

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ZIPRASIDONE N05AE04 (ZELDOX®)

Presentata da: Prof. B. Carpiello – Direttore Clinica Psichiatrica dell'Università degli Studi di Cagliari;
Dott. Carlo Galisai, Direttore Centro Salute Mentale ASL 3 Nuoro; Prof. Giancarlo Nivoli, Direttore Clinica Psichiatrica ASL 1 Sassari.

In data: 12/04/2010, 2/07/2010, 11/02/2011

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

"Il profilo recettoriale di Zeldox spiega sia l'azione antipsicotica, sia l'azione antidepressiva sul paziente psicotico. Zeldox ha dimostrato di ridurre in maniera statisticamente significativa il rischio di ricadute in pazienti schizofrenici cronici con prevalente sintomatologia negativa. Alle stesse caratteristiche farmacorecettoriali è attribuibile la bassa incidenza di effetti indesiderati, in particolare: disturbi extrapiramidali, particolarmente invalidanti per il paziente, disfunzioni sessuali, ginecomastia, galattorrea e, soprattutto, assenza di incremento ponderale e alterazioni metaboliche quali, dislipidemia, ipercolesterolemia e diabete".

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.

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.

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

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 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 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 registrate

Ziprasidone è indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti.

Ziprasidone è indicato per il trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti in età compresa tra 10 e 17 anni.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Nel primo studio randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità, ziprasidone vs olanzapina (Simpson G.M. *et al.* 2004) della durata di sei settimane sono stati reclutati 367 pazienti con diagnosi di schizofrenia o disturbo schizoaffettivo. Sono stati randomizzati 269 pz. ospedalizzati con un primo episodio acuto di schizofrenia, 136 pz. sono stati trattati con ziprasidone (dosaggio medio 129,9 mg) e di questi il 51,5% (n=70) hanno completato lo

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

studio, 133 pz. sono stati trattati con olanzapina (dosaggio medio 11,3 mg) e di questi il 63,2% (n=84) hanno completato lo studio. L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del punteggio sulla scala BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS).

Il punteggio totale della scala BPRS era simile nei due gruppi in trattamento e al termine dello studio entrambe i gruppi hanno mostrato un significativo miglioramento della scala BPRS, non c'è stata nessuna differenza significativa tra i due trattamenti ($p=0,63$, CI 95%, -3.46 , +2.13).

In particolare il 55% (n=66) dei pazienti trattati con ziprasidone e il 56% (n=71) dei pazienti trattati con olanzapina hanno mostrato un miglioramento nella scala BPRS $\geq 20\%$ dal baseline all'endpoint, e hanno mostrato miglioramenti del:

$\geq 30\%$ il 36% (n=45) dei pazienti trattati con ziprasidone e il 50% (n=50) dei pazienti trattati con olanzapina;

$\geq 40\%$ il 21% (n=26) dei pazienti trattati con ziprasidone e il 25% (n=32) dei pazienti trattati con olanzapina;

Altri endpoint sono stati considerati miglioramenti alla visita finale delle scale CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS-SEVERITY (CGI-S), POSITIVE AND NEGATIVE SYMPTOM SCALE (PANSS) e anche in questo caso i punteggi al baseline nei due gruppi erano simili e non ci sono state differenze significative nei due gruppi dello studio ($p=0,74$, CI 95%, -0,31, 022).

Per quanto riguarda la sicurezza sono emersi effetti avversi nell'84,6% (115/136) dei pazienti trattati con ziprasidone e nel 71,4% (95/133) dei pazienti trattati con olanzapina, di cui rispettivamente sono stati correlati al trattamento il 46,3% ed il 39,8%.

I sintomi extrapiramidali sono stati simili nei due gruppi senza differenze statisticamente significative. Sono stati misurati al baseline ed alla visita finale il peso e l'altezza di 116 pazienti trattati con ziprasidone e 120 trattati con olanzapina, al baseline i valori di peso e massa corporea erano confrontabili. Alla visita finale i pazienti trattati con olanzapina mostravano un aumento di peso ($p<0.001$, T test da ANCOVA) e di massa corporea statisticamente significativo ($p=0.0005$ T test da ANCOVA). Per quanto riguarda i valori medi dei test di laboratorio standard erano comparabili e ci sono stati solo pochi, insignificanti, cambiamenti nel corso dello studio, sono state osservate alcune variazioni di parametri legati al metabolismo del glucosio con olanzapina e differenze statisticamente significative con incremento dei valori per olanzapina rispetto a ziprasidone per colesterolo ($p<0.0001$), trigliceridi ($p=0.003$) e delle LDL ($p=0.0004$).

In tutti e due i bracci in trattamento è stato riscontrato un aumento del QTc (+6,08 msec e +0,52 msec rispettivamente, $p<0,05$), in nessun paziente si è verificato un prolungamento del QTc ≥ 500 msec.

Per valutare gli effetti in tempi più lunghi (terapia di mantenimento) efficacia e sicurezza di ziprasidone 126 pazienti che avevano risposto al trattamento sono stati arruolati in uno studio della durata di sei mesi e sono stati trattati con dosi flessibili di ziprasidone e olanzapina (Simpson G.M. *et al.* 2005)

Anche in questo secondo studio doppio cieco, multicentrico ziprasidone e olanzapina hanno dimostrato efficacia comparabile nella terapia di mantenimento. La misura di efficacia primaria era sempre la variazione delle scale BPRS, CGI-S e PANSS. Dopo 4 mesi non ci sono state differenze statisticamente significative tra i due gruppi in trattamento ($p=0,62$), dopo 6 mesi hanno risposto positivamente l'85.5% dei pazienti trattati con ziprasidone e l'84.5% dei pazienti trattati con olanzapina. Gli eventi avversi più frequenti sono stati a carico del SNC (50.9%

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

dei pazienti con ziprasidone vs 46,5% con olanzapina), del tratto GI (27,3% dei pazienti trattati con ziprasidone e 22,5% con olanzapina. Anche in questo secondo caso gli eventi avversi metabolici sono stati più frequenti con olanzapina così come l'aumento di peso, in media 4,97 Kg rispetto al basale si è avuto con olanzapina. In questo studio gli effetti cardiovascolari sono stati i seguenti: nessun paziente nel gruppo ziprasidone mentre c'è stato un paziente nel gruppo olanzapina.

Un altro studio ha valutato ziprasidone vs clozapina (Sacchetti E. *et al.* 2009). E' uno studio di equivalenza, randomizzato, in doppio cieco con dosi flessibili di ziprasidone e clozapina che aveva l'obiettivo di valutare ziprasidone come alternativa alla clozapina in pazienti schizofrenici refrattari al trattamento. I pazienti arruolati (n=162) hanno diagnosi di schizofrenia secondo il DMS-IV, una storia di resistenza e/o intolleranza ad almeno 3 cicli in acuto con diversi antipsicotici somministrati a dosi terapeutiche. Endpoint primario era la variazione della scala PANSS. Sono stati trattati in totale 147 pazienti, trattati n=73 con ziprasidone a dosi di 80-160 mg/die e n=74 con clozapina 250-600 mg/die.

I risultati dal baseline all'endpoint sono stati simili per i due bracci in trattamento, il decremento nella scala PANSS è stato sovrapponibile: ziprasidone (-25.0 ± 22.0, CI 95%, -30.2 a -19.8), clozapina (-24.5 ± 22.5, CI 95%, -29.7 a -19.2) p<0.001.

Ci sono stati miglioramenti significativi anche nei valori nella subscale PANSS, e nelle scale CGI-S, CGI-I, CDSS e GAD senza differenze significative tra i due farmaci.

Gli effetti avversi sono stati simili nei due gruppi e non ci sono stati effetti dannosi sulla secrezione di prolattina, sulla funzionalità di reni e fegato, sul sangue e dei parametri cardiovascolari. Ziprasidone ha mostrato un più favorevole profilo metabolico, del peso, glucosio, colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Un altro studio di non inferiorità, doppio cieco ha confrontato ziprasidone (80-160 mg/die) vs aripiprazolo (10-30 mg/die) in 256 pazienti adulti con schizofrenia (Zimbroff D. *et al.*). Gli endpoint primari erano rappresentati dalla variazione del punteggio nella scala CGI-I e del punteggio complessivo sulla scala BPRS. Ziprasidone è anche in questo studio risultato non inferiore ad aripiprazolo sul primo endpoint ma non sul secondo.

Gli effetti avversi sono risultati sovrapponibili per i due gruppi in trattamento, in particolare per entrambi i gruppi e diversamente a quanto accaduto negli studi vs olanzapina e clozapina, l'aumento ponderale rispetto al baseline è stato di 0,45 kg per i due gruppi trattati. Ziprasidone è associato nello studio ha un prolungamento maggiore del QTc rispetto ad aripiprazolo, rispettivamente 9ms vs 2,5 ms.

Un altro studio (Addington D.E.N. *et al.* 2007) della durata di otto settimane (doppio cieco, per gruppi paralleli, multicentrico, randomizzato) di equivalenza vs risperidone è stato condotto su pazienti con esacerbazioni acute di schizofrenia o disturbi schizoaffettivi secondo DSM-III-R, con punteggio globale della scala PANSS ≥ 60 e punteggio ≥ 4 sugli ultimi 2. Sono stati randomizzati 149 pazienti con ziprasidone 40-80 mg/b.i.d (dose media 112,2 mg/die) e 147 con risperidone 3-7 mg/ b.i.d (dose media 7,4 mg/die), Le analisi di efficacia hanno impiegato prospetticamente una coorte definita di pazienti valutabili che comprendeva 125 (83,9% dei pz nel gruppo ziprasidone e 132 pz nel braccio risperidone (89,8%). Hanno completato lo studio n=94 (63,1%) nel braccio ziprasidone e n=104 (70,7%) con risperidone, hanno abbandonato lo studio rispettivamente n=22

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

(36,9%) vs 43 (29,3%) a causa di insufficiente risposta clinica e 7 (4,7%) vs 11 (7,5%) a causa di effetti avversi legati al trattamento.

Per la valutazione di efficacia era misurata la variazione del punteggio globale della scala PANSS e della scala CGI-S dal baseline alla visita finale. Per le misure di esito secondarie erano utilizzate le variazioni dei punteggi della subscale negativa PANSS, della scala di miglioramento CGI e della scala BPRSd dal baseline alla visita finale. La valutazione di sicurezza e tollerabilità era basata sulle variazioni dei disturbi del movimento, sui test di laboratorio, su elettrocardiogramma, segni vitali e peso corporeo.

Lo studio ha dimostrato che sia risperidone che ziprasidone hanno portato ad una riduzione statisticamente significativa del punteggio della scala PANSS ($p < 0.001$) dal baseline all'ultima visita, il rapporto ziprasidone/risperidone era pari a 0,95 con un limite più basso pari a 0,78, l'equivalenza è dimostrata sui pazienti valutabili, su tutti i pazienti e sulla popolazione globale. L'equivalenza, con riduzione dei valori dal baseline all'ultima visita, è stata dimostrata anche per la scala CGI-S per la popolazione di pazienti valutabili ed è statisticamente significativa (RR=0,87 con limite più basso di CI95% pari a 0,70).

L'analisi su tutta la popolazione non ha dimostrato l'equivalenza del trattamento per il CGI-S come definito prospetticamente (LS=-0,8, 95%CI=-1 e 0,6 per ziprasidone e LS=-1,1, 95%CI=-1,4 e 0,9 per risperidone; RR=0,73 con il limite più basso per 95%CI =0,55).

Gli eventi avversi sono stati globalmente 113 con ziprasidone (73,8%) 3 122 con risperidone (83%). E sono stati simili nei due gruppi in trattamento. Differenze importanti sono state rilevate sulla variazione di peso:

- l'aumento del peso $\geq 7\%$ del peso originario ha interessato il 16% pazienti trattati con risperidone e l'8,2% dei pazienti trattati con ziprasidone;
- diminuzione del peso il 7,4% dei pazienti trattati con ziprasidone vs il 2,4% dei pazienti trattati con risperidone;

Sono inoltre stati osservati cambiamenti negli ECC che però non sono stati ritenuti clinicamente rilevanti, sette pazienti (4 risperidone e 3 ziprasidone) con ECC normale hanno mostrato anomalie nell'ECC all'ultima visita.

Si è osservato una variazione del QTc, con ziprasidone l'intervallo medio del QTc era 410,1 msec al baseline e 409,6 msec all'ultima visita, con risperidone era 415,0 msec al baseline e 408,9 msec all'ultima visita. Nessun paziente ha mostrato QTc ≥ 500 msec.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Le evidenze hanno mostrato efficacia di ziprasidone non inferiore a clozapina ed olanzapina ed equivalenza vs risperidone e aripiprazolo. Gli effetti avversi sono anch'essi sovrapponibili ad eccezione dell'aumento di peso e dell'incremento dei valori lipidici che risultano inferiori con ziprasidone che non influenza il metabolismo del glucosio.

Nello studio ziprasidone vs olanzapina c'è una variazione del valore di QTc (+6,08 msec ziprasidone e +0,52 msec olanzapina, $p < 0,05$) che non è stata però considerata clinicamente rilevante.

A fronte di una sostanziale equivalenza terapeutica ziprasidone presenta un costo notevolmente più elevato.

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

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

Il valore aggiunto è unicamente rappresentato dal fatto che ziprasidone determina un minore incremento di peso rispetto agli altri 5 antipsicotici atipici in commercio in Italia, inoltre ha un più favorevole profilo lipidico e sulla regolazione del glucosio. E' l'unico farmaco al momento autorizzato per il trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti (10-17 anni).

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Principio attivo	Specialità	Classe	Prezzo al pubblico	Dosaggio giornaliero da scheda tecnica	Costo giornaliero al pubblico
CLOZAPINA*	Clozapina equivalente	A, PT, PHT conta e formula leucocitaria	28 cpr x conf. 100 mg € 24,7; 25 mg € 7,03	200-450 mg/die	€ 1,76 - 3,96
OLANZAPINA**	Zyprexa	A, PT, PHT	28 cpr x conf. 2,5 mg € 35,13; 5 mg € 70,26; 10 mg 140,26;	5-20 mg/die	€ 2,51 – 10,04
	Zyprexa fl	H OSP	€ 5,02 (SSN 3,04)		
QUETIAPINA	Seroquel	A, PT, PHT	60 cpr x conf. 200 mg € 156,09; 300 mg € 175,94; 400 mg € 234,12;	200-800 mg/die	€ 2,06 – 7,08
RISPERIDONE*	Risperidone equivalente	A, PT, PHT	60 cpr x conf. 1 mg € 22,21; 2 mg € 40,73; 3 mg € 63,57; 4 mg € 84,81	4-10 mg/die	€ 1,41 – 3,54
	Risperdal fl	H OSP	25 mg € 157,41; 37,5 mg € 203,11; 50 mg € 253,88;		
ARIPIPRAZOLO	Abilify	A, PT, PHT	28 cpr x conf. 5 mg € 131,70; 7,5 mg € 140,49; 10 mg € 140,49;	10-30 mg/die	€ 5,02 – 15,05
	Abilify fl	H OSP	7,5 mg € 5,02		
Principio attivo	Specialità	Classe	Prezzo al pubblico	Dosaggio giornaliero da scheda tecnica	Costo giornaliero al pubblico
PALIPERIDONE***	Invega	A, PT, PHT	28 cpr x conf. 3 mg € 133,47; 6 mg € 133,47; 9 mg € 225,21;	3-12 mg/die	€ 4,77 – 19,07
ZIPRASIDONE	Zeldox	A, PT, PHT	56 cpr x conf. 20 mg € 113,13; 40 mg € 113,13; 60 mg € 133,09;	40-80 mg/bid	€ 4,75 – 9,50

Indicazioni registrate (sintesi):

CLOZAPINA*	Pazienti schizofrenici resistenti al trattamento e per pazienti schizofrenici che
------------	---

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

	presentano reazioni avverse di tipo neurologico gravi e non trattabili con altri farmaci antipsicotici, compreso un antipsicotico atipico.
OLANZAPINA	Trattamento della schizofrenia negli adulti; trattamento dell'episodio di mania da moderato a grave; nei pazienti in cui l'episodio maniaco ha risposto al trattamento, è indicata per la prevenzione dei nuovi episodi di malattia in pazienti con disturbo bipolare.
QUETIAPINA	Trattamento delle psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia e gli episodi di mania associati a disturbo bipolare. Trattamento degli episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare. Non è indicato per la prevenzione delle ricadute di episodi di mania o episodi depressivi.
RISPERIDONE	E' indicato per il trattamento di psicosi schizofreniche acute e croniche e altri disturbi psicotici. Trattamento a lungo termine nella prevenzione del disturbo bipolare. Non previene la ricomparsa di fasi maniacali.
ARIPIRAZOLO*	Trattamento della schizofrenia; trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del disturbo bipolare di tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniaco in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento.
PALIPERIDONE	Trattamento della schizofrenia.
ZIPRASIDONE	Trattamento della schizofrenia negli adulti; trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e nei bambini ed adolescenti in età compresa tra 10 e 17 anni.

* farmaci con brevetto scaduto;

** scadenza brevetto marzo 2012;

*** farmaco valutato dalla Commissione nel 2010 e non approvato;

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

proposta di inserimento **accolta**

proposta di inserimento **non accolta**

proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

nei pazienti adulti è inserita la seguente limitazione “esclusivamente in pazienti con sindrome metabolica documentata, in pazienti a rischio di obesità e in pazienti resistenti ad almeno due farmaci della stessa categoria”.

MOTIVAZIONI

Ziprasidone è l'unico antipsicotico atipico ad avere l'indicazione negli episodi maniacali del disturbo bipolare in bambini ed adolescenti.

Per l'età adulta dall'esame degli studi clinici di confronto con altri antipsicotici atipici, ziprasidone ha mostrato efficacia non inferiore a olanzapina, aripirazolo e risperidone ed equivalente a clozapina in pazienti refrattari ad almeno 3 cicli di trattamento. Anche gli effetti avversi negli studi erano sostanzialmente sovrapponibili, ziprasidone ha mostrato un minore incremento di peso rispetto a olanzapina e risperidone, minor aumento di colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi, minor influenza sul metabolismo del glucosio.

A fronte di una sostanziale equivalenza terapeutica ziprasidone presenta un costo notevolmente più elevato.

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

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).
- **CGI-S** (Clinical Global Impressions-Severity) scala di valutazione della severità della malattia, con punteggio da 1 (normale a 7 (massima gravità).
- **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.
- **MNR** (Mania Rating Scale) è composta da 11 item ognuno con un range di 0-4; il punteggio massimo è di 44. Un range di 6-14 è indicativo di una risposta parziale mentre valori ≤ 5 di remissione completa.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Zeldox[®] - Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
2. Simpson G.M. *et al.* – Randomizes, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder – Am. J. Psychiatry 161:10, 2004;
3. Simpson G.M. *et al.* – Six-month, blinded, multicenter continuation study of ziprasidone versus olanzapine in schizophrenia - Am. J. Psychiatry 162:8, 2005;
4. Sacchetti E. *et al.* – Ziprasidone vs clozapine in schizophrenia patients refractory to multiple antipsychotic treatments: the MOZART Study – Schizophrenia Research 110 (2009) 80-89;
5. Addington D.E.N. *et al.* – Efficacy and Tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial – J. Clin. Psychiatry 65: 12, 2004;
6. M. Arato *et al.* – A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the ziprasidone extended use in schizophrenia (ZEUS) study – Int. Clin. Psychophar., 2002, vol. 17 n. 5;
7. Harvey P.D. *et al.* – A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment _ Schizophrenia Research 105 (2008) 138-143;
8. Ziprasidone, Documento di valutazione a cura di UVEF (9.09.2009);
9. Ziprasidone, Verbale della Commissione del Farmaco dell'Area Vasta Emilia Nord (23.11.2010);
10. Dialogo sui Farmaci 4/2009, sez. Prescrivere News;
11. Informazione sui Farmaci aprile 2009;
12. <http://www.snlg-iss.it> Piano Nazionale Linee Guida;
13. <http://www.psych.org/MainMenu/PsychiatricPracticeGuidelines>;
14. www.clinicaltrials.gov;

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

15. Martindale. The Complete Drug Reference. 35th Editino. Pharmaceutical Press 2007, pag. 932-3;
16. Breier A. *et al.* – Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28 week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J. Psichiatria* 2005, 162: 1879-87;
17. Leutch S *et al.* - A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia - *Am J Psichiatria* 2009; 166:152-63;
18. Greenberg *et al.* – Citocrome L. *CNS DRUG Review* 2007; 13:137-77;
19. Bagnall A.M. *et al.* – Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness – Cochrane database of systematic reviews 2000, Issue 4. Art. no: CD001945.DOI:10.102/14651858.CD001945;
20. Komossa K. *et al.* – Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia – Cochrane database of systematic reviews 2009, Issue 4. Art. no: CD006627. DOI:10.1002/14651858.CD006627pub2;
21. Kinon B.J. *et al.* - A 24-week randomized study of olanzapine versus ziprasidone in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorders in patients with prominent depressive disorders. - *J Clin. Psychopharmacol* 2006; 26:157-62;
22. Olié J.P. *et al.* - Ziprasidone and amisulpiride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind, study - *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:143-51;
23. Zimbroff D. *et al.* - Comparison of ziprasidone and aripiprazolo in acutely ill patients with schizophrenia or schizophrenic disorder: a randomized, double-blind, 4-week study - *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:363-70;
24. Kahan R.S. *et al.* - EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomized trial - *Lancet* 2008; 29:1085-97;
25. Davidson M. *et al.* - Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder. A randomized, open label clinical trial (EUFEST) - *Am J Psichiatria* 2009;
26. Kane J.M. *et al.* - Efficacy and tolerability of ziprasidone in patients with treatment-resistant schizophrenia - *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21:21-8;
27. Loebel A.D. *et al.* - Ziprasidone in the treatment-resistant schizophrenia: a 52-week, open label continuation study - *J Clin Psichiatria* 2007; 68:1333-8;
28. Stroup T.S. *et al.* - CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic - *Am J Psichiatria* 2006; 163:611-22;
29. McEvov J.P. *et al.* - Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment – *Am. J. Psichiatria* 2006; 163:600-10.