

SEROQUEL XR 50 mg x 10 tabletten
SEROQUEL XR 200 mg x 60 tabletten ; SEROQUEL XR 200 mg x 100 tabletten
SEROQUEL XR 300 mg x 60 tabletten ; SEROQUEL XR 300 mg x 100 tabletten
SEROQUEL XR 400 mg x 60 tabletten ; SEROQUEL XR 400 mg x 100 tabletten

Conform de bepalingen van het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, volgt in bijlage het commentaar van het bedrijf op het dag 60 rapport. Aldus wordt de klokstop opgeheven.

In de hoop op een vlotte afhandeling van de dossiers, groeten wij u, geachte heer Arickx,

Antwoord van het bedrijf op het dag 60 rapport

Het bedrijf vermeldt dat de goedgekeurde prijzen door Economische Zaken op 15 januari 2009 aan de CTG bezorgd werden (copij correspondentie – zie bijlage 1).

Deel 1 : meest courante dagdosering Seroquel XR

1. Er bestaat nog altijd enige onduidelijkheid omtrent de meest courante dagdoseringen van Seroquel XR. Beschikt de firma over informatie vanuit de klinische praktijk (XR vorm nu reeds enige tijd beschikbaar in verschillende landen) omtrent de meest courante dagdoseringen van Seroquel XR ?

Seroquel XR is in de meeste landen geleidelijk beschikbaar gekomen in 2008, wat betekent dat er tot op heden nog maar beperkte gegevens beschikbaar zijn uit de alledaagse klinische praktijk. Duitsland was één van de eerste grote landen waar Seroquel XR beschikbaar werd en dit sedert maart 2008. Specifiek op vraag van het bedrijf werd IMS geraadpleegd.

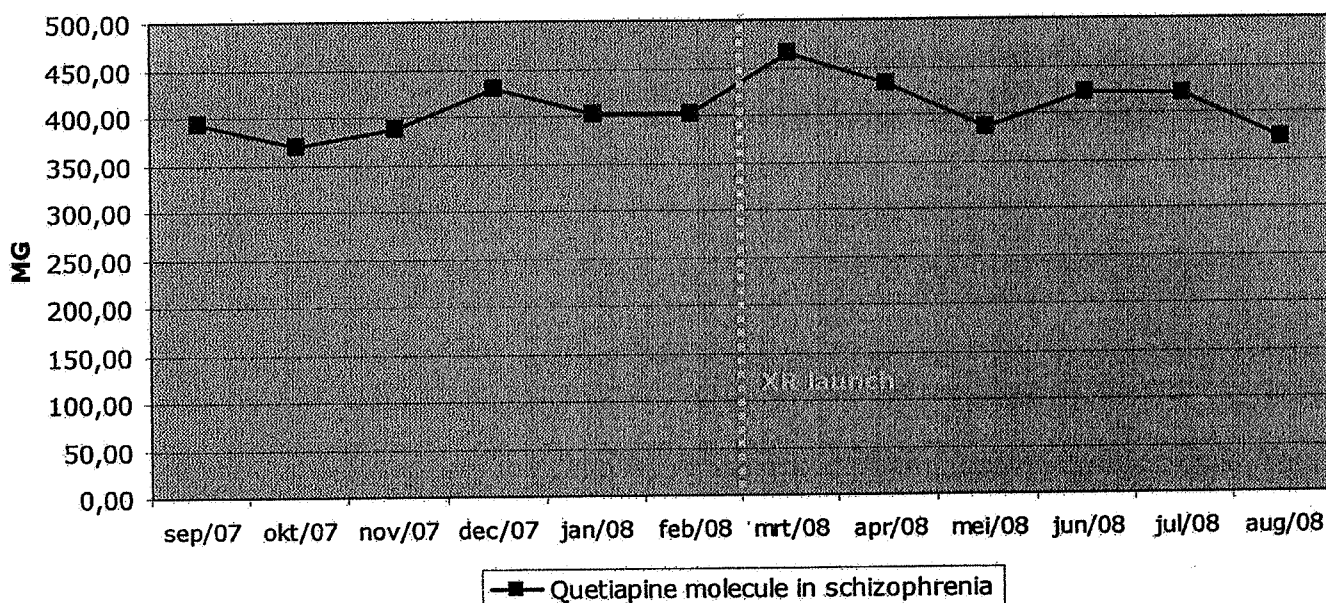
Onderstaande gegevens illustreren de evolutie van de dosis Seroquel in schizofrenia sedert de introductie van Seroquel XR in maart 2008.

Bron : IMS Disease Analyzer, special analysis average daily dosages quetiapine for AstraZeneca Germany.

Development of average daily dosages

	sep/07	okt/07	nov/07	dec/07	jan/08	feb/08	mrt/08	apr/08	mei/08	jun/08	jul/08	aug/08
	392,24	368,20	387,86	429,12	402,57	401,00	464,67	432,37	385,73	422,13	420,52	373,44

Monthly development of average daily dosages



Besluit :

De specifieke gegevens uit IMS (Disease Analyzer) bevestigen dat de mean average dose quetiapine door de introductie van Seroquel XR behouden blijft.

Deel 2 : Vragen omtrent Seroquel XR 50 mg – 10 tab

Het bedrijf merkt op dat de terugbetaling van Seroquel XR 50 mg in dit dossier specifiek aangevraagd werd als antwoord van het bedrijf op de bezorgdheid van de Commissie in het vorig terugbetalingsdossier :

Rapport dag 60 dd 23 mei 08 : "3.3.1.3. Applicabilité – ...Seroquel XR doit être utilisé avec prudence chez la personne âgée. La dose de départ devrait être de 50mg/jour et augmentée par la suite par paliers de 50mg/jour. Les présentations de Seroquel XR pour lesquelles le remboursement est demandé (200,300 et 400 mg) ne permettent pas d'appliquer ces recommandations."

1. Welk titratieschema dient gevolgd te worden bij ouderen ?

Het aantal oudere patiënten met schizofrenie is zeer laag (cfr vraag 2). Er is geen echt "geregistreerd" titratieschema voor de behandeling van schizofrenie bij ouderen. Wel is gekend dat de gemiddelde plasmaklaring van quetiapine bij ouderen 30 tot 50% lager ligt dan bij jongere patiënten (cfr wetenschappelijke bijsluiter – bijzondere populaties). Gebaseerd op bovenstaande lagere plasmaklaring, betekent dit praktisch een gemiddelde dagdosis van 200 of 300 mg XR. Het bedrijf stelt de kleinste verpakking voor (10 tabletten) om bij nieuwe patiënten per 50 mg Seroquel XR aanvankelijk op te titreren tot de gewenste dosis bereikt is.

2. Wat is het voorziene aantal patiënten dat op jaarbasis behandeld zal worden door middel van Seroquel 50 mg XR, alsook een gemiddelde behandelingsduur met 50 mg (beperkt tot 10 dagen)- cfr. Gegevens uit andere landen waar deze dosering beschikbaar is ?

Het aantal oudere patiënten met schizofrenie is zeer laag. De literatuur hieromtrent is schaars, de meeste research in schizofrenie werd in jonge patiënten gedaan. Het overzichtsartikel "Older Adults With Schizophrenia" van Wetherell et al. (Stanford University) schetst de situatie en de differentiele diagnoses duidelijk. Meer cijfers over het aantal patiënten ouder dan 65 jaar met schizofrenie zijn terug te vinden in het overzichtsartikel van Broadway et al (2007) : bij ongeveer 4% van de personen met schizofrenie wordt de diagnose gesteld na de leeftijd van 65 jaar (very-late-onset schizophrenia).

Gezien de Commissie specifiek vraagt naar het aantal patiënten dat zal behandeld worden, poogt het bedrijf een mathematische berekening te maken op basis van de epidemiologische gegevens zoals ingediend in het budget model, en de 4% zoals beschreven in het artikel van Broadway. Onderstaande tabel stelt de berekening voor :

	2009	2010	2011	2012
New schizo patients (4%per year) (source : budget impact model) (numbers)	2145	2182	2219	2257
New schizo patients > 65 years old (4% of new pts) in Belgium (source : Broadway 2007) (numbers)	85,8	87,28	88,76	90,28
Number of new pts > 65 years old with schizophrenia and treated with Seroquel XR (source : Broadway 2007 + budget impact model for share Seroquel in new pts) (numbers)	17,16*	17,46*	17,75*	18,05*

**Deze cijfers zijn geprojecteerd en moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden : er zijn zeer weinig gegevens in de literatuur over de incidentie schizofrenie bij ouderen (> 65 jaar). In tegenstelling tot de research schizofrenie in jongere patiënten en patiënten middelbare leeftijd, blijkt het onderzoek en het belang van een correcte diagnose in deze oudere populatie pas recent gestart te zijn. Mathematisch werden de assumpties uit het business model toegepast.*

Bovendien zijn er praktisch geen gegevens uit andere landen wegens de zeer recente introductie van Seroquel XR. De specifieke sterkte Seroquel 50 mg XR blijkt momenteel enkel beschikbaar in Duitsland (zie vraag 3).

3. Bestaan er bijkomende klinische indicaties voor het (blijvend) gebruik van 50 mg doseringen van Seroquel XR behalve de titratie bij ouderen en rechtvaardigen deze een eventueel verlengd (of chronisch) gebruik van deze dosering ? Eventueel gebruik bij patiënten met een laag lichaamsgewicht, jongeren, patiënten met verhoogde gevoeligheid aan de neveneffecten van antipsychotica (cfr. Gebruik zeer lage doseringen van andere atypische antipsychotica) ?
 - a. Heeft de firma hieromtrent gegevens ter beschikking uit andere landen waar de 50 mg dosering beschikbaar is (oa. Duitsland en Oostenrijk) ?

De klinische indicaties zijn opgenomen in de wetenschappelijke bijsluiter :

Rubriek 4.1 "Therapeutische indicaties" : Seroquel XR is aangewezen bij de behandeling van schizofrenie. Seroquel XR is effectief in het voorkomen van een recidief bij stabiele schizofrene patiënten die Seroquel XR zijn blijven gebruiken. In rubriek 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" wordt gespecificeerd dat voor bejaarde patiënten met dementie-gerelateerde psychose Seroquel XR niet geregistreerd is voor de behandeling van patiënten met dementie-gerelateerde psychose.

Voor wat betreft het gebruik van de 50 mg dosering Seroquel XR in andere landen moet het bedrijf corrigeren dat de terugbetalingsprocedure voor alle sterktes van Seroquel XR (inclusief de 50 mg XR) in Oostenrijk momenteel lopende is. De prijzen zoals vermeld in het Belgisch terugbetalingsdossier zijn aangevraagde prijzen.

Navraag in Duitsland leert dat Seroquel XR 50 mg in sommige geïsoleerde gevallen aangewend wordt om bij nieuwe patiënten met schizofrenie en alcoholverslaving geleidelijker te titreren. De associatie schizofrenie en alcoholisme is voldoende bekend in de literatuur. De wetenschappelijke bijsluiter (bijzondere populaties) stelt effectief dat bij patiënten met gekende leverfunctiestoornissen (stabiele alcoholcirrose) de gemiddelde plasmaklaring met ongeveer 25% afneemt.

De gemiddelde plasmaklaring van quetiapine neemt eveneens met ongeveer 25% af bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (wetenschappelijke bijsluiter – bijzondere populaties).

Besluit : Seroquel XR 50 mg

- a) Het bedrijf stelt de terugbetaling van 50 mg x 10 tabletten (de kleinste geregistreerde verpakkingsgrootte) voor als antwoord op het commentaar van de Commissie in het vorig dossier.
- b) Er zijn zeer weinig gegevens uit de praktijk.
- c) In het geheel genomen zal het aantal patiënten dat de 50 mg XR nodig heeft een klein percentage bedragen van de nieuw gediagnosticeerde patiënten. Het betreft wel patiënten die een bijzondere aandacht vragen : ouderen, patiënten met leverfunctiestoornissen en patiënten met nierfunctiestoornissen (bijzondere populaties).
- d) Een verpakking van 10 tabletten zou voldoende moeten zijn voor het geleidelijk titreren bij nieuwe patiënten met schizofrenie, en heel specifiek in de bijzondere populaties (ouderen, patiënten met leverfunctiestoornissen en nierfunctiestoornissen) waar de plasmaklaring lager ligt (cfr wetenschappelijke bijsluiter).
- e) Indien de Commissie een andere verpakkingsgrootte zou wensen kan dit bekeken worden.

Bijlagen :

1. Copij toekenning prijzen Economische Zaken van Seroquel XR 50mg x 10 tabletten, Seroquel XR 200mg x 100 tabletten, Seroquel XR 300mg x 100 tabletten, Seroquel XR 400 mg x 100 tabletten.
2. Older adults with schizophrenia – Wetherell et al – Stanford University – www.stanford.edu/group/usvh/stanford/misc/Scizophrenia%202.pdf
3. Broadway et al, Curr Opin Psychiatry 2007:20:551-558