

Palmitat de paliperidona trimestral

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC*

N. 6/2017

Indicació avaluada: Tractament de manteniment de l'esquizofrènia en pacients adults clínicament estables amb la formulació injectable mensual de palmitat de paliperidona.

Comparador: palmitat de paliperidona injectable mensual.

Punts clau

- Paliperidona és el metabòlit actiu de risperidona. Està comercialitzada com a presentació oral i com a injeccions intramusculars d'administració mensual i trimestral. Paliperidona no és un fàrmac de primera línia en el tractament de l'esquizofrènia.
- El [palmitat de paliperidona mensual](#) ha estat avaluat pel Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC), i ha conclòs que el seu ús és adequat en situacions concretes.
- Paliperidona trimestral s'ha d'utilitzar només quan el pacient hagi estat estabilitzat adequadament amb la presentació oral de paliperidona (o risperidona), i posteriorment estabilitzat amb la presentació mensual de palmitat de paliperidona, preferiblement durant un mínim de quatre mesos.
- L'eficàcia en la prevenció de les recaigudes de l'esquizofrènia del palmitat de paliperidona trimestral és similar a la de la presentació mensual.
- El perfil de seguretat de la presentació trimestral és comparable al de la mensual. Les principals reaccions adverses descrites són l'increment de pes, les reaccions al lloc d'injecció, les infeccions de les vies respiratòries altes, l'insomni i la cefalea.
- Existeixen incerteses en la seguretat associades a una administració d'alliberament tan prolongat.
- Les agulles per a l'administració de les presentacions trimestral i mensual no són intercanviables.

Paraules clau: antipsicòtics atípics, esquizofrènia, forma depot, alliberament prolongat.

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

Trevicta® 175 mg, 263 mg, 350 mg i 525 mg, xeringa precarregada.
Janssen-Cilag International NV

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Fosfat monosòdic, hidròxid de sodi,
polisorbat 20

CODI ATC

N05AX13

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Juliol 2016

DATA DE COMERCIALITZACIÓ

Setembre 2016

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Recepta mèdica. Validació sanitària en
pacients majors de 75 anys

DATA D'AVALUACIÓ

Desembre 2016

* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

L'esquizofrènia és un trastorn mental greu de curs crònic que pot tenir un gran impacte en la capacitat d'adaptació social del pacient i que genera elevats costos sanitaris i socials. L'objectiu del tractament és múltiple: reduir la simptomatologia, facilitar la reintegració social, prevenir les recaigudes i minimitzar els efectes adversos.^{1,2}

Els antipsicòtics atípics constitueixen la base del tractament farmacològic de l'esquizofrènia. Proporcionen una eficàcia similar als antipsicòtics clàssics amb un risc inferior de símptomes extrapiramidals, anhedonia i apatia, alteracions cognitives i disfòria. Malgrat això, no estan exempts de limitacions: presenten eficàcia limitada en determinats pacients, especialment en el control dels símptomes negatius i cognitius, i la tolerabilitat pot ser baixa. A més de reduir la simptomatologia pròpia de l'esquizofrènia, els antipsicòtics també s'utilitzen com a tractament de manteniment amb l'objectiu de reduir-ne les recaigudes.²

Un dels principals factors de risc de recaiguda, encara que no l'únic, és la falta d'adherència al tractament, generalment a causa dels efectes adversos i/o a la falta de consciència de la malaltia. Els antipsicòtics intramusculars d'alliberament prolongat poden ser una alternativa per a millorar l'adherència al tractament en determinats pacients. Aquests han de ser administrats per professionals sanitaris en el context d'un programa específic d'adherència terapèutica en pacients en qui s'identifiqui risc de falta de compliment terapèutic i risc potencial de recaigudes.

El palmitat de paliperidona trimestral (PP3M) és el primer antipsicòtic trimestral autoritzat pel tractament de manteniment de l'esquizofrènia per a pacients adults estabilitzats amb la formulació injectable mensual de palmitat de paliperidona (PP1M). Aquesta presentació trimestral difereix de la mensual ja que té una mida de partícula més gran i una concentració major de paliperidona palmitat que provoca una alliberació més sostinguda després de la injecció intramuscular.^{3,4}

PP3M ha mostrat una eficàcia similar a PP1M pel que fa a la prevenció de les recaigudes. A nivell de seguretat, tot i que presenta un perfil similar a PP1M, es va observar un augment de les reaccions en el lloc d'injecció, generalment de caràcter lleu. Com a avantatge potencial, presenta una pauta posològica més còmoda (trimestral vs. mensual), encara que no s'han fet estudis dirigits a valorar el benefici real sobre l'adherència del pacient. L'administració de PP3M, igual que la d'altres antipsicòtics, hauria de realitzar-se en el context d'un programa d'adherència terapèutica.

Paliperidona palmitat trimestral és el primer antipsicòtic d'administració trimestral comercialitzat. Tot i que es desconeix el benefici real sobre l'adherència, l'ús d'aquest fàrmac pot ser adequat per a pacients estabilitzats amb la formulació mensual de paliperidona preferiblement durant un període superior a 4 mesos, per reduir el nombre d'administracions i el cost farmacològic. El canvi en l'interval d'administració de mensual a trimestral no hauria d'implicar modificacions en el seguiment clínic del pacient.

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

Indicacions aprovades⁵

Paliperidona palmitat trimestral (PP3M) està indicat pel tractament de manteniment de l'esquizofrènia en pacients adults clínicament estables amb la formulació injectable mensual de palmitat de paliperidona (PP1M).

Mecanisme d'acció⁵

Paliperidona és el metabòlit actiu de risperidona i actua mitjançant el bloqueig selectiu de l'efecte de les monoamines. Bloqueja els receptors serotoninèrgics 5-HT₂ i dopaminèrgics D₂, també bloqueja els receptors adrenèrgics α -1 i, en menor mesura, els receptors histaminèrgics H₁ i els adrenèrgics α -2. No s'uneix als receptors colinèrgics.

Dades farmacocinètiques⁵

PP3M es dissol lentament després de la injecció intramuscular, després s'hidrolitza a paliperidona i s'absorbeix cap a la circulació sistèmica. L'alliberament del principi actiu comença a partir del dia 1 i dura fins als 18 mesos després de la injecció. Paliperidona s'elimina per l'orina sense experimentar un intens metabolisme hepàtic. És substrat de la glicoproteïna-P i un inhibidor feble d'aquesta a altes concentracions.

Posologia i forma d'administració⁵

Els pacients que estan adequadament tractats amb dosis estables de PP1M (preferiblement durant quatre mesos o més) poden ser tractats amb PP3M. Aquesta ha de ser iniciada en substitució de la següent dosi programada de PP1M (\pm 7 dies). La dosi s'ha de basar en la dosi prèvia de PP1M, i s'ha d'utilitzar una dosi 3,5 vegades més alta tal i com s'indica a la taula 1:

Taula 1. Dosi equivalent de les presentacions injectables de paliperidona palmitat

Dosi de paliperidona mensual	Dosi de paliperidona trimestral
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

Després de la dosi inicial, aquest fàrmac s'administrarà mitjançant injecció intramuscular un cop cada 3 mesos (\pm 2 setmanes).

S'ha d'administrar per part d'un professional sanitari, que administrarà la dosi completa en una única injecció al múscul deltoide o al gluti. Si apareixen molèsties al lloc d'injecció, es considerarà el canvi del gluti al deltoide (o viceversa) en successives injeccions.

S'ha d'agitar la xeringa enèrgicament per garantir una suspensió homogènia i inspeccionar el contingut de la xeringa per descartar la presència de cossos estranys i/o decoloració. A més, s'ha d'administrar utilitzant únicament les agulles que es faciliten al propi envàs (no s'han d'utilitzar les agulles de la presentació mensual ni altres agulles).

Evidència disponible^{6,8}

L'evidència de l'eficàcia i seguretat de PP3M es basa en 2 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) fase III. El primer, amb disseny de no inferioritat enfront de comparador actiu, la PP1M.⁶ El segon, de superioritat enfront de placebo.⁷ També es disposa d'un ACA obert amb 4 braços on s'avalua la farmacocinètica de PP3M a diferents dosis;⁸ tanmateix, aquest no es té en compte en l'informe atès que es tracta d'un assaig fase I. Les característiques d'aquests estudis es mostren a la Taula 2.

Taula 2. Característiques dels assaigs clínics

Estudi	Disseny	N	Dosificació paliperidona	Comparador	Hipòtesi	Durada
PSY-3011 ⁶	ACA, fase III Fase oberta: PP1M Fase cegament doble comparativa	1.016	Dosi flexible: 3,5 vegades la dosi de PP1M	PP1M	No inferioritat (PP)*	Obert: 17 set. Cegament doble: 48 set.
PSY-3012 ⁷	ACA, fase III Transició: PP1M Manteniment: PP3M Fase cegament doble comparativa	305	Dosi flexible: 3,5 vegades la dosi de PP1M	Placebo	Superioritat (ITT)	Transició: 17 set. Manteniment: 12 set. Cegament doble: variable (5-6 mesos)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **ITT:** intenció de tractar; **PP:** per protocol; **PP1M:** paliperidona mensual; **PP3M:** paliperidona trimestral; **PPir:** paliperidona palmitat alliberament immediat; **set.:** setmanes.

* Marge de no inferioritat preespecificat: 15% (CHMP [Committee for Medicinal Products for Human Use] 10%)

Els ACA fase III van incloure pacients ≥ 18 anys amb diagnòstic d'esquizofrènia segons els criteris DSM-IV d'almenys un any de durada i puntuació segons l'escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) < 120 .

Dades d'eficàcia^{6,7}

El primer ACA⁶ compara PP3M enfront de PP1M i es va dissenyar com un assaig multicèntric amb 3 fases (cribratge, fase oberta i doble cec). Durant la fase de cribratge ($n = 1.716$) els pacients van realitzar un període de rentat i un test de tolerància oral (iniciant paliperidona oral en pacients sense antecedents de tolerància a paliperidona o risperidona).

A la fase oberta els pacients van rebre PP1M i després de 17 setmanes es van aleatoritzar els pacients estables^a ($n = 1.016$) a rebre PP1M o PP3M. Ambdós grups eren comparables, excepte pel que fa a la duració de l'hospitalització més recent, essent major per PP3M que per PP1M (96,4 vs. 88,5 dies).

La variable principal es va definir com el percentatge de pacients sense recaiguda al final de la fase de cegament doble de 48 setmanes^b. A l'anàlisi PP, un percentatge similar de pacients en ambdós grups va experimentar recaiguda amb PP3M i amb PP1M (8% i 9% respectivament). La diferència entre tractaments, basada en la corba de Kaplan-Meier, és del 1,2% (IC95% -2,7 a 5,1%), demostrant-se la no inferioritat tant amb els criteris de l'estudi (marge del 15%) com amb els que demana el CHMP (marge del 10%). L'anàlisi per ITTm va ser concordant amb aquest resultat.

Respecte als resultats de les variables secundàries (PANSS total i les subescales, l'escala PSP,^c factor de Marder^d i CGI-S^e) van ser consistents amb els de la variable principal. La mitjana del temps fins a la recaiguda no es va poder estimar per la baixa taxa de recaigudes.

El segon ACA⁷ compara PP3M enfront de placebo. Es tracta d'un assaig de superioritat multicèntric amb 4 fases (cribratge, transició, manteniment i cegament doble). Després de la fase de cribratge ($n = 620$) es va realitzar una fase de transició de 17 setmanes ($n = 506$) on s'inicia PP1M en els pacients no estabilitzats amb altres antipsicòtics. A la fase de manteniment els pacients ($n = 379$) van rebre una dosi única de PP3M i als 3 mesos es van aleatoritzar ($n = 305$) a rebre PP3M o placebo.

^a PANSS < 70 , PANSS ítem [P1,P2,P3,P6,P7,G8,G14] ≤ 4 , reducció de CGI-S ≥ 1 de la basal.

^b Es considera recaiguda si compleix qualsevol dels criteris següents: hospitalització per esquizofrènia, 25% d'increment en PANSS en 2 avaluacions consecutives (PANSS ≥ 40 a l'aleatorització o un increment de 10 punts en pacients < 40), increment en diferent ítems del PANSS (P1, P2, P3, P6, P7 o G8), autolesions resultants en suïcidi o dany significant, ideació suïcida/homicida i comportament agressiu.

^c PSP (Personal and social performance) és l'escala que puntua el grau de disfunció en: 1) cura personal, 2) activitats socials habituals, 3) relacions personals i socials i 4) comportaments perturbadors i agressius.

^d Factor de Marder: símptomes positius i negatius, depressió / ansietat, hostilitat / excitació descontrolada i pensaments desorganitzats.

^e CGI-S (Clinical Global Impression – Severity scale): escala de 7 punts que avalua la gravetat de la malaltia del pacient.

La variable principal es va definir com el temps des de l'aleatorització fins a la primera recaiguda. L'estudi es va aturar prematurament per l'eficàcia superior de PP3M. L'anàlisi final va incloure 305 pacients (ITT) mostrant la superioritat de PP3M respecte placebo (HR 3,81 [IC95% 2,08 a 6,99]). També es va mostrar la superioritat en les principals variables secundàries: variació del PANSS en la fase doble cec (-7,2 [IC95% -9,87 a -4,60]) i la CGI-S (-0,3 [IC95% -0,5 a -0,18]).

Tot i que en els dos estudis els pacients havien rebut PP1M durant un mínim de quatre mesos abans de rebre PP3M, la indicació aprovada contempla el canvi de formulació abans d'aquest període en base als resultats observats en estudis farmacocinètics.

Dades de seguretat

El nombre estimat de pacients amb esquizofrènia que ha rebut almenys una dosi de PP3M és de 1.191 pacients, i un total de 319 han estat tractats almenys durant 48 setmanes.

A l'estudi respecte a comparador actiu, la reacció adversa (RA) més freqüent va ser l'increment del pes, que va ser similar en ambdós grups (≈ 20%). Només les reaccions en el punt d'injecció van ser superiors en el grup de PP3M (10,1% vs. 6,8%).

A l'estudi davant de placebo, les RA més freqüents en el grup de PP3M (> 3%) van ser l'augment del pes, el mal de cap, la nasofaringitis i l'acatisia. En ambdós grups la majoria de les RA van ser considerades de gravetat lleu a moderada.

A l'estudi farmacocinètic, les taxes d'RA van ser més altes respecte als pivots, però totes identificades prèviament per a paliperidona i/o risperidona i ja incloses a la fitxa tècnica del producte.

En general, les RA notificades van confirmar el perfil de seguretat prèviament conegut per a paliperidona i risperidona, i l'augment de pes i el dolor a la zona d'injecció són les RA més freqüents associades a aquest fàrmac.

Contraindicacions⁵

- Hipersensibilitat al palmitat de paliperidona, a risperidona o a algun dels excipients.
- Insuficiència renal (aclarament de creatinina < 50 ml/min).

Precaucions⁵

- No s'ha d'utilitzar per al tractament d'estats agitats aguts o psicòtics greus quan estigui justificat el control immediat dels símptomes.
- Pot prolongar l'interval QT. Si apareixen signes o símptomes de síndrome neurolèptic maligne o discinèsia tardana s'ha de suspendre el tractament.
- És necessari realitzar un control clínic adequat en els pacients diabètics (pot produir hiperglucèmia).
- Paliperidona pot induir hipotensió ortostàtica; per això, s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb malaltia cardiovascular, cerebrovascular o trastorns que predisposin a la hipotensió (deshidratació i hipovolèmia).
- Es recomana precaució en pacients amb antecedents de convulsions, malaltia de Parkinson o demència amb cossos de Lewy.
- Leucopènia, neutropènia i agranulocitosi.
- Es recomana monitorar el pes regularment, ja que es pot produir un augment de pes significatiu.
- S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb possibles tumors dependents de prolactina.

Interaccions amb aliments i medicaments⁵

- Es recomana precaució en cas d'administració concomitant amb **altres fàrmacs que perllonguin l'interval QT**.

- Cal tenir precaució quan s'utilitzi en combinació amb **altres medicaments d'acció sobre el sistema nerviós central**.
- Pot antagonitzar l'efecte de **levodopa** i **altres agonistes de dopamina** (s'ha d'utilitzar la dosi mínima de cada tractament).
- Es recomana precaució quan s'administri amb **medicaments que poden induir hipotensió ortostàtica** (altres antipsicòtics, antidepressius tricíclics) i amb **medicaments que puguin disminuir el llindar convulsiu** (fenotiazines o butirofenones, antidepressius tricíclics o inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, tramadol, mefloquina).

Utilització en grups especials⁵

- **Pacients d'edat avançada.** No s'ha establert l'eficàcia ni la seguretat en la població > 65 anys. En general, la dosi és la mateixa que per als adults més joves amb funció renal normal. No es recomana l'administració a pacients d'edat avançada amb demència, a causa del risc augmentat de mortalitat global i de reaccions adverses cerebrovasculars. Requereix validació sanitària en > 75 anys.
- **Pacients pediàtrics.** No es disposa de dades en pacients < 18 anys.
- **Insuficiència renal (IR).** En pacients amb IR lleu (ClCr = 50-80 ml/min), s'ajustarà la dosi i s'estabilitzarà el pacient amb PP1M i després es farà la transició. No es recomana utilitzar en pacients amb insuficiència renal moderada o greu (ClCr < 50 ml/min).
- **Insuficiència hepàtica (IH).** No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu o moderada. Es recomana precaució en pacients amb IH greu.
- **Embaràs.** No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs. Categoria C de l'FDA.
- **Lactància.** No s'ha d'utilitzar durant la lactància.

Pla de gestió de riscos³

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una major experiència. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos. En el cas de PP3M, el pla inclou els mateixos punts que PP1M, i identifica com a riscos importants identificats els accidents cerebrovasculars, les reaccions en el punt d'administració i les reaccions d'hipersensibilitat.

Costos

Cost incremental

A la taula 3, es presenten els costos del tractament amb PP3M davant de PP1M.

Taula 3. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2016

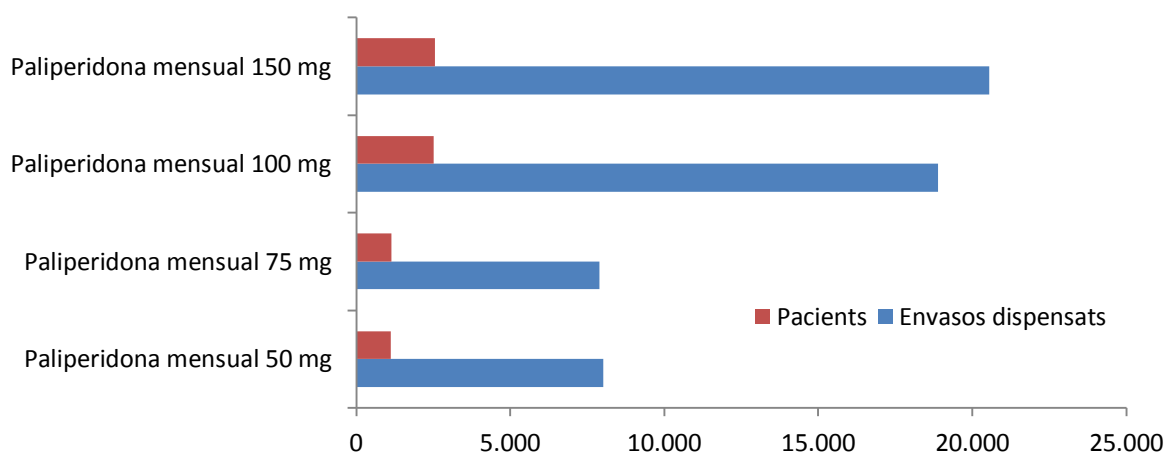
	Paliperidona palmitat trimestral	Paliperidona palmitat mensual
Presentació	Trevicta® 175 mg; 1 xeringa Trevicta® 263 mg; 1 xeringa Trevicta® 350 mg; 1 xeringa Trevicta® 525 mg; 1 xeringa	Xeplion® 50 mg; 1 xeringa Xeplion® 75 mg; 1 xeringa Xeplion® 100 mg; 1 xeringa Xeplion® 150 mg; 1 xeringa
Preu envàs*	593,75 € 754,95 € 915,11 € 1.343,59 €	226,22 € 284,95 € 338,52 € 481,30 €
Preu unitari	593,75 € 754,95 € 915,11 € 1.343,59 €	226,22 € 284,95 € 338,52 € 481,30 €
Posologia habitual	Trimestral	Mensual
Cost tractament anual	2.375-5.374 €	2.714-5775 €
Cost incremental anual davant dels comparadors de referència; rang[§]	REF	-340 a -401 €

* PVP IVA, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, desembre de 2016.

§ Signe (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

Un estudi observacional realitzat a Espanya i publicat recentment⁹ mostra que la PP1M s'utilitza freqüentment a una dosi de manteniment superior a la recomanada segons la fitxa tècnica (75 mg/mes), la qual cosa comporta utilitzar dosis altes de PP3M. Aquestes dades es confirmen a Catalunya; tal com mostra el gràfic 1, durant el 2016 el consum de les dosis de 150 mg i 100 mg de PP1M és molt superior al de la dosi recomanada (75 mg), fet no explicable només per l'ús de dosis de càrrega. Atès que el cost del tractament amb paliperidona depot depèn de la presentació utilitzada, l'ús a la pràctica clínica de les dosis altes de PP1M i PP3M representa un cost per pacient i any superior a l'esperat i, segons la dosi, superior també al d'altres antipsicòtics atípics depot.

Gràfic 1. Consum de paliperidona mensual per a presentació farmacèutica a Catalunya. Any 2016



Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 4, es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de palmitat de paliperidona trimestral en el tractament de l'esquizofrènia.

Taula 4. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre PP3M en la indicació avaluada

Institució	Àmbit	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC) ¹⁰	Escòcia	S'accepta l'ús de Trevicta® a l'NHS d'Escòcia. Aquesta formulació de paliperidona palmitat s'administra cada 3 mesos i està disponible a un cost prorratejat de la formulació mensual. [12.09.2016]
Haute Autorité de Santé (HAS) ¹¹	França	Trevicta® no va demostrar cap benefici clínic en comparació amb les injeccions mensuals en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia. És una alternativa a les injeccions mensuals en situacions on la separació de les injeccions no són perjudicials per a la supervisió periòdica del pacient, que és com a mínim mensual, i el tractament no es limita només a la presa de fàrmacs (seguiment psicoterapèutic, psicoeducació, rehabilitació social). [05.10.2016]

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa que condueix al dictamen final s'ha realitzat entre PP3M i PP1M.

1. Eficàcia comparada

PP3M presenta una eficàcia similar a PP1M en el control de les recaigudes de l'esquizofrènia.

No es disposa de dades comparatives respecte a altres antipsicòtics depot.

Conclusió: **no inferior**.

2. Seguretat comparada

El perfil de seguretat de PP3M és similar al de PP1M. La incidència de reaccions adverses va ser similar en els estudis a curt termini excepte pel que fa a les reaccions en el lloc d'injecció, que van ser més freqüents per PP3M, tot i que majoritàriament de caràcter lleu.

Tot i això, existeixen incerteses en la seguretat associades a una administració d'alliberament durant un temps tan prolongat.

Conclusió: **similar**.

3. Pauta comparada

PP3M permet l'administració trimestral durant la fase de manteniment davant de les administracions mensuals de PP1M. No obstant això, no hi ha estudis que valorin el benefici real que pot aportar aquesta nova pauta posològica en termes d'adherència.

Conclusió: **similar**.

4. Cost comparat

El cost farmacològic directe del tractament amb PP3M és lleugerament inferior al de PP1M. Ambdues formulacions requereixen administració per part d'un professional sanitari.

Conclusió: **inferior**.

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

Paliperidona palmitat trimestral és el primer antipsicòtic d'administració trimestral comercialitzat. Tot i que es desconeix el benefici real sobre l'adherència, l'ús d'aquest fàrmac pot ser adequat per a pacients estabilitzats amb la formulació mensual de paliperidona preferiblement durant un període superior a 4 mesos, per reduir-ne el nombre d'administracions i el cost farmacològic. El canvi en l'interval d'administració de mensual a trimestral no hauria d'implicar modificacions en el seguiment clínic del pacient.

DICTAMEN

- | | |
|----------|--|
| A | El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària. |
| B | El seu ús és adequat en situacions concretes. |
| C | Existeixen alternatives terapèutiques més adequades. |
| D | Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent. |

Annex I. Taules d'evidència

INFORME PALMITAT DE PALIPERIDONA TRIMESTRAL. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad [#]
Savitz <i>et al.</i> Int J Neuropsych opharmacol. 2016;19(7) Ref. 6	<p>Disseny: ACA multicèntric, cegament doble, davant de comparador actiu, de grups paral·lels i disseny de no inferioritat.</p> <p>Objectiu: demostrar la no inferioritat de PP3M davant de PP1M.</p> <p>Durada: fase oberta = 17 setmanes; fase cegament doble = 48 setmanes.</p>	<p>N = 1.716 (cribratge). N = 1.429 (fase oberta). N = 1.016 (cegament doble).</p> <p>Població PP: N = 842. Població ITT: N = 1.016.</p> <p>Criteris d'inclusió: adults (18-70 anys) amb esquizofrènia (DSM-IV), un PANSS = 70-120 o empitjorament dels símptomes. També es van incloure les dones postmenopàusiques, esterilitzades quirúrgicament o amb un mètode anticonceptiu adequat.</p> <p>Principals criteris d'exclusió: diagnòstic DSM-IV diferent d'esquizofrènia; risc de suïcidi / comportament violent; dependència de substàncies (6 mesos abans); ingrés involuntari en un psiquiàtric en el cribratge, història de síndrome neurolèptica maligna, discinèsia tardana, qualsevol malaltia mèdica inestable o significativa, IMC > 40 o altra malaltia sistèmica, retard mental, factors de risc per a interval QT perllongat, <i>torsade de pointes</i> o mort sobtada. Antecedents d'intolerància, hipersensibilitat o manca de la resposta a risperidona/paliperidona, pacients amb antipsicòtics LAI 4 setmanes abans. Dones embarassades o en període de lactància.</p>	<p>PP1M: dies 1 i 8; 150 i 100 mg. Manteniment: dosi flexible de 25-100 mg/mes.</p> <p>PP3M: vegeu equivalència de dosi.</p>	<p>EFICÀCIA</p> <p>Variable principal: Percentatge de pacients sense recaiguda.</p> <p>Variables secundàries: Canvi des de l'inici al final de l'estudi en la puntuació de les escales: - PANSS total. - PANSS subescales. - Marder factor scores. - CGI-S. - PSP.</p> <p>Resposta clínica (>20% reducció PANSS).</p> <p>Remissió simptomàtica 6 mesos.</p> <p>SEGURETAT</p> <p>RA relacionades amb el tractament.</p> <p>Incidència d'RA greus.</p>	<p>Variable principal: % de pacients sense recaiguda (PP): PP1M: 90%. PP3M: 91,2%. Diferència entre grups: 1,2 % (IC95% -2,7% a 5,1%).</p> <p>ITTm: dades no disponibles a la publicació, consistents amb l'anàlisi PP.</p> <p>Variables secundàries: diferències entre grups (IC95%)</p> <p>- PANSS: 0,9 (-0,61 a 2,34). - Marder factor: 0,3 (-0,21 a 0,84). - CGI-S: 0,0 (-0,05 a 0,13). - PSP: -0,5 (-1,73 a 0,13).</p> <p>Resposta: 1,05 (0,93 a 1,19).</p> <p>Remissió simptomàtica: 0,98 (0,98 a 1,08).</p> <p>RA relacionats amb el tractament: PP3M: 67,9%. PP1M: 66,4%.</p> <p>Incidència d'RA greus: PP3M: 5,2%. PP1M: 7,2%.</p>	<p>Comparador: el comparador d'aquest ACA es considera adequat.</p> <p>Variable/s de mesura: les guies de l'EMA recomanen que la variable principal sigui una mesura combinada dels símptomes de l'esquizofrènia, com les escales PANSS o BPRS. Addicionalment, es recomana utilitzar variables complementàries com CGI presentada com CGI-S i CGI- I (aquesta última no presentada a l'estudi).</p>	<p>Total: 5 punts</p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatori; **CGI-I:** Clinical Global Impression-Improvement; **CGI-S:** Clinical Global Impression-Severity; **DSM-IV:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **IMC:** índex de massa corporal; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar (intention to treat); **LAI:** injectables d'acció prolongada; **PANSS:** Positive And Negative Syndrome Scale; **PP:** anàlisi per protocol; **PP1M:** paliperidona palmitat mensual; **PP3M:** paliperidona palmitat trimestral; **PSP:** Personal and Social Performance Scale; **RA:** reaccions adverses.

[#] Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		PP3M	PP1M
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	RA més rellevants	RA relacionades amb el tractament: 67,9% Reaccions adverses més freqüents: Augment del pes: 20,8% Dolor al lloc d'injecció: 10,1% Insomni: 3,2% Ansietat: 5,4% Nasofaringitis: 7,1% Acatisia: 4,0% Cefalea: 3,6% Incidència d'RA greus: 5,2% Mort: 2 pacients (0,2%)	RA relacionades amb el tractament: 66,4% Reaccions adverses més freqüents: Augment del pes: 21,3% Dolor al lloc d'injecció: 6,8% Insomni: 4,7% Ansietat: 4,7% Nasofaringitis: 6,4% Acatisia: 2,7% Cefalea: 5,1% Incidència d'RA greus: 7,2% Mort: 6 pacients (0,3%)
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	3% (15/504)	3% (13/512)
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No es disposa de dades en pacients < 18 anys.	
	Ancians	No s'ha establert l'eficàcia i seguretat de PP3M en pacients > 65 anys. No es recomana l'administració a pacients d'edat avançada amb demència, a causa del risc augmentat de mortalitat global i de reaccions adverses cerebrovasculars.	No s'ha establert l'eficàcia i la seguretat en la població d'edat > 65 anys. S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients d'edat avançada amb demència i amb factors de risc de patir un ictus.
	Embaràs	No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs. Categoria C de l'FDA.	
	Lactància	No s'ha d'utilitzar durant la lactància.	
	Insuficiència hepàtica (IH)	IH: no és necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu o moderada. Es recomana precaució en pacients amb IH greu.	
	Insuficiència renal (IR)	En cas d'IR lleu (ClCr 50-80 ml/min) es recomana ajustar la dosi. No es recomana el seu ús en pacients amb IR moderada o greu (ClCr < 50 ml/min).	
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	Precaució: - Administració concomitant amb altres fàrmacs que prolonguin l'interval QT. - En combinació amb altres medicaments d'acció sobre el sistema nerviós central. - En combinació amb medicaments que poden induir hipotensió ortostàtica (altres antipsicòtics, antidepressius tricíclics) i amb medicaments que puguin disminuir el llindar convulsiu (fenotiazines o butirofenones, antidepressius tricíclics o inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, tramadol, mefloquina). - Pot antagonitzar l'efecte de levodopa i altres agonistes de dopamina (s'ha d'utilitzar la dosi mínima de cada tractament).	
EFFECTE DE CLASSE		Síntomes extrapiramidals, síndrome neurolèptica maligna, hiperprolactinèmia.	
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		Han de ser administrades per un professional sanitari.	
PLA DE GESTIÓ DE RISCOS		Accidents cerebrovasculars, reaccions en el lloc d'aplicació, hipersensibilitat, carcinogenicitat, mortalitat en pacients amb demència, deteriorament cognitiu/motor, suïcidi, sensibilitat en pacients amb Parkinson/demència amb cossos de Lewy, disminució de la DMO.	
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No es disposa de dades de seguretat a llarg termini.	

ACA: assaig clínic aleatoritzat; DMO: densitat mineral òssia; EPAR: European public assesment report; PP1M: paliperidona palmitat mensual; PP3M: paliperidona palmitat trimestral; RA: reaccions adverses.

Bibliografia

1. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. National Institute for Health and Clinical Excellence CG178. Última actualització: març 2014. Disponible a: nice.org.uk/guidance/cg178
2. Palmitat de paliperidona. Tractament de l'esquizofrènia. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2014. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/paliperidona-palmitat>
3. Trevicta Assessment Report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Doc Ref: EMA/CHMP/323556/2016. European Medicines Agency (EMA). 1 April 2016 Procedure No. EMEA/H/c/2105. [consultat novembre 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/004066/WC500208077.pdf
4. Fitxa tècnica Xeplion®. Janssen Pharmaceutica N.V. Beerse. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). 2016. [consultat novembre 2016]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002105/WC500103317.pdf
5. Fitxa tècnica Trevicta®. Janssen Pharmaceutica N.V. Beerse. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [consultat novembre 2016]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/114971009/FT_114971009.pdf
6. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(7). pii: pyw018.
7. Berwaerts J, Liu Y, Gopal S, Nuamah I, Xu H, Savitz A, et al. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate vs Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):830-9.
8. Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A, Samtani MN, Nuamah I, Chang CT, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase-1, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(3):330-9.
9. Berrouguet S, Barrigón ML, Brandt SA, Ovejero-García S, Álvarez-García R, Carballo JJ et al. Development of a Web-Based Clinical Decision Support System for Drug Prescription: Non-Interventional Naturalistic Description of the Antipsychotic Prescription Patterns in 4345 Outpatients and Future Applications. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163796.
10. Product Update:paliperidone palmitate 175 mg, 263 mg, 350 mg, 525 mg prolonged release suspension for injection (Trevicta®) Scottish Medicines Consortium (SMC). No. (1181/16). September 2016. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paliperidone_palmitate_Trevicta_Abb_FINAL_August_2016_for_website.pdf
11. Synthese d'avis de la commission de la transparence. Octubre de 2016. Trevicta® (paliperidone), Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible a: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15341_TREVICTA_PIC_INS_Avis1_CT15341.pdf

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Palmitat de paliperidona trimestral en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: maig 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

