

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI ASENAPINA ATC N05AH5 (SYCREST®)

Presentata da prof B.Carpiniello – Dir. Dipartimento Salute Mentale ASL 8 Cagliari, Clinica Psichiatrica AOU Cagliari

In data marzo 2012

Per le seguenti motivazioni

“dal momento che la scelta e la risposta al trattamento sono funzioni di complesse interazioni con vari fattori, l'opportunità per lo specialista di poter scegliere il trattamento più idoneo ad un certo specifico individuo deve essere mantenuta”.

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

Il disturbo bipolare è una condizione patologica in cui si alternano episodi maniacali e depressivi o misti. Il disturbo bipolare di tipo I è caratterizzato dalla presenza di almeno un episodio maniacale o misto secondo la classificazione DSM-IV-TR (Manuale Diagnostico e statistico dei disturbi mentali), la cui durata può variare da giorni sino ad alcuni mesi. I sintomi tipici dell'episodio maniacale sono euforia o umore irritabile, idee di grandezza, minor bisogno di sonno e logorrea. In questa fase i pazienti sono a maggior rischio di comportamenti impulsivi e scriteriati, con conseguenze negative per la vita familiare e sociale.

I pazienti affetti da questo disturbo inoltre hanno un elevato rischio di suicidio, con il 10-15% circa dei soggetti che arriva a compierlo.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Lo scopo della terapia del disturbo bipolare di tipo I è la stabilizzazione dell'umore. Il litio e alcuni antiepilettici (valproato e carbamazepina) hanno dimostrato un'attività antimaniacale. Ultimamente vengono utilizzati con un certo successo anche gli antipsicotici atipici come olanzapina, quetiapina e risperidone, tuttavia vi è comunque una certa percentuale di pazienti che non risponde, o non risponde in maniera adeguata al trattamento, con frequenti cambi di terapia.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Indicazioni

Asenapina è indicata nel trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti.

Somministrazione

Asenapina deve essere somministrato per via sublinguale. La dose iniziale raccomandata è di 10 mg due volte al giorno, in monoterapia. Una dose deve essere assunta al mattino e una dose deve essere assunta alla sera. La dose può essere ridotta a 5 mg due volte al giorno solo dopo valutazione clinica. Per la terapia di

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

associazione, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg due volte al giorno. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, è possibile aumentare la dose a 10 mg due volte al giorno

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Gli studi presentati per la registrazione sono stati 4, tre in monoterapia e uno in associazione.

Gli studi A7501004 e A7501005 sono due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, della durata di tre settimane, nei quali i pazienti sono stati randomizzati a ricevere asenapina 5-10 mg due volte al giorno (BID) o olanzapina 5-20 mg una volta al giorno (QD) o placebo, in rapporto 2:2:1. Il controllo era costituito dal placebo, il trattamento con olanzapina è stato confrontato con il placebo solo per testare la sensitività dell'analisi statistica.

Sono stati arruolati 1.265 pazienti e di questi 977 sono stati randomizzati e hanno ricevuto almeno una dose del farmaco. I pazienti avevano età ≥ 18 anni, erano affetti da disturbo bipolare di tipo I secondo DSM-IV-TR, avevano un episodio maniacale o misto in corso. Allo screening dovevano avere un punteggio ≥ 20 secondo la Young-Mania rating Scale (Y-MRS; è una scala utilizzata per valutare i sintomi maniacali, ha 11 punti,), e dovevano avere in corso un episodio maniacale o misto, iniziato non più di tre mesi prima dello screening.

Dopo un periodo di 7 gg di "wash out", i pazienti venivano assegnati al braccio di trattamento.

Endpoint primario di entrambi gli studi era il cambiamento, rispetto al basale, del punteggio Y-MRS al 21° giorno.

Gli endpoints secondari erano la variazione rispetto al basale del punteggio Y-MRS a tutte le visite, la percentuale di responders (diminuzione del 50% del punteggio Y-MRS), la percentuale di remissione (punteggio ≤ 12), variazioni rispetto al basale del punteggio secondo la CGI-BP (Clinical Global Impression for Bipolar Disorder).

Nello studio A7501004 la variazione del punteggio Y-MRS al giorno 21, è stata di -11,5, -7,8 e -14,6 per i bracci asenapina, placebo e olanzapina, rispettivamente, ed è stata statisticamente significativa.

La percentuale di risposta (42,6% asenapina e 34% placebo) e di remissione (35,5% asenapina e 30,9% placebo) al giorno 21 non è stata differente in maniera significativa; la significatività statistica è stata invece raggiunta per l'olanzapina versus placebo (54,7% tasso di risposta e 46,3% tasso di remissione).

Nello studio A7501005 la variazione del punteggio Y-MRS al giorno 21, è stata di -10,8 -5,5 e -12,6 per i bracci asenapina, placebo e olanzapina, rispettivamente, ed è stata statisticamente significativa.

La differenza nella percentuale di risposta (42,3% asenapina e 25,2% placebo) e di remissione (40,2% asenapina e 22,3% placebo) al giorno 21 è stata statisticamente significativa; la significatività statistica è stata comunque raggiunta anche per l'olanzapina versus placebo (50,0% tasso di risposta e 39,4% tasso di remissione).

I pazienti che hanno completato questi due studi sono stati arruolati in uno studio di estensione di ulteriori 9 settimane (Studio A7501006), il cui scopo era stabilire la non inferiorità dell'asenapina rispetto all'olanzapina. Sono stati trattati 504 pazienti: quelli che avevano ricevuto il farmaco attivo hanno continuato con lo stesso farmaco, mentre quelli trattati con placebo hanno ricevuto asenapina, ma sono stati inseriti solo nelle analisi sulla sicurezza del farmaco.

Endpoint primario era il cambiamento, rispetto al basale, del punteggio Y-MRS alla 12° settimana.

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

Gli endpoints secondari erano la variazione rispetto al basale del punteggio Y-MRS a tutte le visite, la percentuale di responders (diminuzione del 50% del punteggio Y-MRS), la percentuale di remissione (punteggio ≤ 12), variazioni rispetto al basale del punteggio secondo la CGI-BP (Clinical Global Impression for Bipolar Disorder).

La variazione del punteggio Y-MRS al giorno 84 è stata di -27,3 per il gruppo asenapina e di -23,7 per il gruppo olanzapina: la non inferiorità è stata dimostrata con l'analisi dei dati sui pazienti "per protocol" con il metodo OC (observed case). Per quanto riguarda la percentuale di risposta e di remissione, la non inferiorità è stata dimostrata: al giorno 84 i tassi di risposta erano del 89,5% per asenapina e del 92,2% per olanzapina; la percentuale di remissione è stata di 88,4% e 92,2% nei bracci asenapina e olanzapina rispettivamente.

Non vi è stata nessuna differenza significativa neanche nelle variazioni del punteggio misurato con la scala CGI-BP: -2,9 per asenapina e -2,8 per olanzapina, al giorno 84.

Lo studio A7501008 è uno studio di Fase III, in doppio cieco, randomizzato, della durata di 12 settimane, che ha arruolato 326 pazienti di età ≥ 18 anni, affetti da disturbo bipolare di tipo I, con un episodio maniacale o misto in corso. I pazienti dovevano avere un punteggio Y-MRS ≥ 20 e dovevano essere in trattamento con litio o valproato per almeno due settimane immediatamente precedenti lo screening. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere, oltre alla terapia con litio o valproato, asenapina 5 mg bid o placebo bid. Sono stati trattati per almeno tre settimane 204 pazienti. L'endpoint primario era la variazione nel punteggio Y-MRS alla terza settimana.

Endpoints secondari erano la variazione del punteggio Y-MRS a tutte le visite, la percentuale di responders (diminuzione del 50% del punteggio Y-MRS), la percentuale di remissione (punteggio ≤ 12), variazioni rispetto al basale del punteggio secondo la CGI-BP (Clinical Global Impression for Bipolar Disorder).

Usando il metodo LOCF l'asenapina si è dimostrata superiore al placebo: al giorno 21 la variazione del punteggio Y-MRS era di -10,3 per asenapina e -7,9 per il placebo ($p=0,0257$).

Analizzando i dati con il metodo OC invece, la differenza non è stata dimostrata ($p=0,2279$), così come utilizzando il metodo MMRM. Alla 12° settimana invece la differenza tra gruppo asenapina e gruppo placebo è stata significativa (-12,7 asenapina, -9,3 placebo, $p=0,0073$).

La percentuale di risposta è stata significativamente più alta nel gruppo asenapina ai giorni 42, 63 e 84, ma non al giorno 21. Con l'analisi dei dati fatta con il metodo OC invece non è mai stata raggiunta una differenza significativa per tutte le dodici settimane della durata dello studio.

Per quanto riguarda il tasso di remissione, analizzando i dati con il metodo LOCF, la percentuale era significativamente superiore nel braccio asenapina ai giorni 21, 42, 63 e 84.

Con il metodo OC invece la differenza era statisticamente significativa solo al giorno 21.

Dei 116 pazienti che hanno completato lo studio, 77 sono stati arruolati nella fase di estensione di 40 settimane e di questi 34 hanno completato il trattamento di 52 settimane. Visto il numero ridotto di pazienti, i dati ricavati non sono stati giudicati sufficienti a fornire indicazioni utili sull'efficacia.

E' stata pubblicata su Lancet una metanalisi che ha incluso 68 trials clinici con 16.073 pazienti, allo scopo di valutare gli effetti dei farmaci antimaniacali. Sono stati confrontati, sia in maniera diretta che indiretta, aripiprazolo, asenapina, carbamazepina, acido valproico, gabapentina, aloperidolo, lamotrigina, litio, olanzapina,

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

quetiapina, risperidone, topiramato e ziprasidone. Il parametro che è stato valutato come indicativo dell'efficacia è stato la variazione del punteggio della Y-MRS, mentre per la tollerabilità il parametro preso in considerazione è il numero dei pazienti che aveva abbandonato lo studio alle tre settimane per qualsiasi causa. L'analisi di efficacia è stata effettuata sul trattamento acuto della fase maniacale (tre settimane).

In termini di efficacia l'alooperidolo, il risperidone e l'olanzapina sembrano i più efficaci rispetto al placebo [alooperidolo (differenza media standardizzata [SMD]: -0,56 [95% CI da -0,68 a -0,43]), risperidone (-0,50 [da -0,63 a -0,38]), olanzapina (-0,43 [da -0,54 a -0,32]); per l'asenapina la SMD è (-0,30 [da -0,53 a -0,07]). Per quanto riguarda l'accettabilità del trattamento olanzapina, risperidone e quetiapina hanno il minor numero di abbandoni [OR (95% CI): 0,57 (da 0,44 a 0,74) olanzapina; 0,61 (da 0,44 a 0,63) risperidone; 0,64 (da 0,45 a 0,91) quetiapina. Per l'asenapina il tasso di dropout è stato 0,98 (da 0,55 a 1,06).

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSA INDICAZIONI

L'unico studio di confronto con farmaco attivo disponibile ha confrontato l'asenapina con l'olanzapina dimostrando la non inferiorità attraverso l'analisi dei dati con il metodo OC sulla popolazione "per-protocol".

Per quanto concerne gli effetti avversi, l'asenapina ha mostrato di aver una minore incidenza rispetto all'olanzapina di sedazione, mal di testa, aumento di peso e secchezza della bocca. L'incidenza rispetto all'olanzapina invece è stata maggiore nel caso di sonnolenza, insonnia, nausea.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

L'asenapina è un antipsicotico che presenta elevata affinità per i recettori dopaminergici, serotoninergici, alfa-adrenergici e dell'istamina, e viene somministrato per via sub-linguale. Non sembra avere particolari vantaggi rispetto agli altri antipsicotici in uso, a parte una minor incidenza di effetti sull'aumento del peso corporeo rispetto all'olanzapina.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

FARMACO	COSTO/CF	DOSE/DIE	COSTO TERAPIA/DIE	INDICAZIONI AUTORIZZATE
Sycrest 60 cpr 10 mg	€ 150,52*	20 mg (monoterapia)	€ 5,02	Trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti
Sycrest 60 cpr 5 mg	€ 150,52*	10 mg (terapia associazione)	€ 5,02	
Olanzapina 28 cpr 10 mg	€ 53,41*	20 mg	€ 3,81	Nei pazienti in cui l'episodio maniacale ha risposto al trattamento con olanzapina, l'olanzapina è indicata per la prevenzione dei nuovi episodi di malattia in pazienti con disturbo bipolare
Abilify® (aripirazolo) 28 cpr 15 mg	€ 140,49*	15-30 mg	€ 5,02 - € 10,04	Trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I

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

Quetiapina 60 cp 200 mg	€ 72,28*	400-800 mg	€ 2,41 - € 4,82	Trattamento degli episodi di mania associati al disturbo bipolare
Risperidone 60 cpr 1 mg	€ 14,63*	1-6 mg	€ 0,24 - € 1,27	Trattamento di episodi di mania da moderati a gravi associati a disturbi bipolari
Risperidone 60 cpr 3 mg	€ 38,14*			
Zeldox (ziprasidone) 56 cpr 80 mg	€ 246,40	80-160 mg	€ 4,4 - € 8,8	Trattamento di episodi maniacali o misti di gravita' moderata associati al disturbo bipolare

*Prezzo al pubblico Fonte Farmadati settembre 2012

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

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

MOTIVAZIONI

Gli studi clinici mostrano una non inferiorità rispetto a olanzapina, anche se con alcune osservazioni da parte di EMA sul metodo di calcolo utilizzato Asenapina ha dimostrato una marcata minore incidenza nell'aumento di peso e secchezza delle fauci. I competitor di asenapina sembrano essere gli antipsicotici atipici di seconda generazione come l'aripirazolo che ha un profilo di tollerabilità simile e un costo equivalente.

9. BIBLIOGRAFIA

- 1) Determinazione AIFA C 177 del 9 febbraio 2012 "Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita Sycrest®. EMA Assessment Report
- 2) Sycrest® RCP
- 3) McIntyre RS. Asenapine: a review of acute and extension phase data in bipolar disorder. CNS Neuroscience and Therapeutics 2011; 17: 645-8.
- 4) McIntyre RS et al. Asenapina in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Affect Dis 2010; 122: 27-38.
- 5) McIntyre RS et al. A 3-week, randomized, placebocontrolled trial of asenapine in the treatment of acute mania bipolar mania and mixed states. Bip Disorders 2009; 11: 673-86.
- 6) McIntyre RS et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. Bip Disorders 2009; 11: 815-26.
- 7) Szegedi A et al. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder. J CI Psychopharmacol 2012; 32: 1-10.
- 8) Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments metaanalysis. Lancet 2011; 378: 1306-15.