

SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE Y COSTE-EFECTIVIDAD DE OLANZAPINA INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA (ZYPADHERA®) EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud, a petición del Servicio de Salud Mental de la Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud.

Fecha de informe: 23 de mayo de 2011

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Autores: Lidia García Pérez, Pedro Serrano Aguilar

Resumen:

Tecnología evaluada: Zypadhera®, polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada. Principio activo: pamoato de olanzapina monohidrato.

Indicación: Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral.

Eficacia clínica: Existe un único ensayo clínico aleatorizado de 24 semanas de duración. En él se comparan varias dosis de Zypadhera entre sí y con olanzapina oral. Los resultados del ensayo indican que Zypadhera en dosis terapéuticas no es inferior a olanzapina oral en términos de tasas de exacerbación psicótica y tiempo hasta que ocurre la primera exacerbación. No está demostrado que Zypadhera sea más efectivo que otros antipsicóticos. No está demostrado que Zypadhera implique una mayor adherencia al tratamiento del paciente con esquizofrenia.

Coste: El coste de Zypadhera es similar al coste del otro antipsicótico atípico tipo depot, risperidona, y más costoso por paciente y año que los otros medicamentos antipsicóticos tipo depot y que olanzapina oral. Además, el riesgo de sedación/delirium por inyección intravenosa accidental hace necesario que el paciente permanezca en un centro sanitario durante las 3 horas siguientes a la inyección y bajo la supervisión de médicos y/o enfermeras especialmente entrenados. Esto implicaría un aumento del uso de recursos y costes. No está demostrado que Zypadhera sea una alternativa coste-efectiva para el tratamiento de la esquizofrenia.

Recomendación: No se recomienda el uso de Zypadhera. Únicamente podría considerarse en aquellos pacientes que presenten poca o nula adherencia al tratamiento oral, en los que previamente se haya descartado el tratamiento con otros antipsicóticos orales y tipo depot, por falta de eficacia de éstos, contraindicaciones u otros motivos clínicos de relevancia, y que entiendan y acepten los riesgos del tratamiento con Zypadhera.

OBJETIVOS DEL INFORME

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la eficacia clínica y el coste-efectividad de Zypadhera para el tratamiento de la esquizofrenia.
2. Estimar el coste del tratamiento por persona y año para el Servicio Canario de la Salud.

INTRODUCCIÓN

Olanzapina es uno de los antipsicóticos atípicos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia. Recientemente ha sido aprobada una nueva presentación, Zypadhera®, que se administra como suspensión inyectable de liberación prolongada (olanzapina LAI, long-acting injection en inglés), por lo que estaría indicada en aquellos pacientes con riesgo de no adherencia al tratamiento. Otras presentaciones de liberación prolongada autorizadas en España son risperidona, flufenazina decanoato, haloperidol, pipotiazina palmitato y zuclopentixol decanoato. Paliperidona y flupentixol no están comercializados en España en la actualidad.

En el primero de los ensayos clínicos que incluía Zypadhera se comparaban tres dosis de Zypadhera como tratamiento inicial con placebo en 404 pacientes (Lauriello 2008). A pesar de mostrarse eficaz, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) decidió no autorizar Zypadhera como tratamiento inicial al considerar que los riesgos eran mayores que los beneficios. Un segundo ensayo (Kane 2010) permitió a la EMA autorizar la indicación de Zypadhera como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral.

Cuadro 1. Descripción de la tecnología

Nombre comercial: Zypadhera 210 (300 ó 405) mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Indicación: Zypadhera® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral.

Laboratorio: Eli Lilly Nederland BV

Presentación: Cada vial de Zypadhera contiene pamoato de olanzapina monohidrato en cantidad equivalente a 210, 300 ó 405 mg de olanzapina. Una vez reconstituida, cada mililitro de suspensión contiene 150 mg de olanzapina.

Administración y dosis: Zypadhera sólo debe administrarse mediante inyección intramuscular profunda en el glúteo por un profesional sanitario entrenado en la técnica de inyección adecuada, cada 2 ó 4 semanas. Después de cada inyección, los pacientes deben permanecer bajo supervisión por parte de personal debidamente cualificado en centros sanitarios durante al menos 3 horas para detectar signos y síntomas indicativos de una sobredosis de olanzapina. Los pacientes, antes de ser tratados con Zypadhera, deben ser tratados inicialmente con olanzapina oral, con el fin de establecer su tolerabilidad y respuesta.

Fecha de autorización en España: 9/6/2010

Fuente: Ficha técnica de Zypadhera®

EFICACIA CLÍNICA Y SEGURIDAD

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática rápida de artículos científicos publicados y de otra documentación relevante.

Se realizó una búsqueda de referencias bibliográficas en MEDLINE y MEDLINE in process a través de PubMed. La búsqueda consistió en la combinación de los términos olanzapine pamoate, olanzapine long-acting injection, Zypadhera, entre otros. Dado que el medicamento es reciente no fue necesario incluir filtros para ensayos clínicos ni limitar la búsqueda a estudios en esquizofrenia. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. La calidad de los ensayos clínicos se valoró mediante los criterios de calidad del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Se consultó la información sobre el medicamento recogida en la web de la Agencia Europea del Medicamento (<http://www.ema.europa.eu>) y se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos del U.S. National Institutes of Health (<http://clinicaltrials.gov>). Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión: pacientes con esquizofrenia tratados con Zypadhera como tratamiento de mantenimiento una vez superada la fase aguda, en el contexto de un estudio experimental y longitudinal en el que se evalúa la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento. También se buscaron revisiones sistemáticas y estudios de coste-efectividad.

RESULTADOS

Se localizaron un ensayo clínico de referencia (Kane 2010), una evaluación económica (Furiak 2011) y otros estudios y documentos relevantes. No existe actualmente ningún estudio en ejecución que incluya Zypadhera en pacientes con esquizofrenia, pero se esperan nuevos resultados de un estudio abierto en 2011.

Eficacia clínica

El estudio de Kane et al (2010), ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, tenía por objetivo determinar si pacientes estables que cambiaban directamente a olanzapina LAI desde olanzapina oral podían mantener estabilidad clínica con tasas de recaída no mayores que aquellos pacientes que permanecieron tomando la fórmula oral. Los autores también compararon distintos intervalos de inyecciones y distintas dosis.

Los 1065 pacientes fueron reclutados desde julio de 2004 a septiembre de 2006 en centros de 26 países. Los pacientes debían ser adultos con diagnóstico de esquizofrenia clínicamente estables. Tras un breve periodo de cribado los pacientes entraron en un periodo de 4 a 8 semanas en los que fueron cambiados de tratamiento de su medicamento antipsicótico previo a monoterapia de olanzapina oral (10, 15 ó 20 mg/día según el criterio de cada investigador). Para que el paciente fuera elegible para la aleatorización, éste debía cumplir con unos criterios de estabilización

durante 4 semanas consecutivas (más detalles en la Tabla 1). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 5 grupos en una ratio 1:1:2:1:2. El primer grupo recibió dosis muy bajas de olanzapina LAI, rama que es considerada “pseudo-placebo”; 3 grupos recibieron dosis de 150 a 405 mg cada 2 ó 4 semanas; un quinto grupo recibió olanzapina oral. La principal medida de resultado fue la tasa de exacerbación psicótica y el tiempo hasta la ocurrencia de exacerbación psicótica.

Todos los pacientes recibieron diariamente 4 pastillas (con medicación o pseudo-placebo) y cada 2 semanas una inyección (con medicación o pseudo-placebo). No se permitió suplementos antipsicóticos orales. La medida de resultado primaria se evaluó por análisis por intención de tratar.

La tabla 2 recoge parte de los resultados del estudio. A las 24 semanas el 93% de los pacientes que tomaron olanzapina oral permanecían libres de exacerbaciones psicóticas, mientras que el porcentaje de pacientes en tratamiento con olanzapina LAI que permaneció libre de estos síntomas varió del 84% al 95%, de menor a mayor dosis administrada; un 69% de los pacientes que recibieron una dosis muy baja (pseudo-placebo) de olanzapina LAI permanecieron libres de síntomas (Tabla 2).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibieron dosis terapéuticas de olanzapina LAI, excepto por un menor tiempo hasta exacerbación en el grupo que recibió una dosis baja de olanzapina LAI en comparación con dosis alta ($p=0,005$) y con olanzapina oral ($p=0,004$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de exacerbación cuando se compararon conjuntamente los grupos que recibieron dosis de olanzapina LAI durante 2 semanas con el grupo que recibió dosis durante 4 semanas y con el grupo que recibió olanzapina oral. Únicamente se encontró una diferencia significativa en el riesgo de exacerbación que fue mayor en el grupo que recibió dosis baja de olanzapina LAI en comparación con el grupo que recibió la dosis alta (Hazard ratio=3,5; $p=0,008$).

La tabla 2 también recoge los resultados de cuestionarios de valoración de la gravedad de la enfermedad. En general se observa un cambio medio en las puntuaciones de los grupos que favorece a las tres dosis terapéuticas de olanzapina LAI en comparación con el grupo de referencia que recibió una dosis muy baja de olanzapina LAI. Tanto olanzapina oral como olanzapina LAI conllevaron un control suficiente de los síntomas, según los autores del estudio.

No se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud y no se realizaron análisis por subgrupos.

En resumen, los resultados de este ensayo mostraron que Zypadhera es tan eficaz como olanzapina oral en términos de exacerbación psicótica. En consecuencia, la EMA autorizó Zypadhera para el tratamiento de pacientes estabilizados en fase aguda con olanzapina oral.

La calidad metodológica del ensayo es alta ya que se cumplen adecuadamente los criterios de aleatorización, doble ciego y análisis por intención de tratar, entre otros (véase Tabla 3). Sin embargo, no se menciona el enmascaramiento de los analistas y se encontraron algunas diferencias en algunas medidas entre grupos al inicio, aunque los autores señalan que estas diferencias no eran clínicamente relevantes (no obstante no se muestran los p-values para todas las variables). En total hubo un 29,3% de pérdidas, siendo menor las pérdidas, en términos relativos, en los grupos

que recibieron mayores dosis de olanzapina; el grupo con menor porcentaje de pérdidas fue el grupo que tomó olanzapina oral (Tabla 1).

Los autores señalan algunas limitaciones de este ensayo, una de las cuales es preciso hacer notar. Los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes estabilizados con olanzapina oral por lo que presumiblemente ya eran adherentes al tratamiento oral. Esto impide concluir a partir de este estudio que la adherencia al tratamiento con olanzapina LAI sea mayor que con el tratamiento oral, si bien éste no era el objetivo del estudio. Al mismo tiempo, esta población podría ser muy diferente de aquella para la que los antipsicóticos tipo depot son normalmente prescritos.

Tabla 1: Características del ensayo de referencia (Kane 2010)

Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego (112 centros de 26 países), con seguimiento de 24 semanas			
Brazos	Intervención	N inicial	N final	Pérdidas (%)
	Dosis muy baja*: Olanzapina LAI, 45 mg/4 semanas	144	76 (53%)	47
	Dosis baja: Olanzapina LAI, 150 mg/2 semanas	140	90 (64%)	36
	Dosis media: Olanzapina LAI, 405 mg/4 semanas	318	222 (70%)	30
	Dosis alta: Olanzapina LAI, 300 mg/2 semanas	141	107 (76%)	24
	Olanzapina oral, 10, 15 ó 20 mg/día	322	258 (80%)	20
Pacientes	<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: 1) 18-75 años de edad, con un diagnóstico de esquizofrenia según DSM-IV o DSM-IV-TR; 2) clínicamente estables: no ingresado durante al menos las 4 semanas anteriores a la primera visita del estudio, con una puntuación en la subescala de síntomas positivos del BPRS ≤ 4 en cada uno de los siguientes ítems: desorganización conceptual (incoherencia), suspicacia, alucinaciones, y contenido inusual del pensamiento. Los pacientes tratados previamente con un antipsicótico tipo depot tenían que haber recibido su última inyección al menos dos semanas antes, o una inyección antes de entrar (4 semanas para risperidona inyectable).</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Riesgo significativo de homicidio o suicidio; embarazo o lactancia; condiciones médicas agudas, serias e inestables; o dependencia de sustancia (excepto nicotina o cafeína) durante el mes anterior.</p>			
Medidas de resultados	<p>PRIMARIA: -Tasa de exacerbación psicótica -Tiempo hasta exacerbación psicótica</p> <p>Exacerbación: incremento en cualquier ítem del grupo de síntomas positivos del BPRS hasta una puntuación >4, con un incremento absoluto ≥ 2 desde la aleatorización; incremento en cualquier ítem del grupo de síntomas positivos del BPRS hasta una puntuación >4, con un incremento absoluto ≥ 4 en la subescala de síntomas positivos desde la aleatorización; o ingreso hospitalario</p>			

	<p>como resultado de empeoramiento de los síntomas psicóticos positivos.</p> <p>SECUNDARIAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gravedad de los síntomas, medida mediante los instrumentos PANSS, BPRS y CGI-S; mediciones realizadas cada semana durante las primeras 12 semanas y cada 2 semanas en adelante. -Tolerabilidad y seguridad -Concentración de olanzapina en plasma
<p>*Brazo de referencia. Este brazo se incluyó en lugar de “pseudo-placebo”. BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity of Illness; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale.</p>	

Tabla 2: Resultados del ensayo de Kane et al (2010)

Variables evaluadas	Olanzapina LAI				Olanzapina oral
	Dosis muy baja 45 mg/4 semanas	Dosis baja 150 mg/2 semanas	Dosis media 405 mg/4 semanas	Dosis alta 300 mg/2 semanas	10, 15 ó 20 mg/día
Pacientes libres de exacerbación psicótica (a las 24 semanas)	69%	84%	90%	95%	93%
Cambio desde la aleatorización hasta endpoint					
PANSS, Puntuación total	+7,2 ± 1,6 b**	+2.7 ± 1.3 a*, b**	-0.1 ± 0.8 a**	-2.2 ± 1.1 a**	-2.5 ± 0.7 a**
PANSS, Síntomas positivos	+3.0 ± 0.5 b**	+1.3 ± 0.4 a**, b*	+0.6 ± 0.2 a**, b*	+0.2 ± 0.3 a**	-0.2 ± 0.2 a**
PANSS, Síntomas negativos	+0.5 ± 0.4 b**	-0.1 ± 0.4 b*	-0.7 ± 0.2 a*	-1.0 ± 0.4 a**	-1.1 ± 0.2 a**
BPRS	+4.6 ± 1.0 b**	+2.3 ± 0.8 a*, b**	+0.3 ± 0.5 a**, b*	-1.0 ± 0.6 a**	-1.1 ± 0.4 a**
CGI-S	+0.3 ± 0.1 b**	+0.1 ± 0.1 a*	-0.0 ± 0.0 a**	-0.0 ± 0.1 a**	-0.1 ± 0.0 a**
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity of Illness; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale. a: Significativo en comparación con dosis de referencia (45 mg/4 semanas) b: Significativo en comparación con dosis oral *P<0,05 **P<0,001					

Tabla 3: Evaluación de la calidad del ensayo de Kane et al (2010)

1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	A*
4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	B No se dice que las pastillas fueran similares. No se menciona el cegamiento de los analistas.

5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	A Diferencias en algunas medidas (p<0,05) pero no son clínicamente relevantes. No se muestran todos los p-values.
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	A
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	A
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	B Entre el 53% y el 80%, dependiendo del grupo, completó el análisis.
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI

A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente; NA: No aplicable; NI: No se informa.
*La asignación aleatoria a grupos fue determinada por una secuencia aleatoria generada por ordenador por medio de un sistema interactivo de respuesta de voz (European Public Assessment Report, www.ema.europa.eu; información no recogida en Kane 2010).

Seguridad

La tabla 4 recoge el detalle de los eventos adversos identificados en el estudio de Kane et al (2010). Los eventos adversos más frecuente fueron insomnio, incremento de peso, ansiedad y somnolencia. Un total de 57 pacientes sufrieron al menos un evento adverso grave, entre ellos: esquizofrenia (N=11), trastorno psicótico (N=8), psicosis aguda (N=5), ideación suicida (N=3). Dos pacientes sufrieron eventos adversos (excesiva sedación y delirium) atribuidos a una posible inyección intravascular accidental de olanzapina LAI (síndrome post-inyección); estos pacientes fueron hospitalizados y estaban recuperados a las 60 horas de la inyección. No se produjeron fallecimientos durante el estudio.

Tabla 4: Porcentaje de pacientes con eventos adversos observados en el ensayo de referencia (Kane 2010)

Eventos adversos	Olanzapina LAI				Olanzapina oral
	45 mg/4 semanas	150 mg/2 semanas	405 mg/4 semanas	300 mg/2 semanas	10, 15 ó 20 mg/día
Eventos adversos en más del 5% de los pacientes					
Insomnio	15 ^{a,b,c}	8	7	6	4
Aumento de peso	4	9	5	11 ^{c,e}	8
Ansiedad	5	4	5	5	3
Nasofaringitis	2	6	4	5	4
Somnolencia	5	6	3	4	3
Dolor de cabeza	<1 ^{a,d}	5	2	2	4
Eventos adversos graves en más de 3 pacientes					
Esquizofrenia	2	4 ^{a,b,c}	<1	0	<1

Eventos adversos	Olanzapina LAI				Olanzapina oral
	45 mg/4 semanas	150 mg/2 semanas	405 mg/4 semanas	300 mg/2 semanas	10, 15 ó 20 mg/día
Trastorno psicótico	3^{a,c}	1	<1	0	<1
Psicosis aguda	0	<1	<1	0	<1
Ideación suicida	1	0	<1	0	0

En negrita se resaltan aquellos casos en los que se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos.

^a Significativamente distinto del grupo que tomó olanzapina oral.
^b Significativamente distinto del grupo que tomó 300 mg/2 semanas.
^c Significativamente distinto del grupo que tomó 405 mg/4 semanas.
^d Significativamente distinto del grupo que tomó 150 mg/2 semanas.
^e Significativamente distinto del grupo que tomó 45 mg/4 semanas (dosis de referencia).

Detke et al (2010) informan con más detalle de los eventos adversos ocurridos en el conjunto de pacientes (2054) que han participado desde 2000 hasta 2008 en diversos estudios (farmacocinéticos, ensayos clínicos, estudios abiertos y de seguimiento de pacientes). Los resultados de este análisis mostraron que el síndrome post-inyección ocurrió en el 0,07% de las inyecciones realizadas en ese periodo ó 1,4% de los pacientes (30 casos en 29 pacientes). Los síntomas eran los propios de sobredosis de olanzapina y aparecían aproximadamente a los 25 minutos (mediana) de la inyección (rango de 0 a 5 horas). Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas entre 1,5 y 72 horas después, y el 70% continuó recibiendo olanzapina LAI.

Estudios en fase de ejecución

No se identificó ningún estudio activo en la base de datos clinicaltrial.gov (consultada en febrero de 2011) que evaluara Zypadhera en pacientes con esquizofrenia. No obstante, está previsto disponer de nuevos datos del estudio abierto en 2011.

COSTE DEL TRATAMIENTO

Evaluaciones económicas publicadas

La búsqueda de bibliografía permitió identificar una evaluación económica (Furiak et al, 2011) en la que se comparaban los costes y la efectividad de olanzapina LAI con otros antipsicóticos (risperidona LAI, paliperidona LAI, haloperidol LAI y olanzapina oral), en pacientes con esquizofrenia que eran no adherentes o parcialmente adherentes con su tratamiento antipsicótico oral. La perspectiva adoptada fue la de un tercer pagador en Estados Unidos.

Los autores diseñaron un modelo de microsimulación de Monte Carlo de un año de horizonte temporal. Tuvieron en cuenta parámetros de efectividad, recaídas, adherencia al tratamiento, continuación y discontinuación, eventos adversos (incluido el síndrome de sedación / delirium post-inyección), tasas de suicidio, años de vida ajustados por calidad (AVAC), utilización de recursos y costes. La mayor parte de los valores utilizados como parámetros en el modelo fueron obtenidos de la

literatura (aunque no se indica que se haya realizado una revisión exhaustiva) y, cuando no se disponía de datos, se consultó con un panel de expertos. De acuerdo con la perspectiva del análisis expresada al comienzo del estudio sólo incluyeron costes directos sanitarios: medicamentos, administración de medicamentos, ingresos hospitalarios, urgencias, visitas a médicos, nutricionistas, enfermeras, ambulancia, tratamiento de eventos adversos, etc.). Un supuesto importante del modelo es que asume que la eficacia, seguridad y tolerabilidad de olanzapina LAI es similar a la de olanzapina oral. Este supuesto se deriva de las conclusiones del estudio de Kane (2010). Los autores realizaron análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, incluyendo la variación del parámetro con mayor incertidumbre, la adherencia al tratamiento.

Los resultados del modelo mostraron que olanzapina LAI es una estrategia más efectiva que los otros tratamientos y menos costosa que las presentaciones tipo depot (LAI) aunque más costosa que olanzapina oral. Como consecuencia, olanzapina LAI es más coste-efectiva que risperidona LAI, paliperidona LAI y haloperidol LAI; teniendo en cuenta una disponibilidad a pagar de 50.000 \$/AVAC (umbral asumido por los autores en el método), olanzapina LAI también sería una alternativa coste-efectiva en comparación con olanzapina oral puesto que la ratio coste-efectividad incremental estimada fue de 26.824 \$/AVAC (dólares de USA, 2009), inferior a dicho umbral. Esto quiere decir que el mejor beneficio clínico de olanzapina LAI se obtendría asumiendo un coste “modesto” de acuerdo con los autores y su perspectiva. El análisis de sensibilidad mostró que variaciones en los supuestos de adherencia y recaídas no alteraban las conclusiones sobre el coste-efectividad de olanzapina LAI.

La calidad metodológica de esta evaluación económica es alta. La pregunta está claramente definida, se aportan amplios detalles del modelo, incluidos los valores de los parámetros, se han escogido como comparadores medicamentos adecuados, se informa por separado de unidades de recursos consumidos y de costes unitarios, se realizó análisis de sensibilidad, etc. No se realizó descuento puesto que el horizonte temporal era de solo un año. No se incluyeron costes indirectos puesto que la perspectiva no era la social. El estudio fue revisado por expertos y siguió los criterios para el desarrollo de un buen modelo de decisión establecidos por la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

A pesar de su calidad metodológica, son de señalar dos limitaciones importantes: en primer lugar, el análisis se basa en varios estudios sobre la efectividad puesto que no existen ensayos en los que se compare directamente olanzapina LAI con otros antipsicóticos LAI; en segundo lugar, se han excluido los costes indirectos, aunque esto está acorde con la perspectiva adoptada por los autores.

Por otro lado, los resultados no son directamente extrapolables a nuestro entorno puesto que esta evaluación económica fue realizada en Estados Unidos desde la perspectiva de un tercer pagador. Con el fin de conocer si olanzapina LAI es un tratamiento coste-efectivo desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud, sería necesario diseñar un modelo contextualizado o bien adaptar el modelo desarrollado por Furiak et al a la realidad española, incorporando costes unitarios de nuestro entorno entre otros aspectos.

El estudio fue financiado por la industria (fabricante de Zypadhera).

Evaluaciones económicas remitidas por el fabricante

Se han identificado dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias en los que se recogía información sobre los resultados de las evaluaciones económicas realizadas por el fabricante de Zypadhera (en comparación con risperidona LAI) y remitidas a autoridades del Reino Unido (NHS Wales y NHS Scotland) para su autorización. Ambos informes no recomiendan el uso de Zypadhera dentro de sus respectivos sistemas públicos, argumentando que el coste-efectividad no está probado ya que las evaluaciones económicas no son suficientemente robustas.

Próximamente será publicado un artículo con la evaluación económica de Zypadhera en comparación con risperidona LAI en pacientes con esquizofrenia con riesgo de no adherencia al tratamiento desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud en España [información facilitada por Lilly, laboratorio fabricante de Zypadhera].

Estimación del coste anual de Zypadhera y otros medicamentos alternativos en España

Hemos realizado una estimación bruta del coste anual del tratamiento por paciente y año.

El precio de venta al público (PVP), incluido IVA, según Portalfarma.com de Zypadhera es de 202,98 € el vial de 210 mg, 285,91 € el vial de 300 mg y 352,32 € el vial de 405 mg (consultado en marzo de 2011). Para la estimación del coste de Zypadhera hemos tenido en cuenta los distintos regímenes recomendados según la dosis de estabilización con olanzapina oral alcanzada durante el abordaje de la fase aguda de la enfermedad (Tabla 5). Un paciente estabilizado con 20 mg/día de olanzapina oral recibiría una dosis de Zypadhera de 300 mg cada 2 semanas; el coste de este tratamiento en un año sería de 6862 € por paciente. Para dosis estabilizadoras de olanzapina oral inferiores, el coste anual variaría de 3564 a 5203 € por paciente.

La tabla 6 muestra el coste anual por paciente de Zypadhera, olanzapina oral y cada uno de los otros antipsicóticos inyectables de acción prolongada comercializados en España. El coste anual de Zypadhera por paciente es muy similar al coste de risperidona LAI y mayor que el resto de las opciones de tratamiento.

Estas estimaciones sólo incluyen el coste directo del medicamento; no incluye coste de la administración, de personal, visitas a médicos, estancias, otras medicaciones, eventos adversos, etc. Es preciso hacer notar que la administración de Zypadhera requiere, por protocolo, que el paciente permanezca en un centro sanitario durante las 3 horas siguientes a la inyección y bajo la supervisión de médicos y/o enfermeras especialmente entrenados dado el riesgo de aparición de excesiva sedación / delirium por sobredosis debida a inyección intravascular accidental de olanzapina. Este mayor uso de recursos implicaría un mayor coste en comparación con otros tratamientos antipsicóticos.

Tabla 5. Coste anual por paciente de olanzapina oral y olanzapina LAI (Zypadhera) según distintas dosis de tratamiento

Olanzapina oral		Zypadhera (Olanzapina LAI)		
Dosis diaria	Coste anual (€)	Dosis inicial recomendada durante 2 meses	Dosis de mantenimiento	Coste anual (€)
10 mg/día	793	210 mg/2 semanas ó 405 mg/4 semanas	150 mg/2 semanas ó 300 mg/4 semanas	3564 - 3671
15 mg/día	1189	300 mg/2 semanas	210 mg/2 semanas ó 405 mg/4 semanas	4667 - 5203
20 mg/día	1586	300 mg/2 semanas	300 mg/2 semanas	6862

Fuente: Costes estimados a partir de la información sobre dosis recogidas en las fichas técnicas de los medicamentos y la Guía de Prescripción Terapéutica de la AEMPS y de los PVP (incluido IVA) obtenidos del CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS) y de Portalfarma.com.

Tabla 6: Comparación de costes anuales: Zypadhera, olanzapina oral y otros medicamentos antipsicóticos en soluciones inyectables

Medicamento	Posibles regimenes (dosis)	Coste anual por paciente (€)*
Zypadhera (Olanzapina LAI)	Véase tabla 6	3671 a 6862
Olanzapina oral	10 a 20 mg/día	793 a 1586
Risperidona LAI	25 a 50 mg cada 2 semanas	3736 a 5234
Flufenazina decanoato	12,5 mg cada 5 semanas a 100 mg cada 2 semanas	14,93 a 149,34
Haloperidol	50 a 300 mg cada 4 semanas	77,22 a 463,32
Pipotiazina palmitato	50 a 200 mg cada 4 semanas	53,82 a 107,64
Zuclopentixol decanoato	200 mg cada 4 semanas a 600 cada semana	107,38 a 1289

*Costes estimados a partir de la información sobre dosis recogidas en las fichas técnicas de los medicamentos y la Guía de Prescripción Terapéutica de la AEMPS y de los PVP (incluido IVA) obtenidos del CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS) y de Portalfarma.com.

Estimación de costes facilitada por Lilly S.A.

Lilly S.A., fabricante de Zypadhera, ha aportado información sobre el impacto presupuestario estimado para Canarias derivado de la introducción de Zypadhera en el mercado.

La empresa estima, para Canarias, que 45 pacientes son susceptibles de recibir tratamiento con Zypadhera durante el primer año de comercialización del medicamento y 90 pacientes durante el segundo año. Estas cifras se han estimado teniendo en cuenta la población española de 18 a 75 años según datos del Instituto Nacional de Estadística, la prevalencia de la esquizofrenia (1%), el porcentaje de pacientes que toman antipsicóticos atípicos en nuestro país, el porcentaje de pacientes en tratamiento con olanzapina oral, el porcentaje de pacientes con esquizofrenia no adherentes al tratamiento, el peso de la población canaria sobre el total nacional y las cuotas de mercado que se derivan de los estudios de mercado realizados por la empresa.

Puesto que risperidona LAI (Risperdal® Consta®) es el único antipsicótico atípico tipo depot autorizado en España, el fabricante presenta la comparación entre este medicamento y Zypadhera. Para ello determinan las equivalencias de dosis según la Dosis Diaria Definida por la Organización Mundial de la Salud: 10 mg de olanzapina depot y 2,7 mg de risperidona depot, lo cual equivale a 1 vial de 300 mg de olanzapina cada 4 semanas (dosis mínima recomendada según ficha técnica) y 1 vial de 37,5 mg de risperidona cada 2 semanas.

En el cálculo del coste anual del tratamiento con Zypadhera incluyen el coste del medicamento según precio de venta del laboratorio (PVL), incluido IVA (y reducido un 7,5% debido al descuento establecido en el Real Decreto Ley 8/2010), el coste de administración del medicamento, el coste de supervisión del paciente en el centro tras la inyección y el posible coste de manejo del síndrome post-inyección. El coste del tratamiento con risperidona LAI incluye el coste del medicamento, el coste de la administración y el coste de suplementos orales antipsicóticos.

En resumen, las estimaciones realizadas por el fabricante concluyen que Zypadhera presenta un coste inferior a risperidona LAI y que la introducción de Zypadhera supondría un ahorro de 6.727 € en el primer año de comercialización y de 13.589 € en el segundo año, es decir, aproximadamente un ahorro anual de 150 € por paciente con respecto a risperidona LAI.

OTRAS CONSIDERACIONES

Diversos estudios han hallado mejores tasas de adherencia y/o mejor efectividad clínica en pacientes tratados con inyectables de larga duración o tipo depot en comparación con tratamientos orales (Heyscue et al, 1998; Acosta et al, 2009; Olivares et al, 2007; Leucht et al, 2011; Tiihonen et al, 2011). En el consenso de expertos sobre adherencia en pacientes con enfermedad mental grave y crónica, se señala que “los antipsicóticos inyectables de acción prolongada de primera y segunda generación pueden mejorar la adherencia al tratamiento y reducir el riesgo de recaídas en pacientes esquizofrénicos” (Velligan et al, 2009). Sin embargo, por el momento no existen estudios que prueben una mayor adherencia de los pacientes a Zypadhera en comparación con otros medicamentos.

Según la guía de práctica clínica sobre esquizofrenia del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), no está probado que el uso de medicamentos tipo depot garantice la adherencia al tratamiento. En consecuencia, la guía recomienda que se consideren los medicamentos tipo depot o inyectables de liberación

prolongada en personas con esquizofrenia que prefieran dicho tratamiento después de un episodio agudo y cuando sea una prioridad clínica el evitar la no adherencia intencionada o no intencionada a la medicación antipsicótica. Es necesario en el uso de estos medicamentos tener en cuenta las preferencias del paciente y su actitud hacia el modo de administración (intramuscular, por ejemplo; periodicidad, necesidad de acudir a un centro sanitario, etc.).

CONCLUSIONES

1. Zypadhera es una nueva forma de presentación tipo depot (inyección de liberación prolongada) de olanzapina, uno de los antipsicóticos atípicos disponibles para el tratamiento de la esquizofrenia.
2. Zypadhera está autorizada para el tratamiento de la esquizofrenia durante la fase de mantenimiento y en pacientes adultos suficientemente estabilizados durante la fase aguda con olanzapina oral.
3. Los resultados del único ensayo a 24 semanas indican que Zypadhera en dosis terapéuticas no es inferior a olanzapina oral en términos de tasas de exacerbación psicótica y tiempo hasta que ocurre la primera exacerbación. No se ha hallado que Zypadhera sea más efectivo que olanzapina oral.
4. No existen ensayos en los que directamente se compare olanzapina LAI con otros medicamentos antipsicóticos tipo depot ni inyectables de larga duración, como risperidona LAI. No está demostrado que Zypadhera sea más efectivo que otros antipsicóticos tipo depot.
5. El riesgo de excesiva sedación / delirium por sobredosis de olanzapina debida a inyección intravascular en el momento de la administración del medicamento hace necesario que el paciente sea supervisado profesionalmente durante las 3 horas siguientes a la inyección. Esto implicaría un importante uso adicional de recursos y costes, además del riesgo clínico propio del potencial efecto adverso.
6. Si bien existen algunos estudios que han hallado una mayor adherencia con los antipsicóticos tipo depot respecto al tratamiento oral, hasta la actualidad no existen estudios que prueben una mayor adherencia de los pacientes a Zypadhera en comparación con otros medicamentos
7. Desde la perspectiva del Servicio Canario de la Salud, Zypadhera podría ser más costoso por paciente y año que los otros medicamentos antipsicóticos tipo depot y que olanzapina oral, sobre todo si tenemos en cuenta el coste de la vigilancia que requiere el paciente en el centro de salud tras la administración del medicamento.
8. Los resultados de la evaluación económica procedente de EE.UU. no son extrapolables a España. Las evaluaciones económicas disponibles para Gales y Escocia no son robustas y, en consecuencia, las autoridades públicas del NHS en estas áreas no recomiendan el uso de Zypadhera al no estar demostrado su coste-efectividad. Próximamente será publicada una evaluación económica desde la perspectiva de nuestro Sistema Nacional de Salud.

RECOMENDACIONES

- Teniendo en cuenta lo expuesto en el presente informe, es decir, que Zypadhera (olanzapina LAI, presentación depot) no es más efectiva que olanzapina oral, que no existen estudios que comparen directamente Zypadhera (olanzapina LAI) con otros antipsicóticos tipo depot, que no está exenta de efectos adversos potencialmente graves, que no está probada una mayor adherencia del paciente al tratamiento, y que no está probada su coste-efectividad desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.
- No se recomienda el uso de Zypadhera hasta que no haya nuevas pruebas de su efectividad y coste-efectividad.
- Únicamente podría considerarse como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados durante el tratamiento agudo con olanzapina oral, que:
 - presenten poca o nula adherencia al tratamiento oral,
 - en los que previamente se haya descartado el tratamiento con otros antipsicóticos orales y tipo depot (por falta de eficacia, contraindicaciones u otros motivos clínicos de relevancia), y
 - entiendan la forma de administración de Zypadhera, conozcan los riesgos de efectos adversos y estén dispuestos a seguir el tratamiento.

REVISORES EXTERNOS

- Antonio Ciudad. Psiquiatra. Responsable de olanzapina, Lilly S.A.
- Francisco Javier Acosta Artiles. Psiquiatra. Servicio de Salud Mental. Dirección General de Programas Asistenciales. Servicio Canario de la Salud.
- María Álvarez. Farmacéutica y técnico en farmacoeconomía, Lilly S.A.
- Tatiana Dilla. Farmacéutica y responsable del Dpto. de Farmacoeconomía, Lilly S.A.

REFERENCIAS

- Acosta FJ, Bosch E, Sarmiento G, Juanes N, Caballero-Hidalgo A, Mayans T. Evaluation of noncompliance in schizophrenia patients using electronic monitoring (MEMS®) and its relationship to sociodemographic, clinical and psychopathological variables. *Schizophr Res* 2009;107:213-217.
- All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Report. Olanzapine depot (ZypAdhera®) - October 2010.
- Detke HC, McDonnell DP, Brunner E, Zhao F, Sorsaburu S, Stefaniak VJ et al. Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection, I: analysis of cases. *BMC Psychiatry* 2010; 10:43.

- European Medicines Agency. Assessment Report for Zypadhera. Procedure No. EMEA/H/C/000890. Disponible en:
- Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Montgomery W et al. Cost-effectiveness of olanzapine long-acting injection in the treatment of patients with schizophrenia in the United States: a micro-simulation economic decision model. *Curr Med Res Opin* 2011.
- Heyscue BE, Levin GM, Merrick JP. Compliance with depot antipsychotic medication by patients attending outpatient clinics. *Psychiatr Serv* 1998;49:1232-1234.
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000890/WC500054428.pdf [10-03-2011].
- Kane JM, Detke HC, Naber D, Sethuraman G, Lin DY, Bergstrom RF 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(2):181-189.
- Lauriello J, Lambert T, Andersen S, Lin D, Taylor CC, McDonnell D. 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(5):790-799.
- Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia-A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophrenia Research* 2011;127:83-92.
- NHS Scotland. Olanzapine 210mg, 300mg, 405mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection (Zypadhera®), No. (624/10). Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland, 9 July 2010.
- NICE, National Collaborating Centre for Mental Health. Schizophrenia: The NICE guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care (updated edition). London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2010.
- Olivares JM, Pinal B, Cinos C. Factores de falta de adherencia debidos al tratamiento. En: Cañas F, Roca M (eds.). *Adherencia terapéutica en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ars Médica; 2007. p. 95-108.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168(6):603-9.
- Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry* 2009;70 Suppl 4:1-46.

Páginas web:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.es>
- Base de datos de medicamentos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com>
- Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
- European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>
- Guía de Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.imedicinas.com/GPTage/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>

Otras fuentes de información:

- Información confidencial aportada por el fabricante.