

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PALIPERIDONE ATC N05AX13 (INVEGA®)

Presentata da Prof. B. Carpiello – Direttore Clinica Psichiatrica dell'Università degli Studi di Cagliari

In data aprile 2010

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Un’elevata percentuale di abbandono della terapia farmacologica da parte dei pazienti schizofrenici mette in evidenza che gli attuali strumenti terapeutici non sono sufficienti a garantire il trattamento adeguato di questa patologia. Il paliperidone, con la sua innovativa formulazione orale, permette un rilascio graduale e controllato del principio attivo nell’arco delle 24 ore. Ciò, diminuendo le fluttuazioni della concentrazione ematica del farmaco, produce vantaggi in termini di tollerabilità, di compliance, di non necessità di titolazione e maggiore rapidità di comparsa dell’effetto terapeutico. Inoltre il limitato metabolismo epatico rispetto ad altri antipsicotici orali può limitare il rischio di interazioni con terapie farmacologiche concomitanti”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La schizofrenia può essere considerata il disturbo mentale più grave e invalidante per la disabilità che comporta, per lo stigma che colpisce chi ne è affetto e per le difficoltà che pone alle famiglie dei pazienti e ai servizi assistenziali. In Italia 245.000 persone sono o sono state affette da disturbi di tipo schizofrenico. Questo disturbo ha una prevalenza di 4/1000 abitanti. Il trattamento della schizofrenia ha i seguenti obiettivi principali: eliminare rapidamente i sintomi, ridurre il numero di recidive, ridurre la gravità della malattia. E' importante anche riuscire a migliorare il livello dei relazioni e delle capacità in ambito sociale.

I sintomi della schizofrenia si dividono abitualmente in sintomi positivi (inclusi allucinazioni e manie) e in sintomi negativi (ad esempio apatia emozionale, mancanza di voglia di fare, di parlare, emarginazione dalle relazioni sociali, trascurare se stessi). Tuttavia, i pazienti che sviluppano tale patologia presentano una combinazione di sintomi ed esperienze personali unica.

Gli antipsicotici convenzionali, rappresentati classicamente dall'aloiperidolo, utilizzati per oltre mezzo secolo nel trattamento della schizofrenia, sono molto attivi sui sintomi positivi, mentre mostrano un piccolo beneficio nell'alleviare i sintomi negativi o i peggioramenti cognitivi associati alla malattia.

Gli antipsicotici di II generazione, detti atipici, si differenziano in modo considerevole per quanto riguarda struttura chimica, profilo farmacologico e clinico e sono generalmente caratterizzati dall'efficacia sia per i sintomi positivi che negativi oltre che da un profilo di sicurezza superiore per quanto riguarda i sintomi extrapiramidali.

Il paliperidone appartiene alla classe degli antipsicotici atipici ed è il principale metabolita del risperidone, approvato nel trattamento della schizofrenia dal 1994. In Italia il brevetto del risperidone è scaduto a dicembre 2007. Il paliperidone condivide con il progenitore risperidone le caratteristiche di legame recettoriale e di

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

antagonismo della serotonina e della dopamina (D2). Si lega anche ai recettori adrenergici α_1 , e con più bassa affinità ai recettori H_1 istaminergici e adrenergici α_2 .

Il farmaco è disponibile in una formulazione "extended release" (ER) per aumentare la tollerabilità ed iniziare il trattamento con la dose efficace senza necessità di titolazione. Il sistema di rilascio modificato è brevettato (OROS® oral osmotic system) e permette un rilascio controllato per 24 ore, per una monosomministrazione giornaliera. Il risperidone viene, invece, somministrato due volte al giorno; esso viene metabolizzato a paliperidone dal citocromo P450; paliperidone ha invece un'azione farmacologica indipendente dal citocromo P450 e ciò può prevenire molte interazioni farmacologiche.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Gli antipsicotici attenuano i sintomi della schizofrenia, riducendo le ricadute e la gravità della malattia e migliorando il livello delle relazioni e delle capacità in ambito sociale.

Il piano nazionale delle Linee Guida dell'ISS ha pubblicato una linea guida sugli interventi precoci nella schizofrenia. Nei soggetti a rischio di schizofrenia non forniscono raccomandazioni perché la letteratura a supporto è troppo limitata, mentre per quanto riguarda i soggetti al primo episodio psicotico le esperienze disponibili in letteratura sono molto più numerose ma non sempre conclusive. La linea guida raccomanda la terapia farmacologica nel periodo che segue l'episodio psicotico, vista l'efficacia nel ridurre le ricadute. La raccomandazione riporta che l'alternativa tra farmaci di I e II generazione (atipici) deve essere valutata caso per caso, in considerazione della minor incidenza di sintomi extrapiramidali e del maggior rischio di effetti metabolici che possono emergere a seguito dell'uso di farmaci atipici.

Dopo il primo episodio acuto, l'alternativa tra antipsicotici di prima e seconda generazione deve essere valutata caso per caso in considerazione del diverso profilo di effetti indesiderati delle due classi di farmaci. A fronte di un'efficacia non superiore a quella dei composti di prima generazione, come l'aloiperidolo, gli antipsicotici atipici (es. risperidone, olanzapina, aripiprazolo) presentano una minore incidenza di effetti extrapiramidali e discinesia tardiva, ma causano più frequentemente eventi avversi endocrini come l'aumento di peso, l'iperprolattinemia e il diabete di tipo 2.

Le linee guida dell'American Psychiatric Association pubblicate nel 2004, non riportano paliperidone tra le possibili alternative in quanto registrato successivamente. Le linee guida suddividono le terapie in quattro gruppi: I gruppo, II gruppo (Risperidone, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidone, Aripiprazolo), III gruppo costituito dalla clozapina e il IV gruppo antipsicotici iniettabili long-acting. Per quanto riguarda il trattamento della fase acuta, la linea guida riporta il trattamento di scelta in base alle caratteristiche del paziente e agli effetti collaterali dei farmaci: nel primo episodio sono indicati i farmaci del gruppo II, la clozapina è da preferire nel caso di pazienti con idee o comportamenti suicidi o persistente ostilità e comportamenti aggressivi. Nei pazienti con storia di sensibilità agli effetti extrapiramidali o all'aumento di prolattina sono indicati i farmaci del II gruppo ad eccezione di risperidone. In quelli con storia di aumento di peso è, invece, preferibile usare aripiprazolo o ziprasidone. Nella discinesia tardiva viene consigliata la clozapina o i farmaci del II gruppo che, potrebbero però non essere uguali nella predisposizione bassa o nulla alla discinesia tardiva. La linea guida non identifica alcun profilo di pazienti

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

cui suggerire i farmaci di prima generazione, mentre consiglia le formulazioni iniettabili long-acting ai pazienti con ripetuta non adesione alla terapia

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

L'indicazione terapeutica registrata di INVEGA è il trattamento della schizofrenia.

La dose raccomandata è di 6 mg in un'unica somministrazione giornaliera, da assumere la mattina. Il farmaco deve essere assunto o sempre a stomaco vuoto o sempre dopo la colazione; non si deve alternare l'assunzione tra lo stato di digiuno e quello a stomaco pieno.

Classe A PT/PHT. Prescrizione soggetta a diagnosi e piano terapeutico da parte di strutture psichiatriche ospedaliere o territoriali del SSN.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

La Scientific Discussion dell'EMA riporta i dati di 5 RCT di fase III di confronto con placebo. Nei 3 studi principali 1690 pazienti (età media 35-43 anni) con schizofrenia da almeno un anno, diagnosticata secondo i criteri della DMS- IV, sono stati trattati con paliperidone (3-15mg/una volta al dì) vs placebo o con olanzapina (10 mg/die) vs placebo. Gli studi non sono stati disegnati per effettuare un confronto statistico tra paliperidone e olanzapina. Infatti il gruppo di controllo attivo con olanzapina è stato introdotto come conferma della buona conduzione dello studio per valutare l'effetto farmacologico, nel caso di fallimento del trial ovvero se il placebo fosse risultato più efficace del paliperidone

Nell'arruolamento è stato escluso chi non aveva risposto ad un precedente trattamento antipsicotico. In tutti gli studi il parametro di efficacia primario era la variazione del baseline della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) rispetto al placebo; gli endpoint secondari includevano le scale PSP (Personal and Social Performance) e CGI-S (Clinical Global Impression-Severity). Il miglioramento delle misure di esito è risultato statisticamente significativo rispetto al placebo con tutti i dosaggi di paliperidone, senza effetto dose-risposta.

Il paliperidone si è dimostrato più efficace del placebo anche nel mantenere il controllo dei sintomi e nel ritardare le ricadute della schizofrenia. Dopo 8 settimane di trattamento e la stabilizzazione per ulteriori 6 con paliperidone (a dosi variabili tra 3 e 15 mg al giorno), 205 pazienti con schizofrenia sono stati randomizzati in doppio cieco a continuare il trattamento con paliperidone o ad assumere placebo. Endpoint dello studio era il tempo di ricaduta dei sintomi della schizofrenia, definita come ospedalizzazione in struttura psichiatrica, episodio di autolesionismo, comportamento aggressivo o suicida, aumento del punteggio PANSS del 25%. All'analisi ad interim, prevista dal protocollo dello studio dopo 43 ricadute ed effettuata su 113 pazienti, l'incidenza di ricadute è risultata più bassa nei pazienti trattati con paliperidone rispetto al gruppo trattato con placebo (25% vs. 52%) e il tempo trascorso sino alla comparsa del primo evento più lungo (83 giorni vs. 23). L'analisi finale sui 205 pazienti randomizzati ha confermato la riduzione delle ricadute statisticamente significativa rispetto al placebo (Kramer et al, 2008).

Anche nella popolazione anziana si è dimostrato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio PANSS, per un periodo di 30 settimane (Tzimos et al, 2008).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

I risultati preliminari relativi alle estensioni dei 3 studi presentati all'International Congress of Schizophrenia research 2007 sembrano mostrare, in un'analisi a 52 settimane, una conferma dei dati di efficacia osservati nel breve periodo.

La review della Cochrane che ha analizzato i 5 studi clinici principali conclude che nel breve termine il farmaco è risultato più efficace del placebo; gli effetti avversi sembrano paragonabili al composto progenitore risperidone (tachicardia, aumento di peso e problemi motori); inoltre, il farmaco sembra presentare aumento della prolattina sierica che potrebbe essere associata a disfunzioni sessuali. Le dosi maggiori di 3 mg sembrano presentare efficacia paragonabile all'olanzapina 10 mg.

Un ulteriore RCT, pubblicato nel 2009 da Canuso et al, ha arruolato 394 pazienti per il trattamento con paliperidone o con il controllo attivo quetiapina. Anche in questo caso si tratta di un confronto indiretto tra i due principi attivi, la cui efficacia è stata valutata statisticamente solo contro placebo. I soggetti arruolati erano pazienti ospedalizzati di età compresa tra 18-65 anni con episodi acuti di schizofrenia secondo DMS-IV. Dopo l'interruzione di altri antipsicotici i pazienti sono stati randomizzati 2:2:1 a ricevere per 6 settimane paliperidone, quetiapina, o placebo. Nell'analisi tra i gruppi il punteggio totale della "Positive and Negative Syndrome Scale" (PANSS) e del "Clinical Global Impression of Change" (CGI-C) è risultato migliore nel braccio del paliperidone.

Tuttavia eventi avversi seri sono stati riportati nel 8.2%, nel 4.4%, e nel 2.5% rispettivamente dei pazienti del braccio paliperidone, quetiapina, e placebo. Sintomi extrapiramidali (EPS) sono stati osservati in misura significativamente superiore ($p < 0.001$) nel braccio paliperidone dopo monoterapia di 14 giorni rispetto alla quetiapina (punteggio totale della scala Simpson-Angus Rating). L'incidenza di disordini del movimento al giorno 14 e 42 non è risultata different tra i tre bracci usando le scale "Barnes Akathisia Rating Scale" e "Abnormal Involuntary Movement"

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Paliperidone è il principale metabolita attivo dell'antipsicotico atipico risperidone (*Risperdal*), ed è prodotto dalla stessa ditta produttrice, la Janssen Cilag. Non è stata eseguita alcuna valutazione comparativa dell'efficacia del paliperidone vs il progenitore risperidone e gli studi che prevedevano un controllo attivo (olanzapina e quetiapina), non avevano come obiettivo primario il confronto diretto con quest'ultimo, ma vs placebo.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il paliperidone è il metabolita attivo del risperidone, commercializzato sotto forma di compresse a lento rilascio. In studi a breve termine, è risultato superiore al placebo nel controllo dei sintomi della schizofrenia, con un profilo di effetti indesiderati simile a quello del risperidone. Mancano dati di confronto con altri antipsicotici atipici, in particolare col risperidone. La formulazione che consente la monosomministrazione quotidiana non giustifica il costo elevato, oltre il doppio rispetto a quello del progenitore.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo di un mese di trattamento con *Invega* (6 mg al giorno), 143 euro, è in linea a quello dell'olanzapina, 150 euro (*Zyprexa*, 10 mg/die) e oltre il doppio rispetto a quello del progenitore risperidone, (55 euro).

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

Non ci sono studi di confronto con farmaci della stessa classe per valutare profilo di efficacia e tollerabilità, paliperidone è il metabolita principale del risperidone di cui ovviamente ricalca efficacia ed effetti collaterali, l'unica differenza è rappresentata dalla formulazione che consente una monosomministrazione giornaliera che però non giustifica il costo che è oltre il doppio di quello del progenitore risperidone, che ha perso la protezione brevettale ed è prodotto dalla stessa ditta.

9. BIBLIOGRAFIA

1. *Paliperidone*. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Kane J et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: a 6-week placebo-controlled trial. *Schizophren Res* 2007; 90:147-61.
3. Marder SR et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1363-70.
4. Davidson M et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): results of a 6-week, randomized, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93:117-30.
5. Tzimos A et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with six-month open-label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16:31-43.
6. Kramer M et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:6-14.
7. Nussbaum A and Stroup TS. Paliperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Apr 16; (2):CD006369.
8. INVEGA Scientific Discussion 2007
9. Piano nazionale linee guida_SNLG 14 – Gli interventi precoci nella **schizofrenia – 2007**
10. Canuso CM, Dirks B, Carothers J, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled study of paliperidone extended-release and quetiapine in inpatients with recently exacerbated schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009; 166(6):691-701.