

Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

Op 11 augustus 2008 antwoordt de firma op het CTG-rapport dat ze op 22 juli had gekregen.

1. Antwoord op een CTGvraag

Het CTG vraagt aan de firma of er lopende studies zijn met paliperidon voor andere indicaties dan schizofrenie (bv. voor andere indicaties die reeds in de bijsluiter van risperidon opgenomen zijn).

Antwoord van de firma

Het gebruik van atypische antipsychotica wordt inderdaad dikwijls voor andere indicaties goedgekeurd nadat de schizofrenie indicatie is geregistreerd en terugbetaald. De klinische studies BIM-3001, BIM-3002 & BIM-3003 met Invega zijn intussen afgerond en in september 2008 zal een registratiedossier worden ingediend voor de behandeling van acute manie bij bipolaire stoornissen (centrale registratieprocedure). Verder is er momenteel nog een studie BIM-3004 lopende voor de preventie van het heroptreden van stemmingsstoornissen. Ook voor Invega wordt verder klinisch onderzoek uitgevoerd in bipolaire stoornissen.

2. Opmerkingen op het evaluatierapport

2.1. Werkingsmechanisme (punt 3.2.)

In het Dag 60 rapport stond vermeld: "De halfwaardetijd van paliperidon bedraagt 24 uur, zodat de meeste patiënten met één dosis per dag kunnen behandeld worden. In de titratiefase en bij patiënten die gevoelig zijn voor orthostatische hypotensie, bijvoorbeeld ouderen, wordt aangeraden om de dosis te spreiden over 2 innames per dag."

Aanmerking van de firma

De firma schrijft in haar antwoord: "Deze informatie is niet juist, de dosisaanbevelingen in de bijsluiter zijn als volgt: "INVEGA dient oraal te worden ingenomen. De aanbevolen dosering van INVEGA is eenmaal daags 6 mg, 's morgens in te nemen. Een dosistitratie bij aanvang van de behandeling is niet nodig."

Commentaar van het CTG

Deze zin komt letterlijk uit het rapport van de firma (1^{ste} aanvraag tot vergoedbaarheid, blz 11/78

"De evenwichtige combinatie van een centraal 5-HT₂ en D₂ -antagonisme is verantwoordelijk voor een verminderd risico op extrapiramidale bijwerkingen in vergelijking met de klassieke neuroleptica, waarvan de werking voornamelijk op D₂ -antagonisme is gebaseerd.

De halfwaardetijd van paliperidon bedraagt 24 uur zodat de meeste patiënten met één dosis per dag behandeld worden. In de titratiefase en bij patiënten die gevoelig zijn voor orthostatische hypotensie, b.v. ouderen, wordt aangeraden om de dosis over 2 innames per dag te spreiden."

2.2. Samenvatting en duiding van de gepubliceerde studies versus andere antipsychotica (Punt 3.3.1.1.3 , blz. 20)

In het Dag 60 rapport stond vermeld: " In de 3 registratie studies was in totaal 24% van de patiënten (285/1193) binnen de 2 weken vóór het begin van de studie behandeld met risperidon, dus een preselectie van patiënten met een respons op risperidon; het ging dus niet over een algemene populatie van schizofrenen."

Aanmerking van de firma

Naast 24% van de patiënten die binnen de 2 weken vóór het begin van de studie behandeld werden met risperidon, werd eveneens 13% van de patiënten behandeld binnen de 2 weken vóór het begin van de studie behandeld met olanzapine. Verder werden nog andere patiënten vooraf behandeld met clozapine, quetiapine en conventionele antipsychotica haloperidol en chlorpromazine. Indien ter illustratie de percentages van vooraf behandelde patiënten uit de internationale klinische studies in schizofrenie over de periode 2004-2006 vergeleken worden met de huidige marktaandeelen van Risperdal, Zyprexa en de overige hogervermelde specialiteiten in België, blijkt dit percentage van "24%" in vergelijking lager te liggen dan het huidig marktaandeel. De huidige marktaandeelen van Risperdal en Zyprexa bedragen resp. 41% en 21,1% (IMS cijfers MAT/3/2008 in eenheden). Hieruit kan besloten worden dat er in de registratiestudies zeker geen preselectie van patiënten met een gunstige respons op risperidon of olanzapine werd ingesloten en dat een subpopulatie van 24% van patiënten die vooraf behandeld werden met risperidon juist eerder als een conservatieve benadering beschouwd kan worden aangezien het reële marktaandeel van Risperdal in België momenteel 41% bedraagt. In een post-hoc analyse kon met de behandeling met paliperidon ER een significante doeltreffendheid worden aangetoond ten opzichte van placebo, in een subpopulatie van patiënten die vooraf behandeld werden met risperidon binnen de 2 weken vóór het begin van de studie. De subpopulatie van patiënten bleek vergelijkbaar met de rest van de populatie van schizofreniepatiënten. Vergelijkbare resultaten werden aangetoond in de subpopulatie van patiënten die vooraf

behandeld werden met olanzapine (en geen gunstige respons op risperidon vertoonden) binnen de 2 weken vóór het begin van de studie.

De patiëntenpopulatie in de pivotale studies is representatief voor de algemene populatie van schizofreniepatiënten in België en de subpopulatie van patiënten die vooraf met risperidon werden behandeld is zelfs eerder een conservatieve benadering. Bij patiënten die vooraf behandeld werden met risperidon en olanzapine kon bij de behandeling met paliperidon ER een betere doeltreffendheid worden aangetoond ten opzichte van placebo.

Commentaar van het CTG:

Het volledige citaat in het rapport Dag 60 luidt als volgt: "In de 3 pivotale studies was in totaal 24% van de patiënten (285/1193) binnen de 2 weken vóór het begin van de studie behandeld met risperidon, dus een preselectie van patiënten met een respons op risperidon; het ging dus niet over een algemene populatie van schizofrenen. Paliperidon was significant effectiever dan placebo bij patiënten die al behandeld waren met risperidon, voor de verbetering van acute symptomen van schizofrenie en op vlak van individuele en sociale performance prestaties (Scottisch Medicines Consortium 07 march 2008)."

Wat de firma zegt komt overeen met het besluit van het Scottisch Medicines Consortium, namelijk dat een betere doeltreffendheid werd aangetoond (ten opzichte van placebo) bij patiënten die reeds behandeld waren met risperidon.

2.3. Opmerking met betrekking tot de direct vergelijkende studie met quetiapine (punt 3.3.1.1.3. , blz. 20-21).

In het Dag 60 rapport stond vermeld: "De vergelijking tussen quetiapine en paliperidon in monotherapie gaat over een zeer korte periode (2 weken). Men mag dus geen conclusie trekken over een behandeling van meer dan 14 dagen (behalve in combinatie met andere psycholeptica, waarbij ongeveer 50% van de patiënten andere antipsychotica nemen). De klinische relevantie van het verschil in PANSS-score, dat enkel een statistisch significant verschil is, moet in twijfel getrokken worden."

Aanmerking van de firma:

Gegevens in de recente literatuur ondersteunen meer en meer het feit dat de initiële respons van antipsychotica voorspellend is voor de resultaten van de patiënt op lange termijn. Waar vroeger 6 tot 8 weken gewacht werd alvorens het antipsychotisch effect van een antipsychoticum te beoordelen, is er momenteel voldoende bewijs om dit reeds vroeger tijdens de eerste 2 weken van de behandeling te evalueren.

In de vergelijkende studie met quetiapine werd na 5 dagen reeds een statistische significante verbetering gezien in de gemiddelde totale PANSS-score tussen paliperidon ER en quetiapine die behouden blijft na 2 weken monotherapie ($P < 0,05$ vs quetiapine ; $P \leq 0,001$ vs placebo op dag 5 en $P < 0,001$ vs quetiapine ; $P \leq 0,001$ vs placebo op dag 14).

De gunstige klinische evolutie wordt op het einde van de studie (na 6 weken) inderdaad bevestigd aangezien er nog steeds een statistisch significante verbetering in de gemiddelde totale PANSS-score ($P = 0,023$ vs quetiapine ; $P = 0,002$ vs placebo na 6 weken) en een statistisch significant verschil op de CGI-schaal kan worden aangetoond tussen paliperidon ER en quetiapine (voor beide $P < 0,05$) en de grootte van dit verschil in de gemiddelde totale PANSS-score en van het verschil in CGI-schaal numerisch toeneemt naar het einde van de studie.

Het gelijktijdig gebruik van antipsychotica in de additieve fase (toegelaten na de initiële behandeling van 2 weken bij patiënten met een onvoldoende respons volgens protocol) lag hierbij lager in de behandelingsgroep met paliperidon ten opzichte van quetiapine (42% voor paliperidon ER en 51,2% voor quetiapine ; paliperidon ER $P < 0,05$ vs placebo). Enige uitzondering hierop betreft het gebruik van benzodiazepines als "rescue medicatie", dit lag iets hoger bij de behandelingsgroep met paliperidon ER ten opzichte van quetiapine ($P < 0,05$ vs placebo) maar bleek niet statistisch verschillend te zijn en kan verklaard worden door de sedatie die optreedt bij het gebruik van quetiapine en slechts in beperkte mate gezien wordt bij paliperidon ER.

De klinische relevantie van het verschil in totale PANSS-score kan tevens verder worden geëvalueerd door een responder-analyse, waarin men het aantal patiënten beschouwt die een gedefinieerde verandering in totale PANSS-score behalen. Klinische respons wordt in het algemeen beschouwd als (1) ten minste 20% verbetering in totale PANSS-score of (2) ten minste 30% verbetering in totale PANSS-score (LLORCA 2002). 70% van de patiënten in de behandelingsgroep met paliperidon ER en 59% in de behandelingsgroep met quetiapine behaalden een verbetering in de totale PANSS-score van tenminste 20%. 52% van de patiënten in de behandelingsgroep met paliperidon ER en 40% in de behandelingsgroep met quetiapine behaalden een verbetering in de totale PANSS-score van tenminste 30%. De statistisch significante verbetering in primaire efficaciteitsparameter wordt verder ondersteund door de analyse van de secundaire parameters. Er werd een statistisch significante verbetering gezien in 4 van de 5 PANSS-factor scores (positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerde symptomen en ongecontroleerde vijandigheid/agitatie) ten opzichte van quetiapine ($P \leq 0,008$ vs quetiapine ; $P \leq 0,003$ vs placebo). Een statistisch significante verbetering in negatieve symptomen, gedesorganiseerde symptomen en ongecontroleerde vijandigheid/agitatie (allen $P < 0,050$) kon op het einde van de studie worden bevestigd.

Hieruit kan besloten worden dat het statistisch significante verschil in het gemiddelde totale PANSS-score van paliperidon ER ten opzichte van quetiapine na 2 weken klinisch relevant is en reeds een goeie indicatie geeft voor de klinische respons na 6 weken.

Commentaar van het CTG

1. In het rapport Dag 60 had het CTG al gerefereerd naar de CPMP-guidelines (blz 20): CPMP 1998: Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia Feb 1998 : "Usually it takes about 6 weeks in patients with an acute exacerbation to estimate the maximum effect on positive symptoms of a certain dose. For negative symptoms the duration is longer" "... the duration of the trials should be at least 8 weeks, probably longer."; CPMP 2003. Appendix to the note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia – methodology of clinical trials concerning the development of **depot** preparations of approved medicinal products in schizophrenia Feb 2003: "Duration: duration of 3 months of the double blind maintenance period will be acceptable, depending on the inter-injection interval, but a longer duration (e.g. 6 months) might increase the assurance that the study indeed has sufficient assay sensibility."
2. De klinische relevantie van het verschil in PANSS-score werd in het rapport Dag 60 in twijfel getrokken "rekening houdende met alle opmerkingen hierboven (blz 20)" en niet alleen op basis van de cijfers van de PANSS-score.

2.4. Aanmerking met betrekking tot therapeutische meerwaarde versus alternatieven (punt 4, blz. 34)

In het Dag 60 rapport stond vermeld: "De enige, nog niet gepubliceerde, met quetiapine vergelijkende studie geeft een statistisch significant voordeel van paliperidon tegenover quetiapine maar de klinische relevantie van dit voordeel is niet duidelijk en er is een grote studieuitval; er is geen verschil tussen beide behandelingen voor de hospitalisatieduur, er zijn meer patiënten met nevenwerkingen in de paliperidongroep en een hoger gebruik van andere psychotropen in de paliperidongroep. Op vlak van ongewenste effecten is er mogelijk, op basis van indirecte vergelijkingen, op korte termijn een voordeel tegenover bepaalde andere antipsychotica. Volgens sommige experts blijkt echter ook dat bepaalde andere antipsychotica een beter veiligheidsprofiel hebben."

Aanmerking van de firma

Het finaal manuscript van de vergelijkende studie werd onlangs ingestuurd voor publicatie in de American Journal of Psychiatry. Goedkeuring wordt verwacht in de loop van de maand augustus 2008. Het gepubliceerd artikel zal worden voorgelegd aan CTG van zodra beschikbaar.

De studieuitval in deze direct vergelijkende studie ligt laag in vergelijking met wat normaal gezien wordt in schizofrenie studies.

De firma geeft opnieuw alle cijfers van deze studie en ook van andere studies; deze cijfers zijn reeds beschreven en besproken in het D60-rapport.

Het percentage patiënten dat de studie vroegtijdig beëindigde omwille van nevenwerkingen bedroeg 6,3% voor de behandelingsgroep met paliperidon ER ; 10,1% voor de behandelingsgroep met quetiapine en 6,3% voor placebo. Het lager verbruik van geneesmiddelen voor slapeloosheid en/of agitatie tijdens de monotherapie fase bij quetiapine kan mogelijk verklaard worden door de sedatie die optreedt bij het gebruik van quetiapine. Rekening houdend met de aard van de gebruikte medicatie werd in de behandelingsgroep met paliperidon ER minder bijkomende antipsychotica gebruikt ten opzichte van quetiapine. Een significant verschil voor paliperidon ER ten opzichte van placebo werd aangetoond. In het rapport wordt vermeld dat volgens sommige experts bepaalde andere atypische antipsychotica een beter veiligheidsprofiel zouden hebben. De vermelde referentie (The Medical Letter) vertegenwoordigt de opinie van een aantal experts en heeft bijgevolg niet dezelfde wetenschappelijke waarde als gegevens uit klinische studies. Daarom verzoekt de firma om deze informatie niet mee op te nemen in de evaluatie.

De hospitalisatieduur is vergelijkbaar voor paliperidon ER en quetiapine maar in een post-hoc analyse van de openlabel-extensiestudies van paliperidon ER kon wel een reductie van 75% in hospitalisatiedagen worden aangetoond ten opzichte van placebo.

Het optreden van nevenwerkingen in het algemeen in deze studie is vergelijkbaar tussen paliperidon ER en quetiapine. Het percentage patiënten dat de studie vroegtijdig beëindigde omwille van nevenwerkingen lag lager bij paliperidon ER. De gemiddelde gewichtstoename lag significant lager voor paliperidon ER ten opzichte van quetiapine. Het bijkomende gebruik van psychotrope geneesmiddelen en antipsychotica tijdens de additieve fase ligt procentueel juist iets lager in de behandelingsgroep met paliperidon ER ten opzichte van de behandelingsgroep met quetiapine. Bij de behandelingsgroep met paliperidon ER werden minder antipsychotica gebruikt dan bij quetiapine (significant verschil ten opzichte van placebo).

Commentaar van het CTG

1. Dat de studieuitval "laag ligt in vergelijking met wat normaal gezien wordt in schizofrenie studies" neemt niet weg dat het moeilijk is om de resultaten van een studie met meer dan 20% uitval te interpreteren
2. Het geciteerde advies uit Medical Letter is zeer duidelijk als expertadvies geciteerd. De firma gebruikt zelfs ongepubliceerde, persoonlijke adviezen van Belgische experts om haar mening te verdedigen.
3. De firma bevestigt dat er tussen beide groepen geen verschil is op het vlak van hospitalisatieduur.
4. Zoals beschreven in het dag 60-rapport (blz 22) was gedurende de monotherapiefase het percentage patiënten met minstens 1 ongewenst effect het hoogste in de paliperidongroep (61,4%, 97 patiënten), tegenover 53,5% (85 patiënten) in de quetiapinegroep en 46,3% (37 patiënten) in de placebogroep.
5. Zoals beschreven in het dag 60-rapport (blz 24): "In de open label extensiestudies bedroeg de gemiddelde wijziging in lichaamsgewicht en 'body mass index (BMI)' resp. $1,1 \pm 5,47$ kg en $0,4 \pm 1,96$ kg/m². De patiënten met

een lagere initiële BMI (< 18,5 kg/m² bij baseline) bleken meer gevoelig te zijn voor gewichtstoename in vergelijking met de patiënten met een hogere initiële BMI (> 25 kg/m² bij baseline).

6. De firma bevestigt onze bespreking wat betreft andere psychotrope geneesmiddelen in de studie van Canuso 2008 (blz 20 in het dag 60-rapport).

2.5. Aanmerking met betrekking tot Toepasbaarheid (punt 3.3.1.3 , blz. 25) & Algemene conclusie (punt 3.3.1.3. , blz. 33)

In het Dag 60-rapport stond: Een eenmalige dosering per dag is mogelijk en dosistitratie blijkt overbodig (zoals voor bepaalde andere antipsychotica), maar in één studie (op 2) is er toch een duidelijke dosisrespons en in de laatste studie (Canuso 2008) gebeurt er wel een titratie. In de vergelijkende studie met quetiapine is een dosis van ten minste 9 mg paliperidon gebruikt. Daarom is het niet duidelijk welke dosis in de praktijk gebruikt zal worden

Aanmerking van de firma

Op 29 april 2008 werd de aanbevolen dagelijkse dosering van 6 mg officieel goedgekeurd voor paliperidon (N05AX13) door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Dosering gebruikt in de klinische studies Met 'Positron emission tomography' (PET)-studies kon een verband worden aangetoond tussen de plasmaconcentraties van paliperidon en de D2-receptorbezetting, de plasmaconcentraties die hierbij noodzakelijk waren voor het bereiken van een effect op de schizofreniesymptomen werden hierbij goed gedefinieerd.

Uit de analyse van de resultaten van de klinische registratiestudies SCH-303, 304 & 305 op korte termijn werd ook de veiligheid en doeltreffendheid van Invega 6 mg bevestigd.

De gepoolde gegevens van de klinische registratiestudies SCH-303, 304 & 305 bevestigen dat Invega 6 mg een aanhoudende vermindering in de ernst van de symptomen geeft ten opzichte van placebo.

Dosering gebruikt in de direct vergelijkende studie met quetiapine SCH-3015

De vergelijkende studie met quetiapine SCH-3015 werd uitgevoerd bij zeer ernstig zieke gehospitaliseerde schizofreniepatiënten met acute exacerbaties die reeds meerder keren hervallen waren en hogere gemiddelde PANSS-score hadden. De patiëntenpopulatie bestudeerd in deze studie had een ernstiger ziektebeeld dan de patiënten in de registratie- studies, vandaar de keuze voor een dosis die eerder aan de hoge kant ligt van het aanbevolen dosisbereik, zowel voor paliperidon ER (met een aanbevolen dosis range van 3-12 mg per dag) als voor quetiapine (met een aanbevolen dosis range van 150 mg tot 750 mg per dag).

Stapsgewijze dosisaanpassing (verschillend van dosistitratie)

Ondanks het feit dat Invega 6 mg de aanbevolen dagelijkse dosering is en een behandeling met Invega geïnitieerd kan worden zonder voorafgaande dosistitratie werd in deze studie een stapsgewijze dosisverhoging uitgevoerd met Invega (6 mg op Dag 1 t.e.m. 3), verhoging tot 9 mg op Dag 4, met mogelijkheid om verder te verhogen tot 12 mg op Dag 8). Deze stapsgewijze dosisverhoging is verschillend van een dosistitratie in de strikte zin van het woord aangezien bij een dosistitratie sprake is van een graduele verhoging van de dosis totdat het gewenste klinisch effect wordt bereikt, met de bedoeling om nevenwerkingen, zoals orthostatische hypotensie, te vermijden. De stapsgewijze dosisverhoging voor Invega werd in deze studie uitgevoerd om aan de dosisaanbevelingen uit de bijsluiters van Seroquel te kunnen voldoen en een correcte dubbelblinde vergelijking toe te laten.

De aanbevolen dagelijkse dosering van Invega 6 mg vertegenwoordigt binnen Europa gemiddeld 60,14% van de gebruikte hoeveelheden. De gemiddelde dosisverdeling van Invega 3 mg binnen Europa komt overeen met 27,36% en de gemiddelde dosisverdeling van Invega 9 mg vertegenwoordigt slechts 12,50% van de gebruikte hoeveelheden.

Uit hogervermelde argumenten blijkt dat een dosering van Invega 6 mg (zoals wordt aanbevolen in de bijsluiters en erkend door WGO) volstaat voor de meerderheid van de schizofreniepatiënten en dat slechts slechts een klein aandeel patiënten bijkomende voordelen ondervindt van een dosisverhoging naar Invega 9 mg.

Commentaar van het CTG

1. De DDD, door de WGO bepaald, is nooit een aanbevolen dosis, maar een dosis die dient om berekeningen en vergelijkingen te kunnen doen.

2. De firma erkent dat bij de patiënten met een schizofrenie met een ernstiger ziektebeeld (die reeds meerdere malen recideerden), hogere doses dan 6 mg gebruikt moeten worden. Zij geeft wel niet aan over welk percentage het hier gaat binnen het geheel van alle patiënten met schizofrenie.

2.6. Aanmerking tot betrekking met Opmerkingen door het CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma (punt 3.4. , blz. 30)

In het Dag 60-rapport stond vermeld onder punt 2. Dosis (blz. 30): De dosisverdeling is niet gebaseerd op de modus in de enige gepubliceerde langetermijnstudie die 9 mg bedraagt en op de dosis van de vergelijkende studie met quetiapine op het einde van de monotherapiefase 10,4 mg (SD 1,7) en voor het geheel van de studie gemiddeld 9,8 (SD 1,5) mg. Met een dagelijkse dosis van 9 mg zou de RIZIV-kost voor paliperidon 4,92 tot 5,08 euro bedragen. In de vergelijkende studie zijn de doses voor quetiapine op het einde van de monotherapiefase gemiddeld 690,9 mg (SD 134,3) en voor het geheel van de studie gemiddeld 599,1 (SD 142) mg.
5. RIZIV-kosten 2007 per DDD (blz. 31)

Aanmerking van de firma:

De dosisverdeling is inderdaad niet gebaseerd op de modus in de enige gepubliceerde lange termijn studie die 9 mg bedraagt en ook niet op de open-label extensiestudies SCH-703, 704 & 705 en de klinische studies 301 & 302 (zie hoger). De dosisverdeling van de budgetimpact is gebaseerd op de eerste marktgegevens die in Duitsland beschikbaar waren. Verder werd bij voorgaande berekeningen in het dossier rekening gehouden met de gemiddelde doseringen voor gehospitaliseerde schizofreniepatiënten in België uit de recente publicatie van de Hert 2006.

Aangezien de dagelijkse dosis 6 mg bedraagt de RIZIV-kost per DDD dus 3,55 tot 3,67 euro. Deze is vergelijkbaar met quetiapine, maar blijkt goedkoper te zijn dan risperidon, olanzapine en aripiprazole

Geneesmiddel	ATC-code	RIZIVkost per DDD (gemiddeld)
Risperidon	N05AX08	4,05 voor alle verpakkingen
Olanzapine	N05AH03	3,94
Quetiapine	N05AH04	3,64
Aripiprazole	N05AX12	4,60
Invega	N05AX13	3,55 tot 3,67

tabel 3 : RIZIV-kost per DDD (gemiddeld) uit evaluatierapport dag 60

Uit voorgaande berekening van de budgetimpact uit het initiële dossier bleek reeds dat de introductie van Invega een beperkte kostenbesparing voor het RIZIV oplevert. Dit besparende effect wordt tweeweggebracht door de omschakeling van de duurdere specialiteiten naar Invega. Indien de budgetimpact wordt berekend op basis van zowel de gemiddelde dosering op het einde van de monotherapiefase als voor de gemiddelde dosering op het einde van de de vergelijkende studie met Seroquel levert dit volgende resultaten op voor de RIZIV-dagkost voor gewone verzekerden (GV) en preferentieel verzekerden (PV):

Product	Gemiddelde dosering (mg)	GV RIZIVkost/d euro	PV RIZIVkost/d euro
Monotherapie fase			
Seroquel	690,9	6,363	6,5175
Invega 9 mg	10,4	4,9507	5,0936*
Volledige behandelingsduur van de studie			
Seroquel	599,1	5,5183	5,6515
Invega 9 mg	9,8	5,3908*	5,5464

* cijfers gecorrigeerde door de firma op 20 augustus.

. Hieruit blijkt dat Invega zelfs aan de hogere dosering uit de direct vergelijkende studie goedkoper is voor het RIZIV-budget dan Seroquel.

Commentaren

1. De initieel gevraagde prijzen waren (eerste aanvraag):

Crit.	Code	Benaming en verpakkingen ----- Dénomination et conditionnements	Opm ----- Obs	Prijs -€- Prix	Basis van tegemoetk. -€- Base de rembours.	I	II
B-220		INVEGA Janssen-Cilag compr. 3 mg x 28 tabl compr. 3 mg x 56 tabl * pr. compr. 1 x 3 mg ** pr. compr. 1 x 3 mg		115,85 231,70 3,7946 3,6676	115,85 231,70	7,10 7,10	10,60 10,60
B-220		INVEGA Janssen-Cilag compr. 6 mg x 28 tabl compr. 6 mg x 56 tabl * pr. compr. 1 x 6 mg ** pr. compr. 1 x 6 mg		149,29 298,58 4,9500 4,8230	149,29 298,58	7,10 7,10	10,60 10,60
B-220		INVEGA Janssen-Cilag compr. 9 mg x 28 tabl compr. 9 mg x 56 tabl * pr. compr. 1 x 9 mg ** pr. compr. 1 x 9 mg		182,74 365,48 6,1054 5,9784	182,74 365,48	7,10 7,10	10,60 10,60

2. De huidige gevraagde prijzen zijn:

Crit.	Code	Benaming en verpakkingen ----- Dénomination et conditionnements	Opm ----- Obs	Prijs -€- Prix	Basis van tegemoetk. -€- Base de rembours.	I	II
B-220		INVEGA Janssen-Cilag compr. 3 mg x 28 tabl compr. 3 mg x 56 tabl * pr. compr. 1 x 3 mg ** pr. compr. 1 x 3 mg		103,92 198,16 3,2557 3,5098	103,92 198,16	8,20 8,20	12,20 12,20
B-220		INVEGA Janssen-Cilag compr. 6 mg x 28 tabl compr. 6 mg x 56 tabl * pr. compr. 1 x 6 mg ** pr. compr. 1 x 6 mg		111,60 213,51 3,5208 3,7749	111,60 213,51	8,20 8,20	12,20 12,20

B-220		INVEGA Janssen-Cilag					
		compr. 9 mg x 28 tabl		150,82	150,82	8,20	12,20
		compr. 9 mg x 56 tabl		291,97	291,97	8,20	12,20
		* pr. compr. 1 x 9 mg		4,8760			
		** pr. compr. 1 x 9 mg		5,1301			

3. In het D 60-rapport van het CTG was een andere prijsvergelijking opgenomen (blz. 31). Met de huidige prijzen (25/08/2008) wordt dit:

Product	DDD (mg)	verpakking	PP	GV kost RIZIV/dag (EUR)	PV kost RIZIV/dag (EUR)
Risperdal (risperidon)	5	100 x 4 mg 100 x 1 mg	184,21 53,22	1,6571 + 0,3992 = 2,0563	1,7201 + 0,4524 = 2,1725
Risperidon goedkoopste generiek	5	100 x 2mg 100 x 3mg	51,59 73,52	0,3869 + 0,5514 = 0,9383	0,4385 + 0,6249 = 1,0634
Invega 6 mg (paliperidon)	?	28 x 6 mg	111,60	3,5500 voor 6mg/d	3,6929 voor 6mg/d
Invega 6 mg paliperidon	?	56 x 6 mg	213,51	3,5948 voor 6mg/d	3,6663 voor 6mg/d
Haloperidol	8mg	30 ml 10mg/1 ml = 20 dr	18,61	0,3722	0,4218

Prijsberekening met Risperdal 1 tablet 4mg + 1 tablet 1mg per dag (en niet 5 x 1mg) om een DDD van 5mg te bereiken.

4. De juiste vergelijking is dus: 2,0563 tot 2,1725 euro voor Risperdal (4 + 1 mg) te vergelijken met 0,9383 tot 1,0634euro mg voor risperidon generiek, en met 3,5500 tot 3,6963 euro voor Invega 6 mg. Invega 6 mg is dus duidelijk duurder voor het RIZIV dan Risperdal 5 mg (= x 1,70 tot 1,74) en dan risperidon generiek (= x 3,44 tot 3,83) voor deze indicatie.

5. De tabel in het CTG rapport bevat ook een vergelijking met haloperidol. Zoals in het rapport dag 60 beschreven (blz 12), zijn er nog experts die op basis van literatuuroverzichten, oudere "klassieke" antipsychotica als haloperidol aanzien als eerste keuze of als één van de eerste keuzes.

Ter informatie: in een zeer recent gepubliceerde studie (KAHN 2008), met vergelijking van haloperidol, amisulpride, olanzapine, quetiapine, ziprasidone bij patiënten met "schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder", een studie gesponsord door de firma van de atypische antipsychotica, concluderen de auteurs: "This pragmatic trial suggests that clinically meaningful antipsychotic treatment of first-episode of schizophrenia is achievable, for at least 1 year. However, we cannot conclude that second-generation drugs are more efficacious than is haloperidol, since discontinuation rates are not necessarily consistent with symptomatic improvement. »

2.7. Aanmerking met betrekking tot Totale budgetimpactberekening (punt 3.4. , blz. 32) en budget (punt 4, blz 34)

In het Dag 60-rapport stond vermeld:

Voor deze berekening werd de DDD van Abilify gebruikt maar wel de PDD van andere antipsychotica. Er is ook geen rekening gehouden met het feit dat er generieken op de markt zijn voor risperidon en dus met de prijs van deze generieken.

Indien men voor de vergelijking de dosis van 9 mg paliperidon zou nemen (dit is de modus dose in de studie van Kramer 2007 en de gemiddelde dosis op het einde van de monotherapiefase in de enige vergelijkende studie van Canuso van 10,4 mg), dan resulteert dit niet in een besparing met Invega maar in een verhoging van het budget.

De firma vermeldt een gunstige budgetimpact voor de terugbetaling van Invega. Deze berekening is gebaseerd op een exclusief gebruik van atypische antipsychotica (geen klassieke antipsychotica), aan een dosis die groter is dan de DDD. Voor paliperidon (geen DDD gepubliceerd in WHO 2008 tabel) is een dosis van 6 mg gebruikt, terwijl in de enige met een ander antipsychoticum vergelijkende studie een gemiddelde dosis van 10,4 mg gebruikt wordt. Er is ook geen rekening gehouden met de aanwezigheid van generieken van risperidon met een lagere prijs en budgetimpact.

In vergelijking met de drie atypische antipsychotica met het grootste marktaandeel (Risperdal risperidon: 45,52%, Seroquel quetiapine: 25,65%, Zyprexa olanzapine 23,64%) is Invega paliperidon 9 mg respectievelijk 21%, 35% en 25% duurder.

Aanmerking van de firma:

Aangezien er in de recente publicaties van Hanssens 2006 en De Hert 2006 geen vermelding werd gemaakt van een gemiddelde dosering van aripiprazole werd de aanbevolen gemiddelde dosering (**DDD**) gebruikt in de budgetimpactberekening.

Atypische antipsychotica worden beschouwd als eerste keuze behandeling voor de eerste acute episode van schizofrenie (zie ook NICE-richtlijnen). Binnen deze klasse van atypische antipsychotica N05A vertegenwoordigen Zyprexa, Seroquel, Risperdal en Abilify het grootste marktaandeel (98,7%) (IMS-cijfers counting units 2007) in België. Bijgevolg zijn dit de meest relevante alternatieve behandelingen die het meest waarschijnlijk zullen worden vervangen door een behandeling met Invega na introductie en werden conventionele antipsychotica niet opgenomen in de budgetimpactberekening. Het marktaandeel van de generieken was op het moment van de tweede indiening verwaarloosbaar vandaar dat deze niet mee in rekening werden gebracht. Voor Risperdal was de referentierugbetaling op het moment van indiening van kracht en werd er met de prijzen van Risperdal (-30% bij referentierugbetaling) gerekend.

Alle beschikbare gegevens wijzen erop dat de overgrote meerderheid van de schizofreniepatiënten behandeld zal worden met Invega 6 mg of Invega 3 mg en dat er slechts een klein aandeel patiënten bijkomende voordelen ondervindt van een dosisverhoging naar Invega 9 mg. Dit blijkt onder meer uit de dosisaanbevelingen uit de geregistreerde bijsluiter, de WGO aanbevolen dagelijkse dosering (DDD) van 6 mg voor paliperidon (N05AX13), een nadere toelichting van het studiedesign van de klinische studies SCH-301 & SCH-302 en de openlabel-extensie studies SCH-703 & SCH-704 & SCH-705 en dosisdistributiegegevens uit de EU-landen waar Invega reeds beschikbaar is (zie toelichting blz. 8 t/m 11). Bovendien wordt de gemiddelde dosis van Invega 6,3 mg bevestigd door een eerste interim analyse (N=81) van de fase 3b interventionele studie SCH-3017 die de klinische praktijk benadert bij schizofreniepatiënten die omschakelen omwille van het ontbreken van werkzaamheid. Aangezien de dagelijkse dosis 6 mg bedraagt de RIZIV-kost per DDD dus 3,55 tot 3,67 euro. Deze is vergelijkbaar met quetiapine, maar blijkt goedkoper te zijn dan risperidon, olanzapine en aripiprazole.

Geneesmiddel : ATC-code, RIZIVkost per DDD(gemiddeld)

Risperidon N05AX08 4,05

Olanzapine N05AH03 3,94

Quetiapine N05AH04 3,64

Aripiprazole N05AX12 4,60

Paliperidon ER N05AX13 3,55 tot 3,67.

Commentaar van het CTG

1. De hierboven vermelde vergelijking gebruikt DDD's en een gemiddelde prijs voor alle verpakkingen van een geneesmiddel
2. Invega 9 mg blijft duurder dan DDD van Seroquel maar is niet duurder dan een hogere dosis van quetiapine (zoals in de studie van Canuso gebruikt).
2. Voor Risperdal en risperidon generieken moet men de berekening niet maken met de verschillende verpakkingen (o.a. 1 mg) (= gemiddelde prijs voor een DDD voor het RIZIV) maar wel met de verpakkingen die gebruikt zullen worden om een DDD (= 5 mg) te bereiken voor deze indicatie.
3. Voor de totale budgetimpactberekening: rekening houdende met marktaandelen (Risperdal risperidon: 45,52%, Seroquel quetiapine: 25,65%, Zyprexa olanzapine 23,64%), en een prijs voor Invega 6 mg die x 1,70 tot 1,72 deze van Risperdal 5 mg is en x 3,48 tot 3,78 deze van de goedkoopste risperidongeneriek, blijkt de uitspraak van de firma "in de budgetimpactberekening bleek dat de introductie voor Invega een beperkte besparing oplevert"

helemaal niet juist (49,2% van antipsychotica met een 1,10 maal hogere kost is niet gelijk aan 45,5% die 1,70 tot 1,72 minder kosten).

2.8. Aanmerking met betrekking tot Totale budgetimpactberekening (punt 3.4 , blz. 32)

In het Dag 60-rapport stond vermeld:

Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon, dus risperidon is het best vergelijkbare antipsychoticum.

Aanmerking van de firma

De firma herhaalde alle argumenten reeds in het rapport D60 besproken en voegt erbij dat "Aangezien het onmogelijk is om ten opzichte van alle atypische antipsychotica direct vergelijkende studies uit te voeren werd meta-analyse uitgevoerd om de doeltreffendheid en veiligheid van Invega te positioneren binnen de klasse van de orale atypische antipsychotica (JONES geen datum). De resultaten van deze meta-analyse werden reeds kort aangehaald in het vorige dag-60 rapport uit de eerste terugbetalingsprocedure.

"Daarnaast wensen wij tevens nog te benadrukken dat er verschillen bestaan tussen Invega (paliperidon ER) tabletten met verlengde afgifte en Risperdal (risperidon IR) filmomhulde tabletten met onmiddellijke afgifte. Naast het verschil in toedieningsvorm zijn er ook verschillen gerelateerd aan het actief bestanddeel. Deze situeren zich op vlak van metabolisatie en dosering, receptoraffiniteit en membraaninteractie." Deze verschillen zijn beschreven in het antwoord van de firma.

Commentaar van het CTG

1. De referentie JONES bevat geen datum en gaat over een poster die inderdaad in het vorige rapport uit de eerste terugbetalingsprocedure werd aangehaald maar NIET in deze aanvraag. Aangezien het alleen gaat over een posterpresentatie, wordt deze referentie hier niet uitgebreid besproken. Het gaat over indirecte vergelijkingen tussen antipsychotica met alle beperkingen vanden.

2. Dat er verschillen zijn tussen paliperidon en risperidon qua metabolisatie en dosering, receptoraffiniteit en membraaninteractie bewijst niet dat er een verschil bestaat op het vlak van klinische doeltreffendheid; deze klinische vergelijkingen, zeker tussen paliperidon en risperidon, moeten nog gebeuren en moeten nog gepubliceerd worden.

2.9. Aanmerking met betrekking tot Algemene conclusie (punt 4, blz 33)

In het Dag 60-rapport stond vermeld:

De korte termijn van de gepubliceerde studies (6 weken of ongeveer 62 dagen (?)) die gegevens rapporteren over ongewenste effecten, vragen om bevestiging op langere termijn.

Net zoals risperidon, olanzapine en ziprasidon, vertoont paliperidon een dosisgerelateerde toename in EPS. Tot 6 weken is er minder gewichtstoename dan met olanzapine, maar er zijn ook andere antipsychotica waarbij dit ongewenste effect zeldzaam veroorzaakt wordt. Op deze korte termijn treden metabole veranderingen (glucose, lipiden) zeer zelden op met paliperidon (maar ook met bepaalde andere antipsychotica). Een verlenging van het QT-interval is mogelijk, net zoals bij risperidon. Volgens "data on file" van de firma, is het risico van tardieve dyskinesie hetzelfde als voor olanzapine. Een zeldzaam risico van gastrointestinale obstructie bij patiënten met strictuur is mogelijk. Paliperidon zou minder interacties geven met andere geneesmiddelen.

Volgens sommige experts hebben andere antipsychotica (aripirazol, ziprasidon) een beter veiligheidsprofiel dan paliperidon.

Aanmerking van de firma:

De firma geeft opnieuw alle gegevens die al zeer uitgebreid in het rapport D60 besproken werden (blz 21 tot 25).

Zij voegt eraan toe : "Om het veiligheidsprofiel van paliperidon ER en aripirazole te vergelijken dienen op zijn minst de gegevens van klinische studies te worden geanalyseerd (zie toelichting meta-analyse op blz 15-16). De vermelde referentie (The Medical Letter) vertegenwoordigt de opinie van een aantal experts en heeft bijgevolg niet dezelfde wetenschappelijke waarde als gegevens uit klinische studies. Daarom verzoekt de firma om deze informatie niet mee op te nemen in de evaluatie."

Commentaar van het CTG

Zoals al hierboven geformuleerd: " Het advies geciteerd in The Medical Letter is zeer duidelijk vermeld als expertenadvies. De firma gebruikt zelfs ongepubliceerde, persoonlijke adviezen van Belgische experts om haar standpunt te verdedigen."

Nota:

Op 20 augustus stuurde de firma een mail om te aan te geven dat er fouten waren in een tabel van hun rapport wat betreft de prijs van Seroquel en Invega en ook fouten in de toelichtingsteksten onder tabel en figuren.

Referenties

Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet 2008;371:1085-97.