

Evaluatie van de antwoord van de aanvrager op de gestelde vragen in het rapport D60 door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen

Op 16 november antwoordde de firma op het rapport D 60 dat ze op 23 augustus had gekregen.

1. ANTWOORD OP DE VRAGEN VAN CTG

6.1. CTG: Onder de rubriek « Ouderen » van de bijsluiter, staat : « INVEGA dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen met dementie met risicofactoren voor een CVA. » In tegenstelling met risperidon heeft Invega alleen schizofrenie als indicatie en, onder andere, « symptomatische behandeling van acuut fysiek en verbaal agressief gedrag bij patiënten met dementie ». Het CTG begrijpt niet waarom deze opmerking, die verwarring kan teweegbrengen, opgenomen is in de bijsluiter.

Firma

Deze waarschuwing is het gevolg van een bijsluiterwijziging [black box warning & Dear Doctor Letter (DDL)] in US die in april 2005 werd opgelegd door FDA na de publicatie van een meta-analyse van 17 placebogecontroleerde studies met de 4 voornaamste atypische antipsychotica (aripiprazol, olanzapine, risperidon en quetiapine) bij psychotische patiënten met dementie. Hierbij werd een toename van de mortaliteit en een toename van het risico van cerebrovasculair accident (CVA) vastgesteld. Hoewel Invega, in tegenstelling tot risperidon, niet aangewezen is voor de symptomatische behandeling van acuut fysiek en verbaal agressief gedrag bij patiënten met dementie, werd, uit voorzorg, een waarschuwing toegevoegd in de bijsluiter van Invega onder de rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, Voor risperidon werd in april 2005 een bijsluiterwijziging ingediend bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) om in de bijsluiter een waarschuwing op te nemen voor oudere patiënten met dementie, maar dit dossier is momenteel nog steeds lopende. In de bijsluiters van andere atypische antipsychotica (Abilify en Zyprexa) is eveneens een waarschuwing opgenomen voor oudere patiënten met een aan dementie gerelateerde psychose onder de rubriek Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, hoewel deze antipsychotica niet voor de behandeling van acute agressie bij oudere patiënten met dementie zijn aangewezen.

6.2. CTG: Interacties : De firma schrijft in haar rapport: « In een studie bij gezonde vrijwilligers (SCH-1016) werd na gelijktijdige toediening met paroxetine, een lichte verhoging gezien van de plasmaspiegels van paliperidon (16% toename in 'area under the curve (AUC)' en 9% toename in maximale plasmaconcentratie). Hoewel deze verhoging statistisch significant is, had deze verhoogde plasmaspiegel van paliperidon geen klinische implicaties. » Zou er ook geen klinische implicatie zijn bij schizofreniepatiënten en bij gebruik van hogere doses ?

Firma

In het Europees beoordelingsrapport (EPAR) wordt bevestigd dat de toename van C_{max} en AUC van paliperidon (enkelvoudige dosis) met 10-15% na toediening van meervoudige dosering met paroxetine niet beschouwd wordt als klinisch relevant.^{iv}

Lineaire regressie analyse van C_{max} , AUC_{last} en $AUC_{0-\infty}$ toonde voor alle doseringen een dosisproportionaliteit aan. Deze dosisproportionaliteit werd bevestigd voor Invega 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg en 15 mg door gepaarde vergelijking van de parameters C_{max} , AUC_{last} en $AUC_{0-\infty}$.^{iv}

Passage geschrapt door de firma



Passage geschrapt door de firma

6.3. CTG: Welke dosis zal in de praktijk gebruikt worden? In de studie van Kramer (de langstdurende gepubliceerde studie) is de meest voorgeschreven dosis (modus) 9 mg. Op basis van welke gegevens zal de dosis aangepast worden (verhoogd of verminderd)?

Firma

a) klinische gegevens

De fase 3 studie van Kramer (SCH-301) werd gelijktijdig uitgevoerd met de pivotale studies en bijgevolg werd het doseringsschema voor Invega in deze studie gedefinieerd voordat de resultaten van de dubbelblinde fase 3 studies bekend waren. Dit verklaart de methodologie van de studie waarbij de hoge dosis van 9mg als startdosis werd gehanteerd. In tegenstelling tot de pivotale studies op korte termijn werd een flexibel doseringsschema gebruikt in studie SCH-301. De startdosis van Invega bedroeg voor alle patiënten 9 mg per dag en kon door de onderzoeker worden aangepast binnen het dosisbereik van 3 tot 15 mg voor een adequate controle van de symptomen of om redenen van tolerantie.ⁱ

Een studiedesign met flexibel doseringsschema heeft als beperking dat de dosis van de patiënten in de meeste gevallen wordt verhoogd en maar zelden wordt verlaagd zoals wordt gezien in deze studie (de dosis werd slechts verlaagd bij 8% van de patiënten). Onderzoekers zijn minder geneigd om de dosis te reduceren wanneer doeltreffendheid wordt waargenomen en er geen nevenwerkingen optreden. Hierdoor zijn studies met flexibel doseringsschema niet indicatief voor een dosisaanbeveling. De drie andere pivotale studies met vaste dosering die gelijktijdig met deze studie werden uitgevoerd, tonen aan dat de lagere doseringen 3 mg en 6 mg even doeltreffend zijn in de behandeling van schizofrenie. Het is dan ook aannemelijk dat deze lagere doseringen eveneens effectief zijn in de onderhoudsbehandeling.ⁱⁱ Anderzijds is de beperkte spontane reductie van de startdosis van 9 mg indicatief voor het gunstig veiligheidsprofiel van Invega.

Uit de resultaten van de studie van Marder (SCH-304, article in press) blijkt dat Invega 6 mg consistente doeltreffendheid combineert met een gunstig veiligheidsprofiel.ⁱⁱⁱ

In het Europees beoordelingsrapport werd Invega 6 mg eveneens als startdosis weerhouden door het Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik na evaluatie van de risico-batenanalyse.^{iv}

b) dosisdistributie in de klinische praktijk

Passage geschrapt door de firma

6.4. CTG: Waarom geen vergelijkende studie met risperidon of andere antipsychotica?

Firma

Er is geen vergelijkende studie met risperidon uitgevoerd, wel werd olanzapine als interne standaard gebruikt in de pivotale studies. *Passage geschrapt door de firma*

Commentaar van het CTG

De resultaten van de vergelijkende studie met quetiapine of placebo zijn alleen als posterpresentatie beschikbaar. Het CTG kan dus deze resultaten niet evalueren.

6.5. CTG: Hoe motiveert de firma het verschil in prijs met risperidon, waarvan paliperidon een metaboliet is?

Firma

Paliperidon is inderdaad een actieve metaboliet van risperidon, doch is daarmee ook een aparte molecule met zijn eigen chemische structuur en daaraan verbonden karakteristieken. De waarde van Invega (weerspiegeld in zijn prijs) wordt verantwoord door de combinatie van een nieuwe molecule en een innovatieve toedieningsvorm, dewelke mee de therapeutische karakteristieken van het geneesmiddel bepaalt.

Voor paliperidon werd dan ook een volledig ontwikkelingsprogramma (klinisch en preklinisch) uitgevoerd zoals voor een 'new chemical entity (NCE)'.

De therapeutische voordelen van Invega zijn toe te schrijven aan de combinatie van het actief bestanddeel paliperidon en de formulatie met verlengde afgifte (OROS-technologie). Door het actief bestanddeel paliperidon en de unieke toedieningsvorm biedt Invega bijkomende voordelen ten opzichte van Risperdal en ten opzichte van andere atypische antipsychotica (zie ook initieel aanvraagdossier).

Een belangrijke karakteristiek die paliperidon onderscheidt van andere antipsychotica is de minimale metabolisatie ter hoogte van de lever.

Twee *in vitro* studies in humane lever microsomen tonen aan dat paliperidon in wezen het metabolisme van andere geneesmiddelen door CYP-enzymen (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 en CYP3A5 inbegrepen) niet inhibeert.^{iv} Significante farmacokinetische effecten van Invega op het metabolisme van andere geneesmiddelen zijn bijgevolg weinig waarschijnlijk.^{iv}

Een andere belangrijke onderscheidende karakteristiek in de klinische praktijk is de éénmaal daagse toediening wat zich vertaalt in het beter verdragen van het geneesmiddel.

Een volgende onderscheidende karakteristiek in de klinische praktijk is het opstarten van de behandeling zonder voorafgaande dosistitratie.

Commentaar van het CTG:

Om dit te bevestigen geeft de firma resultaten van een zeer kleine studie met 20 personen per studie-arm en zonder statistische toetsing van de resultaten.

Firma

Doordat de formulatie met verlengde afgifte de initiële tolerantie verbetert, laat dit toe om de behandeling op te starten zonder voorafgaande dosistitratie, dit betekent een voordeel ten opzichte van risperidon met onmiddellijke vrijgifte.^{iv}

Dosistitratie wordt aanbevolen bij de andere atypische antipsychotica. Bij het gebruik van Invega is dosistitratie overbodig en kan de behandeling onmiddellijk worden opgestart aan de beoogde dosering. Hierdoor alsook door de mogelijkheid van éénmaal daagse dosering wordt het toedieningsschema van de medicatie aan schizofrenpatiënten aanzienlijk vereenvoudigd.

Commentaar van het CTG:

Dit kan ook een nadeel zijn: een titratie laat ook gemakkelijker toe om op de laagste doses te blijven indien er een goede klinische respons is. De firma bevestigt zelfs "dat de dosis van de patiënten in de meeste

gevallen wordt verhoogd en maar zelden wordt verlaagd zoals wordt gezien in deze studie (de dosis werd slechts verlaagd bij 8% van de patiënten).”

Firma

Samenvattend:

Invega kan voor een aantal specifieke patiëntenpopulaties een therapeutisch voordeel bieden ten opzichte van de andere atypische antipsychotica:

- 1) bij schizofreniepatiënten die andere atypische antipsychotica niet goed verdragen.
- 2) bij patiënten met een verhoogde kans op geneesmiddeleninteracties (schizofreniepatiënten met comorbiditeiten of misbruik van bepaalde substanties)
- 3) bij schizofrenie patiënten met milde tot matige leveraandoeningen is er geen dosisaanpassing vereist (hepatitis of verslaving).
- 4) bij een schizofreniepatiënten met een verminderd CYP2D6 metabolisme (‘poor metabolizers’) is er geen dosisaanpassing vereist.
- 5) bij oudere schizofreniepatiënten is er geen dosisaanpassing vereist (uitgezonderd bij oudere schizofreniepatiënten met nieraandoeningen).

Om al de hierboven aangehaalde argumenten dient de waarde (en dus de prijs) van Invega niet enkel te worden gepositioneerd ten aanzien van risperidone, maar dient de waarde te worden bekeken van een nieuw antipsychoticum dat zich toevoegt aan de klasse van de huidig beschikbare orale atypische antipsychotica.

Ten opzichte van de prijzen van de bestaande orale atypische antipsychotica is de voorgestelde prijs voor Invega vergelijkbaar.

Uit de marktgegevens van Duitsland (waar Invega sinds 1 juli beschikbaar is) blijkt **Passage geschrapt door de firma**

Commentaar van het CTG

Het theoretische voordeel op vlak van interacties en dus de mogelijkheid om gemakkelijker paliperidon met andere geneesmiddelen te combineren, is niet aangetoond in studies met klinische eindpunten. Er moet nog werkelijk aangetoond worden tonen dat de combinatie van verschillende geneesmiddelen met paliperidon gunstiger is dan de combinatie van dezelfde geneesmiddelen met risperidon of haloperidol bijvoorbeeld.

2. OPMERKINGEN BIJ HET RAPPORT

Hiernaast wenst de firma nog een aantal opmerkingen in het dag-60 rapport verder te verduidelijken.

3.3.1 Evidentie afgeleid uit klinische studies

3.3.1.1 Werkzaamheid

CTG: STUDIE VAN DAVIDSON (DAVIDSON 2007, SCH-304)

- wat betreft het aantal geïncludeerde patiënten worden er andere cijfers in de tekst (blz. 121) en in figuur 1 (blz. 122) vermeld. In figuur 1 zijn volgende cijfers onbegrijpelijk: drop-outs van n=769 in een groep van 123 patiënten (placebo), uiteindelijke aantal van 780 patiënten in een groep van 127 patiënten (paliperidon 3 mg)

Firma

Deze opmerking is zeer terecht en intussen werd een corrigendum op het artikel gepubliceerd waarin de cijfers in figuur 1 werden aangepast.^v

PUBLICATIE VAN OWEN 2007

Firma

Het artikel met de analyse van de 3 pivotale studies van Luthringer et al. werd ondertussen gepubliceerd.^{vi} De firma verzoekt daarom om de resultaten van deze analyse mee op te nemen in de evaluatie.

Commentaar van het CTG

Deze publicatie stond niet in het initiële rapport. Volgens de huidige regelgeving wordt het (na dag 60 rapport) niet meer geëvalueerd.

3.3.1.1.4 Andere publicaties

Firma

“The Medical Letter vertegenwoordigt de opinie van een aantal experts en heeft bijgevolg niet dezelfde wetenschappelijke waarde als de gegevens uit studies. “

3.3.1.4 Gebruiksvriendelijkheid

Firma

De firma wijst op een typfout in het rapport Dag 60.
De juiste zin is :

Een eenmalige dosis per dag zou een voordeel kunnen vormen voor de therapietrouw.

3.4 Methodologische analyse van de farmaco-economische gegevens

Commentaren

1. Vergelijking met olanzapine

Firma

De gegevens van de overige doseringen van paliperidon (verschillend van 6 mg) werden niet ingesloten aangezien in alle analyses (behalve in de PDD scenario analyse) de gemiddelde dagdosissen (DDD) werden gehanteerd. ...Bijgevolg wordt de incidentie van extrapiramidale symptomen (EPS) van de behandelingsgroep met paliperidon 6 mg en olanzapine 10 mg direct afgeleid uit de klinische studie en ingegeven in het model.

2. Nevenwerkingen

2.1. CTG: De berekening van de firma voor nevenwerkingen loopt fout.

Firma

In plaats van de incidentie van EPS bij risperidon uit de studies op lange termijn direct te vergelijken met de incidentie van EPS bij olanzapine uit de studies op korte termijn werd een relatief risico gebruikt. Dit relatief risico komt overeen met een vergelijking van de incidentie van EPS bij olanzapine en risperidon bij een gelijke duur van de studie. ... De incidentie van EPS na 6 weken wordt direct afgeleid uit de klinische studie. De incidentie van EPS na 6 weken bij risperidon is niet gekend, maar het relatief verschil in incidentie van EPS tussen olanzapine en risperidon is wel gekend. Door dit relatief risico tussen olanzapine en risperidon te vermenigvuldigen met de incidentie van EPS na 6 weken bij olanzapine krijgen we een puntschatting van de incidentie van EPS na 6 weken bij risperidon.

De Cochrane review rapporten vermelden verschillende relatieve risico's van EPS voor verschillende studieduur. Het relatieve risico op EPS van risperidon ten opzicht van olanzapine 1,76 (zie ook tabel 5 uit het farmaco-economisch rapport) werd vooropgesteld dat het dichtste bij de waarde van het gemiddelde (1,8) ligt in de Cochrane Review. Indien het laagste relatieve risico uit de Cochrane review (1,18) zou worden gebruikt in het farmaco-economisch model, bedragen de incrementele effecten tussen paliperidon en risperidone 0,18 QALY. De incrementele kosten blijven ongewijzigd.

2.2. CTG: De firma vermeldt een zelfde percentage voor een nevenwerking gedurende de vijf jaar behalve voor gewichtsverhoging en tardieve dyskinesie. Dit is niet conform met wat de studies vermelden.

Firma

De incidentie van de nevenwerkingen wijzigt niet in verloop van de tijd, ook niet voor gewichtstoename en tardieve dyskinesie.

Commentaar van het CTG

Op welke studie is deze verklaring van de firma gebaseerd?

3. Behandeling met geneesmiddelen

CTG: Er wordt vergeleken met atypische antipsychotica. Er wordt niet vergeleken met klassieke antipsychotica (aan lage doses) die veel goedkoper zijn.

Firma

Om een beeld te geven van de resultaten van de vergelijking van paliperidon met de conventionele antipsychotica werd paliperidon als eerstelijnsbehandeling vergeleken met haloperidol als eerstelijnsbehandeling, met quetiapine, aripiprazol en clozapine resp. als tweede, derde en vierde keuze voor behandeling. Er bestaan tegenstrijdige gegevens betreffende het verschil in doeltreffendheid tussen de atypische en conventionele antipsychotica. In enkele studies wordt een hogere PANSS-reductie gerapporteerd voor de atypische antipsychotica ^{vii, viii, ix, x, xi} (NVDR: niet paliperidon!) terwijl in andere studies een vergelijkbare PANSS-reductie wordt weergegeven voor beide antipsychotica. ^{xii, xiii} Tevens kan worden aangenomen dat paliperidon over een betere therapietrouw beschikt ten gevolge van beter veiligheidsprofiel.

Daarom werden 3 scenario's gesimuleerd. Het eerste scenario komt overeen met de meest conservatieve benadering waarbij haloperidol enkel verschilt van paliperidon op vlak van nevenwerkingen.

Het tweede scenario is iets minder conservatief en veronderstelt eveneens dat de therapietrouw bij paliperidon 5% hoger ligt door het gunstiger veiligheidsprofiel en eenmaal daagse toediening. Het derde scenario veronderstelt naast het verschil in nevenwerkingsprofiel en therapietrouw nog een verschil in doeltreffendheid; paliperidon levert een grotere PANSS-reductie. De resultaten voor deze 3 scenario's worden hieronder weergegeven:

1. $\Delta E = 0.106$ QALY, $\Delta C = \text{€ } 1,950$ wat een ICER oplevert van $\text{€ } 18,396$ per gewonnen QALY
2. $\Delta E = 0.113$ QALY, $\Delta C = \text{€ } 1,478$ wat een ICER oplevert van $\text{€ } 13,079$ per gewonnen QALY
3. $\Delta E = 0.160$ QALY, $\Delta C = \text{€ } -3,152$ wat aantoont dat paliperidon de dominante strategie is ten opzichte van orale haloperidol

Het verschil in effecten in het eerste scenario wordt enkel veroorzaakt door het gunstiger nevenwerkingsprofiel van paliperidon. Het verschil in kosten wordt enkel veroorzaakt door het verschil in medicatiekost. Dit vertegenwoordigt het meest conservatieve scenario en de ICER ligt beneden de grenswaarde van $\text{€ } 45,000 / \text{QALY}$ (NICE drempelwaarde, zie rapport).

Het tweede scenario levert een grotere winst aan QALY's voor paliperidon door een grotere PANSS-reductie die het gevolg is van een betere therapietrouw. De incrementele kosten nemen af doordat patiënten met een lagere PANSS-score minder frequent worden gehospitaliseerd (verminderde hospitalisatiekosten). In het laatste scenario worden alle verschillen in rekening gebracht (verschil in nevenwerkingen, therapietrouw en doeltreffendheid). Dit levert een incrementeel effect op van 0.160 en een incrementele kost van $\text{€ } -3,152$ waaruit paliperidon als dominante strategie naar voren komt.

Uit deze simulaties kan worden besloten dat paliperidon eveneens kosteneffectief is ten opzichte van de conventionele antipsychotica.

Commentaar van het CTG:

De uitspraak “Tevens kan worden aangenomen dat paliperidon over een betere therapietrouw beschikt ten gevolge van beter veiligheidsprofiel beschikt. “ is in geen enkele studie bevestigd. Er ontbreken dus nog steeds studies met de vergelijking van paliperidon en een klassiek antipsychoticum.

4. QALY

CTG: Paliperidon geeft geen voordeel op vlak van werkzaamheid (PANSS-score, aantal episodes, percentage tijd per locatie) boven andere atypische antipsychotica. De winst aan QALY voor paliperidon wordt volgens de firma gerealiseerd door een gunstiger nevenwerkingsprofiel van paliperidon in vergelijking met de overige antipsychotica. Dit is echter niet bewezen (zie hierboven).

Firma

Voor de vergelijking met olanzapine, is de studie met paliperidon het beste bewijs dat beschikbaar is over het verschil in nevenwerkingen tussen paliperidon en olanzapine. De waarschuwing dat “het studiedesign geen statistische vergelijking toelaat...” impliceert niet noodzakelijk dat de incidentie van de nevenwerkingen (en het verschil) onjuist is. Deze puntschattingen kunnen nog steeds gebruikt worden; volgens de ‘decision analysis’ theorie, dienen besluiten te worden genomen op puntschattingen. De onzekerheid rond deze puntschattingen (die in rekening wordt gebracht in de multivariante probabilistische analyse) moet gebruikt worden om te beslissen over verder onderzoek.^{xiv} Het probleem in de vergelijking met de overige antipsychotica situeert zich in het feit dat er geen directe vergelijkingen met paliperidon bestaan. Daardoor is de meest geschikte oplossing om relatieve risico’s toe te passen uit Cochrane review die de meest betrouwbare (unbiased) bron van informatie zijn.

Commentaar van het CTG

De firma bevestigt dat er geen directe vergelijking bestaat en dat haar berekening gebaseerd is op hypothese, zonder dat het bewezen is dat paliperidon gunstiger is qua nevenwerkingen.

Opmerkingen van de CTG op de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma

CTG: De firma vermeldt cijfers van 2.600 tot 8.400 patiënten (derde jaar). Volgens epidemiologische gegevens zouden er in België 25.000 tot 39.000 mensen zijn met schizofrenie.

Volgens de Farmanetgegevens van 2005 zijn er 361.282 patiënten die in dit jaar een terugbetaling kregen voor minstens één verpakking van een antipsychoticum. Het gaat hierbij waarschijnlijk dikwijls om een gebruik voor andere indicaties dan schizofrenie. In 2005 kregen ook ongeveer 4.578 patiënten een behandeling met Haldol decanoas.

Firma

Aangezien de epidemiologische gegevens en Farmanetgegevens 2005 zeer uiteenlopend zijn, kan moeilijk een inschatting worden gemaakt van het verwachte aantal patiënten. De voorgestelde cijfers vertegenwoordigen ongeveer 10% tot 30% van het aantal schizofrenie patiënten (bij schatting tussen 25.000 en 39.000 patiënten) en liggen in lijn met het marktaandeel van andere recent geïntroduceerde antipsychotica.

Commentaar van het CTG:

Deze cijfers blijken nog altijd te laag te zijn. Volgens Farmanetgegevens van 2006 kregen 41.349 mensen een terugbetaling voor clozapine (met als voornaamste indicatie schizofrenie), 22.522 voor Seroquel

(alleen geïndiceerd voor schizofrenie), 8.106 voor Abilify (alleen geïndiceerd voor schizofrenie), 2.600 voor Haldol decanoas (onderhoudsbehandeling van psychosen en psychomotorische opwinding)

Firma

De dosisverdeling werd afgeleid uit de dosisverdeling die werd gezien in de verkoopschijfers van de landen waar Invega reeds geïmmuniseerd werd (zie ook antwoord op opmerking 6.3).

De firma geeft daarna een vergelijking voor de prijzen tussen paliperidon 6 mg (en ook 3 en 9 mg) met vergelijking van Prescription Daily Dose van andere atypische antipsychotica, PDD die alle boven de DDD zijn. Zo zou Invega 3 en 6 mg minder duur zijn dan Zyprexa en Seroquel.

Commentaar van het CTG

Aangezien we voor paliperidon niet beschikken over PDD bij dezelfde populatie is het niet mogelijk om een juiste vergelijking te maken.

Firma

De assumptie van 180 dagen behandeling in plaats van een jaar behandelingsduur houdt rekening met de partiële therapietrouw van schizofreniepatiënten. Uit de CATIE-studie blijkt dat na 6 maanden ongeveer de helft van de patiënten gestopt is met de inname van de medicatie.^{xiii}

Enkel tweede generatie antipsychotica worden hier in rekening gebracht aangezien deze als eerste keuze behandeling van schizofrenie worden beschouwd door de bredere doeltreffendheid op vlak van symptomen in combinatie met een gunstiger nevenwerkingeprofiel (verminderde incidentie van extrapiramidale symptomen in het bijzonder) in vergelijking met de typische antipsychotica.

Commentaar van het CTG

We verwijzen naar het rapport dag 60 blz 8 : “Toch zijn er experts die, op basis van literatuuroverzichten, oudere “klassieke” antipsychotica als haloperidol aanzien als eerste keuze of een van de eerste keuzen (Strakowski 2005, Lieberman 2005, Leucht 2003, Geddes 2000, McCue 2006, MEDICAL LETTER (Edition Française) 2007;29(8):29-31, Taylor 2007).

In een Belgische kosteneffectiviteitsstudie worden 3 eerstelijnsbehandelingen voorgesteld: risperidon, olanzapine en haloperidol (Lecomte 2000). Deze keuze werd bevestigd in een recente studie (Crespo-Facorro 2006, Barbui 2007).”

Firma

Uit Farmanet gegevens (cf. RIZIV info spot juli-augustus 2007)^{xv} werd berekend dat de gemiddelde behandelingsduur ongeveer 100 dagen bedraagt (109 dagen met risperidon en 99 dagen met olanzapine).

Uit deze gegevens blijkt dat de gemiddelde behandelingsduur kort is en daarom werd in de initiële aanvraag bij de berekening van de budgetimpact een assumptie gemaakt van 180 dagen behandelingsduur, rekeninghoudend met de verbeterde therapietrouw bij het gebruik van Invega.

4. Algemene conclusie

CTG: Bijwerkingen

De korte termijn van de gepubliceerde studies (6 weken of ongeveer 62 dagen) die hierover gegevens verschaffen, vragen om bevestiging op langere termijn.

Voor gewichtstoename en metabole veranderingen zijn er geen belangrijke klinische voordelen aangetoond in verschillende vergelijkende gepubliceerde studies, behalve op zeer korte termijn.

Firma

Een analyse van de gepoolde gegevens uit de 3 internationale open-label extensiestudies van 52 weken bij schizofreniepatiënten met een flexibele dosis van Invega (3, 6, 9, 12 of 15 mg; startdosis = 9 mg) werd uitgevoerd om het lange termijn effect van Invega op de metabole parameters na te gaan.

De gegevens na 1 jaar behandeling met Invega bevestigen het gunstig metabool profiel dat eerder in de korte termijn dubbelblinde studies werd gezien:

- Er werden geen klinisch relevante wijzigingen in de gemiddelde totale cholesterol waarde, triglyceriden; LDL of HDL bij het eindpunt.
- De gemiddelde wijzigingen bij eindpunt in insuline of glucosespiegels waren vergelijkbaar met de dubbelblinde fase (resp. $2,8 \pm 36,99$ $\mu\text{u/ml}$ en $0,2 \pm 1,27$ mmol/L)
- De glucosegerelateerde nevenwerkingen en patiënten die een aan diabetes gerelateerde nevenwerking ondervonden waren laag.
- De wijzigingen in lichaamsgewicht waren laag ($2,1 \pm 6,46$ kg van de dubbelblinde fase tot het eindpunt), en bleken gunstig in vergelijking met de overige atypische antipsychotica (1-10 kg over 1 jaar)
- Patiënten met een lagere 'body mass index (BMI)' ($<18,5$) bij baseline ondervonden een grotere gewichtstoename dan patiënten met een hogere BMI (> 25) bij baseline. Deze bevinding wordt algemeen waargenomen bij de behandeling met atypische antipsychotica en kan het gevolg zijn van patiënten met overgewicht die vooraf behandeld werden met antipsychotica en vergelijking met patiënten ondergewicht.
- Bepijking van deze analyse omvat het openlabel design dat een vergelijking met placebo of andere actieve controlegroep onmogelijk maakt.^{xvi}

Uit de resultaten van de pivotale studies lijkt Invega over een gunstig metabool profiel te beschikken. Er waren geen klinisch relevante wijzigingen in de metabole parameters (glucose, insuline, cholesterol, triglyceriden, LDL en HDL) wat weerspiegeld wordt door de relatief lage incidentie van de gerelateerde nevenwerkingen. De kleine wijzigingen op het einde van de studies duiden mogelijk op een algemene verbetering van het lipidenprofiel. **Passage geschrapt door de firma**

Commentaar van het CTG

Al deze gegevens zijn niet vergelijkende gegevens. Zoals vermeld door de firma "wordt nog een vergelijkende studie met olanzapine uitgevoerd om de metabole effecten van Invega op lange termijn verder te onderzoeken". Deze studie zal waarschijnlijk meer gegevens verschaffen. Ernstige nevenwerkingen werden ook gemeld voor andere atypische antipsychotica, lang nadat ze op de markt werden gebracht: pancreatitis, diabetes, myocarditis, cardiomyopathie, agranulocytosis.

- I. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Clinical Study Report. A randomized, open-label, single-center, crossover study of the potential effects of paroxetine on the pharmacokinetics of a single dose of paliperidone extended-release in healthy men.
- II. ER OROS Paliperidone:MODULE 2.5 – Clinical Overview
- III. Kramer Michelle et al., Paliperidone Extended-Release Tablets for Prevention of Symptom Recurrence in Patients With Schizophrenia, J Clin Psychopharmacol 2007;27:6-14)
- IV. Marder Stephen R. et al., Efficacy and Safety of Paliperidone Extended-Release Tablets: Results of a 6-Week, Randomized, Placebo-Controlled Study, Biol Psychiatry. 2007 Jun 27; [Epub ahead of print]
- V. European Public Assessment Report (EPAR) INVEGA EPAR Scientific discussion
- VI. Davidson, M. et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER): Results of a 6 week, randomized, placebo-controlled study. Schizophrenia Research 93 (2007) 117-130

-
- VII. Canuso C et al. A double-blind, placebo-controlled trial of paliperidone ER and quetiapine in patients with a recent acute exacerbation of schizophrenia. Poster presented at the 20th Annual US Psychiatric & Mental Health Congress Oct 11-14, 2007, Orlando.
 - VIII. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000;321:1371-1376.
 - IX. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:121-131.
 - X. Revicki D, Genduso L, Hamilton S, Ganoczy L, Beasley C. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders: Quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Quality of Life Research*. 1999;8:417-421.
 - XI. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Ljeka. Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004;4:551-556.
 - XII. Mahmoud R, Engelhart L, Janagap C, Oster G, Ollendorf D. Risperidone versus conventional antipsychotics for schizophrenia and schizoaffective disorder; symptoms, quality of life and resource use under customary clinical care. *Clin Drug Invest*. 2004;24:275-286
 - XIII. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Early Psychosis Global Working Group. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1-7.
 - XIV. Lieberman J, Stroup S, McEvoy P, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
 - XV. Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. *J Health Econ*. 1999; 18:341-364.21
 - XVI. RIZIV Infospot juli-augustus-september 2007
 - XVII. Kramer M. et al., Long-term metabolic outcomes of oral paliperidone extended-release treatment in patients with schizophrenia, poster presented at SOBP 2007: San Diego, CA. May 17-19 2007 Data on file.