

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

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI PALIPERIDONE PALMITATO ATC N05AX13 (XEPLION®)**

**Presentata da** Prof. B. Carpimiello - Direttore Clinica Psichiatrica dell'Università degli studi di Cagliari, Dott. Donato Posadinu, Direttore DSMD della ASL 1 di Sassari

**In data** aprile 2012

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*“Garantendo efficacia e tollerabilità paliperidone im costituisce un'opzione terapeutica vantaggiosa per i pazienti con schizofrenia e per gli operatori sanitari impegnati nella loro gestione in ragione dei seguenti elementi: rapida insorgenza d'azione, migliora l'aderenza del paziente al trattamento, non richiede supplementazione con un antipsicotico orale e ha un basso rischio di interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico”.*

#### **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 per 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 delle 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 uniche.

Gli antipsicotici convenzionali, rappresentati classicamente dall'alooperidolo, 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 farmaco condivide con il progenitore risperidone le caratteristiche di legame recettoriale e di antagonismo della serotonina e della dopamina (D2). Si lega anche ai recettori adrenergici alfa<sub>1</sub>, e con più bassa affinità ai recettori H1 istaminergici e adrenergici alfa<sub>2</sub>.

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

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, invece, 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

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

predisposizione bassa o nulla alla discinesia tardiva. La linea guida non identifica alcun profilo di pazienti 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**

Paliperidone palmitato è indicato per la terapia di mantenimento della schizofrenia in pazienti adulti stabilizzati con paliperidone o risperidone.

In pazienti adulti selezionati con schizofrenia e che abbiano precedentemente risposto a paliperidone orale è possibile utilizzarlo senza una precedente stabilizzazione con trattamento orale, se i sintomi psicotici sono da lievi a moderati e se è necessario un trattamento iniettabile ad azione prolungata.

E' classificato ai fini della fornitura in fascia H e soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta su prescrizione di centri ospedalieri o specialisti – Neurologo e Psichiatra.

#### **Posologia e modalità di somministrazione**

Si raccomanda di iniziare con una dose di 150 mg al giorno 1 di trattamento e una dose di 100 mg al giorno 8, in entrambe i casi somministrata nel muscolo deltoide in maniera da ottenere rapidamente le concentrazioni terapeutiche. La dose di mantenimento mensile raccomandata è di 75 mg, la dose di mantenimento deve essere compresa nel range 25-150 mg.

*Passaggio da paliperidone orale o risperidone orale:* nella fase iniziale del trattamento è possibile sospendere il precedente paliperidone orale o risperidone orale, paliperidone palmitato deve essere somministrato come sopra riportato.

*Passaggio da risperidone iniettabile a rilascio prolungato:* la terapia deve essere iniziata al posto della successiva iniezione programmata, non è necessario iniziare con le due iniezioni (giorno 1 e 8).

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

L'efficacia di paliperidone iniettabile nella terapia di mantenimento della schizofrenia (indicazione per cui AIFA ha rilasciato l'AIC) è stata valutata in due studi, uno vs placebo e uno studio di confronto vs risperidone im. Sono stati condotti anche altri 6 studi di cui 4 vs placebo e 2 vs risperidone per valutare l'efficacia di paliperidone im long acting nella schizofrenia acuta, indicazione non autorizzata dall'AIFA.

Lo studio di fase III, in doppio cieco, della durata di 53 settimane ha valutato la non inferiorità di paliperidone im vs risperidone im in pazienti con schizofrenia, con un punteggio globale della scala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), compreso tra 60 e 120.

Sono stati arruolati 749 pazienti, sottoposti a screening iniziale e trattati con paliperidone os 3mg/die per valutare la tollerabilità al farmaco. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere paliperidone im (50 mg ai giorni 1 e 8 e in dosi variabili da 25 a 100 mg una volta al mese) o risperidone im (25 mg ai

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

giorni 8 e 22, e dal giorno 36 dosi da 25 a 50 mg) con supplemento di risperidone os. Endpoint principale era la variazione dal baseline del punteggio globale della scala PANSS. I risultati dello studio hanno dimostrato una riduzione del punteggio PANSS pari a -11,6 per il gruppo di pazienti trattati con paliperidone e -14,4 per i pazienti trattati con risperidone (analisi per protocollo), la differenza tra i due trattamenti è di -2,6 (95% CI, -5,84 a 0,61) mentre il margine per la non inferiorità era stato fissato in 5 punti, pertanto lo studio non ha dimostrato la non inferiorità di paliperidone im somministrato una volta al mese vs risperidone im somministrato ogni due settimane.

Si rileva che il dosaggio di paliperidone somministrato ai giorni 1 e 8 (50 mg) è inferiore al dosaggio di inizio trattamento riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (150 mg al giorno 1 di trattamento e una dose di 100 mg al giorno 8). Gli eventi avversi nei due gruppi in trattamento sono sovrapponibili.

Il secondo studio ha valutato efficacia e tollerabilità di paliperidone im a rilascio protratto in adulti con schizofrenia in fase di mantenimento. Sono stati arruolati 849 pazienti con diagnosi di schizofrenia (valutata secondo i criteri del SSM-IV) da almeno 1 anno e con punteggio della scala PANSS al di sotto di 120. Sono stati esclusi pazienti con significativo rischio di suicidio, comportamento aggressivo e storia di dipendenze, resistenza ai trattamenti nei tre mesi precedenti lo screening.

Lo studio, multicentrico, è stato suddiviso in 5 fasi:

1. fase di screening e test di tollerabilità al farmaco per via orale (n=951);
2. fase di transizione: 9 settimane in aperto per operare lo switch dal precedente trattamento antipsicotico a paliperidone (50 mg ai giorni 1 e 8 e in dosi variabili da 25 a 100 mg una volta al mese), (n=849);
3. fase di mantenimento della durata di 24 settimane, in aperto, per stabilizzare i pazienti, (n=681), punteggio PANSS  $\leq 75$  alla settimana 9;
4. fase di valutazione del trattamento, in doppio cieco, i pazienti sono randomizzati a ricevere paliperidone (da 25 a 100 mg una volta al mese) o placebo, (n=410);
5. fase di estensione (52 settimane) in aperto, (n=352).

Endpoint primario della fase di valutazione del trattamento (fase in doppio cieco) era il tempo alla prima ricaduta definita come: ospedalizzazione per sintomi di schizofrenia, incremento del 25% del punteggio globale della scala PANSS per due misurazioni consecutive nei pazienti che presentavano un punteggio  $> 40$  alla randomizzazione o un aumento di 10 punti per pazienti con un punteggio  $\leq 40$ , ferite inferte volontariamente o comportamento aggressivo, ideazione suicidaria. Gli endpoints secondari includevano cambiamenti nel punteggio globale PANSS o in diversi fattori della scala.

La valutazione della sicurezza includeva eventuali trattamenti di emergenza in seguito a eventi avversi, sintomi extrapiramidali, test di laboratorio, misurazione dei segni vitali, elettrocardiogramma, valutazione del sito di iniezione. I risultati dello studio vs placebo hanno dimostrato un significativo aumento del tempo alla ricaduta nel gruppo di pazienti trattati con risperidone rispetto al gruppo

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

trattato con placebo ( $p < 0,0001$ ). Anche il tasso di ricadute era significativamente inferiore con paliperidone (10% vs 34%).

Il punteggio globale PANSS era relativamente stabile nel gruppo paliperidone, mentre i pazienti del gruppo placebo hanno mostrato un peggioramento significativo ( $p < 0,0001$ ).

Gli eventi avversi più frequenti sono stati i seguenti: aumento di peso (7% paliperidone 1% placebo), aumento di glucosio nel sangue (3% vs 1%). Non è stata riportata ipotensione ortostatica, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e torsione di punta. Sono state osservate tachicardia in 9 pazienti (1%) e tachicardia del seno in un solo paziente. L'aumento del QT ( $> 480$  ms) è stato osservato in due pazienti nella fase di transizione e in 9 nella fase di trattamento.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Paliperidone nello studio di confronto con risperidone non ha raggiunto la significatività statistica per dimostrare la non inferiorità. La somministrazione di un dosaggio inferiore (50 mg) rispetto a quelli riportati in scheda tecnica per le prime due iniezioni potrebbe aver influito sul risultato.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Paliperidone è un metabolita di risperidone, pertanto presenta il vantaggio di non aver necessità di essere metabolizzato per l'attivazione e presenta un minor interazioni farmacologiche poiché non viene metabolizzato dal P450. Non necessita di supplementazione con antipsicotico orale e può essere conservato a temperatura ambiente.

I pazienti trattati con paliperidone o risperidone, diversamente da olanzapina, non devono essere tenuti in osservazione per almeno tre ore.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Costo annuale trattamenti, sulla base del prezzo massimo di cessione al SSN, di paliperidone (Tabella 1) e Risperidone im (Tabella 2)

XEPLION	costo SSN/OSP confezione	costo mensile SSN/OSP	1° MESE TRATTAMENTO	2° MESE TRATTAMENTO	10 MESI SUCCESSIVI	1° anno	2° anno
50 mg	169,64	169,64					
75 mg	218,88	218,88		218,88	2188,80	2986,20	2626,56
100 mg	257,12	257,12	257,12				
150 mg	321,40	321,40	321,40	321,40	3214	4113,92	3856,80

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

RISPERDAL RP	DOSAGGIO MENSILE	costo SSN/OSP confezione	costo mensile	SSN/OSP	PRIMO MESE TRATTAMENTO compreso il costo a carico SSN di euro 63,25 di una confezione di risperidone 4mg 60cp (+ solo i 21 giorni di trattamento ovvero euro 22,1375)	SECONDO MESE TRATTAMENTO	COSTI 1° ANNO ovvero il costo di 26 settimane di trattamento + quanto a carico SSN di euro 63,25 prezzo di una confezione di risperidone 4mg 60cp (+ solo i 21 giorni di trattamento ovvero euro 22,1375)	COSTI 2° ANNO ovvero il costo di 26 settimane di trattamento
25 mg	25 mg ogni 14 giorni	83,93	167,86		231,11 (189,99)	167,86	2245,43 (2204,32)	2182,18
37,5 mg	37,5 mg ogni 14 giorni	108,29	216,58		279,83 (238,72)	216,58	2878,79 (2837,68)	2815,54
50 mg	50 mg ogni 14 giorni	135,37	270,74		333,99 (292,88)	270,74	3582,87(3541,76)	3519,62

N.B.: Al costo del trattamento parenterale di risperidone si deve aggiungere il costo di 3 settimane di trattamento orale che nel caso di risperidone orale 2mg/die è di euro 9,471 mentre nel caso del 4mg/die è di 22,1375 (sulla base del rimborso massimo del principio attivo ormai genericato).

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

### MOTIVAZIONI

Paliperidone im presenta un minor rischio di interazioni farmacocinetiche di tipo metabolico, e un miglior profilo di tossicità e sicurezza (bassa incidenza di sintomi extrapiramidali, minore variazione di parametri metabolici, minori eventi avversi correlati alla prolattina, minori modificazioni parametri ECG ed eventi cardiovascolari), dal secondo anno di trattamento un costo sovrapponibile a risperidone im.

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

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Determinazione AIFA C 177 del 9 febbraio 2012 "Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale XEPLION (paliperidone) autorizzata con procedura centralizzata europea della Commissione Europea.
2. Riassunto delle caratteristiche del prodotto XEPLION.
3. Hough D et al. – Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo controller study – Schizophr Res 2010; 116: 107-17;
4. Fleischhacker WW et al. – A randomized trial of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in schizophrenia – Int J Neuropsychopharmacol 2012; 15: 107-18;
5. Pandina G. et al. – A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia – Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 35 (2011) 218-226.
6. Sheridan M.H. et al. – Intramuscular Paliperidone Palmitate – CNS Drugs 2010; 24 (3): 227-244.
7. Pandina G. et al. – A Randomized, placebo-controlled study to Assess the Efficacy and Safety of 3 doses of Paliperidone palmitate in adults with acutely exacerbated schizophrenia – J. Clin. Psychopharmacol. 2010; 30: 235-244.
8. Owen R.T. - Paliperidone palmitate injection: its efficacy, safety and tolerability in schizophrenia - Drugs of Today 2010, 46 (7): 463-471.
9. Hough D. et al. – Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study – Schizophrenia Research 116 (2010) 107-117.
10. Kozma C.M. et al. – Changes in schizophrenia-related hospitalization and ER use among patients receiving paliperidone palmitate: results from a clinical trial a 52-week open-label extension (OLE) – Current Medical Research & Opinion 27 (8) 2011, 1603-1611.
11. Alphs L. et al. – Are the long-acting intramuscular formulations of risperidone or paliperidone palmitate associated with post-injection delirium/sedation syndrome? An assessment of safety databases – Current Drugs Safety, 2011, 6, 43-45.
12. Alphs L. et al. – Onset of efficacy with acute long-acting injectable paliperidone palmitate treatment in markedly to severely ill patients with schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial – Annals of General Psychiatry 2011, 10-12;
13. Citrome L. Paliperidone palmitate – review of efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication.

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

14. Gopal S. – A 52-week open-label study of the safety and tolerability of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia – J. of Psychopharmacol. July 8, 2010.
15. Kramer M. et al. –Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study – Int j Neuropsychopharmacol 2010; 13: 635-47;
16. Nasrallah HA et al – A controlled, evidence-based trial of paliperidone palmitate, a long-acting injectable antipsychotic, in schizophrenia - – Int j Neuropsychopharmacol 2010; 35: 2072-82;
17. Li H et al. – A comparative study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable therapy in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35:1002-8;
18. Dialogo sui farmaci 4/2012.