...] casos de tractament inadequat o falta de resposta a tractaments previs, existeixen proves sobre la superioritat de clozapina sobre els antipsicòtics de primera generació. Existeix també limitades proves de la superioritat d'olanzapina sobre antipsicòtics de primera generació. [...]. Tanmateix, tant clozapina com olanzapina suposen un major risc d'efectes adversos metabòlics. En l'actualitat existeixen insuficients proves per establir la superioritat de qualsevol altre medicament antipsicòtic de segona generació sobre els antipsicòtics de primera generació, o per establir l'equivalència entre clozapina i qualsevol altre medicament de segona generació. Clozapina és l'únic antipsicòtic amb indicació aprovada per a pacients amb esquizofrènia resistents a altres tractaments i per a aquells que han patit reaccions neurològiques adverses no tractables derivades d'altres agents antipsicòtics..*

[...] No hi ha proves concloents de què cap antipsicòtic posseeixi una eficàcia superior en el tractament de símptomes negatius persistents [...]

- ✓ També existeix controvèrsia sobre els majors o menors efectes adversos d'uns antipsicòtics davant els altres. En tot cas, els antipsicòtics de segona generació no estan exempts d'efectes adversos. Alguns d'ells, especialment els metabòlics (efecte d'un guany de pes) poden suposar problemes d'adherència terapèutica, així com un major risc cardiovascular ²³⁻²⁵ (vegi's més endavant la taula 3 per al detall dels efectes adversos associats amb cada tipus d'antipsicòtic de segona generació).

*ANTIPSIÒTICS DE
SEGONA
GENERACIÓ
COMERCIALITZATS
A ESPANYA*

- ✓ Els antipsicòtics de segona generació estudiats a indicació de la Comissió d'Avaluació Econòmica i Impacte Pressupostari (CAEIP) són l'amisulprida, l'aripiprazol, la clozapina, l'olanzapina, la quetiapina, la risperidona i la ziprasidona.
- L'amisulprida (AMI), un antipsicòtic tipus benzamida, va ser autoritzada a Espanya en el 2001. Es recomanen dosis orals diàries entre 400 i 800 mg. Està disponible com a medicament de marca de Sanofi Aventis (nom comercial de Solian®) i com a especialitat farmacèutica genèrica.
 - L'aripiprazol (ARI), definit com un "estabilitzador" del sistema dopaminèrgic, es va autoritzar a Espanya l'any 2004. La dosi habitual d'inici és de 10 o 15 mg/dia, amb una dosi de manteniment de 15 mg/dia. Actualment es troba sota patent (Bristol-Myers Squibb), sota el nom comercial d'Abilify®.
 - La clozapina (CLO) és un derivat dibenzodiazepínic. Va anar el primer antipsicòtic de segona generació autoritzat a Espanya, l'any 1993, encara que l'autorització de la presentació no va arribar fins a 1997. Es recomana iniciar el tractament amb una dosi de 25 mg al dia i augmentar lentament la dosi fins a assolir els 300 mg/dia en 2 o 3 setmanes. Actualment es troba encara sota patent (Novartis), sota el nom comercial de Leponex®.
 - L'olanzapina (OLZ) és un antipsicòtic del grup de les benzodiazepines. Es va autoritzar a Espanya l'any 1996. La dosi inicial recomanada és de 10 mg al dia, seguida d'una dosi de manteniment de 5-20 mg dia. Actualment està disponible com a medicament de marca comercialitzat per Eli Lilly (nom comercial de Zyprexa®). La web de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) recull diferents genèrics d'olanzapina com "autoritzats", si bé tots ells es troben com a "no comercialitzats" o "sense notificació de comercialització".
 - La quetiapina (QTP) és un antipsicòtic, tipus dibenzotiazepina, estructuralment relacionat a clozapina i olanzapina. Va ser autoritzada a Espanya l'any 2000. S'utilitza habitualment a dosis inicials de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) i 300 mg (dia 4). A partir del quart dia, la dosi usual és de 300-450 mg/dia. Al medicament de marca comercialitzat per AstraZeneca (nom comercial de Seroquel®), recentment, s'ha autoritzat l'especialitat farmacèutica genèrica (EFG).
 - La risperidona (RIS) és un agent antipsicòtic, derivat benzoisoxazòlic, emparentat estructuralment amb les

butirofenones. Es va autoritzar l'any 1994, encara que la seva comercialització va ser posterior (2005). Habitualment la dosi inicial és de 2 mg el primer dia i 4 mg el segon dia. Aquesta dosi pot mantenir-se o augmentar-se fins 4-6 mg/dia. Actualment, al medicament de marca de Janssen-Cilag (nom comercial de Risperdal®), se li ha unit un nodrit nombre de presentacions d'EFG.

- La ziprasidona (ZIP) és un agent antipsicòtic que actua bàsicament bloquejant els receptors D2 de la dopamina i 5 HT 2 A de la serotonina. Va ser autoritzada a Espanya l'any 2002. La dosi recomanada és de 40 mg dues vegades al dia; aquesta dosi pot ajustar-se posteriorment fins un màxim de 80 mg dues vegades al dia. En aquest moment es troba encara baix patent (Pfizer), sota en nom comercial de Zeldox®.
- ✓ A les taules 2 i 3 es recullen les indicacions dels principis actius i els principals efectes secundaris, respectivament de tots els principis actius de segona generació comercialitzats a Espanya. A la taula 4 es mostren els preus dels antipsicòtics de segona generació comercialitzats a Espanya. Quan existien diverses comercialitzacions s'ha elegit la de menor preu.
- ✓ A més dels comentats, existeixen altres medicaments neurolèptics de segona generació que no s'han considerat en la revisió:
 - Sertindol. Medicament indicat per al tractament de l'esquizofrènia. Va ser retirat del mercat l'any 1998 per problemes de seguretat cardiovascular i va reincorporat l'any 2005. Estudis posteriors han demostrat que Sertindol no s'associa amb un excés de mortalitat en comparació amb altres d'antipsicòtics. Tanmateix, segons fitxa tècnica només s'hauria d'usar en pacients intolerants com a mínim a un altre fàrmac antipsicòtic a causa dels problemes de seguretat cardiovascular del fàrmac.
 - Paliperidona. Antipsicòtic de segona generació d'introducció molt recent. Amb un perfil similar a la risperidona però amb menor experiència d'ús i assaigs clínics a curt termini.
- ✓ En l'any 2006, segons dades del Ministeri de Sanitat i Consumo²⁶, la despesa en receptes del subgrup ATC N05AH, Diazepines, oxazepines i tiazepines, que engloba a la Loxapina, Clozapina, Olanzapina i Quetiapina, va ascendir a 217,09 milions d'euros (2.276.730 envasos), mentreix que la despesa en receptes en el subgrup ATC N05AX, Altres antipsicòtics, que recull a la Risperidona i a la

Clotiapina, sumava 205,55 milions d'euros. En total, la despesa d'aquests dos subgrups va suposar l'any 2006 el 3,81% de tota la despesa en receptes del SNS, creixent a taxes interanuals del 10,46% en el subgrup N05AH i del 14,49% en el subgrup N05AX.

TAULA 2. INDICACIONS DELS PRINCIPIS ACTIUS	
PRINCIPI ACTIU	INDICACIONS
Amisulprida	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrènia.
Aripiprazol	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrènia • • Prevenció de nous episodis maníacs en pacients que van presentar episodis predominantment maníacs i que van respondre al tractament amb aripiprazol. • <u>IM</u>: Control ràpid de l'agitació i alteracions del comportament en esquizofrènia, quan el tractament oral no és adequat.
Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> • • Trastorns psicòtics en malaltia de Parkinson, en casos que hagi fallat el tractament estàndard.
Olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrènia. • Episodi maníac moderat o sever. • Prevenció de recaigudes en trastorn bipolar l'episodi maníac del qual ha respost al tractament amb olanzapina. • <u>IM</u>: Control ràpid de l'agitació i comportaments alterats en esquizofrènia o episodi maníac, quan no és adequat el tractament oral.
Quetiapina	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrènia. • Episodis maníacs associats al trastorn bipolar.
Risperidona	<ul style="list-style-type: none"> • Psicosis esquizofrèniques, altres condicions psicòtiques, alleugereix els símptomes afectius associats a esquizofrènia, manteniment de la millora clínica. • Quadres psicòtics i episodis d'agressivitat severa que no responguin a mesures no farmacològiques i descartades altres etiologies en pacients amb demència. • Episodis maníacs associats a trastorn bipolar. • Agressivitat, irritabilitat i conducta desafiadora de nens i adolescents amb conductes perturbadores, com a part d'una estratègia terapèutica global. • Problemes de comportament associats a l'autisme. • <u>Parenteral</u>: manteniment d'esquizofrènics prèviament estabilitzats amb antipsicòtic oral.
Ziprasidona	<ul style="list-style-type: none"> • esquizofrènia. • Tractament d'episodis maníacs o mixtos de gravetat moderada associats amb trastorn bipolar. • <u>IM</u>: control ràpid d'agitació en esquizofrènics quan el tractament oral no és adequat.
Sertindol	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrènia • Només en pacients intolerants com a mínim a un altre d'antipsicòtic a causa dels problemes de seguretat cardiovascular del fàrmac
Paliperidona	<ul style="list-style-type: none"> • Esquizofrènia
<p>Font: Elaboració pròpia a partir de les fitxes tècniques disponibles en l'Agència Espanyola del medicament i Productes Sanitaris (AEMPS)</p>	

TAULA 3. PRINCIPALS EFECTES ADVERSOS DELS ANTIPSICÒTICS DE SEGONA GENERACIÓ

		Amisulprida	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Sertindol	Paliperidona
Sistema Nerviós Central	Efectes extrapiramidals	++	+	0 a +/-	+	0 a +/-	++	+	0 ---	Formatat: Esquerra
	Discinèsia tardana	?	0 a +/-	0	+	+/-	0 a +/-	?	± ---	Formatat: Esquerra
	Sedació	0 a +/-	+/- a	+++	++	++	+	++	← ---	Formatat: Esquerra
	Convulsions	0 a +/-	0 a +/-	+++	0 a +/-	+/-	0 a +/-	+	± ---	Formatat: Esquerra
Cardiovas	Hipotensió ortostàtica	0 a +/-	+	+++	+	+	+	+	+/- ---	Formatat: Esquerra
	Prolongació de l'interval QTc	0	0 a +/-	0 a +/-	0 a +/-	0 a +	0 a +/-	+	+/- ---	Formatat: Esquerra
D'altres	Agranulocitosi	0	0	+++	0	0	0	0	No dades 0	Formatat: Esquerra
	Anticolinèrgics	+	0	+++	+ a ++	+ a ++	0	0	± ---	Formatat: Esquerra
	Síndrome neurolèptic maligna	?	?	+	?	?	+	?	+/- ---	Formatat: Esquerra
	Increment de pes	+ a ++	0 a +/-	+++	+++	+ a ++	+ a ++	+/-	+/- ---	Formatat: Esquerra
	Increment transaminases	+/-	+/-	0 a +	+/-	+/-	+/-	?	No dades 0	Formatat: Esquerra
	Increment nivells de prolactina	0 a ++	0 a +/-	0	0 a +	+/-	0 a ++	+/-	No dades 0	Formatat: Esquerra

0 sense diferència significativa davant placebo; +/- mínim; + lleu; ++ moderat; +++ sever; ? dades disponibles insuficients.

Font: Elaboració pròpia a partir de les fitxes tècniques disponibles en l'Agència Espanyola del medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) i de les referències 5, 23-25, 27

TAULA 4. PREUS DE LES PRESENTACIONS

D'ANTIPICÒTICS DE SEGONA GENERACIÓ COMERCIALIZATS A ESPANYA.						
	Genèric disponible	DDD (mg)	Envasos			Preu DDD (€)
			mg	Cia.	Precio(€) 1	
AMI ₂	Sí	400	10	60	39,95	2,66
			0	60	67,5	2,25
			40	30	67,5	2,25
			100 mg/mil.li litre sol. 60 ml ³		58,48	3,9
ARI ₄	No	15	5	28	132,79	14,23
			10	28	140,59	7,53
			15	28	140,59	5,02
			7,5 mg/mil.li litre 1 vial 1,3 ml		5,76	8,86
CLO	No	300	25	40	7,7	2,31
			10	40	23,65	1,77
OLZ ₅	No	10	2,5	28	50,74	7,25
			5	28	68,80	4,91
			7,5	56	182,30	4,34
			10	28	136,28	4,87
			10	56	226,69	4,05
			10 mg 1 vial		5,53	5,53
QTP ₆	Sí	400	25	6	4,59	12,24
			10	60	88,06	5,87
			20	60	133,88	4,46
			30	60	187,29	4,16
RIS ₇	Sí	5	1	20	8,49	2,12
			1	60	25,65	2,14
			3	20	25,65	2,14
			3	60	76,87	2,14
			6	30	76,81	2,13
			6	60	149,57	2,08
ZIP ₈	No	80	20	56	131,91	9,42
			40	14	40,31	5,76
			40	56	135,02	4,82
			60	56	156,05	3,72
			80	56	202,53	3,62
			20 mg/mil.li litre 1 vial+1 amp.		21,98	
SER	No	16	4	30	58,29	7,77
			4	98	156,58	6,39
			12	28	114,44	5,45
			16	28	140,86	5,03
			20	28	155,66	4,45
PAL	No	6	3	28	140,75	10,05
			6	28	140,75	5,03
			9	28	140,75	7,54

Font: Elaboració pròpia a partir de la informació de la Base de Dades del Coneixement Sanitari, 10a actualització²⁸.

DDD: Dosi Diària Definida; 1P.V.P amb I.V.A; ² Disposa també de presentació en solució oral; ³ Presentació només està disponible com a medicament de marca (Solian®); ⁴ Disposa també comprimits bucodispersables, amb la mateixa presentació i preu que els comprimits normals; ⁵ Disposa també comprimits bucodispersables, amb un preu lleugerament superior; ⁶ Aquests preus es refereixen a la presentació de marca (Seroquel®); ⁷Disposa també de solució oral, i presentació consta de suspensió injectable; ⁸La ziprasidona es presenta com a càpsula dura (ziprasidona hidroclorur monohidrat) i com a pols i dissolvent per a solució injectable (ziprasidona mesilat).

*L'EFICÀCIA DELS
ANTIPICÒTICS DE
SEGONA GENERACIÓ*

- ✓ En el maneig dels pacients esquizofrènics, els antipsicòtics, convencionals o de segona generació, poden ser utilitzats per al tractament dels episodis aguts, per a la prevenció de la recaiguda en els pacients estables, per tranquil·litzar als pacients en el maneig dels quadres aguts d'agitació i/o agressivitat, i per a la reducció de la simptomatologia esquizofrènica.
- ✓ Encara que l'anàlisi exhaustiva de l'efectivitat i seguretat dels antipsicòtics de segona generació és fora del propòsit d'aquest treball (enfocat a l'avaluació de la seva eficiència), a continuació s'ofereix una síntesi (basada en revisions sistemàtiques i altres treballs de revisió, abans que en l'anàlisi de cada estudi individual) de la informació aportada pels assaigs clínics que han comparat l'efectivitat o seguretat dels antipsicòtics de segona generació amb haloperidol o entre si, en les situacions de major interès en el maneig de l'esquizofrènia:
 - 1) l'ús en les manifestacions inicials, en pacients no tractats prèviament;
 - 2) l'ús en el maneig de l'episodi agut; i
 - 3) l'ús en pacients estables per reduir les recaigudes.
- ✓ Ja que en els pacients resistents al tractament hi ha un sòlid acord sobre la superioritat de clozapina, i que aquest fàrmac, pels seus potencials efectes adversos greus, només és emprat en aquesta situació, no s'ha considerat necessari revisar els assaigs en aquesta indicació (ni els possibles assaigs amb clozapina en indicacions diferents de la de "resistents al tractament").
- ✓ L'eficàcia dels antipsicòtics, convencionals i de segona generació, en les tres situacions considerades està ben establerta, per la qual cosa en aquesta síntesi narrativa no es revisaran els estudis davant placebo, sinó només aquells assaigs que comparin antipsicòtics convencionals amb de segona generació, i antipsicòtics de segona generació entre si.
- ✓ L'eficàcia dels antipsicòtics convencionals, a dosis equivalents, es considera similar, sense que s'apreciïn diferències en funció dels símptomes de presentació, síndromes, ni subgrups de pacients. Per això, i per simplificar la revisió, en el cas de les comparacions de convencionals davant de segona generació, només es van

incloure els estudis que utilitzen l'haloperidol. No obstant això, el perfil d'efectes adversos entre els antipsicòtics convencionals pot ser molt diferent i la generalització dels resultats de seguretat d'haloperidol a altres d'antipsicòtics convencionals hauria de realitzar-se amb molta prudència.

- ✓ La combinació d'antipsicòtics és molt inusual, però són comunament prescrits amb altres fàrmacs com els anticonvulsivants, anticolinèrgics, ansiolítics, antidepressius i altres de psicòtrops, amb els quals s'intenta millorar el control del comportament, amb els quals tractar els efectes adversos o amb els quals tractar problemes associats, com la depressió o l'ansietat. Aquestes associacions tampoc no són objecte d'aquesta revisió.
- ✓ L'objectiu d'aquesta síntesi, abans que establir el paper de cada fàrmac en el maneig dels pacients, és valorar ex-davant de si existeix una clara superioritat d'uns fàrmacs sobre altres (sigui en eficàcia sobre el control dels símptomes propis de l'esquizofrènia, sigui sobre la minimització dels efectes adversos) que s'hagués de tenir en compte en la revisió d'avaluacions econòmiques.
- ✓ La síntesi de la informació aportada pels assaigs clínics amb aquests fàrmacs, i més enllà de l'important volum de treballs disponible i la seva diferent qualitat, és extraordinàriament complexa²⁹⁻⁴². A aquesta complexitat contribueixen:
 - a) Les diferències, notables, en els criteris d'inclusió i exclusió emprats en cada assaig.
 - b) Les diferències, també notables, en les definicions emprades per caracteritzar pacients i *endpoints*.
 - c) Les diferències en les dosis i pautes manejades, tant al fàrmac "actiu" com al comparador, que suggereixen l'ús ocasional de dosis desequilibrades entre les alternatives comparades per afavorir la major eficàcia o els menors efectes adversos d'un fàrmac sobre altre.
 - d) Les diferències en els períodes de seguiment, que poden variar des de menys d'un mes a diversos anys i que en alguns casos, com l'avaluació de recaigudes, són molt insuficients.
 - e) Les diferències en els *endpoints* emprats, incloent diferents escales, diferents punts de tall en les escales i diferents definicions de les mesures de resultats.
 - f) Diferències en les mesures de resultat utilitzades, que van des de la reducció del Risc Relatiu (RR), a les

diferències de mitges en escales ordinàries o en mida de l'efecte, i valorant bé les diferències finals entre grups, bé les diferències en el canvi entre el mesurament basal i final, aspecte que fa molt difícil valorar la rellevància clínica de les diferències trobades.

- g) Els estudis, en molts casos de baixa mida de la mostra, usen un molt elevat nombre d'endpoints, aspecte que afavoreix la troballa d'associacions espúries.
 - h) En sentit contrari, bona part dels estudis no tenen suficient poder per detectar diferències clínicament rellevants entre els grups comparats, de manera que molts resultats no significatius (sobretot en efectes adversos) es poden deure a la falta de potència abans que a l'absència real de diferències entre els grups comparats.
 - i) Les diferències en les taxes d'abandonament entre els grups comparats en cada assaig i en els diferents assaigs. Aquest aspecte és crític en l'anàlisi de l'eficàcia dels antipsicòtics ja que majors abandonaments poden associar-se a millors resultats (perquè desapareixen els pacients menys responedors al tractament) o a pitjors resultats, perquè s'utilitza l'última anotació dels que van abandonar, mentre la resta ha tingut més temps perquè el fàrmac actuï.
 - j) Les inconsistències en els resultats entre diferents endpoints del mateix assaig, i entre assaigs.
 - k) Tractar-se d'un tipus d'estudis el finançament del qual aquesta molt vinculada als propis fabricants, amb els problemes típics en aquest tipus de treballs, des dels biaixos de disseny, selecció i anàlisi als de publicació o de publicació selectiva de resultats.
- ✓ Aquest conjunt de factors ha conduït a la realització d'una anàlisi en el que simplement s'intenta quantificar, per a determinats *endpoints*, el nombre de vegades que un fàrmac ha estat superior, igual (no significatiu) o inferior al seu comparador.
 - ✓ A continuació es descriuen, per a les 3 situacions assenyalades, els resultats d'aquesta anàlisi.

Els antipsicòtics de segona generació en ✓ Malgrat existir controvèrsia sobre les dosis a emprar i la durada del tractament, les guies de pràctica consideren que

*les manifestacions
inicials
d'esquizofrènia*

els antipsicòtics (convencionals i de segona generació) són estris en el tractament dels quadres inicials d'esquizofrènia.

- ✓ Encara que existeix un notable compendi de revisions d'eficàcia efectuades sobre antipsicòtics de segona generació³²⁻⁴², s'ha utilitzat com guia de selecció de treballs la revisió en curs del Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁴³ pel seu grau d'actualització i exhaustivitat, tant per a la revisió d'estudis d'eficàcia en el tractament de manifestacions inicials d'esquizofrènia com per al cas d'episodis aguts i prevencions de recaigudes.
- ✓ Existeixen 9 assaigs clínics (amb un total de 13 contrastos, ja que alguns tenien més de 2 braços) en adults (majors de 18 anys) amb un primer/recent episodi d'esquizofrènia i no tractats prèviament amb antipsicòtics, que comparen antipsicòtics de segona generació (només olanzapina, risperidona i quetiapina) entre si o amb haloperidol (**TAULA A0.1**)
- ✓ Aquests 9 assaigs van incloure un total de 1801 pacients, només 3 van superar l'any de seguiment i, agregadament, contrasten 136 *endpoints* (28 d'eficàcia, 10 sobre abandonament de tractament i 98 de seguretat).
- ✓ Aquests assaigs en comparen 2 antipsicòtics de segona generació (OLZ i RIS) amb haloperidol i 3 de segona generació entre si (OLZ, QTP i RIS). No s'han trobat assaigs que comparin (amb haloperidol o entre si) l'eficàcia/seguretat d'Amisulprida, Aripipazol, Clozapina o Ziprasidona en aquest tipus de pacients.
- ✓ Respecte a les comparacions dels de segona generació vs. Haloperidol, els resultats més destacables són els següents (**TAULA A0.1**):
 - Eficàcia: dels 9 endpoints valorats, 3 van afavorir als de segona generació, 6 no van mostrar diferències significatives i cap va afavorir a haloperidol.
 - Abandonaments: dels 6 endpoints valorats, 3 van afavorir als de segona generació, 3 no van mostrar diferències i cap va afavorir a haloperidol.
 - Efectes adversos: dels 32 endpoints valorats, 17 van afavorir a als de segona generació (típicament, els efectes adversos neurològics), 8 no van mostrar diferències significatives i 7 van afavorir a haloperidol (en general, amb menys efectes adversos metabòlics).

- ✓ Respecte a les comparacions dels de segona generació entre si, els resultats més destacables són els següents (**TAULA A0.1**):
 - Eficàcia: Els 19 endpoints valorats no van mostrar diferències significatives.
 - Abandonaments: Els 4 endpoints valorats no van mostrar diferències significatives.
 - Efectes adversos: 61 dels 66 endpoints valorats no van mostrar diferències significatives. Els restants assenyalaven efectes adversos metabòlics de risperidona davant els seus comparadors (relacionats amb síndromes prolactínics) o d'olanzapina davant el seu comparador (hiperglucèmia).
- ✓ En general, olanzapina i risperidona tendeixen a mostrar igual o superior eficàcia que l'haloperidol, menys efectes adversos neurològics, però més efectes adversos metabòlics (guany de pes, alteració d'enzims hepàtics o efectes relacionats amb canvis en els nivells de prolactina).
- ✓ Les comparacions entre de segona generació tendeixen a no mostrar diferències en eficàcia o seguretat, llevat d'en el cas de la risperidona que va mostrar més efectes adversos relacionats amb la prolactina.
- ✓ En conjunt, no existeix una clara evidència de que un antipsicòtic en concret tingui un millor perfil risc-benefici que un altre, encara que els resultats suggereixen més efectes adversos neurològics amb haloperidol (i menys efectes adversos metabòlics) i, en tot cas, un perfil d'efectes adversos diferent per a olanzapina i risperidona, aspectes que poden ser d'utilitat per individualitzar tractaments.

Els antipsicòtics de segona generació en els episodis aguts

- ✓ Nombrosos estudis clínics han establert l'eficàcia dels antipsicòtics (convencionals i de segona generació) en el maneig dels episodis esquizofrènics aguts, sent més efectius alleugerint els símptomes positius que els negatius.
- ✓ Conforme a la revisió del NICE⁴³, hi ha 35 assaigs clínics en pacients en fase aguda, que comparen antipsicòtics de segona generació amb haloperidol (**TAULA A0.2A**) i uns altres 18 assaigs que comparen entre si els de segona

generació d'interès en aquest treball en aquest tipus de pacients (TAULA A0.2B).

- ✓ Respecte a les comparacions amb haloperidol, els 35 assaigs assenyalats van incloure un total de 8955 pacients, només 7 tenien més de 15 setmanes de tractament, van contrastar un total 98 endpoints (18 d'eficàcia, 10 sobre abandonament i 70 de seguretat) i en comparen 5 antipsicòtics de segona generació (AMI, ARI, OLZ, QTP i RIS) amb haloperidol. No es van trobar assaigs que comparessin Ziprasidona amb haloperidol en aquest tipus de pacients.
- ✓ Respecte a les comparacions de de segona generació vs. Haloperidol, els resultats més destacables són els següents:
 - Eficàcia: dels 18 endpoints valorats, 7 van afavorir als de segona generació, 10 no van mostrar diferències significatives i 1 va afavorir a haloperidol.
 - Abandonaments: dels 10 endpoints valorats, 7 van afavorir als de segona generació, 3 no van mostrar diferències i cap va afavorir a haloperidol.
 - Efectes adversos: dels 70 endpoints valorats, 38 van afavorir als de segona generació (tots ells efectes adversos neurològics), 26 no van mostrar diferències significatives i 6 van afavorir a haloperidol (guany de pes en tots els casos).
- ✓ Respecte a les comparacions entre antipsicòtics de segona generació, els 18 assaigs trobats van incloure un total de 4433 pacients, 7 tenien més de 15 setmanes de tractament, i es van analitzar un total 332 endpoints (56 d'eficàcia, 16 sobre abandonament i 262 de seguretat).
- ✓ Els 18 assaigs inclouen les comparacions ressenyades a la taula 5, sent risperidona i olanzapina els fàrmacs amb major nombre d'estudis inclosos.

Taula 5

Comparacions entre *antipsicòtics de segona generació en els episodis aguts*

	AMI	ARI	OLZ	QTP	RIS	ZIP
AMI		-	2	-	3	
ARI			-	-	2	1
OLZ				1	5	2
QTP					1	-
RIS						1

ZIP						
-----	--	--	--	--	--	--

- ✓ Respecte a aquestes comparacions, els resultats més destacables són els següents:
 - Eficàcia: dels 56 endpoints valorats, 50 no van mostrar diferències significatives i 6 van afavorir a algun dels fàrmacs (Risperidona o olanzapina, que eren els que més contrastos tenien) davant el seu comparador.
 - Abandonaments: dels 16 endpoints valorats, 12 no van mostrar diferències significatives i 4 van afavorir a algun fàrmac (olanzapina) respecte als seus comparadors.
 - Efectes adversos: dels 262 endpoints valorats, 216 no van mostrar diferències, i en 46 casos un dels fàrmacs era superior al comparador. Les comparacions dos a dos dels endpoints de seguretat no semblen complir la propietat transitiva (si el fàrmac A és superior al B, i el B és superior al C, A hagués de ser superior a C) i els resultats són difícilment classificables, però olanzapina sembla obtenir millors resultats en les comparacions d'endpoints d'efectes adversos neurològics, i pitjors en les d'efectes adversos metabòlics.
- ✓ Malgrat l'elevat nombre d'assaigs i pacients inclosos, no existeix una clara evidència de la superioritat d'un antipsicòtic concret (convencional o de segona generació) sobre un altre. Més fins i tot, els problemes de disseny dels assaigs individuals fan la seva interpretació especialment complexa. En tot cas, si es consideren els resultats sense tenir en compte aquestes limitacions, les comparacions suggereixen que:
 - 1) els antipsicòtics de segona generació (almenys els que tenen assaigs davant haloperidol) tendeixen a mostrar una discreta major efectivitat, menys abandonaments i menys efectes secundaris neurològics que haloperidol que, per contra, tindria menys efectes secundaris metabòlics;
 - 2) Respecte a les comparacions d'antipsicòtics Olanzapina (i potser Quetiapina, que disposa de menys anàlisi) semblen mostrar menys efectes adversos neurològics i menys abandonaments. Tanmateix, olanzapina també tendeix a mostrar majors efectes adversos metabòlics.

- ✓ En tot cas, i encara que aquests resultats suggereixen que els antipsicòtics de segona generació no són iguals, són una guia d'escassa solidesa per establir la superioritat d'uns sobre d'altres, i sembla raonable que els tractaments s'hagin d'individualitzar en funció de les característiques del pacient i la pròpia experiència dels clínics en el maneig de cada fàrmac.

Els antipsicòtics de segona generació en la prevenció de la recaiguda

- ✓ Els esquizofrènics estables que abandonen la medicació mostren unes taxes de recaiguda en episodis aguts molt superiors als que es mantenen en tractament. Encara que existeix incertesa sobre si alguns subgrups de pacients podrien abandonar la medicació (un 20% dels pacients presenten només un únic episodi agut), no es disposen d'escala pronòstica amb suficient capacitat predictiva per discriminar la bona resposta, per això existeix un consens generalitzat en el qual la prevenció farmacològica de la recaiguda s'ha de realitzar en tots els pacients diagnosticats d'esquizofrènia.
- ✓ Es van trobar un total de 7 assaigs clínics doble cec que comparaven 3 antipsicòtics de segona generació (AMI, OLZ i RIS) amb haloperidol en pacients en remissió per tal de prevenir la recaiguda (la definició de recaiguda és l'utilitzada en cada un d'ells) ⁴³. Uns altres 2 assaigs comparaven antipsicòtics de segona generació entre si (OLZ vs. RIS i OLZ vs. ZIP) (**TAULA A0.3**).
- ✓ Respecte a les comparacions amb haloperidol, els 7 assaigs trobats van incloure un total de 2058 pacients, i només 2 tenien més d'un any de durada.
 - Dels 9 endpoints valorats –3 endpoints (recaiguda, combinat de recaiguda i abandonament i abandonament a causa d'efectes adversos) per 3 comparacions– 6 no van mostrar diferències significatives amb haloperidol.
 - En els tres casos restants, OLZ va reduir el risc del resultat combinat respecte a haloperidol (però no el de recaiguda o el d'abandonament per efectes adversos); i risperidona va reduir el risc de recaiguda i el combinat de recaiguda–abandonament respecte a haloperidol (però no el d'abandonament per efectes adversos).
 - Els límits superiors dels IC95% de la reducció relativa del

risc dels 3 resultats significatius van ser molt a prop de la unitat i, en conseqüència, la rellevància d'aquestes diferències podria ser discreta.

- ✓ Respecte a les comparacions entre de segona generació entre si, els 2 assaigs trobats van reunir 465 pacients i ambdós tenien només 28 setmanes de seguiment.
 - Dels 6 endpoints valorats, 5 no van mostrar diferències significatives.
 - En el restant OLZ va resultar superior a RIS en la prevenció de la recaiguda, però no en el resultat combinat de recaiguda+abandonament, ni en el d'abandonament per efectes adversos.
- ✓ En conjunt, i encara que algun medicament antipsicòtic de segona generació mostra una modesta superioritat sobre haloperidol en algun resultat, l'evidència per a la presa de decisions en termes de prevenció de la recaiguda és petita, amb estudis de durada massa curta per valorar adequadament aquest resultat, i amb inconsistències entre ells (en part perquè el resultat recaiguda està molt afectat per la taxa d'abandonaments).

*ELS ANTIPSICÒTICS
DE SEGONA
GENERACIÓ EN LES
GUIES DE
PRÀCTICA CLÍNICA*

- ✓ En principi, les guies de pràctica clínica ofereixen recomanacions amb diferent grau de rotunditat sobre la utilització d'antipsicòtics de segona generació davant els convencionals, si bé existeix coincidència en recomanar la prescripció de clozapina en aquells pacients resistents a altres tractaments farmacològics.
- ✓ La *Guia de pràctica clínica per a l'atenció al pacient amb esquizofrènia. Versió breu per a l'aplicació a la pràctica clínica* realitzada per la l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques l'any 2003⁵ recomana que "els fàrmacs antipsicòtics, convencionals o de segona generació, no siguin prescrits simultàniament, excepte per curts períodes per cobrir un canvi de fàrmac. Recomanació de grau C". Així mateix, indica que "durant la fase aguda, en elegir una determinada medicació antipsicòtica, haurà de tenir-se en compte la resposta prèvia del pacient al tractament, el perfil d'efectes secundaris del mateix, i les preferències per una determinada medicació en funció de l'experiència prèvia i la via d'administració prevista... Recomanació de grau C", però no entra en la qüestió de si els medicaments de segona generació han de prevaler sobre els de primera generació o convencionals com a tractament de primera línia (o per a quin perfil de pacients això seria raonable). En canvi, sí que indica una recomanació clara en pacients resistents al tractament de l'esquizofrènia: "...se recomana el tractament amb clozapina. Recomanació de grau A".
- ✓ La guia de la Societat Espanyola de Metges de Família i Comunitària (SEMFYC) ⁴⁴ recomana com tractaments per a l'esquizofrènia a la clorpromazina (25–50 mg/8–12 hores) i la risperidona (1–4 mg/12 hores) en cas de brot esquizofrènic i risperidona (1–4 mg/12 hores) en fase estable o de manteniment d'esquizofrènia, sent recomanat el decaonat de flufenazina (6,5–12,5 mg/2–3 setmanes) en cas de mala adherència terapèutica. En fase aguda i en presència de símptomes extrapiramidals s'ha de valorar si s'ha de reduir la dosi recomanada o canviar de neurolèptic (es proposa olanzapina 10–20 mg/dia). En cas de deliri paranoide recomana haloperidol (5–10 mg/8–12 hores) o, en cas de símptomes extrapiramidals o polimediació es recomana l'ús de risperidona (1–4 mg/12 hores).
- ✓ Per la seva part, la guia editada pel Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en l'any 2002⁴⁵, recomana que els antipsicòtics de segona generació orals (amisulprida,

olanzapina, quetiapina, risperidona i zotapina) siguin considerats al grup de medicaments de primera línia d'elecció en el tractament de pacients recentment diagnosticats d'esquizofrènia i clozapina com el medicament d'elecció en el cas de pacients resistents a altres tractaments. No obstant això, aquesta recomanació queda matisada en l'actualització duta a terme en 2008⁴³. Fent referència a la dicotomia entre l'elecció entre antipsicòtics de primera i de segona generació, i basant-se en els resultats obtinguts de la revisió sistemàtica realitzada sobre els assaigs disponibles, en aquest document (no definitiu), s'indica que l'elecció del medicament i formulació més adequats per a cada individu pot ser més important que el grup del medicament (pàgina 134 de 558). Així mateix, d'una anàlisi cost-utilitat pròpia realitzada per a aquesta revisió de la guia s'obté com a conclusió que l'elevada incertesa i l'anàlisi probabilística realitzada mostren que cap medicació antipsicòtica no pot ser considerada clarament cost-efectiva comparada amb la resta de medicaments avaluats (pàgina 187 i 188 de 558).

- ✓ La guia de l'American Psychiatric Association⁴⁶ assenyalava que els antipsicòtics de segona generació han de ser considerats com primera línia de tractament tant en la fase aguda de l'esquizofrènia (a causa del descens del risc de patir símptomes extrapiramidals i disquinèsia), com en el cas de la fase estable, a causa de la seva major eficàcia en la prevenció de recaigudes. Tanmateix, també apunta que continua obert el debat sobre els avantatges, desavantatges i la relació cost-efectivitat entre els medicaments de primera i segona generació.
- ✓ La guia australiana⁴⁷ no recomana un tipus de medicaments davant d'altres, si bé assenyalava els antipsicòtics de segona generació poden ser estris en el tractament de símptomes negatius i recomana l'ús de clozapina com a teràpia per a pacients resistents a altres tractaments.
- ✓ Finalment, la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health⁴⁸, en un informe publicat l'any 2007 assenyalava que, en una avaluació d'un any de tractament, l'efectivitat clínica d'olanzapina i risperidona són superiors a les de quetiapina i que olanzapina, comparada amb risperidona, presenta un menor risc de recaiguda i d'abandonament de la medicació. Per la seva part, clozapina redueix el risc de suïcidi en pacients d'alt risc comparats amb olanzapina. No obstant això, els autors assenyalen que aquests resultats han de ser presos amb cautela a causa de la falta de dades de bona qualitat (heterogeneïtat en el disseny dels estudis, mètodes, anàlisi de

dades, components de costos i presentació de resultats i conclusions). Per això, es necessitaria de més estudis comparatius, on es duqués a terme l'anàlisi de tractaments en el llarg termini.

RESUMINT LA En conjunt, la situació actual respecte al consum de medicaments
PROBLEMÀTICA antipsicòtics de segona generació pot resumir-se en els següents
ACTUAL punts:

- ✓ Sembla existir evidència que els antipsicòtics de segona generació són, almenys, tan eficaços com els medicaments convencionals en el tractament dels símptomes positius causats per l'esquizofrènia, tan o més eficaços a l'hora de tractar símptomes negatius i que causen menys efectes adversos neurològics, però més efectes adversos metabòlics, encara que els nombrosos problemes metodològics no permeten quantificar clarament la rellevància clínica d'aquestes diferències.
- ✓ No existeix una evidència sòlida, basada en assaigs clínics aleatoritzats i en metaanàlisi, que un tipus de medicament antipsicòtic de segona generació sigui clarament superior a la resta en resultats clínics o sobre qualitat de vida relacionada amb la salut, llevat d'en el cas de la clozapina, indicada com a teràpia de rescat en pacients refractaris a altres tractaments.
- ✓ De fet, la síntesi de la informació aportada pels assaigs clínics amb aquests fàrmacs és extraordinàriament complexa. En conjunt, no sembla existir una clara evidència de què un antipsicòtic de segona generació en concret tingui un millor perfil risc-benefici que un altre. Fins i tot, comparats amb haloperidol, les diferències semblen modestes i les proves clíniques no són concloents per realitzar afirmacions rotundes per a la presa de decisions.
- ✓ Un important nombre d'assaigs clínics realitzats van presentar problemes de disseny. Els problemes més destacats són: reduïda mida mostral, curts períodes de seguiment, altes taxes d'abandonament abans d'acabament de l'assaig (amb risc d'"attrition", és a dir, d'un biaix derivat que existeixi una causa o més causes d'abandonament no aleatòria, lligada a característiques dels medicaments avaluats) i pobresa en la descripció dels assaigs.
- ✓ En les revisions efectuades per The Cochrane Library i NICE ³²⁻⁴³ es recomana la realització d'assaigs amb seguiment de llarga durada, amb una mida mostral suficient per obtenir conclusions

més robustes, que s'incorpori la perspectiva dels pacients i els seus familiars per complementar els resultats clínics obtinguts, que es comparin directament medicaments antipsicòtics de segona generació entre si i que s'inclouï entre els resultats dels estudis la utilització de serveis socials, la càrrega familiar i indicadors de qualitat de vida relacionada amb la salut.

- ✓ El consum d'antipsicòtics de segona generació representa una partida d'extraordinària rellevància per al Sistema Nacional de Salut, sent un dels grups farmacològic de major despesa en valor absolut i que majors taxes de creixement experimenta.
- ✓ La medicació per tractar l'esquizofrènia (antipsicòtics de primera i de segona generació) presenta un preu per DDD molt diferents, tant a Espanya, com en altres països.
- ✓ En resum, la controvèrsia en la prescripció de medicaments antipsicòtics de segona generació se centra sobre les següents qüestions:
 - a) Els antipsicòtics de segona generació presenten clars avantatges davant els antipsicòtics convencionals quant als efectes sobre la salut de les persones que pateixen esquizofrènia? Sempre o per a perfils concrets de pacients?
 - b) Existeix un tipus o diversos tipus d'antipsicòtics de segona generació clarament superiors a la resta en relació amb els efectes sobre la salut que ocasiona l'esquizofrènia?
 - c) Fins i tot en el cas que un o diversos medicaments antipsicòtics de segona generació presentin clars avantatges en la mitigació dels efectes de l'esquizofrènia, serà suficient aquest avantatge terapèutic per justificar un potencial major cost? O bé, els estalvis generats per una millora terapèutica en altres partides (per exemple, hospitalitzacions reduïdes), farien que no existís realment un major cost derivat del seu ús?
- ✓ Aquesta problemàtica és rellevant tant des de l'òptica de la salut dels pacients com pels aspectes econòmics que invoca. Des de l'òptica de la salut, a causa que la falta d'un tractament adequat pot tenir efectes devastadors sobre les persones que pateixen esquizofrènia, sense oblidar que tots els medicaments emprats per tractar l'esquizofrènia tenen efectes adversos que, en molts casos, són importants. Des del punt de vista econòmic, a causa de l'elevat cost social que representa l'esquizofrènia i a la important càrrega financera que suposa per al Sistema Nacional de Salut el tractament de la mateixa. En aquest sentit, el decidir una medicació barata però inadequada es pot traduir en unes majors despeses hospitalàries (a més

d'uns majors costos socials), però al seu torn, el prescriure una medicació més cara que no aporti un benefici addicional suficient es traduirà en una minva de recursos per al sistema que podrien ser emprats en intervencions de tipus psicosocial (psicoteràpia individual, psicoteràpia grupal, intervenció familiar, rehabilitació psicosocial, programes d'inserció laboral, etc.).

- ✓ L'avaluació econòmica pot aportar informació rellevant que orienti la presa de decisions d'aquest complex problema. L'objectiu d'aquest informe és, precisament, revisar les avaluacions econòmiques disponibles en aquest camp i realitzar algunes consideracions que puguin ser estris per al finançador públic, valorant els resultats i la qualitat dels treballs on es compara el cost i els efectes per a la salut de dos o més alternatives terapèutiques.
- ✓ Per a això, i remarcant la importància del cost social que representa l'esquizofrènia, aquest informe se centra en l'avaluació concreta d'aspectes relacionats amb la selecció de determinats medicaments partint dels resultats dels estudis d'avaluació econòmica.

OBJECTIUS

OBJECTIU GENERAL L'objectiu general d'aquest estudi consisteix en la realització d'una revisió sistemàtica de la literatura relativa a les avaluacions econòmiques dels antipsicòtics de segona generació comercialitzats a Espanya.

- OBJECTIUS ESPECÍFICS**
- ✓ Realitzar una valoració, per a cada estudi, de la validesa de les fonts d'informació utilitzades per a l'estimació dels efectes sobre la salut i sobre els recursos.
 - ✓ Realitzar una revisió qualitativa dels aspectes metodològics de cada un dels estudis identificats.
 - ✓ Valorar la qualitat i les limitacions de l'evidència aportada en els estudis revisats, tant els relatius als resultats com als costos, d'acord amb les recomanacions internacionals més acceptades sobre qualitat de l'evidència clínica i econòmica.
 - ✓ Examinar la validesa de les fonts de les avaluacions econòmiques rellevants, distingint entre estudis publicats en revistes internacionals o nacionals (peer-reviewed o no), literatura grisa i altres possibles fonts.
 - ✓ Realitzar un informe detallat dels articles revisats, evidenciant els aspectes metodològics de cada estudi.

MATERIAL I MÈTODES

DISSENY

- ✓ Revisió sistemàtica de la literatura i selecció per a anàlisi d'avaluacions econòmiques.

CRITERIS D'INCLUSIÓ

- ✓ Avaluacions econòmiques completes, és a dir aquelles que avaluen almenys dues alternatives (encara que una d'elles sigui una alternativa sense tractament farmacològic actiu), mesurant tant els costos com els efectes resultants de la seva aplicació.
- ✓ Es va considerar qualsevol tipus d'avaluació econòmica completa: anàlisi cost-utilitat (ACU), anàlisi cost-efectivitat (PUNT DIRECTE), anàlisi cost-benefici (ACB), anàlisi de minimització de costos (AMC). Això és, qualsevol anàlisi econòmica que inclogui costos i efectes/resultats en salut de dos o més intervencions, en qualsevol àmbit i des de qualsevol perspectiva.
- ✓ Es van incloure únicament estudis que comparaven antipsicòtics de segona generació comercialitzats a Espanya amb altres alternatives terapèutiques (principalment altres antipsicòtics convencionals o amb altres antipsicòtics de segona generació).
- ✓ Publicats en anglès o castellà.

CRITERIS D'EXCLUSIÓ

- ✓ Articles de revisió, encara que van ser retinguts per al seu ús en la discussió.
- ✓ Treballs sobre aspectes metodològics que no eren avaluacions econòmiques completes.
- ✓ Estudis que no presentaven ratis cost-efectivitat (incloent els articles que en lloc de presentar ratis numèriques presentaven només gràfiques amb corbes de ratis cost-efectivitat en funció de l'edat, el risc o altres factors) i on cap de les alternatives no era dominant.
- ✓ Treballs que no consideraven de manera explícita algun dels antipsicòtics de segona generació comercialitzats a Espanya.
- ✓ Treballs on la utilització dels antipsicòtics de segona generació no es realitzava en pacients amb esquizofrènia
- ✓ La baixa qualitat dels treballs no va implicar, d'entrada, l'exclusió dels treballs en l'anàlisi descriptiva (un dels objectius era valorar la qualitat).

ESTRATÈGIA DE RECERCA

- ✓ Per a la identificació de les publicacions rellevants es va realitzar una recerca en la base de dades MEDLINE utilitzant els següents termes del thesaurus MeSH o de text lliure: "Economics, Pharmaceutical" o "Drug Costs" o "Costs and Cost Analysis" o "Cost-Benefit Analysis" o *cost-effectiveness* o "Economics" OR "cost analysis" o "cost benefit" o "cost beneficial" o "cost effect" o "cost utility" i quetiapine o ziprasidone o olanzapine o Risperidone o amilsupride o aripiprazole o Clozapine².
- ✓ La recerca es va limitar a articles en castellà o en anglès, realitzats en humans i publicats des de 1985 fins a abril de 2008.
- ✓ Aquesta recerca es va completar amb una exploració de les bases de dades d'avaluació de tecnologies sanitàries (CCOHTA, HTA), la base de dades d'avaluacions econòmiques del NHS (NHS EED), la base de dades sobre *abstracts* de revisions sistemàtiques (DARE) i la base de dades de la col·laboració Cochrane.
- ✓ Addicionalment es va fer una revisió manual de la bibliografia dels treballs seleccionats, de la bibliografia dels articles de revisió sobre el tema, així com editorials i documents de consens.
- ✓ Així mateix, es va revisar la informació aportada pels laboratoris comercialitzadors dels principis actius avaluats, a través de la sol·licitud tramitada a través del Servei Català de la Salut.

SELECCIÓ DE TREBALLS

- ✓ Els treballs van ser seleccionats per dos dels investigadors aplicant els criteris d'inclusió/ exclusió a partir dels resums o, quan estaven disponibles *on-line*, dels texts complets.
- ✓ Quan no va ser possible decidir la inclusió partint del resum es van sol·licitar i van revisar els articles originals.

EXTRACCIÓ DE DADES I VARIABLES

- ✓ Després de la selecció, els treballs van ser revisats per dos dels investigadors i es va extreure la informació d'interès de manera independent.
- ✓ La informació extreta inclou dades relatives a
 - **Característiques de cada estudi**
 - Autors
 - Any de publicació
 - País/països de referència

² També es va realitzar una recerca per a Paliperidona, no disposant-se de cap estudi sobre avaluació econòmica en el moment de recerca bibliogràfica

- Característiques de la població seleccionada (edat, sexe, durada de la malaltia)
- **Variables relacionades amb les alternatives en comparació i les mesures d'efectivitat**
 - Tipus d'anàlisi: PUNT DIRECTE, ACU, ACB o AMC
 - Perspectiva de l'anàlisi: pacient, sistema sanitari, proveïdor, social
 - Alternatives en comparació
 - Mida mostral
 - Mesures d'efectivitat clínica o Qualitat de Vida Relacionada amb la Salut
 - Fonts utilitzades per valorar la mesura de l'efectivitat: assaigs clínics, estudis observacionals, revisions de la literatura, opinions d'experts
 - Si la font de dades era un assaig clínic o un estudi observacional es va considerar que la font era primària. En cas de revisions de la literatura i opinions d'experts, la font es considera secundària
- **Variables relacionades amb els models i costos considerats en les avaluacions econòmiques**
 - Font de dades de costos: es va considerar primària en els casos d'assaigs clínics i estudis observacionals amb avaluació econòmica que van mesurar directament els costos, i secundàries quan es van obtenir d'altres fonts
 - Si els recursos emprats es van obtenir de manera directa però no es disposava de costos unitaris en l'estudi realitzat i, per tant, es recorria a una altra font de costos, es va considerar que la font era "primària i secundària"
 - Model utilitzat per estimar els costos i els beneficis
 - Costos considerats: Medicació, despeses d'hospitalització, despeses de consultes a especialistes, altres despeses sanitàries, pèrdues laborals, cures informals
 - Any de referència de costos
- **variables relacionades amb les característiques tècniques de**

les avaluacions econòmiques

- Horitzó temporal
 - Descompte de costos i beneficis
 - Anàlisi de sensibilitat emprades
 - Tipus d'anàlisi de sensibilitat
 - Tipus de model ocupat en l'anàlisi
 - Existència o no d'una corba d'acceptabilitat
- **Variables relacionades amb els resultats de les avaluacions econòmiques i el finançament de l'estudi**
- Existència d'una proporció cost efectivitat/utilitat incremental davant les alternatives comparades
 - Existència de dominància davant les alternatives comparades
 - Conclusió qualitativa de l'estudi
 - Finançament de l'estudi

ALTRES DEFINICIONS

- ✓ Factor d'impacte (FI) de les publicacions: es va adoptar per a tota la sèrie el FI publicat pel *Journal Citation Reports* (JCR) per a l'any de publicació de cada article. Per a articles anteriors a 1998, es va utilitzar el FI d'aquell any.
- ✓ Resultat qualitatiu del treball. Es va classificar el resultat de cada estudi en 5 categories: antipsicòtic (segon) atípic (segon) domina(n) a antipsicòtic (segon) típic (segon); antipsicòtic (segon) atípic (segon) domina(n) a otro(s) atípic (segon); antipsicòtic (segon) atípic (segon) dominen a un altre antipsicòtics típic i atípics; antipsicòtic (segon) típic (segon) domina(n) a antipsicòtic (segon) atípic (segon); altres situacions (neutralitat; el resultat depèn de les situacions contemplades)
- ✓ Conflicte d'interessos

Els criteris seguits per assenyalar si existeix o no conflicte d'interessos són els següents:

Existeix conflicte d'interessos quan:

1. Així ho indiquin els propis autors
2. No ho indiquin els autors però: (a) un laboratori finança l'estudi; o (b) almenys un dels signants de l'estudi treballa per a un laboratori

No existeix conflicte d'interessos quan:

Així ho indiquin els autors + no existeix finançament d'un laboratori (més enllà de cobrir el cost dels medicaments implicats en l'estudi) + cap signant treballa per a un laboratori

El que un autor hagi rebut honoraris en treballs previs, sempre que no hagin rebut honoraris ni finançament per al treball avaluat, no implica necessàriament que existeixi un conflicte d'interessos.

Exemple: Peter M. Haddad has received honorària for lecturing and consultancy from Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen-Cilag and Novartis. This study and the writing of this manuscript were entirely independent of support from the pharmaceutical industry, i.e. no support was obtained from the manufacturer of RLAI. Omair S. Niaz performed the statistical analysis.

Una tercera possibilitat sobre el conflicte d'interessos és "**No consta**". Quan no s'indiqui si l'estudi ha rebut o no finançament, ni existeixi cap declaració sobre conflicte d'interessos, ni existeix cap altra informació que ajudi a determinar l'existència o no de conflicte d'interès s'optarà per l'opció "no consta".

- ✓ Resultat favorable al patrocinador: Es va considerar quan la conclusió qualitativa de l'estudi afavoria al producte de la firma que el patrocinava (només s'aplica a treballs finançats per la indústria farmacèutica).

ANÀLISI

- ✓ Descriptiu de les característiques de les avaluacions econòmiques seleccionades
- ✓ Anàlisi bivariàble d'algunes variables d'interès.
- ✓ Revisió narrativa dels articles espanyols.
- ✓ Després de la revisió, i donada l'heterogeneïtat entre estudis, no es considero factible realitzar cap tipus de síntesi quantitativa (metaanàlisi).

Totes les anàlisis es van realitzar utilitzant el programari estadístic STATA v.9.

RESULTATS

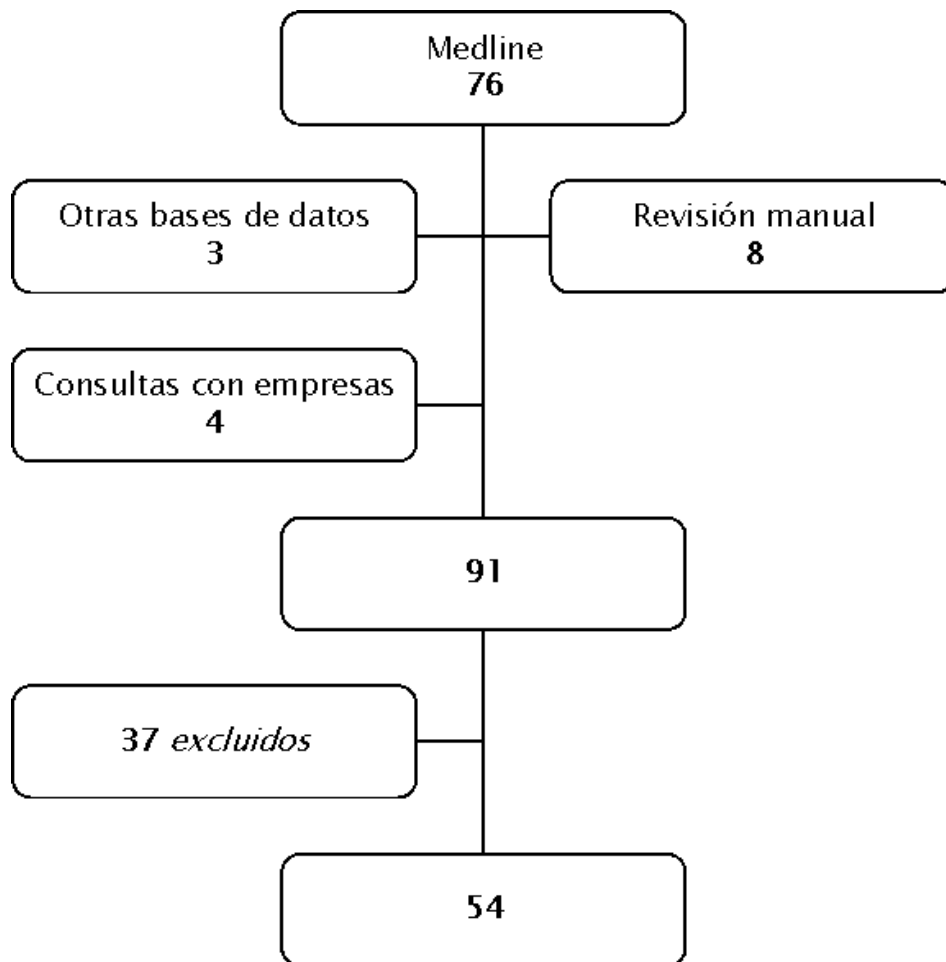
RESULTATS DE LA CERCA

- ✓ La recerca bibliogràfica a Medline va identificar un total de 76 estudis de potencial interès. La recerca realitzada en altres bases

de dades (CCOHTA, HTA, NHS EED, DARE) va identificar 3 estudis addicionals. En la revisió manual dels articles de revisió es van identificar 8 estudis no inclosos en les recerques anteriors. Uns altres 4 treballs van ser aportats després de consulta amb les empreses comercialitzadores de medicaments antipsicòtics de segona generació.

- ✓ Del total de **91 articles, 37 treballs** van ser exclosos pels següents motius:
 - No tractar-se d'avaluacions econòmiques completes: 15 estudis.
 - Tractar-se d'articles de revisió o treballs metodològics: 4 estudis
 - Tractar-se d'estudis on la prescripció d'antipsicòtics s'efectuava en pacients no esquizofrènics: 4 estudis
 - No presentar ratis cost efectivitat/utilitat: 5 estudis
 - Altres situacions: 9 casos. Dins d'aquestes situacions, incloem el cas d'estudis repetits amb les mateixes dades (doble publicació)
- ✓ Finalment, es va disposar de **54 articles**, que complien els criteris d'inclusió inicials (sense valoració de la qualitat de les mateixes) i que, per tant, van ser revisats en detall. Un treball (Lewis et al.) es va considerar que presentava dues avaluacions diferenciades i, per tant, es va analitzar com dos treballs independents. Per tal motiu, es disposa de **55 estudis complets**
- ✓ A la **FIGURA R1** es mostren els resultats de les diferents recerques fins a totalitzar els treballs revisats.

Figura R1
Esquema del procés de recerca bibliogràfica i selecció de treballs



**DESCRIPCIÓ DE LES
AVALUACIONS
ECONÒMIQUES
D'ANTIPICÒTICS DE
SEGONA GENERACIÓ**

A les **TAULES A2.1 a A2.6** de **L'ANNEX 2** es descriuen les característiques dels 55 estudis inclosos.

- ✓ **L'evolució temporal** de la publicació d'avaluacions econòmiques dels antipsicòtics de segona generació (**TAULA A2.1, FIGURA R2**) mostra un ritme desigual entre els anys 1993 i 2008, amb una tímida arrencada entre els anys 1993–98, per saltar l'any 1999 al nombre de 7 avaluacions publicades. En la dècada del 2000, el 2005 és l'any amb major nombre de treballs publicats, sense que s'observi una tendència clara abans i després de l'esmentat any. La mitja del període és de 3,4 articles/any, amb una mitja una mica superior (4,1) a partir de l'any 2000, i clarament superior si considerem el període 2005–2007 (7)

- ✓ Per **regions geogràfiques**, la Unió Europea, amb un total de 27 estudis (el 49% del total) i Amèrica del Nord (EUA i Canadà) amb 20 estudis (el 36% del total) copen els primers llocs. Distingint per **països de referència** per als estudis (**TAULA A2.1, FIGURA R3**), 17 estudis (31%) van ser realitzats als Estats Units d'Amèrica (EUA), 16 al Regne Unit (29%), 5 a Espanya (9%), 5 en altres països amb llarga tradició d'institucions que apliquen els estudis d'avaluació econòmica a la presa de decisions sanitàries com són Austràlia i Canadà (9%), 6 en altres països de l'Europa Occidental (11%) i uns altres 6 en diversos llocs del món (Tailàndia, Taiwan, Mèxic, Eslovènia, Rep. Txeca i Israel).

Figura R2

Nombre d'estudis publicats cada any

Nº de estudios/año

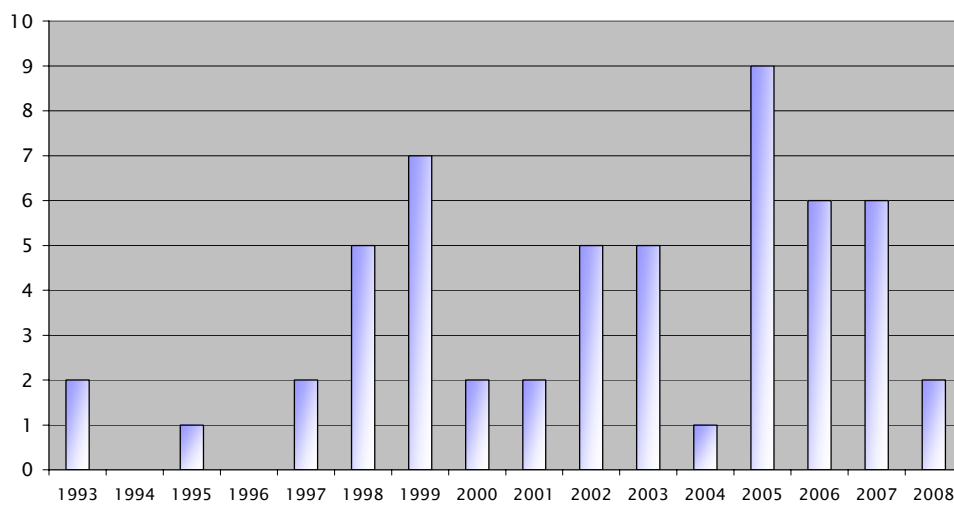
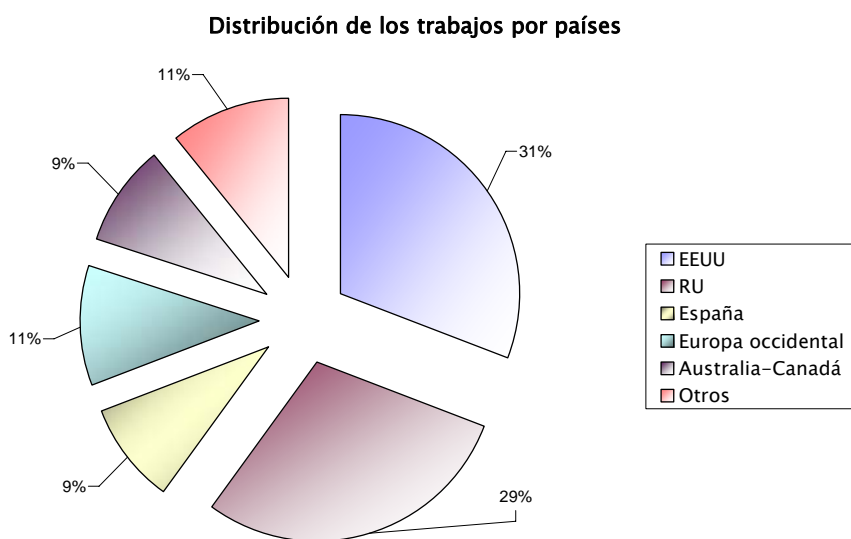


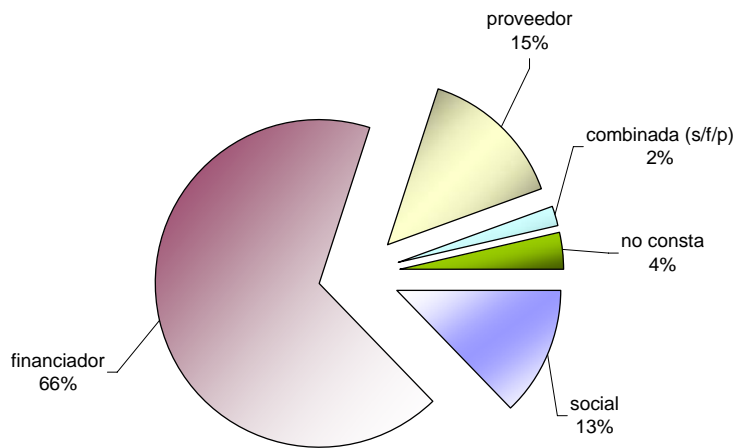
Figura R3
Nombre d'estudis publicats per zona geogràfica



- ✓ Quant a les **característiques dels pacients**, en 23 estudis (un 42%) no consta els grups d'edat dels pacients inclosos. En els 32 estudis (un 58%) en els quals sí que s'indica, en la totalitat dels casos l'edat mitja es troba per sobre dels 30 anys i per sota dels 45.
- ✓ Respecte al sexe, en 28 estudis (el 51%) no es dóna informació sobre la composició homes/dones de la població estudiada. En els 26 estudis restants (49%), en 20 la proporció de homes supera el 60% mentre en uns altres 9 el percentatge se situa entre el 50%-60%.
- ✓ Quant a l'**estat dels pacients**, les descripcions són molt heterogènies i l'estadi clínic, quan és descrit, es fa de manera molt heterogènia. Sí que es pot assenyalar que en 19 estudis (el 34,5% del total) s'indica el temps transcorregut des del diagnòstic dels pacients d'esquizofrènia i, amb una sola excepció, en 18 casos el diagnòstic de l'esquizofrènia en els estudis analitzats era igual o superior a 10 anys.
- ✓ En 9 estudis (16,4%) es va analitzar l'efecte dels medicaments antipsicòtics de segona generació sobre pacients que patien **episodis aguts**; en 18 casos (32,7%) es va analitzar el seu efecte en **pacients resistents a altres tractaments** amb fàrmacs; en 10 estudis (18,2%) es va analitzar el seu efecte en pacients que havien sofert una **recaiguda** o bé la seva medicació no semblava ser la més adequada (**mala tolerabilitat/falta de resposta clínica**); en 6 estudis es tractava de **pacients en situació estable** (10,9%), mentre que en uns altres 10 treballs s'analitzava l'efecte sobre **població esquizofrènica en general o no es donava més informació** que permetés conèixer l'estat inicial dels pacients. En 1 estudi els pacients partien de situacions diverses (esquizofrènia en grau mig/moderat i sever), mentre que en 1 últim estudi s'analitzen diferents situacions amb perfils diferents de pacients.
- ✓ Per **tipus d'anàlisi**, un 67,3% dels treballs van emprar l'Anàlisi cost-efectivitat (PUNT DIRECTE) fins i tot amb molt diverses mesures d'efectivitat (**TAULA A2.2**); un 18,2% van emprar l'anàlisi cost-utilitat usant com mesurada d'efectivitat els anys de vida ajustats per qualitat (AVAC), un 9,1% va emprar tant el ACE com l'ACU en l'estudi, 1 treball (1,8%) va emprar l'Anàlisi Cost Benefici (ACB) i dos se'n van plantejar com Anàlisi de Minimització de Costos (AMC).
- ✓ En 53 treballs (96,4%) (**FIGURA R4**), es va identificar clarament la **perspectiva de l'estudi**. En 8 treballs (14,5%) la perspectiva adoptada va ser la social, en 38 treballs (el 69,1%) va ser la del finançador, en 9 (16,3%) estudis la del proveïdor (en un estudi s'empra tant la perspectiva social com la del finançador i del proveïdor).

- ✓ La **mida de la mostra** en les alternatives d'intervenció i comparació varia substancialment. En 32 treballs dels 55 consta aquesta informació (58,2% del total). La mitja de pacients inclosos en aquests estudis és de 720, amb una desviació estàndard de 1.946. Donada l'elevada desviació estàndard, no hauria de sorprendre que la mitja sigui molt inferior a la mitja (214). El nombre de pacients inclosos en els estudis varia de 12 (mínim) a 10972 (màxim). En diversos treballs, la mida mostral inicial és incrementada mitjançant tècniques de simulació *bootstrap* o simulacions tipus Monte Carlo.

Figura R4
Perspectiva emprada en els estudis



- ✓ Risperidona (26 estudis), Olanzapina (18 estudis), i Clozapina (16 estudis) són els antipsicòtics de segona generació més emprats com medicaments de referència, seguits de quetiapina(8 estudis), amilsuprida (6 estudis) i ziprasidona (5 estudis) (**TAULES A2.2 I A2.6**)
- ✓ En 17 dels estudis (30,9%), entre els medicaments comparadors hi

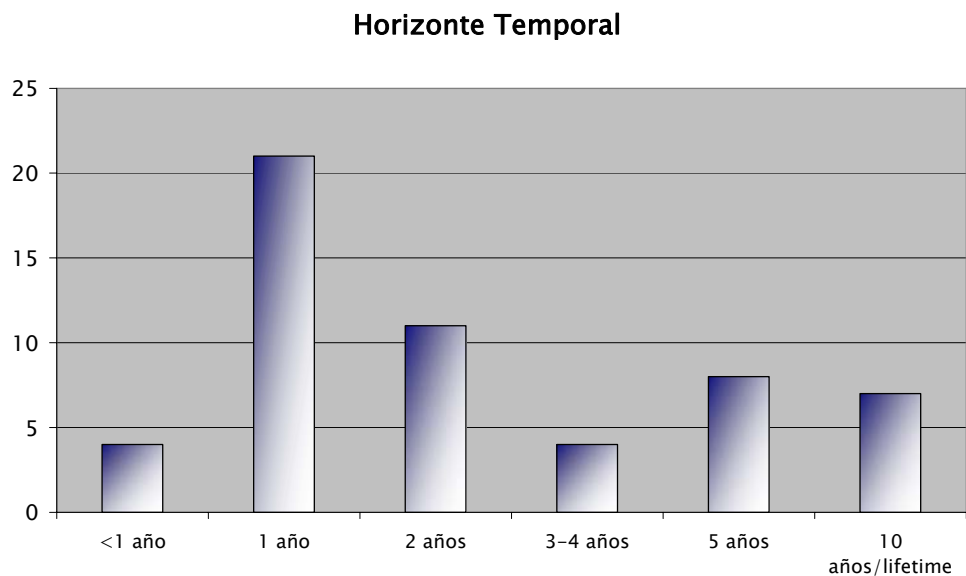
havia un o diversos medicaments antipsicòtics de segona generació. No obstant això, si en el cas de referència se n'inclouen alguns d'antipsicòtics de segona generació, el número ascendeix a 24 estudis (43,6% sobre el total).

- ✓ Pel que respecta a les **mesures de resultat sobre la salut emprades**, en 37 estudis (67,3% del total) es van emprar mesures d'eficàcia i seguretat clíniques, en 7 treballs (12,7%) mesures de qualitat de vida relacionada amb la salut (Anys de Vida Relacionats amb la Salut), mentre que en 10 estudis (18,2%) es van emprar conjuntament ambdós tipus de mesures. En un estudi, s'assumia igual resultat en salut (Anàlisi de Minimització de Costos) i no es van registrar resultats sobre la salut.
- ✓ El **tipus de mesures de resultat clínic** és molt heterogeni. Així, és freqüent que molts treballs combinin diverses mesures de resposta clínica mesurades a través del BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), PANSS (Positive and Negative Symptom Scale), GAF (Global Assessment of Functioning), CGI (Clinical Global Impresión), Global Assessment Scale (GAS) i altres del tipus temps sense símptomes, hospitalitzacions evitades, durada de l'hospitalització, recaigudes evitades, etc.
- ✓ La **font d'informació d'eficàcia/efectivitat** de 30 estudis (54,5%) va ser primària (assaig clínic o estudi observacional), en 21 estudis (38,2%) va ser secundària (revisió de la literatura, opinions d'experts) i en 4 estudis (7,3%) una combinació de fonts primàries i secundàries.
- ✓ Encara que s'utilitzen diversos assaigs clínics i estudis observacionals, només en 10 casos s'esmenta el seu nom de manera explícita. En uns altres 24 casos el nom no consta (**TAULA A2.2**). És habitual el cas d'estudis de petita mida mostrals realitzats en un sol centre i de naturalesa retrospectiva. Així mateix, diversos estudis apliquen el mètode del "mirror image design", on s'estudia l'efecte sobre la salut i els costos uns mesos abans i uns mesos després del canvi en la prescripció amb un determinat medicament (habitualment emprat en estudis on el medicament de referència és la clozapina).
- ✓ 11 estudis (20%) van utilitzar **fonts primàries** per obtenir la informació **sobre utilització de recursos i costos**, mentre que uns altres 16 treballs (29%) van emprar una combinació de fonts primàries i secundàries (habitualment la font d'utilització de recursos era un assaig clínic o un estudi observacional, mentre que la font dels costos unitaris era secundària). En 27 treballs (49%) la font d'informació sobre els costos era secundària mentre que en un

estudi (1,8%) no constava la font (**TAULES A2.3**).

- ✓ Pel que es refereix als **costos sanitaris**, en 53 estudis (el 96,4%) es van comptabilitzar els costos de la medicació i en 51 estudis (92,7%) es van incloure els costos de les hospitalitzacions. En 44 treballs (80,0%) també s'inclouen costos d'atenció especialitzada i en 46 estudis (83,4%) s'inclouen un altre tipus de costos sanitaris.
- ✓ En 6 estudis (10,9%) es va incloure una partida de **costos no sanitaris**. En 4 treballs la font d'informació va ser secundària, en 1 treball la font va ser primària i en un altre treball la font va ser en part primària i en part secundària. En 4 estudis es van incloure pèrdues laborals, en 3 treballs es van incloure costos de cures informals i en 1 treball els costos de cures formals.
- ✓ En 21 treballs dels 55 (38,2%) es presenten els resultats en forma **d'anàlisi incremental**. En 35 treballs (63,6% del total) hi ha **dominància** per part d'un dels medicaments analitzats davant la resta, mentre que en 8 treballs un medicament domina part de les alternatives avaluades. En 6 dels treballs presentats (11,1%) els resultats inclouen una **corba d'acceptabilitat**.
- ✓ Respecte a l'**horitzó temporal** de l'anàlisi (**TAULES A2.4**), 4 estudis (7,3%) presentaven anàlisi de menys d'1 any de seguiment, 21 (38,2%) presentaven un seguiment de 12 mesos, 15 (27,3%) un seguiment d'entre 3 i 4 anys, 8 estudis (14,6%) de 5 anys i 7 estudis (12,7%) de més de 10 anys o per "temps de vida" (*lifetime*) (**figura R5**).

Figura R5
Horitzó temporal dels estudis revisats



- ✓ Respecte a les **taxes de descompte** aplicades, en 25 estudis (45,5%) no va ser necessària l'aplicació de les mateixes en ser l'horitzó temporal d'1 any o inferior.
- ✓ En els 30 estudis restants, en 15 casos sí que consta una **taxa de descompte sobre costos**, però en uns altres 14 casos no consta la taxa emprada, o si es va emprar en taxa alguna (10 estudis l'horitzó dels quals era de 2 anys, 3 estudis de 3-4 anys i 1 estudi de >10 anys/lifetime), mentre que un cas es va indicar que s'aplicava la variació de l'Índex de Preus al Consum però sense concretar xifres. Les taxes de descompte emprades van ser el 3% (4 estudis), el 5% (6 estudis) i el 6% (5 estudis).
- ✓ Pel que es refereix a la **taxa de descompte sobre efectes**, només 12 treballs la van incloure, mentre que en uns altres 18 treballs casos no consta la taxa emprada, o si es va emprar en taxa alguna (11 estudis l'horitzó dels quals era de 2 anys, 4 estudis de 3-4 anys, 1 estudi de 5 anys i 2 estudis de >10 anys/lifetime). Els treballs en els quals sí que es va incloure una taxa de descompte sobre efectes van ser 7 treballs amb un horitzó temporal de 5 anys i 5 treballs de >10 anys/lifetime. Les taxes emprades van ser l'1,5% en 2 estudis, el 3% en 3 estudis, el 5% en 6 estudis i el 6% en 1 estudi.
- ✓ En 36 estudis (65,5% del total) es va dur a terme algun tipus

d'anàlisi de sensibilitat, mentre en 19 no es va abordar tal possibilitat. El tipus d'anàlisi més comuna va ser la univariant (31 treballs), seguit del probabilístic (7 treballs); millor/pitjor escenari (2 treballs) i bivariant (1 treball).

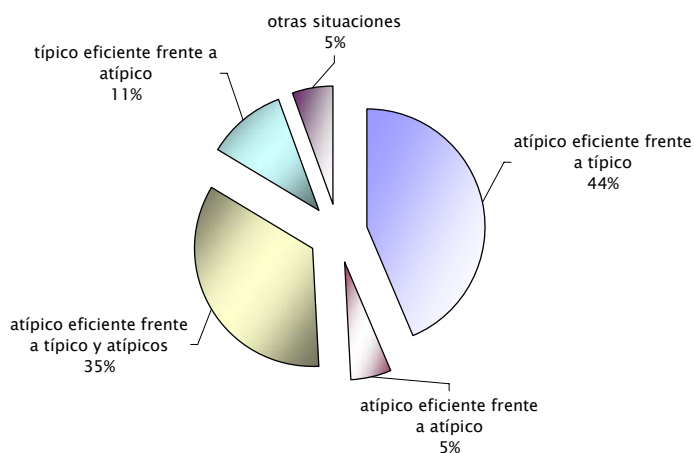
- ✓ Respecte als **resultats qualitius dels treballs (FIGURA R6)**, en 24 treballs (el 43,6% del total) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost–efectivitat favorable respecte als antipsicòtics convencionals. En 3 treballs (el 5,5%) un antipsicòtic de segona generació domina o presenta una relació cost–efectivitat favorable respecte a un altre antipsicòtic de segona generació. En 19 estudis (34,5%) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost–efectivitat favorable respecte tant als antipsicòtics convencionals com a altres de segona generació davant els quals es comparen. En 6 treballs (el 10,9%) són els medicaments convencionals els qui domina o presenta una relació cost–efectivitat favorable respecte als antipsicòtics de segona generació. Finalment, en 3 estudis es van donar altres situacions (el medicament recomanat depèn del risc del pacient concret que rep el tractament; no hi va haver diferències estadísticament significatives ni en costos ni en efectivitat; un medicament presenta un major cost que els seus comparadors i és més efectiu en remissió de símptomes però això no es reflecteix en una millor Qualitat de Vida Relacionada amb la Salut CVRS).
- ✓ La **TAULA R1** es pot observar l'encreuament de resultats amb el tipus de pacient sobre qui es prescriu el tractament. S'ha considerat que el comentari d'aquests resultats mereix un epígraf a part, el qual es desenvolupa com a últim subepígraf de l'apartat de resultats (vegi's més endavant).
- ✓ Entre els **resultats més freqüents** es troba la comparació entre Risperidona i Olanzapina amb 17 estudis, on la Risperidona és eficient en 5 estudis, l'Olanzapina en 6, en 3 estudis ambdues són eficients davant els comparadors (haloperidol en dos estudis i haloperidol i altres d'antipsicòtics de segona generació en un tercer estudi), en un estudi depèn de l'estadi clínic del pacient i en 2 treballs cap no és eficient davant el seu comparador. El segon tipus d'estudi més freqüent és el de Clozapina davant diferents comparadors, on en 12 estudis la Clozapina és eficient, en 1 cas el test genètic previ a la prescripció de clozapina és eficient respecte a les alternatives (clozapina com primera o com a tractament de rescat) i en dos casos, el resultat depèn de l'estadi clínic del pacient.
- ✓ Pel que es refereix al **finançament dels treballs**, el 49% (27 treballs) van rebre finançament privat, el 16,4% (9 treballs) va rebre

finançament públic, el 5,5% (3 treballs) finançament mixt i en la resta (16 treballs) no constava la font de finançament o no era clar si rebia o no finançament.

- ✓ En 28 casos (51% del total d'estudis), la font de finançament privat era un laboratori comercialitzador d'un medicament antipsicòtic de segona generació. Janssen Cilag va finançar 10 estudis; Eli Lilly va finançar 9; AstraZeneca, Pfizer, Sanofi i Sandoz, 2 cada un; i Novartis 1 treball.
- ✓ En 29 estudis (52,7%) es va detectar un **possible cas de conflicte d'interessos**, tal com s'ha definit aquesta situació anteriorment. En la resta d'estudis (26), en 14 casos no hi ha conflicte d'interessos, mentre que en 12 estudis més no consta cap informació que permeti assenyalar si existeix o no conflicte d'interessos.
- ✓ A la **TAULA R2** es recullen l'encreuament de les variables que corresponen als resultats caritatius i a la presència o no de conflicte d'interessos. Es pot observar com davant de la presència detectada de potencial conflicte d'interessos, en cap cas les conclusions no afavoreixen els antipsicòtics de primera generació. Quan es va identificar clarament l'absència de conflicte d'interessos, els resultats són molt més dispars.

Figura R6
Resultats/conclusions qualitatives dels estudis revisats

RESULTADOS CUALITATIVOS DE LOS ESTUDIOS



Taula R1
Encreuament de conclusions i estadi dels pacients

	atípic eficient davant típic		atípic eficient davant atípic		atípic eficient davant típic i atípics		típic eficient davant atípic		altres situacions		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Situació no clara	4	40,0%	0	0,0%	5	50,0%	1	10,0%	0	0,0%	10	100,0%
Episodi agut	4	44,4%	2	22,2%	2	22,2%	1	11,1%	0	0,0%	9	100,0%
Resistència a altres ttos.	11	61,1%	0	0,0%	4	22,2%	2	11,1%	1	5,6%	18	100,0%
Recaiguda/dolenta tolerabilitat-falta de resposta	1	10,0%	1	10,0%	7	70,0%	1	10,0%	0	0,0%	10	100,0%
Pacients estables	3	50,0%	0	0,0%	1	16,7%	1	16,7%	1	16,7%	6	100,0%
D'altres	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	2	100,0%
Total	24	43,6%	3	5,5%	19	34,5%	6	10,9%	3	5,5%	55	100,0%

Taula R2
Encreuament de conclusions i potencial conflicte d'interès

	Total		Conflicte d'interessos		No hi ha conflicte d'interessos		No consta o no es pot determinar	
Atípic eficient davant típic	24	100,00%	14	58,33%	2	8,33%	8	33,33%
Atípic eficient davant atípic	3	100,00%	3	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
Atípic eficient davant típic i atípics	19	100,00%	12	63,16%	4	21,05%	3	15,79%
Típic eficient davant atípic	6	100,00%	0	0,00%	5	83,33%	1	16,67%
Altres situacions	3	100,00%	0	0,00%	3	100,00%	0	0,00%
Total	55	100,00%	29	52,73%	14	25,45%	12	21,82%

- ✓ Donada la dificultat d'interpretació existent entre els treballs revisats a conseqüència de l'heterogeneïtat en la variable de resultat en salut, es van seleccionar aquells treballs que utilitzen com a mesura de resultat l'Any de Vida Ajustat per Qualitat (anàlisi Cost Utilitat) (TAULA A2.5).

- ✓ La comparació dels medicaments avaluats mitjançant l'anàlisi cost utilitat (ACU) no permet tanmateix identificar perfils clars de medicaments antipsicòtics de segona generació eficients davant altres medicaments antipsicòtics convencionals ni davant altres d'antipsicòtics de segona generació per a perfils definits de pacients.
- ✓ L'única regularitat trobada és l'associació positiva que existeix entre resultat qualitatiu assolit i recomanació dels autors cap al fàrmac de l'empresa que patrocina l'estudi.

LA QUALITAT DELS ESTUDIS

- ✓ Un total de 50 avaluacions es van publicar en **revistes incloses en el Journal Citation Reports**, 16 d'elles en revistes amb més de 4 punts de **factor d'impacte (FI)** i 10 d'elles en revistes de més de 5 punts de factor d'impacte. Només 5 treballs es van publicar en revistes no incloses en el JCR. La mitja de FI de les 49 avaluacions és de 3,80 (desviació estandar: 4,53). Si s'assigna un valor de 0 a les no incloses en el JCR, seria de 3,45 (desviació estàndar: 4,45).
- ✓ En 53 treballs (96,4%), es va identificar clarament la **perspectiva de l'estudi**. En 8 treballs (14,5%) la perspectiva adoptada va ser la social, en 38 treballs (el 69,1%) va ser la del finançador, en 9 (16,3%) estudis la del proveïdor (en un estudi s'empra tant la perspectiva social com la del finançador i proveïdor).
- ✓ En 42 estudis (un 76,4%) del total es va indicar la **dosi de l'antipsicòtic de segona generació** utilitzat com a referència, mentre que en 34 sobre 54 estudis (en un estudi el comparador era placebo), és a dir, en un 63% del total, es va indicar la **dosi del medicamento(s) comparador(es)**. En total, en 33 sobre 54 estudis possibles es va indicar la dosi simultàniament de medicament de referència i comparador(es), un 61,1% del total.
- ✓ En 11 estudis (20%) les **fonts d'informació sobre utilització de serveis i costos** eren primàries i en 17 estudis més (30,9%) les fonts eren una combinació de dades primàries (utilització de recursos) i secundària (costos unitaris)
- ✓ Només en 15 treballs (27,3%) es van utilitzar **horitzons temporals iguals o superiors als 5 anys**. Donada l'extensió temporal dels assaigs clínics i els estudis observacions, és complex estendre l'horitzó de l'anàlisi al llarg termini. No obstant això, el centrar l'anàlisi en el curt termini limita l'abast dels resultats dels treballs i així la seva utilitat, tota vegada que l'esquizofrènia és un

problema de salut crònic que afectarà els pacients al llarg de tota la seva vida.

- ✓ 19 treballs no van realitzar **anàlisi de sensibilitat** (el 34,5% del total). El tipus d'anàlisi de sensibilitat més emprada és la univariant, la qual apareix en 31 estudis (el 86% dels estudis que van presentar algun tipus d'anàlisi de sensibilitat), seguits per l'anàlisi probabilística, present en 6 estudis (el 17% dels estudis que van presentar algun tipus d'anàlisi de sensibilitat).
- ✓ En 30 treballs (54,5% del total) es va assenyalar explícitament el **tipus de model** que estaven emprant. Entre els tipus de models més emprats estarien l'arbre de decisió senzill (8 estudis), els models de Markov (9 estudis), les simulacions tipus *bootstrap* (8 estudis) i les simulacions tipus Monte Carlo (4 estudis), podent combinar-se'n algunes entre si (per exemple, model de Markov amb simulació de Monte Carlo en un estudi).
- ✓ El **factor d'impacte (FI)** de les revistes és menor en aquells treballs on hi ha un potencial conflicte d'interessos per part dels autors per motiu de patrocini de l'estudi per part dels laboratoris comercialitzadors dels medicaments antipsicòtics de segona generació o bé per ser emprats d'aquestes empreses. Així, sobre 29 estudis en els quals es detecta potencial conflicte d'interessos, el FI mitjà de les publicacions va ser de 2.218, amb una desviació estàndard de 1.686 i una mitja de 2.149. En el cas de 14 estudis on no hi ha conflicte d'interessos, el FI mitjà va ser de 4.51, amb una desviació estàndard de 3.86 i una mitja de 3.48. Finalment, en el cas de 12 estudis on no consta ni és possible saber si existeix o no conflicte d'interessos, el FI mitjà va ser de 5.41, amb una desviació estàndard de 7.88 i una mitja de 3.57. Per tant, les diferències apareixen entre els estudis no finançats per laboratoris i la resta, no existint diferències aparents entre els que refereixen explícitament haver rebut finançament i aquells estudis en els quals no consta.
- ✓ Amb l'única excepció del treball de Schiller et al., on la font de finançament és mixta (pública i privada), de 28 treballs en els quals hi havia el finançament d'un laboratori a un treball, en 27 el resultat de l'avaluació és favorable al medicament comercialitzat pel laboratori que finançava l'estudi.
- ✓ Un cas interessant que mostra l'associació entre patrocini i resultats de l'estudi és la **comparació entre Olanzapina i Risperidona**, comentat a la següent secció
- ✓ Pel que respecta a la **Clozapina**, existeixen 15 estudis que aborden la seva comparació davant altres alternatives terapèutiques. Generalment, l'estudi es planteja en pacients

refractaris a tractament amb altres d'antipsicòtics de primera i segona generació. En 12 dels 15 estudis la Clozapina domina o presenta resultats CE favorables davant els seus comparadors (en 9 casos antipsicòtics convencionals i en 3 tant convencionals com altres de segona generació). En 1 estudi l'estratègia era comparar la realització d'un test genètic previ al tractament que orientés sobre el mateix davant les alternatives d'emprar clozapina com a primera línia o com a tractament de rescat en cas d'error d'altres tractaments. Finalment, en 2 estudis les conclusions són menys clares. En un d'ells, la clozapina presenta un relació cost-efectivitat favorable per a un determinat grup de pacients (refractaris a altres tractaments), mentre que en l'altre estudi la clozapina va ser més efectiva en remissió de símptomes però això no es reflecteix en millor CVRS, presentant majors costos que la resta de segona generació i, per tant, el resultat no va ser conclouent.

**LES AVALUACIONS
ECONÒMIQUES QUE
COMPAREN
ANTIPSIÒTICS DE
SEGONA GENERACIÓ**

- ✓ En 24 estudis es realitzen **comparacions entre antipsicòtics de segona generació**, bé perquè el comparador directe és un antipsicòtic de segona generació (17 casos), bé perquè al grup de medicaments de referència se n'inclouen alguns antipsicòtics de segona generació (7 estudis més).
- ✓ 8 estudis tenen el seu origen al Regne Unit, 4 a EUA, 2 al Canadà i Alemanya i un estudi a diversos països entre els quals es troba Espanya.
- ✓ En 13 estudis la risperidona és un dels medicaments antipsicòtics de segona generació de referència, en 10 l'olanzapina, en 5 la clozapina, en 4 la ziprasidona i la quetiapina i en 3 l'amisuprida i la ziprasidona.
- ✓ Per **tipus d'anàlisi**, 13 estudis, un 54,2%, van emprar l'Anàlisi cost-efectivitat (PUNT DIRECTE) amb diverses mesures d'efectivitat; 6 estudis, un 25% van emprar l'anàlisi cost-utilitat usant com mesurada d'efectivitat els anys de vida ajustats per qualitat (AVAC), 2 estudis, un 8,3% va emprar tant el PUNT DIRECTE com l'ACU, 1 treball (4,2%) va emprar l'Anàlisi Cost Benefici (ACB) i 2 més (8,3%) l'Anàlisi de Minimització de Costos (AMC).
- ✓ En 23 treballs (96%) es va identificar clarament la **perspectiva de l'estudi**. En 4 treballs (17%) la perspectiva adoptada va ser la

social, en 17 treballs (el 71%) van ser la del finançador i en 2 (8%) estudis la del proveïdor.

- ✓ La **font d'informació d'eficàcia/efectivitat** de 7 estudis (29,2%) va ser primària (assaig cíclic o estudi observacional), en 14 estudis (58,3%) va ser secundària (revisió de la literatura, opinions d'experts) i en 3 estudis (12,5%) una combinació de fonts primàries i secundàries. Només en 5 casos s'esmenta el nom de l'assaig o estudi de manera explícita (AMIRIS, CUTLASS, RODOS, EIRE i SOHO). En la resta de casos el nom no consta. Respecte a la mostra general dels 55 estudis analitzats, quan la comparació es realitza entre antipsicòtics de segona generació, destaca la caiguda en el percentatge d'estudis que utilitzen fonts primàries i el creixement en el nombre d'estudis que empren fonts secundàries.
- ✓ La **mida mostral** mitja dels estudis amb fonts primàries és de 1.720 pacients, però amb una desviació estàndard de 3.538. Un estudi amb una mostra de gairebé 11.000 pacients (estudi SOHO; Knapp et al., 2008) afecta decisivament als valors dels estadístics. La mitjana dona una mesura més ajustada de la mostra habitual, situant-se en 339 pacients.
- ✓ L'edat mitja dels pacients i la composició homes/dones és similar al de la mostra de 55 estudis. Quant a la durada de l'esquizofrènia, només en 6 estudis dels 23 s'indica aquesta variable i únicament en un estudi la durada mitja des del diagnòstic baixava dels 5 anys, situant-se en els 5 casos restants per sobre dels 10 anys.
- ✓ En 4 treballs (17% sobre els 24) es comparen antipsicòtics de segona generació en el tractament de pacients que pateixen un episodi agut, en 5 treballs (21%) sobre pacients resistents a altres tractaments en 9 treballs (38%) sobre pacients en recaiguda o amb mala tolerabilitat o falta de resposta clínica a altres tractaments, en 1 treball (4%) sobre pacients estables i en uns altres 5 treballs (21%) la mostra analitzada era pacient amb esquizofrènia en general o no es descrivia al tipus de pacient analitzat.
- ✓ Pel que respecta a les **mesures de resultat sobre la salut emprades**, en 15 estudis (62,5% del total) es van emprar mesures d'eficàcia i seguretat clíniques, en 5 treballs (20,8%) mesurades de qualitat de vida relacionada amb la salut (Anys de Vida Relacionats amb la Salut), mentre que en 3 estudis (12,5%) es van utilitzar conjuntament ambdós tipus de mesures. En un estudi, es va realitzar un ACB.
- ✓ El **tipus de mesures de resultat clínic** continua sent molt heterogeni, sent freqüent la combinació de diverses mesures de

resposta clínica mesurades a través del BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) PANSS (Positive and Negative Symptom Scale), GAF (Global Assessment of Functioning), CGI (Clinical Global Impresión), Global Assessment Scale (GAS) i altres del tipus temps sense símptomes, hospitalitzacions evitades, durada de l'hospitalització, recaigudes evitades, etc.

- ✓ Un sol estudi (4,2%) va utilitzar **fonts** primàries per obtenir la informació **sobre utilització de recursos i costos**, mentre que uns altres 6 treballs (25,0%) van emprar una combinació de fonts primàries i secundàries **EN 16 TREBALLS (66,7%) LA FONT INFORMACIÓ SOBRE ELS COSTOS ERA SECUNDÀRIA MENTRE QUE EN UN ESTUDI (4,2%) NO CONSTAVA LA FONT (TAULES A2.3)**. Aquestes dades són coherents amb les dades de fonts d'informació clínica. És a dir, predominen els estudis que es basen en revisions de la literatura i els estudis de fonts primàries són multicèntrics majoritàriament, alguns d'internacionals, on la font d'utilització de recursos és primària mentre que els costos unitaris s'unifiquen per a l'estudi i, per això, la font és secundària.
- ✓ Pel que es refereix als **costos sanitaris**, en 22 estudis (el 91,7%) es van comptabilitzar els costos de la medicació i en 21 estudis (85,7%) es van incloure els costos de les hospitalitzacions. En 21 treballs (87,5%) també s'inclouen costos d'atenció especialitzada i en 22 estudis (91,7%) s'inclouen un altre tipus de costos sanitaris.
- ✓ En 3 estudis (12,5%) es va incloure una partida de **costos no sanitaris**. En els 3 treballs la font d'informació va ser secundària. En 2 estudis es van incloure pèrdues laborals, en 1 treball es van incloure costos de cures.
- ✓ En 9 treballs dels 24 es presenten els resultats en forma **d'anàlisi incremental** (37,5% del total). En 18 treballs (75,0% del total), hi ha **dominància** per part d'un dels medicaments analitzats davant la resta, mentre que en 4 treballs (16,7%) un medicament domina part de les alternatives avaluades. En 3 dels treballs presentats (13,0%) els resultats inclouen una **corba d'acceptabilitat**.
- ✓ Respecte a l'**horitzó temporal** de l'anàlisi (**TAULES A2.4**), 2 estudis (8,3%) presentaven anàlisi de menys d'1 any de seguiment, 11 (45,8%) presentaven un seguiment de 12 mesos, 3 (12,5%) un seguiment d'entre 3 i 4 anys, 6 estudis (25,0%) de 5 anys i 2 estudis (8,3%) de més de 10 anys o per "temps de vida" (*lifetime*).
- ✓ Respecte a les **taxes de descompte** aplicades, en 13 estudis (54,1%) no va ser necessària l'aplicació de les mateixes en ser l'horitzó temporal d'1 any o inferior.
- ✓ En els 11 estudis restants, en 9 casos sí que consta una **taxa de**

descompte sobre costos, però en 2 casos no consta la taxa emprada, o si es va emprar en taxa alguna (un estudi l'horitzó del qual era de 2 anys i un estudi amb horitzó de 4 anys). Les taxes de descompte emprades van ser el 3% (2 estudis), el 5% (6 estudis) i el 6% (1 estudi).

- ✓ Pel que es refereix a la **taxa de descompte sobre efectes**, només 7 treballs la van incloure, mentre que en uns altres 4 treballs casos no consta la taxa emprada, o si es va emprar en taxa alguna. Les taxes de descompte emprades van ser el 3% (1 estudi), el 5% (6 estudis).
- ✓ En 20 estudis (83,3% del total) es va dur a terme algun tipus **d'anàlisi de sensibilitat**, mentre en 4 no es va abordar tal possibilitat. El tipus d'anàlisi més comuna va ser la univariant (18 treballs), seguit del probabilístic (4 treballs) (en dos estudis s'empren ambdós).
- ✓ Respecte als **resultats qualitius dels treballs**, en 3 treballs (el 12,5%) un antipsicòtic de segona generació domina o presenta una relació cost-efectivitat favorable respecte a un altre antipsicòtic de segona generació. En 19 estudis (79,2%) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost-efectivitat favorable respecte tant als antipsicòtics convencionals com a altres de segona generació davant els quals es comparen. En 1 estudi els medicaments convencionals van ser eficients davant els de segona generació comparats. Finalment, en 1 estudi la clozapina va ser més efectiva en remissió de símptomes però això no es reflecteix en millor CVRS, presentant majors costos que la resta de segona generació i, per tant, el resultat no va ser conclouent.
- ✓ Un cas especialment interessant és la comparació entre **Olanzapina i Risperidona**. En 17 estudis apareixen ambdós fàrmacs. En 6 estudis els resultats afavoreixen olanzapina, en 5 a risperidona, en 3 a ambdues, en 2 ambdues no són eficients i en 1, el resultat depèn del tipus de pacient analitzat.
- ✓ La **Taula A2.8** resumeix alguns dels principals trets dels estudis on es compara, directament o indirectament, **Olanzapina i Risperidona**. De nou, tal com ocorria amb la revisió de les anàlisis cost utilitat (**Taula A2.5**), no es pot identificar elements que assenyalin que un dels dos medicaments és clarament eficient davant l'altre en funció de variables com el perfil dels pacients inclosos en l'estudi o l'horitzó temporal emprat. L'element associat més clarament amb el resultat qualitatiu de l'estudi és la font de patrocini. Sobre 9 **comparacions directes** (Olanzapina vs. Risperidona), en les 4 avaluacions que finançava el laboratori

comercialitzador de risperidona, el resultat de l'avaluació era favorable a aquest medicament. Al contrari, en les 5 avaluacions que finançava el laboratori comercialitzador d'olanzapina, en 4 el resultat de l'avaluació era favorable a aquest medicament i en el cinquè estudi olanzapina i risperidona eren cost efectives davant un tercer medicament.

- ✓ Pel que es refereix al **finançament dels treballs**, el 58,3% (14 treballs) van rebre finançament privat, el 8,3% (2 treballs) va rebre finançament públic, i en la resta (8 treballs) no constava la font de finançament o no era clar si rebia o no algun tipus de patrocini.
- ✓ En 13 casos (54,2% del total d'estudis), la font de finançament privat era un laboratori comercialitzador d'un medicament antipsicòtic de segona generació. Janssen Cilag va finançar 6 estudis; Eli Lilly va finançar 5; AstraZeneca i Sanofi Aventis 1 treball, cada un.
- ✓ En 15 estudis (62,5%) es va detectar un **possible cas de conflicte d'interessos**, tal com s'ha definit aquesta situació anteriorment. En la resta d'estudis, en 6 casos no hi ha conflicte d'interessos, mentre que en 3 estudis més no consta cap informació que permeti assenyalar si existeix o no conflicte d'interessos.

ELS RESULTATS DELS ESTUDIS EN FUNCIÓ DEL TIPUS DE PACIENT

- ✓ Es va realitzar una classificació entre el tipus de pacient analitzat en els estudis que es revisen. La classificació que es va adoptar va ser la següent:
 - Pacients que pateixen un episodi agut (9 estudis)
 - Pacients resistents a altres tractaments amb antipsicòtics (18 estudis)
 - Pacients en situació de recaiguda o mala tolerabilitat o falta de resposta clínica (10 estudis)
 - Pacients en situació estable (6 estudis)
 - Pacients la descripció dels quals no és clara o són un grup general de pacients amb esquizofrènia (10 estudis)
 - Altres casos (2 estudis)

- ✓ Les **TAULES A4.1–A4.6** descriuen els medicaments comparats en cada estudi, els resultats i conclusions qualitatives i si hi ha un potencial conflicte d'interessos per part dels autors dels estudis.

- ✓ En el cas dels estudis que analitzen **pacients que pateixen un episodi agut**, els medicaments de segona generació dominen o presenten una relació cost–efectivitat favorable en la majoria dels casos. L'haloperidol és el comparador més habitual. No sembla haver-hi un medicament de segona generació clarament superior a la resta. En el cas de dues comparacions directes entre olanzapina i risperidona, el medicament afavorit coincideix amb el del patrocinador de l'estudi. En un sol cas, els medicaments convencionals són més barats i no presenten pitjors taxes de rehospitalització que el seu comparador de segona generació (risperidona)

- ✓ En el cas dels **estudis que analitzen pacients en situació estable**, en 4 estudis l'antipsicòtic de segona generació domina o presenta una relació cost–efectivitat favorable, mentre en 1 cas ocorre el contrari i en 1 estudi més no hi ha diferències significatives entre costos ni resultats en salut. Aquests dos últims estudis coincideixen amb les situacions en la que no existeix conflicte d'interessos. L'antipsicòtic de segona generació que apareix en la majoria d'aquests estudis és la risperidona (en 5 dels 6 estudis és el medicament de referència), mentre que el comparador més habitual és l'haloperidol o, genèricament, un grup

d'antipsicòtics convencionals.

- ✓ En el cas dels **estudis que analitzen pacients resistents a tractament amb altres d'antipsicòtics**, en 13 dels 18 estudis apareix la clozapina com a medicament de referència. En la major part dels estudis (en 11 dels 13), clozapina domina o presenta una relació cost-efectivitat favorable davant els seus comparadors, qui en la major part dels casos són antipsicòtics convencionals. En dos estudis (sense conflicte d'interessos) clozapina és igual o més cara que els seus comparadors i més efectiva només en algunes de les mesures clíniques però no en d'altres, o bé la remissió de símptomes no es reflectia en una millor qualitat de vida. En uns altres 2 estudis, risperidona de llarga acció presenta una relació CE favorable davant els seus competidors i quetiapina és eficient davant haloperidol. En uns altres 2 estudis, es va donar el cas de dominància feble (estadísticament no significativa) a favor dels medicaments convencionals davant altres antipsicòtics de segona generació diferents de clozapina. Per tant, no sembla existir una conclusió clara amb aquells antipsicòtics de segona generació diferents de clozapina.
- ✓ Els treballs que analitzen **tractaments en pacients que van patir recaigudes, problemes de tolerabilitat o falta de resposta clínica** van ser agrupats en un bloc de 10 estudis. Els antipsicòtics de segona generació analitzats són diversos, encara que l'olanzapina és present en 7 dels 10 estudis com a medicament de referència i en 2 més com a comparador i la risperidona en 5 estudis com a medicament de referència i en uns altres 5 com a comparador. En la major part dels estudis se'n compara un o alguns d'antipsicòtics de segona generació amb altres medicaments de primera i segona generació. Els resultats afavoreixen, amb l'excepció d'un treball, als antipsicòtics de segona generació, si bé, els resultats no són concloents en determinar si un tipus de medicament de segona generació és superior a la resta. En aquest tipus d'estudis, on es donen diverses comparacions entre olanzapina i risperidona, el resultat és sempre favorable al laboratori que patrocina l'estudi.
- ✓ En 10 treballs la **població de pacients esquizofrènics no estava clarament especificada, o bé s'indicava, que era un grup general de persones amb esquizofrènia**. Aquest tipus d'estudis és més complex en cas de descriure ja que es

donen comparacions de diferents antipsicòtics de segona generació davant altres de convencionals i de segona generació. En 4 dels 10 estudis, els antipsicòtics de segona generació (olanzapina, risperidona, amilsuprida) van ser eficients davant antipsicòtics convencionals. En uns altres 5 estudis, un antipsicòtic de segona generació va ser eficient davant altres antipsicòtics de primera i segona generació. Finalment, només en un cas d'aquests 10, el tractament recomanat va ser el que inclou a l'antipsicòtic convencional (Gutiérrez Recacha et al.). Aquest últim estudi és interessant, no només per referir-se al mitjà espanyol sinó per ser un dels pocs que inclou de manera explícita la teràpia psicosocial en el maneig clínic del pacient.

- ✓ Sota l'epígraf de "**D'altres**" es recullen dos estudis. En un d'ells, els pacients analitzats estan en diferents graus de severitat (moderat, mig i sever). En aquest estudi, el medicament de segona generació (risperidona) presenta una relació cost-efectivitat favorable davant haloperidol. El segon treball (Magnus et al.) presenta l'interès de modelitzar diferents situacions que porten a 8 comparacions possibles. La principal conclusió de l'estudi, que sembla coincidir amb la revisió de la resta de la literatura, és que la medicació recomanable depèn del risc del pacient concret que hagi de rebre el tractament. Així, entre les seves comparacions, risperidona i olanzapina presenten una relació cost-efectivitat favorable davant els antipsicòtics convencionals en pacients amb presència d'efectes adversos associada a aquests últims medicaments; el resultat és desfavorable per als medicaments de segona generació en cas que el comparador sigui un tractament amb antipsicòtics convencionals en baixes dosis i en absència d'efectes adversos. En el cas de la clozapina, aquesta és clarament eficient quan el comparador són els medicaments convencionals i el pacient presenta un clar deteriorament. En canvi, quan el deteriorament és menor, el resultat és menys clar.

ELS TREBALLS ESPANYOLS

Bernardo M, Azanza JR,
Ros-Terrés C, Reixes J.

Existeixen 5 avaluacions econòmiques espanyoles que es descriuen i comenten breument a continuació.

- ✓ Objectiu. Estimar el cost-efectivitat de la prevenció de la

Anàlisi cost-efectivitat de la prevenció de la reagudització de l'esquizofrènia en l'estudi longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS). Actes Esp Psiquiatr. 2007 Jul.-Aug;35(4):259-62.

reagudització de l'esquizofrènia en l'estudi longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia Study (ZEUS) en el que es compara ziprasidona amb l'opció de no tractar.

- ✓ Mètodes. Es va analitzar 1 any de tractament usant les dades d'un assaig clínic aleatoritzat (estudi ZEUS) amb un model determinista, anàlisi cost-efectivitat, realitzat des de la perspectiva del Sistema Nacional de Salut (SNS).
- ✓ Resultats. El cost mig anual addicional per reagudització evitada amb ziprasidona va ser de 186 € per a la dosi mitja, oscil·lant entre -556 € (estalvi) amb la dosi de 80 mg/dia i 1.014 € amb 160 mg/dia, inferiors en tots els casos al cost mínim d'una reagudització (2.830 €), considerat com a valor llindar per establir el cost-efectivitat del tractament amb ziprasidona.
- ✓ Conclusions. La prevenció de la reagudització de l'esquizofrènia amb ziprasidona a llarg termini és cost-efectiva en comparació amb l'opció de no tractar. El tractament amb ziprasidona evita episodis de recidives a un cost raonable generant estalvis per al SNS.
- ✓ COMENTARI: treball on es compara el tractament amb ziprasidona davant l'opció no tractar. El comparador elegit, placebo, no sembla el més proper a la pràctica clínica habitual. Així mateix, el nombre de pacients per braç no és especialment elevat (n= 75 en pacients amb placebo, en pacients amb ziprasidona 40 mg/dia; n= 72 en pacients amb Ziprasidona 80 mg/dia; n= 71 en pacients amb Ziprasidona 160 mg/dia). L'anàlisi de sensibilitat queda restringida a la consideració dels resultats d'emprar diferents dosis de ziprasidona, Com elements positius s'han d'assenyalar, primer, la prolongada durada de l'estudi ZEUS (52 setmanes) i, en segon lloc, la utilització de costos unitaris adequats per al mig espanyol.

Bobes J, Canyes F, Reixes J, Mackell J. Economic consequences of the adverse reactions

- ✓ Objectiu. Modelitzar les conseqüències econòmiques de les reaccions adverses relacionades amb ziprasidona, olanzapina, risperidona i haloperidol a Espanya, a través d'una anàlisi cost efectivitat que utilitza un model de Markov.

related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone and haloperidol in Spain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2004 Dec;28(8):1287-97.

- ✓ Mètodes. El model simula el tractament d'una cohort de 1.000 d'esquizofrènics durant 12 mesos, que inicien el tractament amb algun dels quatre fàrmacs antipsicòtics. Es calculen les probabilitats condicionals de desenvolupen qualsevol dels quatre efectes adversos. El tractament es modifica (descens de la dosi, canvi de medicació) d'acord amb la incidència de reaccions adverses i el judici mèdic, obtingut d'un estudi local i d'assaigs clínics prèviament publicats. L'anàlisi es realitza a l'any 2002 des de la perspectiva del finançador.
- ✓ Resultats. Es mostren els costos anuals per mes amb símptomes psicòtics controlats i s'inclou una anàlisi de sensibilitat univariant. L'estratègia terapèutica consistent a començar amb ziprasidona va mostrar els menors costos i el major nombre de mesos amb símptomes controlats en la majoria dels escenaris avaluats, respecte a les altres opcions considerades. Encara així, les diferències són febles: 9,6, 9,3, 9,5 i 9,5 mesos controlats per pacient a l'escenari base, amb uns costos anuals per pacient per mes amb símptomes controlats de 1.035 €, 1.084 €, 1.087 € i 1.090 € per a la ziprasidona, haloperidol, risperidona i olanzapina, respectivament. Els resultats van ser robustos a l'anàlisi de sensibilitat.
- ✓ Conclusions. Malgrat els diferents preus dels fàrmacs antipsicòtics, s'observa un considerable impacte econòmic a causa de les reaccions adverses. Aquests resultats han de ser tinguts en compte pels decisors sanitaris i els clínics en la gestió dels pacients amb esquizofrènia.
- ✓ COMENTARIS: aquest estudi incorpora tècniques de modelització i, en general, queda ben justificada l'elecció del model i els paràmetres. Respecte als supòsits utilitzats en el model, els autors assumeixen igual efectivitat per a tots els antipsicòtics avaluats (ziprasidona, olanzapina, risperidona i haloperidol). L'únic que permeten que variï és el seu perfil de tolerabilitat, en la mesura que l'objectiu de l'estudi és avaluar l'impacte econòmic de les reaccions adverses dels pacients tractats amb antipsicòtics. Es valora positivament l'anàlisi de sensibilitat per a les variables més sotmeses a incertesa. Tanmateix, no hi ha una anàlisi estadística de la significació de les febles diferències tant en costos com en resultats.

Canyes F, Pérez-Solá V, Díaz S, Reixes J; ZIMO Trial Collaborative Group. Cost-

- ✓ Objectiu. Avaluar la relació cost efectivitat de la ziprasidona versus haloperidol en la teràpia seqüencial intramuscular (IM)/oral de pacients amb exacerbacions de l'esquizofrènia a

effectiveness analysis
of ziprasidone versus
haloperidol in
sequential
intramuscular/oral
treatment of
exacerbation of
schizophrenia:
economic subanalysis
of the ZIMO trial. Clin
Drug Investig.
2007;27(9):633-45.

Espanya.

- ✓ Mètodes. Es du a terme una anàlisi cost efectivitat des de la perspectiva de l'hospital. Les dades sobre la durada de l'hospitalització, medicació i ús de medicació concomitant, s'obté de l'assaig ZIMO. L'efectivitat del tractament es determina pel percentatge de respostes (reducció en la subescala de símptomes negatius de la *Brief Psychiatric Rating Scale* [BPRS] \geq 30% respecte a la puntuació basal). L'anàlisi econòmica inclou l'estimació dels costos totals mitjos (95% IC), cost per pacient que respon i la proporció cost efectivitat incremental (ICER) per pacient que respon addicional. La incertesa es controla remostrejant i calculant les corbes d'acceptabilitat.
- ✓ Resultats. Es van incloure un total de 325 pacients (ziprasidona n=255, haloperidol n=70) en la subanàlisi econòmica. Ziprasidona va mostrar una taxa de resposta significativament més gran que la d'haloperidol (71% vs 56%, respectivament; p=0,023). Els costos totals mitjos van anar 3.582 € (95% IC 3.226, 3.937) per a ziprasidona i 2.953 € (95% IC 2.471, 3.436) per a haloperidol (p=0,039), sobretot a causa del major cost d'adquisició de la ziprasidona. No obstant això, els costos per pacient que respon van ser menors amb ziprasidona (5.045 € [95% IC 4.211, 6.020]) que amb haloperidol (5.302 € [95% IC 3.666, 7.791]), amb un cost per pacient que respon addicional (ICER) per a la ziprasidona de 4.095 € (95% IC -130, 22.231). La corba d'acceptabilitat mostra un valor límit de 13.891 € al nivell de probabilitat de cost efectivitat del 95% per a una reducció \geq 30% en els símptomes negatius del BPRS.
- ✓ Conclusions. Comparada amb haloperidol, ziprasidona és significativament millor en el control dels símptomes psicòtics negatius en les psicosis agudes. El cost extra de la ziprasidona es veu compensat per una major taxa d'efectivitat, permetent un menor cost per pacient que respon. Respecte al benefici social (disminueix la càrrega de les famílies i millora la recuperació de la productivitat), el cost incremental per pacient que respon addicional amb la ziprasidona seqüencial IM/oral s'ha de considerar cost efectiu en pacients amb exacerbacions de l'esquizofrènia a Espanya.
- ✓ COMENTARI: en anàlisi se centra en el cost efectivitat de la teràpia seqüencial IM/oral de la ziprasidona vs haloperidol. Utilitza dades de font primària tant per a costos com per a eficàcia, si bé se centra en la reducció dels símptomes negatius de l'esquizofrènia, deixant fora de l'anàlisi els símptomes positius. No s'indica clarament l'horitzó temporal, ni es justifica la no incorporació en l'anàlisi de taxes de descompte. Encara

que hi ha diferències importants en les mides mostrals (ziprasidona n=255; haloperidol n=70) es porta a cap una anàlisi estadística i de remostreig que permet presentar múltiples resultats: ICER, corba d'acceptabilitat, pla de cost efectivitat. Incorpora una bona discussió sobre els costos socials de l'esquizofrènia.

Gutierrez-Gutierrez-Recacha P, Chisholm D, Haro JM, Salvador-Carulla L, Ayuso-Mateos JL. Cost-effectiveness of different clinical interventions for reducing the burden of schizophrenia in Spain. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2006;(432):29-38.

- ✓ Objectiu. Estimar el cost efectivitat d'intervencions per reduir la càrrega de l'esquizofrènia a Espanya.
- ✓ Mètode. L'estudi examina el cost efectivitat de set diferents tipus d'intervencions clíniques a nivell de la població espanyola: i) situació actual; ii) antipsicòtics convencionals únicament; iii) antipsicòtics de segona generació únicament (risperidona); iv) antipsicòtics convencionals més tractament psicosocial; vi) antipsicòtics convencionals més gestió del cas clínic i tractament psicosocial; vii) antipsicòtics atípics més gestió del cas clínic i tractament psicosocial.
- ✓ Resultats. Les intervencions més eficients van ser les basades en la combinació d'haloperidol amb tractament psicosocial, o bé el tractament psicosocial més gestió del cas clínic.
- ✓ Conclusions. El relativament modest cost addicional del tractament psicosocial simultani suposa guanys en salut significatius. D'aquesta manera, utilitzar una estratègia combinada per a l'esquizofrènia que inclogui aquest tractament és més cost efectiu que utilitzar la farmacologia únicament.
- ✓ COMENTARIS: aquest estudi avalua un ampli conjunt d'intervencions, concedint importància la gestió del cas clínic i a la teràpia psicosocial. L'anàlisi està basada en un model de transició de la població, prenent un horitzó temporal de "temps de vida", encara que amb un període d'implementació del tractament de 10 anys. Com a mesura d'efectivitat s'utilitzen els DALYs (*Disability Adjusted Life Years/Anys de Vida Ajustats per Discapacitat*), i es realitza una aproximació a l'impacte en les preferències socials utilitzant ponderacions d'edat no uniformes. Les dades d'eficàcia provenen d'estudis regionals i metanàlisis internacionals, la qual cosa podria dificultar la transferibilitat dels resultats al nostre entorn. És un dels pocs treballs que incorpora de manera explícita en els tractaments comparats els programes d'intervenció psicosocials.

Sagristà JA, Gómez JC, Salvador-Carulla L.

- ✓ Objectiu. S'utilitza un model d'anàlisi de decisió clínica per

[Cost effectiveness analysis of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia in Spain] Actes Lusità Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines. 1997 Jul.-Aug; 25(4): 225-34.

avaluar la relació cost efectivitat de l'olanzapina davant haloperidol en el tractament de pacients amb esquizofrènia a Espanya.

- ✓ **Mètode.** El model representa una simulació de les diferents possibilitats clíniques i terapèutiques que una hipotètica cohort de pacients podria experimentar al llarg de cinc anys de tractament. L'eficàcia dels tractaments es va mesurar com mesos de remissió parcial-completa. La majoria de les dades de van obtenir de l'assaig clínic aleatorizat HGAJ. La resta de la informació va ser estimada a partir de revisions de la literatura i de l'opinió d'un plafó d'experts.
- ✓ **Resultats.** El cost-efectivitat mitjà d'olanzapina va ser inferior (116.476 pessetes per cada mes de remissió parcial-completa) que el d'haloperidol (134.762 pessetes per cada mes de remissió parcial-completa). Olanzapina en va produir més de mig any (6,7 mesos) de remissió parcial-completa que haloperidol, sent el seu cost incremental de 32.516 pessetes per cada mes extra de remissió parcial-completa, respecte a haloperidol. Les modificacions del valor de les variables emprades en l'anàlisi de sensibilitat no va modificar substancialment els resultats.
- ✓ **Conclusions.** Segons aquesta anàlisi, olanzapina va demostrar una bona relació cost-efectivitat en el tractament de pacients amb esquizofrènia. És necessari completar aquesta anàlisi quan es disposi de nous estudis que comparin olanzapina amb altres d'antipsicòtics.
- ✓ **COMENTARI:** encara que en el plantejament de l'estudi la perspectiva és social, no es van incorporar a l'anàlisi pèrdues laborals ni costos associats a cures. Sí que inclou teràpia i tractament psicosocial. Utilitza un model de Markov, basat en dades d'eficàcia d'un assaig clínic, i es realitza un esforç d'adaptació a la pràctica espanyola a través de consultes a experts i a literatura publicada. L'horitzó temporal és relativament ampli (5 anys). També es valora positivament la realització d'una anàlisi de sensibilitat, utilització de taxa de descompte, i l'adequada presentació dels resultats mitjançant una anàlisi incremental.

DISCUSSIÓ

RESUM DELS RESULTATS MÉS IMPORTANTS

Els resultats d'aquesta revisió mostren que:

- ✓ En 24 treballs (el 43,6% del total) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost–efectivitat favorable respecte als antipsicòtics convencionals. En 3 treballs (el 5,5%) un antipsicòtic de segona generació domina o presenta una relació cost–efectivitat favorable respecte a un altre medicament antipsicòtic de segona generació. En 19 estudis (34,5%) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost–efectivitat favorable respecte tant als antipsicòtics convencionals com a altres de segona generació davant els quals es comparen. En 6 treballs (el 10,9%) són els medicaments convencionals els qui domina o presenta una relació cost–efectivitat favorable respecte als antipsicòtics de segona generació. Finalment, en 3 estudis es van donar altres situacions (5,5%).

- ✓ En 24 estudis es realitzen comparacions entre antipsicòtics de segona generació. En 3 (el 12,5%) d'aquests treballs un antipsicòtic de segona generació domina o presenta una relació cost–efectivitat favorable respecte a un altre antipsicòtic de segona generació. En 19 estudis (79,2%) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost–efectivitat favorable respecte tant als antipsicòtics convencionals com a altres de segona generació davant els quals es comparen. En 1 estudi (4,2%), la medicació convencional va ser eficient davant un conjunt d'antipsicòtics de segona generació. Finalment, en 1 estudi el resultat no va ser conclouent.

- ✓ Existeixen 5 avaluacions econòmiques espanyoles que comparen antipsicòtics. En un estudi la ziprasidona presenta una relació cost–efectivitat favorable respecte a l'opció de no tractar. En un altre estudi la ziprasidona domina tant els antipsicòtics convencionals com els antipsicòtics de segona generació davant els quals es compara. En un altre treball la ziprasidona presenta una relació cost–efectivitat favorable respecte a l'antipsicòtic convencional que s'usa com a comparador (haloperidol). En un altre estudi són l'antipsicòtic convencional (haloperidol) combinat amb teràpia psicosocial o bé combinat amb teràpia psicosocial i gestió del cas clínic les opcions que presenten la millor relació cost–efectivitat. Finalment, en un treball l'olanzapina presenta una millor relació

cost-efectivitat respecte a l'antipsicòtic convencional (haloperidol).

- ✓ La major part de les avaluacions econòmiques d'antipsicòtics de segona generació s'han realitzat en països amb realitats sanitàries substancialment diferents a la del Sistema Nacional de Salut.
 - Un resultat freqüent en la literatura revisada ha estat trobar dominància en els antipsicòtics de segona generació davant els convencionals, derivada de les despeses d'hospitalitzacions evitades. No obstant això, si sospitéssim que l'estructura de costos del Regne Unit i Estats Units (països on més EE s'han realitzat) és diferent de l'espanyola i, més concretament, si que el pes relatiu dels costos de l'hospitalització en els esmentats països és més elevat en comparació amb les despeses de la medicació, les seves conclusions no serien directament generalitzables al nostre mitjà.
 - Dels 5 treballs espanyols analitzats els resultats no indiquen dominància majoritàriament. En quatre casos l'antipsicòtic de segona generació avaluat presenta una relació cost-efectivitat favorable respecte al seu comparador (no tractar, antipsicòtics convencionals o de segona generació). En un cas és l'antipsicòtic convencional el que, combinat amb teràpia psicossocial únicament o junt amb gestió del cas clínic, presenta una millor relació cost-efectivitat.

- ✓ Quant a l'**estat dels pacients**, les descripcions, incloent el seu estat clínic, són molt heterogènies. En qualsevol cas, és de destacar que en cap estudi no es realitza una anàlisi que inclogui pacients recién diagnosticats d'esquizofrènia.

- ✓ En 9 estudis (16,4%) es va analitzar l'efecte dels medicaments antipsicòtics de segona generació sobre pacients que patien **episodis aguts**; en 18 casos (32,7%) es va analitzar el seu efecte en **pacients resistents a altres tractaments** amb fàrmacs; en 10 estudis (18,2%) es va analitzar el seu efecte en pacients que havien sofert una **recaiguda** o bé la seva medicació no semblava ser la més adequada (**mala tolerabilitat/falta de resposta clínica**); en 6 estudis es tractava de **pacients en situació estable** (10,9%), mentre que en uns altres 10 treballs s'analitzava l'efecte sobre **població esquizofrènica en general o no es donava més informació** que permetés conèixer l'estat inicial dels pacients. Dos estudis queden classificats sota la categoria d'"altres casos".

- ✓ La major part dels treballs revisats són estudis amb un horitzó temporal limitat. Encara que en certs casos, el centrar-se en el curt termini pot estar justificat, una malaltia crònica com l'esquizofrènia acompanyarà a la persona la resta de la seva vida. Per això, seria desitjable trobar més estudis d'un horitzó temporal que inclogués diversos anys o fins i tot la resta de la seva vida (horitzó *lifetime*). Gairebé de la meitat dels treballs van presentar un horitzó temporal de 12 mesos o inferior. Només 8 estudis manegen un horitzó a 5 anys i 7 a 10 anys o fonament de dret tota la vida del pacient. En aquests casos, la modelització de l'evolució de l'esquizofrènia a llarg termini es presenta com un element necessari ja que aquests treballs es basen en assaigs de curta durada. No obstant això, l'absència d'assaigs o estudis observacionals de llarga durada és una llacuna evident en la literatura clínica i d'avaluació econòmica revisada.
- ✓ S'ha de destacar l'elevada heterogeneïtat en els treballs revisats. Així, davant treballs tècnicament molt complets, que maneja bones fonts d'informació en costos i resultats en salut i on hi ha concordança entre els resultats obtinguts i les conclusions assolides pels investigadors, existeix una altra sèrie de treballs que presenten una baixa qualitat científica.
- ✓ Entre els elements que es repeteixen amb major freqüència, en minva de la qualitat dels treballs analitzats, s'ha de citar:
 - Dissenys qüestionables de l'estudi. Per exemple, un assaig s'inicia amb un grup d'estudi i un grup control, però després de 6 setmanes de tractament s'exclou aquells pacients que no van demostrar resposta clínica als fàrmacs, esbiaixant els resultats de l'estudi. En altres treballs de tall retrospectiu no s'aporta informació detallada dels criteris d'inclusió/exclusió, ni de les característiques dels pacients, amb el qual és de tot punt dubtosa la comparabilitat entre grups de pacients. En altres estudis, els paràmetres clau dels models estan basats en opinions d'experts.
 - Les mides mostrals d'un important nombre d'estudis són reduïdes i el seguiment que s'ha realitzat als pacients en l'assaig que recolza l'avaluació econòmica és de curta durada
 - Diversos estudis es basen en assaigs amb un elevat percentatge de pèrdues de pacients derivades de falta d'adherència als tractaments o altres causes desconegudes. La falta de seguiment dels pacients que interrompen el tractament pot suposar un biaix

en els resultats que variï el sentit dels mateixos i, per això, hauria de fer-se un especial esforç en controlar la situació d'aquestes persones al final dels assaigs.

- En diversos estudis hi ha una important absència de coherència entre els resultats i les conclusions que deriven els autors. Així, en diversos treballs es dona una situació de dominància en mitja, però estadísticament no són significatives les diferències en costos i, de vegades, tampoc en resultats, sense que els autors insisteixin en aquest punt, discuteixin l'elevat grau d'incertesa dels seus resultats o que no apliquin i discuteixin les conseqüències d'aplicar els intervals de confiança corresponents o analitzin el grau de sensibilitat dels paràmetres emprats.
 - Resulta bastant decebedora la falta d'aplicació de taxes de descompte davant d'horitzons temporals superiors a 12 mesos en alguns dels estudis analitzats. L'aplicar una taxa de descompte quan l'horitzó temporal supera l'any i l'ésser transparent amb la taxa emprada és un requeriment mínim de qualitat en una anàlisi d'avaluació econòmica que no compleixen 17 dels treballs revisats.
 - Així mateix, l'absència d'anàlisi de sensibilitat en 19 treballs no aclareix els dubtes de la qualitat de la literatura en aquest camp.
-
- ✓ A aquests problemes s'afegeix l'heterogeneïtat en les mesures d'efectivitat seleccionades, les comparacions entre alternatives, les fonts d'informació, els costos inclosos i diversos aspectes tècnics de les avaluacions econòmiques.
 - ✓ Així mateix, als elements ja comentats de limitacions en la qualitat d'una part dels estudis, s'apunta un potencial biaix de publicació de resultats positius a favor del medicament patrocinat per l'empresa comercialitzadora que finança/recolza l'estudi o en la que un dels autors presenta conflicte d'interessos.
 - ✓ En els estudis comparatius entre antipsicòtics de segona generació els problemes de biaix de publicació semblen agreujar-se, fins i tot el punt que el medicament amb relació cost-efectiva més favorable és sempre el de la firma que ha finançat l'avaluació econòmica. Això fa que, llevat d'en el cas de la clozapina en pacients resistents a altres tractaments, sigui molt complicat obtenir algun tipus de conclusió sobre si un antipsicòtic de segona

generació presenta una relació favorable relació cost–efectivitat davant altres de segona generació, o en quines circumstàncies ho faria.

- ✓ Existeix una escassa inclusió de costos no sanitaris relacionats amb l'esquizofrènia. Només 8 treballs (14,8%) adopten la perspectiva social. D'aquests, únicament 6 treballs consideren costos no sanitaris en l'anàlisi. Ja que l'esquizofrènia és una malaltia amb un impacte molt important no només en el Sistema de Salut sinó en la societat en general, aquest reduït nombre de treballs resulta clarament insuficient
- ✓ Concretament, malgrat que els estudis de cost de la malaltia ja citats informen sobre pèrdues laborals elevades en la majoria dels treballs revisats no s'inclouen en l'anàlisi. Seria molt interessant conèixer si els antipsicòtics de segona generació permeten mantenir una activitat laboral més propera a la de la població general a persones que pateixen esquizofrènia. Això seria de particular interès a Espanya, ja que els registres oficials pateixen del problema que per causar una baixa per Incapacitat Temporal o per Incapacitat Permanent es necessita haver tingut prèviament una feina. Això fa que persones que desenvolupen una malaltia mental severa durant l'adolescència o durant la seva etapa de formació universitària i no arriben a participar al mercat laboral no estan recollits en aquests registres, el qual suposa que s'infraestima aquest cost social. En diversos treballs internacionals, s'identifica que tres de cada quatre persones amb esquizofrènia estan fora del mercat laboral (sense ocupació, en situació de baixa laboral o jubilats anticipadament) ^{12, 14, 49, 50}
- ✓ Addicionalment, les morts per suïcidis i lesions autoinfligides van causar 61.700 Anys Potencials de Vida Perduts a Espanya l'any 2005, sent, després d'accidents de tràfic i tumor maligne de la tràquea, dels bronquis i del pulmó, la tercera causa d'APVP, amb a prop del 5% dels APVP totals⁵¹. El seguiment dels estudis que sustenten els estudis d'avaluació econòmica revisats no sembla ser l'apropiat per identificar si existeix o no un major efecte preventiu dels antipsicòtics de segona generació sobre els suïcidis.
- ✓ Un altre element a tenir molt en consideració és la falta d'informació sobre si els antipsicòtics de segona generació alleugereixen la càrrega familiar que suposa les cures dels pacients. Diversos treballs internacionals han identificat una important càrrega per als assistents de persones amb esquizofrènia que pateixen freqüents recaigudes i episodis aguts, amb efectes sobre abandonaments del mercat de treball (per tal de cuidar els seus familiars) i una pèrdua important en la seva

qualitat de vida derivada de la carga^{15,5152,53,54}.

- ✓ Tornant als costos sanitaris, encara que la comparació de l'estructura de costos entre diferents països és complexa, una revisió realitzada sobre estudis europeus, indica que en diferents països els costos hospitalaris en el tractament de l'esquizofrènia són molt superiors als costos de la medicació⁵⁵. En l'estudi d'Oliva i col.¹⁰ l'atenció en hospitals d'aguts i centres de llarga durada arribava a gairebé el 70% dels costos sanitaris, mentre que la medicació representava gairebé la quarta part d'aquests costos. D'altra banda, en els estudis analitzats s'observa una elevada variabilitat en els dies d'hospitalització associats a episodis aguts i a recaigudes.
- ✓ Així doncs, sembla clar que una major tolerabilitat i una millora en l'efecte clínic de la medicació rebuda pot reduir els costos hospitalaris, però en vista dels resultats, no és possible decantar-se, amb l'excepció de la clozapina en pacients resistents a alguns tractaments, per un tipus concret d'antipsicòtic de segona generació com el més adequat per a cada un dels estadis descrits i no es pot concloure que l'estalvi en costos hospitalaris sigui d'intensitat tan alta que l'efecte net sigui un estalvi de costos.

CONCLUSIONS I RECOMANACIONS

CONCLUSIONS

- ✓ El conjunt de les avaluacions econòmiques suggereix que els medicaments antipsicòtics de segona generació són, com a mínim iguals i potser superiors, als antipsicòtics convencionals, encara que aquestes diferències poden ser més importants o més modestes en funció del tipus de pacient tractat. El major cost de la medicació (davant els convencionals) es podria compensar en part pels estalvis en despeses hospitalàries. Per tant, la relació cost–efectivitat semblaria resultar favorable per als antipsicòtics de segona generació (o, com a mínim, indiferent respecte a la dels antipsicòtics de primera generació).
- ✓ Hi ha coincidència en la literatura d'avaluació econòmica en assenyalar que el tractament amb clozapina en pacients resistents a altres fàrmacs és eficient.
- ✓ La revisió de la literatura no permet concloure que un antipsicòtic de segona generació concret sigui més eficient que els altres en el tractament de pacients estables, pacients que sofreixen recaigudes, pacients amb falta de resposta clínica i pacients que pateixen un episodi agut. És més, els resultats semblen clarament influïts per biaixos de publicació relacionats amb el patrocini dels estudis.
- ✓ Sobre els anteriors resultats influeixen, i de manera destacada potencials conflictes d'interessos en els estudis patrocinats per les empreses que comercialitzen fàrmacs antipsicòtics de segona generació. Expressat en altres termes, no existeix una homogeneïtat de resultats i conclusions, quan es distingeix entre els estudis on hi pot haver un potencial conflicte d'interessos i en els quals no és present aquesta qüestió.
- ✓ No hi ha avaluacions econòmiques on s'estudii els efectes dels antipsicòtics de segona generació en pacients de recent diagnòstic d'esquizofrènia
- ✓ L'elevat pes dels costos no sanitaris identificats en els estudis de cost de la malaltia, no sembla haver orientat la seva identificació, mesurament i valoració en els estudis d'avaluació econòmica.
- ✓ Un elevat percentatge dels estudis revisats indicaven dominància a favor dels antipsicòtics de segona generació davant els convencionals. Per les diferències en les estructures de costos sanitaris espanyol davant EUA i el Regne Unit, així com pels resultats observats en els treballs espanyols, no sembla que

aquest resultat (millors dades d'efectivitat; menys costos totals) sigui totalment extrapolable a Espanya.

- ✓ Encara que existeixen estudis de qualitat, bona part dels estudis efectuats tenen importants limitacions tècniques, el qual fa que el grau de transferibilitat de bona part dels estudis revisats al nostre mitjà sigui més que qüestionable i que, per tant, les seves conclusions hagin de ser preses amb cautela.
- ✓ Les avaluacions econòmiques realitzades a Espanya són comparades de bona qualitat amb les realitzades a nivell internacional, però el seu escàs número no permet que per si mateixes orientin la presa de decisions de gestió de la prescripció.

RECOMANACIONS

- ✓ Les administracions sanitàries, tant a nivell central com a autonòmic, haurien de promoure assaigs clínics i estudis observacionals on el període de seguiment sigui major a l'empleat habitualment.
- ✓ Les administracions sanitàries, tant a nivell central com a autonòmic, haurien de promoure o incentivar estudis que incloguin costos socials relacionats amb l'esquizofrènia. Concretament, dues preguntes que haurien de ser respostes és si els medicaments antipsicòtics de segona generació milloren les possibilitats laborals de les persones que pateixen esquizofrènia i si redueixen la necessitat de cures formals i de les famílies (informals).
- ✓ Les administracions sanitàries, tant a nivell central com a autonòmic, deurien haurien de sol·licitar a les empreses que comercialitzen els antipsicòtics de segona generació que en els estudis d'avaluació econòmica que presentin s'inclogui com a escenari d'anàlisi el llarg termini. Això és, no hi hauria inconvenient en acceptar estudis amb horitzó temporal de 12 mesos (cas més habitual), però aquest s'hagués d'acompanyar de prospeccions a 5-10 anys i a un escenari "lifetime".
- ✓ Donada l'absència d'avaluacions econòmiques sobre tractaments en pacients de nou diagnosticats d'esquizofrènia, o que no han estat tractats amb antipsicòtics, s'hauria de promoure estudis és aquest camp. Si a Catalunya existeix evidència de què un significatiu nombre de pacients de recent diagnòstic està rebent un tractament que inclou medicació amb antipsicòtics de segona generació, podria promoure's la realització d'un contracte de risc compartit amb les empreses comercialitzadores d'aquests medicaments

- ✓ Donada la inexistència d'evidències sòlides sobre la superioritat d'un tipus concret d'antipsicòtic de segona generació sobre la resta, no es pot recomanar l'ús concret de cap d'ells, amb l'excepció de la clozapina en pacients resistents a altres tractaments amb fàrmacs.
- ✓ En la perspectiva de l'elecció del fàrmac més adequat des de l'òptica de l'eficiència social, no sembla desitjable plantejar una dicotomia entre antipsicòtics convencionals i antipsicòtics de segona generació, ja que la seva eficiència sembla similar. De la mateixa manera, tampoc no s'ha pogut identificar de manera robusta la major o menor eficiència d'uns d'antipsicòtics de segona generació sobre d'altres.
- ✓ L'absència de diferències en eficiència entre els antipsicòtics revisats (incloent els convencionals) suggeriria que els de segona generació tenen avantatges en eficàcia que els permeten compensar els seus majors costos. Tanmateix les revisions sistemàtiques de l'eficàcia relativa dels diversos antipsicòtics no suggereixen que això sigui així, i fins i tot els seus avantatges clínics respecte als convencionals són difícilment quantificables.
- ✓ En aquestes circumstàncies (estudis d'eficàcia i eficiència similars o pròxims, però amb preus per tractament/dia molt diferents), les estratègies de recomanació pel Servei Català de la Salut d'uns o altres fàrmacs hauran de tenir en compte elements tant clínics com pressupostaris.
 - Entre els elements clínics, sembla raonable recomanar que els clínics considerin l'opció terapèutica més adequada tenint en compte la situació clínica i l'historial del pacient, junt amb els perfils d'eficàcia i seguretat tant dels antipsicòtics convencionals com dels de segona generació. En aquest sentit, el balanç entre els efectes adversos neurològics previnguts pels antipsicòtics de segona generació però el seu major risc quant a problemes metabòlics ha de ser especialment considerat en grups amplis de pacients (diabètics, obesos...).
 - Entre els pressupostaris, sembla raonable desincentivar, en situacions d'indiferència clínica per un o un altre fàrmac, aquells de preu per dia de tractament més elevat. Això inclouria recomanar l'ús d'antipsicòtics convencionals en aquelles situacions en les quals els seus resultats clínics semblin més equiparables als que s'obtidrien amb els antipsicòtics de segona generació.

Juan Oliva,
en nom de tot l'equip col·laborador
Versió definitiva revisada el 20 de gener de 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. The WHO World Mental Health Survey Consortium. Prevalence, Severity, and Unmet Need for Treatment of Mental Disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA* 2004; Vol 291, No. 21:2581-90.
2. Mathers CD, Bernard C, Iburg K, Inoue M, Ma Fat D, Shibuya K, Stein C, Tomijima, N (2003). The Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Geneva, World Health Organization (GPE Discussion Paper No. 54). Available at <http://www.who.int/evidence>
3. Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de Salud. Plan de Salud de Canarias 2004-2008. Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias. Canarias, 2004.
4. Encuesta Nacional de Salud, 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2008.
5. Maite San Emeterio, Marta Aymerich, Gustavo Faus, Imma Guillamón, Josep M^a Illa, Lluís Lalucat, Carles Martínez, Ignasi Sánchez, Mercè Teixidó. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Octubre 2003 (GP01/2003)
6. Vázquez-Barquero JL, Diez Manrique JF, Pena C, Aldama J, Samaniego Rodríguez C, Menéndez Arango J, Mirapex C. A community mental health survey in Cantabria: a general description of morbidity. *Psychol Med* 1987;17:227-241.
7. Mata I, Beperet M, Madoz V y grupo Psicost. Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra. *ANALES Sis San Navarra* 2000;23, Suplemento 1:29-36.
8. Greenhalgh J, Knight C, Hind D, Beverley C, Walters S. Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies. *Health*

Technol Assess.2005 Mar;9(9):1-170.

9. Foldemo A, Gullberg M, Ek AC, Bogren L. Quality of life and burden in parents of outpatients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005 Feb;40(2):133-8.
10. Oliva J, López Bastida J, Osuna R, Montejo AL, Duque B. "The costs of Schizophrenia in Spain" . *European Journal of Health Economics*, Volume 7, Number 3 / September, 2006. 179-184.
11. Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J and Auquier P. Some aspects of the cost of squizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 1997;11(6):578-594.
12. Evers SMAA and Ament AJHA. Costs of schizophrenia in The Netherlands. *Schizophrenia Bulletin* 1995; 21:141-153.
13. Davis LM, Drummond MF. Economics and schizophrenia: the real cost. *British Journal of Psychiatry* 1994; 165:18-21.
14. Knapp M. Costs of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 1997; 171:509-515.
15. Guest, J. F. & Cookson, R. F. (1999) Cost of schizophrenia to UK society. An incidence-based cost-of-illness model for the first 5 years following diagnosis. *Pharmacoeconomics*, 15, 597-610.
16. Mangalore, R. & Knapp, M. (2007) Cost of schizophrenia in England. *The Journal of Mental Health Policy and Economics*, 10, 23-41.
17. Rice D and Miller LS. The economic burden of schizophrenia: Conceptual and methodological issues and costs estimates. In: Moscarelli M, Rupp A and Sartorius N, eds. *Handbook of Mental Health Economics and Health Policy*. Vol 1. Chichester, UK, John Wiley and Sons, 1996.
18. Wu, E.Q., Birnbaum, H.G., Shi, L., Ball et al. (2005) The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1122-9.
19. Goeree, R., Farahati, F., Burke, N., et al.. (2005) The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Current Medical Research and Opinion*, 21, 2017-28.
20. Carr, V.J., Neil, A.L., Halpin, S., et al. (2003) Costs of schizophrenia and other psychoses in urban Australia: findings from the Low Prevalence (Psychotic) Disorders Study. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 37, 31-40.
21. Haro JM, Salvador-Carrulla L, Cabases J, Mandoz V, Vazquez Barquero JL Utilisation of mental health services and costs of

- patients with schizophrenia in three areas of Spain. *British Journal of Psychiatry* 1998; 173:334–40.
22. Tarricone R, Gerzeli S, Montanelli R, Frattura L, Percudani M, Racagni G. Direct and indirect costs of schizophrenia in community psychiatric services in Italy. The GISIES study. *Health Policy* 2000; 51:1–18.
 23. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 2001; 25: 1–8.
 24. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla–La Mancha, vol. V, nº 2, año 2004
 25. Eskualdeko farmakoterapi informazioa–información farmacoterapéutica de la comarca. Volumen 11 – nº 6 / junio 2003
 26. Boletín de información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Volumen 31, Nº 4/2007
 27. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT PLUS: Base de datos del conocimiento sanitario. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Madrid, 2007.
 28. Base de Datos del Conocimiento Sanitario, 10ª actualización (10/12/2007). Accesible en:
 29. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head–to–head comparison studies of second–generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):185–94.
 30. Rosenheck RA. Open forum: effectiveness versus efficacy of second–generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator. *Psychiatr Serv*. 2005;56(1):85–92.
 31. Montgomery JH, Byerly M, Carmody T, Li B, Miller DR, Varghese F, Holland R. An analysis of the effect of funding source in randomized clinical trials of second generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Control Clin Trials*. 2004;25(6):598–612.
 32. Wahlbeck K, Cheine MV, Essali A. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 4. Art. No.: CD000059. DOI: 10.1002/14651858.CD000059.
 33. Bagnall A, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R. Ziprasidone for

- schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001945. DOI: 10.1002/14651858.CD001945.
34. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art. No.: CD002306. DOI: 10.1002/14651858.CD002306.
 35. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD000966. DOI: 10.1002/14651858.CD000966.
 36. Mota Neto JS, Soares B, Silveira da Mota Neto JI, Silva de Lima M. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001357. DOI: 10.1002/14651858.CD001357
 37. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004410. DOI: 10.1002/14651858.CD004410.
 38. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD000967. DOI: 10.1002/14651858.CD000967.pub2.
 39. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001359. DOI: 10.1002/14651858.CD001359.pub2.
 40. Joy CB, Adams CE, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003082. DOI: 10.1002/14651858.CD003082.pub2.
 41. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005237. DOI: 10.1002/14651858.CD005237.pub2.
 42. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004578. DOI: 10.1002/14651858.CD004578.pub3.
 43. National Collaborating Centre for Mental Health National Commissioned by the Institute for Health and Clinical

Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (update). National Clinical Practice Guideline DRAFT FOR CONSULTATION (September 2008)

44. Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia. 3ª edición. Sociedad Española de Médicos de Familia y Comunitaria (SEMFYC). Barcelona, 2007.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence (2002) Guidance on the Use of Newer (Atypical) Antipsychotic Drugs for the Treatment of Schizophrenia. Technology Appraisal No. 43 London: National Institute for Clinical Excellence.
46. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, 2nd ed. Am J Psychiatry 2004; 161 (2 Suppl): 1-56
47. Royal Australia and New Zealand of Psychiatrists. Schizophrenia. Australian Treatment Guide for Consumers and Carers. Melbourne, Australia, June, 2005.
48. Farahati F, Boucher M, Moulton K, Williams R, Herrmann N, Silverman M, Skidmore B. Overview of atypical antipsychotic monotherapy for schizophrenia: clinical review and economic evaluation of first year of treatment [Technology overview number 32]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
49. Garattini L, Barbui C, Clemente R, Cornago D and Parazzini F, on behalf of the Study Group SCORE. Direct Costs of Schizophrenia and Related Disorders in Italy Community Mental Health Services: A Multicenter, Prospective 1-Year Follow up Study. Schizophrenia Bulletin 2004;30(2):295-302.
50. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tzivelekis S, Haro JM, Ratcliffe M, Hong J, Novick D; SOHO Study Group. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. Pharmacoeconomics. 2008;26(4):341-58.
51. Oliva J. Pérdidas de producción laboral ocasionadas por los fallecimientos prematuros en España en el año 2005- (2008) mimeo (en evaluación)
52. Wyatt et al. Wyatt RJ, Henter I, Leary MC, Taylor E (1995) *An economic evaluation of schizophrenia 1991*. Soc Psychiatry

Psychiatr Epidemiol 30: 196–205

53. Magliano et al (1998) Magliano L, Fadden G, Madianos M et al. (1998). *Burden on the families of patients with schizophrenia: results of the BIOMED I study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 33: 405–412.
54. Johnstone EC, Frith CD, Leary J et al. (1991) *Background, method and general description of the sample*. Br J Psychiatry 159 [Suppl 13]: 43–46
55. Löthgren M. Economic evidence in psychotic disorders: a review Eur J Health Econom Suppl 1 · 2004: S67–S74.

**Artículos incluidos
en la revisión
sistemática**

1. Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK. A simulation model comparing olanzapine, risperidone and haloperidol. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17:383–389.
2. Beard SM, Maciver F, Clouth J, Rüter E. A decision model to compare health care costs of olanzapine and risperidone treatment for schizophrenia in Germany. *Eur J Health Econ*. 2006 Sep;7(3):165–72.
3. Bernardo M, Azanza JR, Rubio-Terrés C, Rejas J. Análisis coste-efectividad de la prevención de la reagudización de la esquizofrenia en el estudio longitudinal Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS). *Actas Esp Psiquiatr*. 2007 Jul-Aug;35(4):259–62.
4. Bobes J, Cañas F, Rejas J, Mackell J. Economic consequences of the adverse reactions related with antipsychotics: an economic model comparing tolerability of ziprasidone, olanzapine, risperidone and haloperidol in Spain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Dec;28(8):1287–97.
5. Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *J Eval Clin Pract*. 2007 Jun;13(3):453–60.
6. Cañas F, Pérez-Solá V, Díaz S, Rejas J; ZIMO Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness analysis of ziprasidone versus haloperidol in sequential intramuscular/oral treatment of exacerbation of schizophrenia: economic subanalysis of the ZIMO trial. *Clin Drug Investig*. 2007;27(9):633–45.
7. Chouinard G, Albright PS. Economic and health state utility determinations for schizophrenic patients treated with risperidone or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17:298–307.
8. Chue PS, Heeg B, Buskens E, van Hout BA. Modelling the impact of compliance on the costs and effects of long-acting risperidone in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:62–74.
9. Coley KC, Carter CS, DaPos SV, Maxwell R, Wilson JW, Branch

- RA. Effectiveness of antipsychotic therapy in a naturalistic setting: a comparison between risperidone, perphenazine, and haloperidol. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:850–856.
10. Davies A, Langley PC, Keks NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: II. Cost-effectiveness. *Clin Ther*. 1998 Jan–Feb;20(1):196–213.
11. Davies LM, Drummond MF. Assessment of costs and benefits of drug therapy for treatment-resistant schizophrenia in the United Kingdom. *Br J Psychiatry*. 1993 Jan;162:38–42.
12. Davies, L.M., Lewis, S., Jones, P.B. *et al.* (2007) CUTLASS, team Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *British Journal of Psychiatry*, 191, 14–22
13. De Graeve D, Smet A, Mehnert A, Caleo S, Miadi-Fargier H, Mosqueda GJ, Lecompte D, Peuskens J. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:35–47.
14. Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry*. 2003;182:505–508.
15. Del Paggio D, Finley PR, Cavano JM. Clinical and economic outcomes associated with olanzapine for the treatment of psychotic symptoms in a county mental health population. *Clin Ther*. 2002;24:803–817.
16. Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, Diamond RJ. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:75–89.
17. Essock SM, Frisman LK, Covell NH, Hargreaves WA. Cost-effectiveness of clozapine compared with conventional antipsychotic medication for patients in state hospitals. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:987–994.
18. Galvin PM, Knezek LD, Rush AJ, Toprac MG, Johnson B. Clinical and economic impact of newer versus older antipsychotic medications in a community mental health center. *Clin Ther*.

1999;21:1105-1116.

19. Ganguly R, Miller LS, Martin BC. Future employability, a new approach to cost-effectiveness analysis of antipsychotic therapy. *Schizophr Res.* 2003;63:111-119.
20. Ginsberg G, Shani S, Lev B. Cost-benefit analysis of risperidone and clozapine in the treatment of schizophrenia in Israel. *Pharmacoeconomics.* 1998 Feb;13(2):231-41.
21. Gutierrez-Recacha P, Chisholm D, Haro JM, Salvador-Carulla L, Ayuso-Mateos JL. Cost-effectiveness of different clinical interventions for reducing the burden of schizophrenia in Spain. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2006;(432):29-38.
22. Hamilton SH, Revicki DA, Edgell ET, Genduso LA, Tollefson G. Clinical and economic outcomes of olanzapine compared with haloperidol for schizophrenia. Results from a randomised clinical trial. *Pharmacoeconomics.* 1999 May;15(5):469-80.
23. Hayhurst KP, Brown P, Lewis SW. The cost-effectiveness of clozapine: a controlled, population-based, mirror-image study. *J Psychopharmacol.* 2002;16:169-175.
24. Heeg BM, Antunes J, Figueira ML, Jara JM, Marques Teixeira J, Palha AP, Vaz Serra A, Buskens E, Caleo S, Gouveia-Pinto C, Van Hout BA. Cost-effectiveness and budget impact of long-acting risperidone in Portugal: a modeling exercise. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):349-58.
25. Hosak L, Bahbouh R. Costs and outcomes of risperidone treatment in schizophrenia in the Czech Republic. *Eur Psychiatry.* 2002;17:213-221.
26. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Oct;63(10):1079-87.
27. Jonsson D, Wålinder J. Cost-effectiveness of clozapine treatment in therapy-refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1995 Sep;92(3):199-201.
28. Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tzivelekis S, Haro JM, Ratcliffe M, Hong J, Novick D; SOHO Study Group.

Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(4):341-58.

29. Kongsakon R, Leelahanaj T, Price N, Birinyi-Strachan L, Davey P. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in Thailand: a simulation model comparing olanzapine, risperidone, quetiapine, ziprasidone and haloperidol. *J Med Assoc Thai*. 2005 Sep;88(9):1267-77.
30. Laux G, Heeg B, van Hout BA, Mehnert A. Costs and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany. *Pharmacoeconomics*. 2005;23 Suppl 1:49-61.
31. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TRE, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess* 2006;10(17).
32. Lynch J, Morrison J, Graves N, Meddis D, Drummond MF, Hellewell JS. The health economic implications of treatment with quetiapine: an audit of long-term treatment for patients with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2001;16:307-312.
33. Magnus A, Carr V, Mihalopoulos C, Carter R, Vos T. Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Jan-Feb;39(1-2):44-54.
34. Meltzer HY, Cola P, Way L, Thompson PA, Bastani B, Davies MA, Snitz B. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1993 Nov;150(11):1630-8.
35. Mortimer A, Williams P, Meddis D. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on non-compliance, relapse and cost. *J Int Med Res*. 2003;31:188-196.
36. Niaz OS, Haddad PM. Thirty-five months experience of risperidone long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of in-patient care. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Jul;116(1):36-46.
37. Nicholls C J, Hale A S, Freemantle N. Cost-effectiveness of amisulpride compared with risperidone in patients with

- schizophrenia. *Journal of Medical Economics*. 2003; 6: 31–41.
38. Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2007 ;61(12):1979–88.
 39. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol*. 2001;8:199–206.
 40. Palmer CS, Brunner E, Ruiz-Flores LG, Paez-Agraz F, Revicki DA. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for treatment of Schizophrenia. *Arch Med Res*. 2002;33:572–580.
 41. Palmer CS, Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Brown RE. A cost-effectiveness clinical decision analysis model for schizophrenia. *Am J Manag Care*. 1998 Mar;4(3):345–55.
 42. Percudani M, Fattore G, Galletta J, Mita PL, Contini A, Altamura AC. Health care costs of therapy-refractory schizophrenic patients treated with clozapine: a study in a community psychiatric service in Italy. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99:274–280.
 43. Perlis RH, Ganz DA, Avorn J, Schneeweiss S, Glynn RJ, Smoller JW, Wang PS. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Oct;25(5):427–34.
 44. Reid WH, Mason M. Psychiatric hospital utilization in patients treated with clozapine for up to 4.5 years in a state mental health care system. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:189–194.
 45. Rosenheck R, Cramer J, Allan E, Erdos J, Frisman LK, Xu W, Thomas J, Henderson W, Charney D. Cost-effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:565–572.
 46. Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Grabowski J, Douyon R, Thomas J, Henderson W, Charney D. Multiple outcome assessment in a study of the cost-effectiveness of clozapine in the treatment of refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory

Schizophrenia. *Health Serv Res.* 1998;33:1237-1261.

47. Sacristán JA, Gómez JC, Salvador-Carulla L. [Cost effectiveness analysis of olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia in Spain] *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1997 Jul-Aug;25(4):225-34.
48. Schiller MJ, Shumway M, Hargreaves WA. Treatment costs and patient outcomes with use of risperidone in a public mental health setting. *Psychiatr Serv.* 1999;50:228-232.
49. Surguladze S, Patel A, Kerwin RW, Knapp M, Travis MJ. Cost analysis of treating schizophrenia with amisulpride: naturalistic mirror image study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 May;29(4):517-22.
50. Taylor DM, Wright T, Libretto SE. Risperidone compared with olanzapine in a naturalistic clinical study: a cost analysis. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:589-597.
51. Tilden D, Aristides M, Meddis D, Burns T. An economic assessment of quetiapine and haloperidol in patients with schizophrenia only partially responsive to conventional antipsychotics. *Clin Ther.* 2002;24:1648-1667.
52. Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. Cost-effectiveness of olanzapine as a first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value Health.* 2006 Mar-Apr;9(2):77-89.
53. Tunis SL, Johnstone BM, Gibson PJ, Loosbrock DL, Dulisse BK. Changes in perceived health and functioning as a cost-effectiveness measure for olanzapine versus haloperidol treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 19:38-45.
54. Yang YK, Tarn YH, Wang TY, Liu CY, Laio YC, Chou YH, Lee SM, Chen CC. Pharmacoeconomic evaluation of schizophrenia in Taiwan: model comparison of long-acting risperidone versus olanzapine versus depot haloperidol based on estimated costs. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005 Aug;59(4):385-94.

ANNEX 0. RESULTATS DE LA REVISIÓ D'EFICÀCIA

ASPECTES METODOLÒGICS COMUNS A LES TAULES A0.1, A0.2 I A0.3.

- 1 No es va realitzar una recerca específica d'EC. Els estudis s'han obtingut de la revisió extensa i actualitzada actualment en curs del NICE, seleccionant els d'interès per a aquest treball (en funció dels fàrmacs seleccionats). No s'han inclòs assaigs oberts, no aleatoritzats, ni assaigs pragmàtics. Tampoc estudis observacionals.
- 2 La columna "n EC" correspon al nombre d'alternatives comparades abans que al número d'estudis. D'aquesta manera, un EC amb 3 braços de fàrmacs seleccionats, es comptabilitza com 3 EC (A vs. B, A vs. C i B vs. C).
- 3 La columna "n pac" correspon als pacients de l'assaig, però com no tots els EC valoren tots els *endpoints*, en els casos en els quals es valora agregadament un *endpoint* provinent de diversos EC, la n real per a cada contrast pot ser menor,
- 4 S'ha considerat com endpoint cada una de les mesures de resultat de l'assaig, encara que en molts casos no són mesurades independents. Per exemple, en un assaig que valori el guany de pes als 3 i 6 mesos, el percentatge de pacients que guanya més de 4 Kg i les diferències a índex de massa corporal, aportaria 4 endpoints.
- 5 Les agregacions de resultats s'han realitzat de la següent manera:

MORTALITAT-SUÏCIDI	Inclou el suïcidi, l'intent de suïcidi o les valoracions d'ideació suïcida mitjançant escales. No havien estudis que valoressin la mortalitat general.
ESTAT GENERAL	Inclou les valoracions de la salut general dels pacients mitjançant escales com la Clinical Global Impression (CGI) o de similars,
ESTAT MENTAL	Inclou les valoracions de la salut mental dels pacients mitjançant escales com la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) i de similars. També les valoracions d'escales de depressió o altres escales de funció mental.
ABANDONAMENT	inclou qualsevol endpoint d'abandonament utilitzat (general, per efectes adversos, etc.) i tal com s'ha valorat en cada estudi (primerenc, tardà), però no les combinacions d'abandonament amb altres <i>endpoints</i> .
EF.ADV. NEUROLÒGIC.	Inclou efectes adversos com a la discinesia, parkinsonisme, extrapiramidalisme, ús de medicació anticolinèrgica, tremolor, acatisia, distonia, discinèsia tardia, hipertonia, hipocinesia, etc.
EF. ADV. METABOLICOS	Inclou el guany de pes, alteracions de la funció hepàtica, alteracions dels lípids, alteracions de la glucèmia, alteracions relacionades amb canvis en els nivells de prolactina (ginecomàstia, galactorrea, nicturia...)
ALTRES EF. ADVERSOS	Inclouen els digestius (excepte les alteracions de la funció hepàtica), cardiovasculars (hiper o hipotensió, edemes ...), alteracions del sistema vegetatiu (sequedat de boca, hipersalivació, anomalies en la visió, rinitis), sedació (somnialescència diürna, letargia, cansament) i qualsevol altre (cefalees, insomni miàlgies...).
- 6 Es comptabilitzen com (+) quan el fàrmac de la columna "interv" (que no necessàriament va ser el fàrmac intervenció en l'assaig original) és significativament més beneficiós; com (-) quan és més beneficiós el de la columna (comp) i (ns) en el cas que les diferències entre ambdós no fossin estadísticament significatives

Taula A0.1. Resultats dels assaigs amb antipsicòtics com a *tractament inicial* de l'esquizofrènia

Comparació		Assaigs clínics			Mesures resultat (eficàcia, seguretat)	Contrasts			Observacions
Interv.	Cia.	n EC	>52 s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
OLZ	HAL	3	0	331	Mortalitat/Suïcidí	0	0	0	Pes, enzims hepàtics
					Estat general	1	0	0	
					Estat mental	1	1	0	
					Abandonaments	2	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	1	0	6	
					Ef. Adv. Neurolog.	7	0	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
RIS	HAL	5	2	1102	Mortalitat/Suïcidí	0	0	0	Prolactina- relacionats
					Estat general	0	3	0	
					Estat mental	1	2	0	
					Abandonaments	1	2	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	1	1	
					Ef. Adv. Neurolog.	9	7	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
OLZ	QTP	1	0	267	Mortalitat/Suïcidí	0	1	0	
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	4	0	
					Abandonaments	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	19	0	
					Ef. Adv. Neurolog.	0	2	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
OLZ	RIS	3	1	446	Mortalitat/Suïcidí	0	1	0	hiperglucèmia
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	5	0	
					Abandonaments	0	2	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	17	1	
					Ef. Adv. Neurolog.	0	6	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
RIS	QTP	1	0	267	Mortalitat/Suïcidí	0	1	0	Prolactina- relacionats
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	4	0	
					Abandonaments	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	1	15	3	
					Ef. Adv. Neurolog.	0	2	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; n EC: nombre d'assaigs clínics; >52s: assaigs que superen les 52 setmanes de seguiment; n pac: total de persones participants en els assaigs. (+): afavoreix al fàrmac "intervenció"; (ns): no hi ha diferències significatives entre el fàrmac intervenció i el comparador; (-): los resultats afavoreixen al comparador.

Taula A0.2a. Resultats dels assaigs amb antipsicòtics com a *tractament dels episodis aguts* en l'esquizofrènia. Atípics vs. Haloperidol.

Comparació Interv.	Cia.	Assaigs clínics			Mesures resultat (eficàcia, seguretat)	Contrasts			Observacions
		n EC	>15 s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
AMI	HAL	5	1	921	Mortalitat/Suïcidi	0	1	0	Δ Pes
					Estat general	1	1	0	
					Estat mental	2	0	0	
					Abandonaments	1	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	0	1	
					Ef. Adv. Neurológ.	5	3	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
ARI	HAL	2	1	1708	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	0	1	
					Abandonaments	1	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	2	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	6	0	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
OLZ	HAL	9	3	3071	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	Δ Pes
					Estat general	1	0	0	
					Estat mental	3	0	0	
					Abandonaments	2	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	3	4	
					Ef. Adv. Neurológ.	17	8	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
QTP	HAL	4	1	818	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	1	0	
					Abandonaments	2	0	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	2	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	4	1	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	
RIS	HAL	15	1	2437	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	Δ Pes
					Estat general	0	2	0	
					Estat mental	0	3	0	
					Abandonaments	1	0	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	1	1	
					Ef. Adv. Neurológ.	6	6	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	0	0	

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; EC: Assaigs clínics; >52s: assaigs que superen les 52 setmanes de seguiment; n pac.: total de persones participants en els assaigs. (+): afavoreix al fàrmac "intervenció"; (ns): no hi ha diferències significatives entre el fàrmac intervenció i el comparador; (-): los resultats afavoreixen al comparador.

Taula A0.2b. Resultats dels assaigs amb antipsicòtics com a tractament dels *episodis aguts* en l'esquizofrènia. Atípics vs. altres d'atípics.

Comparació		Assaigs clínics			Mesures resultat (eficàcia, seguretat)	Contrasts			Observacions
Interv.	Cia.	n EC	>52 s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
AMI	OLZ	2	1	329	Mortalitat/Suïcidi	0	1	0	Δ Pes, transaminases, Extrapiramidali smo
					Estat general	0	2	0	
					Estat mental	0	5	0	
					Abandonaments	0	2	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	0	9	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	4	1	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	4	0	
AMI	RIS	3	1	585	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	Δ Pes Δ Agitació
					Estat general	0	3	0	
					Estat mental	0	4	1	
					Abandonaments	0	3	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	2	1	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	12	1	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	16	0	
ARI	RIS	2	0	487	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	Δ Colesterol; Δ prolactina- relac. Tremolor Rinitis, taquicàrdia.
					Estat general	0	2	0	
					Estat mental	0	1	0	
					Abandonaments	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	3	3	
					Ef. Adv. Neurológ.	1	11	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	2	31	0	
ARI	ZIP	1	0	256	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	Δ Nauseas
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	1	0	
					Abandonaments	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	0	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	1	2	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	0	5	1	
OLZ	QTP	1	1	52	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	Δ Restrenyiment
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	1	0	
					Abandonaments	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	1	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	0	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	1	3	0	
OLZ	RIS	5	3	928	Mortalitat/Suïcidi	0	1	0	Δ pes, Δ triglicèrids. Δ anticolinèrgics , Δ extrapiramidali smo; Δ parkinsonismo Δ sequedat boca, ∇ somnolència
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	4	0	
					Abandonaments	2	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	10	3	
					Ef. Adv. Neurológ.	3	9	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	1	30	1	
OLZ	ZIP	2	1	827	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	Δ pes, Δ
					Estat general	2	1	0	
					Estat mental	1	3	0	
					Abandonaments	2	1	0	
					Ef. Adv.	0	3	8	

Taula A0.2b. Resultats dels assaigs amb antipsicòtics com a tractament dels *episodis aguts* en l'esquizofrènia. Atípics vs. altres d'atípics.

Comparació Interv.	Cia.	Assaigs clínics			Mesures resultat (eficàcia, seguretat)	Contrasts			Observacions
		n EC	>52 s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
					Metabòlics				glucèmia, Δ colesterol, Δ HDL, Δ LDL, Δ triglicèrids.
					Ef. Adv. Neurológ.	1	20	0	▽ Parkinsonismo.
					Ef. Adv. (D'altres)	2	19	1	▽ vòmits; ▽ Dolor esquena; Δ Insomni.
RIS	QTP	1	0	673	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	
					Estat general	0	0	0	
					Estat mental	0	0	0	
					Abandonaments	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	3	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	2	3	Extrapiramidalism 0. akatisia, distonia.
					Ef. Adv. (D'altres)	1	17	1	Sequedat boca, reproductiu-sexuals
RIS	ZIP	1	0	296	Mortalitat/Suïcidi	0	0	0	
					Estat general	0	1	0	
					Estat mental	0	1	0	
					Abandonaments	0	1	0	
					Ef. Adv. Metabòlics	0	2	0	
					Ef. Adv. Neurológ.	0	6	0	
					Ef. Adv. (D'altres)	2	13	2	Risperidona: Δ salivació, Δ sequedat boca, Δ ef. adversos urogenitals, ▽ insomni

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; EC: Assaigs clínics; >52s: assaigs que superen les 52 setmanes de seguiment; n pac.: total de persones participants en els assaigs. (+): afavoreix al fàrmac "intervenció"; (ns): no hi ha diferències significatives entre el fàrmac intervenció i el comparador; (-): los resultats afavoreixen al comparador.

Taula A0.3. Resultats dels assaigs amb antipsicòtics per a la **prevenció de la recaiguda**

Comparac.		Assaigs clín.			resultat	Contrasts			Observacions
Int	Com	EC	>52s	n pac.		(+)	(ns)	(-)	
AMI	HAL	1	0	60	Recaiguda	0	1	0	
					Recaïda+aband.	0	1	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
OLZ	HAL	4	1	1570	Recaiguda	0	1	0	RR:0,86[0,76-0,98]
					Recaïda+aband.	1	0	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
RIS	HAL	2	1	428	Recaiguda	1	0	0	RR:0,67[0,48-0,92] RR:0,76[0,68-0,84]
					Recaïda+aband.	1	0	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
OLZ	RIS	1	0	339	Recaiguda	1	0	0	RR:0,38[0,24-0,60]
					Recaïda+aband.	0	1	0	
					Aband ef.adv.	0	1	0	
OLZ	ZIP	1	0	126	Recaiguda	0	1	0	
					Recaïda+aband.	0	1	0	
					Aband ef.adv.	0	0	0	

HAL: Haloperidol; OLZ: Olanzapina; QTP: Quetiapina; RIS: Risperidona; EC: Assaigs clínics; >52s: assaigs que superen les 52 setmanes de seguiment; n pac.: total de persones participants en els assaigs. (+): afavoreix al fàrmac "intervenció"; (ns): no hi ha diferències significatives entre el fàrmac intervenció i el comparador; (-): los resultats afavoreixen al comparador.

ANNEX 1. ESTUDIS NO INCLOSOS I MOTIU D'EXCLUSIÓ

<p>Avaluacions econòmiques no completes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Buckman RW, Malan RD. Clozapine for Refractory Schizophrenia: The Illinois Experience. <i>J Clin Psychiatry</i>. 1999;60(suppl 1): 18–22. ✓ Byerly MJ, Weber M, Brooks D, Casey SB, Elliot S, Hawkins J. Cost evaluation of risperidone compared with olanzapine. <i>Psychiatr Serv</i>. 2003;54:742–744. ✓ Fuller DT., Shermock KM, Secic M, Laich JS, Durkin MB. Service use and costs among VA patients with schizophrenia taking risperidone or olanzapine. <i>Psychiatr Serv</i>. 2002;53:855–860 ✓ Ghaemi SN, Ziegler DM, Peachey TJ, Goodwin FK. Cost-effectiveness of clozapine therapy for severe psychosis. <i>Psychiatr Serv</i>. 1998;49:829–831. ✓ Gianfrancesco F, Durkin MB, Mahmoud R, Wang RH. Use of healthcare services by patients treated with risperidone versus conventional antipsychotic agents. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2002;20:413–427. ✓ Glazer, W.M.; Ereshefsky, L. A pharmacoeconomic model of outpatient antipsychotic therapy in "revolving door" schizophrenic patients. <i>J Clin Psychiatry</i>. 1996; 57(8): 337–345. ✓ Kasper S, Jones M, Duchesne I. Risperidone olanzapine drug outcomes studies in schizophrenia (RODOS): health economic results of an international naturalistic study. <i>Int Clin Psychopharmacol</i>. 2001;16:189–196 ✓ Lewis M, McCrone P, Frangou S. Service use and costs of treating schizophrenia with atypical antipsychotics. <i>J Clin Psychiatry</i>. 2001;62:749–756. ✓ Loonen AJ, Loos JC, Van Zonneveld TH. Outcomes and costs of treatment with risperidone in adult and elderly patients: the Delta patient using risperidone study. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i>. 2002;26:1313–1318. ✓ Luchins DJ, Hanrahan P, Shinderman M, Lagios L, Fichtner CG. Initiating clozapine treatment in the outpatient clinic: service utilization and cost trends. <i>Psychiatr Serv</i>. 1998;49:1034–1038. ✓ Nightengale BS, Crumly JM, Liao J, Lawrence BJ, Jacobs EW. Economic outcomes of antipsychotic agents in a Medicaid population: traditional agents vs. risperidone. <i>Psychopharmacol</i>
--	--

	<p>Bull. 1998;34:373-382.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rascati KL, Johnsrud MT, Crismon ML, Lage MJ, Barber BL. Olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia: a comparison of costs among Texas Medicaid recipients. <i>Pharmacoeconomics</i>. 2003;21:683-697. ✓ Rosenheck R, Massari L, Frisman L. Who should receive high-cost mental health treatment and for how long? <i>Schizophr Bull</i>. 1993;19(4):843-52. ✓ Rothbard A, Murrin MR, Jordan N, Kuno E, McFarland BH, Stroup TS, Morrissey JP, Stiles PG, Boothroyd RA, Merwin E, Shern DL. Effects of antipsychotic medication on psychiatric service utilization and cost. <i>J Ment Health Policy Econ</i>. 2005;8:83-93. ✓ Tunis SL. The impact of schizophrenic patient functionality on service utilization and cost. Based on a presentation. <i>Am J Manag Care</i>. 1999;5:S583-S590. ✓ Zhao Z. A retrospective economic evaluation of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia. <i>Manag Care Interface</i>. 2002;15:75-81
<p>Revisions i treballs metodològics</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hanrahan P, Luchins DJ, Fabian R, Tolley G. Cost-effectiveness of atypical antipsychotic medications versus conventional medication. <i>Expert Opin Pharmacother</i>. 2006;7(13):1749-58 ✓ Keks NA. Impact of newer antipsychotics on outcomes in schizophrenia. <i>Clin Ther</i>. 1997 Jan-Feb;19(1):148-58 ✓ Mahmoud R, Engelhart L, Ollendorf D, Oster G. The Risperidone Outcomes Study of Effectiveness (ROSE): a model for evaluating treatment strategies in typical psychiatric practice. <i>J Clin Psychiatry</i>. 1999; 60 Suppl 3:42-47. ✓ Rosenheck R, Leslie SR. Administrative prescription review procedures and use of atypical antipsychotic medications in the Department of Veterans Affairs. <i>Ment Health Serv Res</i>. 2003;5:149-153.

<p>Prescripció d'antipsicòtics per a pacients no esquizofrènics</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Calvert NW, Burch SP, Fu AZ, Reeves P, Thompson TR. The cost-effectiveness of lamotrigine in the maintenance treatment of adults with bipolar I disorder. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2006 May;12(4):322-30 ✓ Finley PR, Sommer BR, Corbitt JL, Brunson GH, Lum BL. Risperidone: clinical outcome predictors and cost-effectiveness in a naturalistic setting. <i>Psychopharmacol Bull.</i> 1998;34(1):75-81. ✓ McKendrick J, Cerri KH, Lloyd A, D'Ausilio A, Dando S, Chinn C. Cost effectiveness of olanzapine in prevention of affective episodes in bipolar disorder in the United Kingdom. <i>J Psychopharmacol.</i> 2007 Aug;21(6):588-96. ✓ Zhu B, Tunis SL, Zhao Z, Baker RW, Lage MJ, Shi L, Tohen M. Service utilization and costs of olanzapine versus divalproex treatment for acutemania: results from a randomized, 47-week clinical trial. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Apr;21(4):555-64.
<p>No presentaven ratis cost efectivitat</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Jerrell JM. Cost-effectiveness of risperidone, olanzapine, and conventional antipsychotic medications. <i>Schizophr Bull.</i> 2002;28:589-605. ✓ Kelly DL, Nelson MW, Love RC, Yu Y, Conllei RR. Comparison of discharge rates and drug costs for patients with schizophrenia treated with risperidone or olanzapine. <i>Psychiatr Serv.</i> 2001;52:676-678. ✓ Rosenheck R, Cramer J, Xu W, Thomas J, Henderson W, Frisman L, Fye C, Charney SR. A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. <i>N Engl J Med.</i> 1997 Sep 18;337(12):809-15. <p>Nota: una publicació de l'any 1998 dels mateixos autors (Rosenheck et al., <i>Health Serv Res.</i> 1998) sí presenten ratis CE i és inclosa en la revisió.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Rosenheck R, doyle J, Leslie D, Fontana A. Changing environments and alternative perspectives in evaluating the cost-effectiveness of new antipsychotic drugs. <i>Schizophr Bull.</i> 2003;29:81-93. ✓ Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS et al. Cost-Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics and

	<p>Perphenazine in a Randomized Trial of Treatment for Chronic Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2006; 163: 2080 – 2089</p>
<p>Altres causes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aitchison KJ, Kerwin RW. Cost-effectiveness of clozapine. A UK clinic-based study. Br J Psychiatry. 1997 Aug;171:125-30. ✓ Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK: a comparison of olanzapine and haloperidol. Pharmacoeconomics. 1998 May;13(5 Pt 2): 575-88. <p>Nota: una publicació de l'any 2000 dels mateixos autors (Almond S, O'Donell O, Pharmacoeconomics 2000) és una continuació d'aquest estudi, afegint un nou comparador, i és inclosa en la revisió.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bernardo M, Ramón Azanza J, Ros-Terrés C, Reixes J. Cost-effectiveness analysis of schizophrenia relapse prevention : an economic evaluation of the ZEUS (Ziprasidone-Extended-Use-IN-Schizophrenia) study in Spain. Clin Drug Investig. 2006;26(8):447-57. <p>Nota: La publicació de l'any 2007 dels mateixos autors utilitza la mateixa informació i models, (Bernardo et al., Actes Esp Psiquiatr. 2007), incloent-se en la revisió.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bettinger TL, Shuler G, Jones DR, Wilson JP. Schizophrenia: MultiAttribute Utility Theory Approach to Selection of Atypical Antipsychotics. Ann. Pharmacother. 2007; 41: 201 – 207. ✓ Blieden N, Flinders S, Hawkins K, Reid M, Alphs LD, Arfken CL. Health estatus and health care costs for publicly funded patients with schizophrenia started on clozapine. Psychiatr Serv. 1998;49:1590-1593. ✓ Edwards NC, Rupnow MF, Pashos CL, Botteman MF, Diamond RJ. Cost-effectiveness model of long-acting risperidone in schizophrenia in the US. Pharmacoeconomics. 2005;23(3):299-314. <p>Nota: una publicació de l'any 2005 dels mateixos autors publicat a Pharmacoeconomics és una continuació d'aquest estudi, afegint nous comparadors i actualitzant l'any base, i és inclosa en la revisió.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Honigfeld G, Patin J. A two-year clinical and economic follow-up of patients on clozapine. Hosp Community Psychiatry. 1990

	<p>Aug;41(8):882-5.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Tunis SL. The impact of schizophrenic patient functionality on service utilization and cost. Based on a presentation. Am J Manag Care. 1999;5:S583-S590.✓ Zhang M, Owen RR, Pope SK, Smith GR. Cost-effectiveness of clozapine monitoring after the first 6 months. Arch Gen Psychiatry. 1996 Oct;53(10):954-8.
--	--

LLISTAT D'ABREVIATURES EMPRADES

AVAC	anys de vida ajustats per qualitat
ACB	anàlisi cost-benefici
PUNT DIRECTE	anàlisi cost-efectivitat
AMC	anàlisi de minimització de costos
ACU	anàlisi cost-utilitat
DDD	Dosi Diària Definida
AMI	Amisulprida
ARI	Aripiprazol
CLO	Clozapina
OLZ	Olanzapina
QTP	Quetiapina
RIS	Risperidona
ZIP	Ziprasidona
FI	Factor d'Impacte
JCR	Journal Citation Reports
SNS	Sistema Nacional de Salut

CONFLICTE D'INTERESSOS

Juan Oliva ha rebut honoraris d'Eli Lilly S.A. per la seva participació en diverses investigacions sobre l'impacte econòmic de les malalties mentals a Espanya durant els anys 2004/2005.

RESUM EXECUTIU

ANTECEDENTS	<p>L'esquizofrènia és una malaltia estigmatitzant que provoca un fort rebuig social i que requereix d'una important assignació de recursos socio-sanitaris, derivats de la seva tendència a la cronicitat i de la necessitat d'atenció contínua que necessiten els pacients. Els símptomes negatius i els dèficits cognitius són extremadament importants tant clínicament com en termes de rehabilitació, ja que afecten la capacitat de treball, les relacions socials i els llaços emocionals, és a dir, a la capacitat del pacient per portar una vida normal.</p> <p>Els antipsicòtics de segona generació, també denominats atípics, podrien ser tan eficaços com els convencionals en el control dels símptomes positius i oferir millors resultats en el control dels símptomes negatius i efectes adversos neurològics (extrapirimalisme, parkinsonisme). Això no significa, no obstant això, que aquest tipus de medicaments sigui exempt d'efectes adversos.</p> <p>No existeix una evidència sòlida, basada en assaigs clínics aleatoritzats i en metaanàlisi, que un tipus de medicament antipsicòtic de segona generació sigui clarament superior a la resta en resultats clínics o sobre qualitat de vida relacionada amb la salut, llevat d'en el cas de la clozapina, indicada com a teràpia de rescat en pacients refractaris a altres tractaments.</p> <p>Des de l'òptica de l'eficiència (balanç entre cost i valor terapèutic, es pot preguntar-se si els antipsicòtics de segona generació presenten clars avantatges davant els antipsicòtics convencionals quant als efectes sobre la salut de les persones que pateixen esquizofrènia i, en cas afirmatiu, si existeix un tipus o diversos tipus d'antipsicòtics de segona generació clarament superiors a la resta.</p>
OBJECTIUS	L'objectiu d'aquest informe és revisar les avaluacions econòmiques que hagin analitzat la relació cost-efectivitat dels medicaments antipsicòtics de segona generació comercialitzats a Espanya.
MÈTODES	Recerca d'avaluacions econòmiques completes en la base de dades MEDLINE complementada per les bases de dades d'avaluació de tecnologies sanitàries (CCOHTA, HTA), la base de dades d'avaluacions econòmiques del NHS (NHS EED), la base de dades sobre abstracts de revisions sistemàtiques (DARE) i la base de dades de la col·laboració Cochrane. La recerca es va

	<p>limitar a articles en espanyol o en anglès, realitzats en humans i publicats des de 1985 fins a abril de 2008. Addicionalment es va fer una revisió manual de la bibliografia dels treballs seleccionats, de la bibliografia dels articles de revisió sobre el tema, així com editorials i documents de consens.</p> <p>Els treballs van ser seleccionats per dos investigadors aplicant els criteris d'inclusió/exclusió a partir dels resums o, quan estaven disponibles <i>on-line</i>, dels texts complets. Després de la selecció, els treballs van ser revisats per dos investigadors. En cas de dubte, en la selecció en les dades extretes, es va revisar la informació per ambdós investigadors.</p> <p>Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les característiques de les avaluacions seleccionades. També es va realitzar una revisió narrativa dels articles espanyols. Després de la revisió, i donada l'heterogeneïtat entre estudis, no es considera factible realitzar cap tipus de síntesi quantitativa (metaanàlisi).</p>
<p>RESULTATS</p>	<p>En 24 treballs (el 43,6% del total) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost-efectivitat favorable respecte als antipsicòtics convencionals. En 3 treballs (el 5,5%) un antipsicòtic de segona generació domina o presenta una relació cost-efectivitat favorable respecte a un altre antipsicòtic de segona generació. En 19 estudis (34,5%) els antipsicòtics de segona generació dominen o presenten una relació cost-efectivitat favorable respecte tant als antipsicòtics convencionals com a altres de segona generació davant els quals es comparen. En 6 treballs (el 10,9%) són els medicaments convencionals els qui domina o presenta una relació cost-efectivitat favorable respecte als antipsicòtics de segona generació. Finalment, en 3 estudis es van donar altres situacions (5,5%).</p> <p>Existeixen 5 avaluacions econòmiques espanyoles que comparen antipsicòtics. En 1 estudi la ziprasidona domina a l'opció de no tractar. En un altre estudi la ziprasidona domina tant els antipsicòtics convencionals com els antipsicòtics de segona generació davant els quals es compara. En un altre treball la ziprasidona presenta una relació cost-efectivitat favorable respecte a l'antipsicòtic convencional que s'usa com a comparador (haloperidol). En un altre estudi són l'antipsicòtic convencional (haloperidol) combinat amb teràpia psicosocial o bé combinat amb teràpia psicosocial i gestió del cas clínic les opcions que presenten la millor relació cost-efectivitat. Finalment, en un treball l'olanzapina presenta una millor relació cost-efectivitat respecte a l'antipsicòtic convencional</p>

	<p>(haloperidol).</p> <p>En 9 estudis (16,4%) es va analitzar l'efecte dels medicaments antipsicòtics de segona generació sobre pacients que patien episodis aguts; en 18 casos (32,7%) es va analitzar el seu efecte en pacients resistents a altres tractaments amb fàrmacs; en 10 estudis (18,2%) es va analitzar el seu efecte en pacients que havien sofert una recaiguda o bé la seva medicació no semblava ser la més adequada (mala tolerabilitat/falta de resposta clínica); en 6 estudis es tractava de pacients en situació estable (10,9%), mentre que en uns altres 10 treballs s'analitzava l'efecte sobre població esquizofrènica en general o no es donava més informació que permetés conèixer l'estat inicial dels pacients. Dos estudis queden classificats sota la categoria d'"altres casos".</p> <p>S'ha d'assenyalar que, davant treballs tècnicament molt complets, que maneja bones fonts d'informació en costos i resultats en salut i on hi ha concordança entre els resultats obtinguts i les conclusions assolides pels investigadors, existeix una altra sèrie de treballs que presenten una baixa qualitat científica. Entre els defectes trobats en diversos estudis destaquen estudis amb dissenys qüestionables, estudis amb escàs nombre de pacients, falta de concordança entre resultats i conclusions, inexistència d'anàlisi de sensibilitat, absència d'aplicació de taxes de descompte i potencials biaixos de finançament.</p>
<p>CONCLUSIONS</p>	<p>El conjunt de les avaluacions econòmiques suggereix que els medicaments antipsicòtics de segona generació són, com a mínim iguals i potser superiors, als antipsicòtics convencionals, encara que aquestes diferències poden ser més importants o més modestes en funció del tipus de pacient tractat. El major cost dels antipsicòtics de segona generació es podria compensar en part pels estalvis en despeses hospitalàries. Per tant, la relació cost-efectivitat semblaria resultar favorable per als antipsicòtics de segona generació.</p> <p>De la revisió de la literatura no sembla poder concloure's que un tipus de medicament antipsicòtic de segona generació sigui clarament més eficient que la resta en el tractament de pacients estables, pacients que sofreixen recaigudes, pacients amb falta de resposta clínica i pacients que pateixen un episodi agut. És més, els resultats semblen clarament influïts per biaixos de</p>

	<p>publicació relacionats amb el patrocini dels estudis.</p> <p>Hi ha coincidència en la literatura d'avaluació econòmica en assenyalar que el tractament amb clozapina en pacients resistents a altres fàrmacs és eficient.</p> <p>No hi ha avaluacions econòmiques on s'estudiï els efectes dels antipsicòtics de segona generació en pacients de recent diagnòstic d'esquizofrènia</p> <p>Les conclusions assolides en els estudis internacionals revisats no són necessàriament extrapolables al nostre mitjà i l'escassetat d'avaluacions econòmiques realitzades a Espanya no permet obtenir conclusions robustes que orientin la presa de decisions de gestió de la prescripció.</p>
<p>RECOMANACIONS</p>	<p>Des de les Administracions Públiques s'hauria de promocionar estudis on el període de seguiment sigui major a l'empleat habitualment, complementàriament es demandin estudis que emprin tècniques per simular escenaris d'anàlisi a llarg termini i es demandi estudis on s'inclouï estimacions de costos socials relacionats amb l'esquizofrènia.</p> <p>Donada l'absència d'avaluacions econòmiques sobre tractaments en pacients de nou diagnosticats d'esquizofrènia, o que no han estat tractats amb antipsicòtics, primer, s'hauria de promoure estudis és aquest camp i, en segon lloc, s'hauria de promoure la realització contractes de risc compartit amb les empreses comercialitzadores d'aquests medicaments</p> <p>Donada la inexistència d'evidències sòlides sobre la superioritat d'un tipus concret d'antipsicòtic de segona generació sobre la resta, no es pot recomanar l'ús concret de cap d'ells, amb l'excepció de la clozapina en pacients resistents a altres tractaments amb fàrmacs.</p> <p>En l'elecció del fàrmac més adequat des de l'òptica de l'eficiència social no sembla que sigui correcte el plantejament entre elegir entre antipsicòtics convencionals vs. antipsicòtics de segona generació, sinó el plantejar-se quin medicament és el més eficient, amb independència de què sigui un antipsicòtic de primera o segona generació.</p> <p>Per tant, el metge haurà de considerar l'opció terapèutica més adequada tenint en compte la situació clínica i l'historial del pacient, junt amb els perfils d'eficàcia i seguretat tant dels</p>

	<p>antipsicòtics convencionals com dels de segona generació.</p> <p>En aquestes circumstàncies (estudis d'eficàcia i eficiència similars o pròxims, però amb preus per tractament/dia molt diferents), les estratègies de recomanació pel Catsalut d'uns o altres fàrmacs hauran de tenir en compte elements tant clínics com pressupostaris.</p> <p>Entre els elements clínics, sembla raonable recomanar que els clínics considerin l'opció terapèutica més adequada tenint en compte la situació clínica i l'historial del pacient, junt amb els perfils d'eficàcia i seguretat tant dels antipsicòtics convencionals com dels de segona generació. En aquest sentit, el balanç entre els efectes adversos neurològics previnguts pels antipsicòtics de segona generació però el seu major risc quant a problemes metabòlics ha de ser especialment considerat en grups amplis de pacients (diabètics, obesos...).</p> <p>Entre els pressupostaris, sembla raonable desincentivar, en situacions d'indiferència clínica per un o un altre fàrmac, aquells de preu per dia de tractament més elevat. Això inclouria recomanar l'ús d'antipsicòtics convencionals en aquelles situacions en les quals els seus resultats clínics semblin més equiparables als que s'obtidrien amb els antipsicòtics de segona generació.</p>
--	---