

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – OLANZAPINA

Medicamento	Titular de AIM
ZYPADHERA	Eli Lilly Nederland
Embalagem contendo 1 frasco para injectáveis de pó e veículo para suspensão injectável de libertação prolongada, doseado a 210 mg - 5182662	
Embalagem contendo 1 frasco para injectáveis de pó e veículo para suspensão injectável de libertação prolongada, doseado a 300 mg - 5182670	
Embalagem contendo 1 frasco para injectáveis de pó e veículo para suspensão injectável de libertação prolongada, doseado a 405 mg - 5182704	

Data de indeferimento da autorização de utilização – 25-11-2010

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita - Alínea a) do Artigo 118º do D.L.176/2006, de 30 de Agosto

Indicações terapêuticas constantes do RCM - Tratamento de manutenção de doentes adultos com esquizofrenia suficientemente estabilizados durante o tratamento agudo com olanzapina oral.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior)

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior)

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A olanzapina injectável de libertação prolongada (ILP) é clinicamente não inferior à olanzapina oral.

O custo da terapêutica com olanzapina ILP é superior ao custo da terapêutica com olanzapina oral.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA¹

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco e estabilizador do humor que demonstrou ter um perfil farmacológico

alargado, actuando em diversos tipos de sistemas de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu afinidade ($K_i < 100$ nM) aos receptores da serotonina (5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆), dopamina (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), muscarínicos (M₁-M₅), α_1 adrenérgicos e receptores histamínicos (H₁). Estudos de comportamento em animais indicaram que o antagonismo dos receptores da 5-HT, da dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da

serotonina 5-HT₂ do que para os receptores da dopamina D₂ e maior para a actividade nos modelos *in vivo* para os 5-HT₂ do que para os D₂. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu selectivamente a activação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu a resposta condicionada de evitamento, um teste indicativo de actividade antipsicótica, em doses inferiores às que produzem catalépsia, o que é indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta em teste “ansiolítico”.

A eficácia do medicamento Zypadhera no tratamento e na terapêutica de manutenção da esquizofrenia é consistente com a eficácia estabelecida para a apresentação oral de olanzapina.

Num estudo por Tomografia de Emissão de Positrões (PET) em doentes tratados com o medicamento Zypadhera (300 mg/4 semanas), a ocupação média dos receptores D₂ foi, em média, superior a 60% no final de um período de 6 meses, um nível consistente com o que foi observado no tratamento com olanzapina oral.

Foram incluídos 1.469 doentes com esquizofrenia em 2 ensaios clínicos principais. O primeiro foi um ensaio de 8 semanas, controlado com placebo com doentes adultos (n=404) com sintomas psicóticos agudos. Os doentes foram aleatorizados para tratamento com injeções do medicamento Zypadhera, 405 mg de 4 em 4 semanas, 300 mg de 2 em 2

semanas, 210 mg de 2 em 2 semanas ou placebo de 2 em 2 semanas. Não era permitida terapêutica suplementar com antipsicóticos orais. A pontuação total dos sintomas positivos e negativos (PANSS) mostrou uma melhoria significativa em relação aos valores basais (média da pontuação total da PANSS na linha de base 101) no ponto final (variações médias -22,57, -26,32, -22,49 respectivamente) com cada uma das doses do medicamento Zypadhera (405 mg de 4 em 4 semanas, 300 mg de 2 em 2 semanas, 210 mg de 2 em 2 semanas) em comparação com o placebo (variação média -8,51). A variação média por visita entre a linha de base e o ponto final na pontuação total da PANSS mostrava que no Dia 3, os doentes tratados com 300 mg/2 semanas e 405 mg/4 semanas registavam reduções estatística e significativamente maiores da pontuação total da PANSS do que os doentes tratados com placebo (respectivamente -8,6, -8,2 e -5,2). Os 3 grupos de tratamento mostraram uma melhoria estatística e significativamente superior ao placebo a partir do final da primeira semana. Estes resultados demonstram a eficácia do medicamento Zypadhera durante 8 semanas de tratamento e um efeito farmacológico observado logo a partir da primeira semana após o início do tratamento. O segundo foi um estudo de longo prazo em doentes clinicamente estáveis (n=1065) (pontuação total média da PANSS na linha de base entre 54,33 e 57,75) inicialmente tratados com olanzapina oral

durante 4 a 8 semanas, que depois continuaram o tratamento com olanzapina oral ou passaram para o medicamento Zypadhera durante 24 semanas. Não foi permitida terapêutica suplementar com um antipsicótico oral. Os grupos de tratamento com Zypadhera 150 mg e 300 mg de 2 em 2 semanas (as doses foram combinadas para efeitos de análise) e 405 mg de 4 em 4 semanas, não eram inferiores às doses combinadas de 10, 15 e 20 mg de olanzapina oral (doses combinadas para efeitos de análise), conforme avaliado pelas taxas de exacerbação dos sintomas de esquizofrenia (taxas de exacerbação de 10%, 10% e 7%, respectivamente). A exacerbação era avaliada através do agravamento dos itens da escala Positiva BPRS derivada da PANSS e da hospitalização decorrente do agravamento dos sintomas psicóticos positivos. Os resultados combinados do grupo de tratamento de 150 mg e 300 mg/2 semanas não foram inferiores aos do grupo de tratamento de 405 mg/4 semanas (taxas de exacerbação de 10% para cada grupo) ao fim de 24 semanas após a aleatorização.

O medicamento Zypadhera não foi estudado na população pediátrica. A experiência com adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) está limitada aos dados de eficácia a curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. Durante o tratamento com olanzapina oral, os adolescentes registaram um aumento de peso

significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações em jejum no colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não há dados sobre a manutenção do efeito, e há dados limitados sobre a segurança a longo prazo

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido. Os metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, formados principalmente pelos citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6, exibem significativamente menos actividade farmacológica *in vivo* em estudos animais. A actividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Após uma injeção única por via intramuscular (IM) do medicamento Zypadhera, inicia-se a dissolução lenta dos sais de pamoato de olanzapina no tecido muscular, o que permite uma libertação prolongada de olanzapina durante mais de quatro semanas. A libertação torna-se visivelmente menor ao fim de oito a doze semanas.

A combinação do perfil de libertação com o regime posológico (injeção IM de duas em duas ou quatro em quatro semanas) resulta na manutenção das concentrações de olanzapina no plasma. A semivida da olanzapina após a injeção do medicamento Zypadhera é de 30 dias, comparativamente com 30 horas após a administração oral. A absorção e a eliminação terminam cerca de seis a oito meses após a última injeção.

A olanzapina oral tem uma distribuição rápida. A ligação às proteínas plasmáticas da olanzapina é de cerca de 93 % (concentrações entre 7 e 1000 ng/ml), ligando-se predominantemente à albumina e à α_1 -glicoproteína ácida.

O impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Após várias injeções por via intramuscular com 150 a 300 mg de Zypadhera de duas em duas semanas, o 10º ao 90º percentil das concentrações estáveis no plasma situaram-se entre 4,2 e 73,2 ng/ml. As concentrações de olanzapina no plasma observadas com o intervalo de doses de 150 mg de 4 em 4 semanas e 300 mg de 2 em 2 semanas mostram um aumento da exposição sistémica à olanzapina com doses maiores de Zypadhera. Nos primeiros três meses de tratamento, observou-se uma acumulação de olanzapina, mas não houve acumulação adicional durante o uso a longo prazo (12 meses) em doentes que fizeram até 300 mg injectáveis cada 2 semanas. Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf

3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO

1-8

Vários antipsicóticos de primeira geração (ou típicos) e de segunda geração (ou atípicos), tanto orais como injectáveis, estão disponíveis

para o tratamento da esquizofrenia. Entre eles, existe outro antipsicótico de segunda geração que, à semelhança de Zypadhera, se encontra na forma farmacêutica ILP: a risperidona. Uma vez que existem estudos que demonstram que a eficácia entre a risperidona e a olanzapina na forma de ILP é semelhante, este seria um comparador lógico. No entanto, a olanzapina ILP pode ter uma absorção imprevisível, causando a denominada “síndrome de pós-injecção”. A própria autorização de introdução no mercado impõe restrições relativas à sua utilização segura e eficaz, principalmente por causa deste risco, sendo recomendado, entre outras medidas, um período de observação pós-injecção de 3 horas. A risperidona ILP apresenta uma relação benefício-risco superior, não tendo sido, por isso, escolhida como comparador.

Assim, o comparador seleccionado é a olanzapina oral pois, de acordo com as indicações aprovadas, o doente pode continuar o tratamento com olanzapina administrada por via oral ou mudar para a mesma terapêutica mas na forma ILP. De acordo como os resultados do ensaio clínico HGKA, um estudo de não-inferioridade da olanzapina ILP em relação à formulação oral, não há diferença significativa entre estas duas terapêuticas. No entanto, além do “síndrome de pós-injecção”, a olanzapina ILP apresenta ainda como efeitos secundários não comuns à olanzapina oral reacções locais no local de administração.

A olanzapina ILP não se destina a aumentar a adesão à terapêutica. Além de os ensaios clínicos não demonstrarem um aumento da adesão à terapêutica, segundo a indicação aprovada, os doentes devem já estar estabilizados com olanzapina oral, i.e., a adesão prévia à terapia é condição para a administração de olanzapina ILP. Zypadhera também não se destina a tratamentos agudos devido ao seu perfil de libertação prolongada. Apesar do atrás exposto, admite-se a não inferioridade de olanzapina ILP em relação ao comparador (olanzapina oral).

4. VANTAGEM ECONÓMICA

O custo da terapêutica com olanzapina injectável de libertação prolongada é superior ao custo da terapêutica com olanzapina oral.

Assim, a empresa não conseguiu demonstrar a vantagem económica do medicamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Características do Medicamento Zypadhera
2. Resumo das Características do Medicamento Zyprexa
3. European Public Assessment Report (EPAR) Zypadhera
4. Fleishhacker, *Second-generation antipsychotic long-acting injections: systematic review*, Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov, 52:S29-36.
5. Taylor, *Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review*, Br J Psychiatry Suppl. 2009 Nov, 52:S13-9.
6. Keks et al., *Long-acting injectable risperidone vs. olanzapine tablets for schizophrenia or schizoaffective disorder. Randomised controlled open-label study*, Br J Psychiatry. 2007 Aug, 191:131-9.
7. De Graeve et al., *Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis*. Pharmacoeconomics. 2005;23 Suppl 1:35-47.
8. Gastpar et. al., *Sustained improvement of clinical outcome with risperidone long-acting injectable in psychotic patients previously treated with olanzapine*. J Psychopharmacol. 2005 Sep, 19(5 Suppl):32-8.