

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI OLANZAPINA PAMOATO MONOIDRATO N05AH03 (ZYPADHERA®)**

**Presentata da** Prof. G.C. Nivoli, Direttore Clinica Psichiatrica – AOU SS

**In data** marzo 2011

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*“L'introduzione di Zypadhera costituisce un efficace strumento terapeutico per pazienti con scarsa aderenza terapeutica e che possono risultare non responders o intolleranti agli altri 2 farmaci depot disponibili”.*

### **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 picco dell'età di esordio è compreso tra i 15 e i 25 anni per gli uomini, tra i 25 e i 35 anni per le donne. E' raro l'esordio prima dei 10 anni o dopo i 50 anni.

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 (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'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.

### **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

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

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 suddividono le terapie in quattro gruppi: I gruppo (antipsicotici di prima generazione), 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 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

#### Indicazioni

Trattamento di mantenimento dei pazienti adulti con schizofrenia sufficientemente stabilizzati durante un trattamento acuto con olanzapina orale.

#### Somministrazione

Solo per iniezione intramuscolare profonda da parte di operatori sanitari istruiti sull'appropriata tecnica di iniezione ed in strutture dove l'osservazione dopo l'iniezione e l'accesso ad appropriate cure mediche in caso di sovradosaggio possa essere assicurata. Dopo ogni iniezione i pazienti devono essere tenuti in osservazione nella struttura sanitaria per almeno 3 ore per verificare la possibile comparsa di segni e sintomi compatibili con un dosaggio di olanzapina. I pazienti devono essere trattati inizialmente con olanzapina orale per stabilirne tollerabilità e risposta.

Per calcolare il corretto dosaggio alla prima somministrazione si deve utilizzare il seguente schema:

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

Dose target di olanzapina orale	Dose di partenza raccomandata per Zypadhera®	Dose di mantenimento dopo 2 mesi di trattamento con Zypadhera®
10 mg/die	210 mg/2 settimane 400 mg/4 settimane	150 mg/2 settimane 300 mg/4 settimane
15 mg/die	300 mg/2 settimane	210 mg/2 settimane 405 mg/4 settimane
20 mg/die	300 mg/2 settimane	300 mg/2 settimane

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Efficacia e sicurezza di olanzapina i.m. long acting sono stati valutati in due studi di fase III, non sono stati condotti specifici studi di dose-finding, la dose ottimale è stata ricavata dai dati di studi farmacocinetici.

Il primo studio multicentrico di otto settimane (1), condotto in doppio cieco vs placebo, ha arruolato 404 pazienti con schizofrenia, da moderata a grave, con sintomi psicotici in fase acuta. Lo studio ha valutato la superiorità di tre dosi di olanzapina i.m. 210 mg/die ogni 2 settimane, 300 mg/die ogni 2 settimane e 405 mg/die ogni 4 settimane rispetto a placebo. L'endpoint primario era il miglioramento del punteggio sulla scala PANSS. I risultati dello studio hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo per tutti e tre i dosaggi di olanzapina i.m. e non per il placebo, rispettivamente il miglioramento della scala PANSS è stato di -26,32 punti per 300 mg/die ogni 2 settimane, -22,57 punti per 405 mg/die ogni 4 settimane, -22,49 punti per 210 mg/die ogni 2 settimane.

Su questo studio è necessario evidenziare che in pazienti in fase acuta non è etico il confronto tra un antipsicotico e il placebo, inoltre in tale condizione clinica non si utilizza mai un farmaco depot, infatti il farmaco in studio non ha l'autorizzato per tale indicazione.

Nel secondo studio della durata di 24 settimane (2), doppio cieco, randomizzato condotto da giugno 2004 a settembre 2006 in 26 paesi è stata dimostrata la non inferiorità di olanzapina i.m. long-acting versus olanzapina per via orale nella fase di mantenimento in 1.065 pazienti di età compresa tra 18 e 75 anni con diagnosi di schizofrenia secondo i criteri DSM-IV o DSM-IV-TR. I pazienti arruolati erano clinicamente stabili, non avevano avuto manifestazioni acute nelle 4 settimane precedenti la visita con un punteggio di 4 (range 1-7), secondo la scala per i sintomi positivi BPRS, sui seguenti sintomi:

- disorganizzazione concettuale;
- sospettosità;
- allucinazioni;
- contenuto del pensiero insolito.

Potevano essere ammessi allo studio anche pazienti che avevano già utilizzato formulazioni depot di un altro antipsicotico solo se l'ultima iniezione era avvenuta almeno due settimane prima, sono stati esclusi dallo studio pazienti con rischio significativo di suicidio e omicidio, donne in gravidanza o allattamento, in condizioni cliniche

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

acute serie o instabili, con dipendenza da sostanze da abuso il mese prima dell'inizio dello studio. Nella fase precedente alla randomizzazione tutti i pazienti dovevano essere trattati con olanzapina per os da 10, 15 o 20 mg/die e clinicamente stabili da 4 settimane.

I pazienti erano quindi randomizzati a tre diversi dosaggi di olanzapina iniettabile e a tre diversi dosaggi di olanzapina orale e il gruppo di controllo invece che placebo assumeva ad una dose molto bassa di olanzapina iniettabile, i gruppi erano i seguenti:

- gruppo 1, “dose bassa” 150 mg/2 settimane confrontata con 10 mg/die olanzapina os;
- gruppo 2, “dose media” 405 mg/4 settimane confrontata con 15 mg/die olanzapina os;
- gruppo 3, “dose alta” 300 mg/2 settimane confrontata con 20 mg/die olanzapina os;
- gruppo controllo “dose molto bassa”, 45 mg/4 settimane di olanzapina iniettabile confrontata con 1,5 mg/die olanzapina os.

Endpoint primario dello studio era il tasso e il tempo di esacerbazioni psicotiche, le esacerbazioni erano definite nel seguente modo:

- aumento di ogni singolo sintomo positivo con un punteggio  $>4$ , incremento assoluto di  $\geq 2$  per ogni sintomo dopo la randomizzazione;
- aumento di ogni sintomo positivo con un punteggio  $>4$  con un incremento assoluto di  $\geq 4$  per ogni sintomo dopo la randomizzazione;
- ospedalizzazione come risultato di un peggioramento della sintomatologia positiva della malattia.

Sono state valutate anche sicurezza e tollerabilità attraverso test di laboratorio (glucosio, lipidi e prolattina), ECG e esame fisico.

Dai dati rilevati è emerso che la somministrazione i.m. di olanzapina ogni 2 settimane, 150 e 300 mg, è non inferiore alla somministrazione giornaliera di olanzapina orale (differenza del tasso di esacerbazione 3, CI 95%), anche la somministrazione ogni 4 settimane è risultata non inferiore alla somministrazione giornaliera (differenza del tasso di esacerbazione 3, CI 95%), con un tasso di esacerbazione del 10% con olanzapina iniettabile vs 7% con la orale. Il tempo di esacerbazione è statisticamente superiore per le 3 formulazioni iniettabili rispetto alle somministrazioni orali ( $p < 0.004$ ).

In generale non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quanto riguarda gli effetti avversi nei gruppi in trattamento, qualche differenza c'è stata nel gruppo “alte dosi” per quanto riguarda valori di glucosio e lipidi. L'incidenza dell'aumento di peso è stata maggiore nel gruppo olanzapina iniettabile long-acting. Nel corso dello studio alcuni pazienti, successivamente all'iniezione, hanno manifestato reazioni con sintomi simili al sovradosaggio (sindrome post-iniezione).

### NOTE

- **PANSS** (Positive and Negative Symptom Scale) è articolata in 30 item distinti in 3 cluster uno per i sintomi positivi (7 item), uno per quelli negativi (7 item) e uno per i sintomi generali (16 item). Il punteggio va da 30 (minima gravità) a 210 (gravità massima).
- **BPRS** (Brief Psychiatric Rating Scale) valuta le anomalie dello stato mentale in funzione della gravità mediante uno score a 16 o 18 item: il punteggio varia tra 0 e 126 in funzione della gravità.

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

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

Non sono stati effettuati studi di confronto con altri antipsicotici atipici in formulazione long-acting come il risperidone depot (RISPERDAL®). Le evidenze scientifiche dimostrano una efficacia non inferiore a quella di olanzapina per os ma con un costo notevolmente maggiore, inoltre si segnala che olanzapina orale è prodotta dalla stessa Azienda Farmaceutica (Eli Lilly®) e perderà il brevetto nel corso del 2011 con un'ulteriore diminuzione del prezzo.

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

L'unico vantaggio della formulazione long-acting per via intramuscolare potrebbe essere un miglioramento dell'adesione al trattamento dei pazienti schizofrenici stabili clinicamente, ma non è stato condotto al momento nessuno studio per stabilire se la formulazione depot conferisce vantaggi rispetto alla forma orale in termini di adesione al trattamento, inoltre presenta costi molto più elevati rispetto alla formulazione orale. Per il rischio di insorgenza della "sindrome post-iniezione," richiede il monitoraggio del paziente per almeno 3 ore dopo l'iniezione con un ulteriore costo sanitario.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità medicinale	Classe	Costo ex-factory	Costo al pubblico*	Costo per trattamento 30 giorni (prezzo ex-factory)
ZYPHADERA 210 mg i.m.	H	€ 148,01	€ 244,28	€ 296,02
ZYPHADERA 305 mg i.m.	H	€ 231,04	€ 381,31	€ 462,08
ZYPHADERA 405 mg i.m.	H	€ 296,02	€ 488,55	€ 296,02
ZYPREXA 28 cpr, 10 mg	A, PT, PHT		€ 140,54	€ 115,94**
ZYPREXA 28 cpr, 5 mg	A, PT, PHT		€ 70,26	
ZYPREXA 28 cpr, 2,5 mg	A, PT, PHT		€ 35,13	
RISPERDAL 25 mg i.m.	H	€ 95,38	€ 157,41	€ 190,76
RISPERDAL 37,5 mg i.m.	H	€ 123,06	€ 203,11	€ 246,12
RISPERDAL 50 mg i.m.	H	€ 153,83	€ 253,88	€ 307,66

\*da CFO aggiornato al 10.05.2011.

\*\* Costo per 30 giorni di terapia calcolato ipotizzando uno sconto del 33% alle strutture pubbliche e una dose giornaliera di 10 mg/die secondo scheda tecnica.

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

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

☐ proposta di inserimento **accolta**

☐ proposta di inserimento **non accolta**

☒ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

*“esclusivamente per pazienti già in trattamento con olanzapina orale, scarsamente aderenti alla terapia al fine di evitare riacutizzazioni della malattia che determinerebbero accessi alle strutture sanitarie (ricoveri) con evidenti aumenti dei costi per il trattamento”.*

### MOTIVAZIONI

La formulazione long-acting per via intramuscolare è sicuramente vantaggiosa per migliorare l'adesione al trattamento dei pazienti schizofrenici stabili clinicamente ma presenta costi molto più elevati (€ 296,02/€ 462,08) rispetto alla formulazione orale (€ 115,94).

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Luariello J. Et al. – An 8 week, double-blind, randomized, placebo controlled study of olanzapine long-acting injection in acutely ill patients with schizophrenia – J. Clin. Psychiatry 2008; 69: 790-9;
2. Kane J.M. et al. – Olanzapine long-acting injection: a 24 week randomized, double blind trial of maintenance treatment in patients with schizophrenia – Am. J. Psychiatry 2010; 167: 181-9;
3. McDonnell D. et al. – Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, II: investigations of mechanism;
4. <http://www.snlg-iss.it> Piano Nazionale Linee Guida;
5. <http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPracticeGuidelines>;
6. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov);
7. Martindale. The Complete Drug Reference. 35th Editino. Pharmaceutical Press 2007;
8. Dialogo sui Farmaci 2/2011, sez. Prescrivere News;
9. Zyphadera® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
10. National Institute for Health and Clinical Excellence NHS - Schizophrenia – march 2009;
11. [www.snlg.iss.it](http://www.snlg.iss.it) - Sistema Nazionale Linee Guida – SNLG 2007. Gli interventi precoci nella schizofrenia;
12. <http://guidance.nice.org.uk> – The Nice guidelines on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care – update edition NICE 2010;
13. Kane J.M. et al – Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injection – Br J Psychiatry 2009; 195: 63-7.