

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
6 maart 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2666185

Datum
4 juli 2006

Ons kenmerk
PAK/26065381

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/17: sertindol (Serdolect®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 6 maart 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot sertindol (Serdolect®). De Commissie Farmaceutische Hulp heeft deze (her)beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het als bijlage toegevoegde CFH-rapport 06/17.

Sertindol is bestemd voor de behandeling van schizofrenie, indien tenminste één ander antipsychoticum niet wordt verdragen. Het middel is eind 1997 vanwege ongerustheid over de veiligheid van de markt gehaald en in december 2005 op basis van nieuwe veiligheidsgegevens weer tot de markt toegelaten.

Volgens CFH-rapport 06/17 heeft sertindol bij de behandeling van schizofrenie geen aangetoonde voordelen boven andere antipsychotica. Wel brengt de toepassing van sertindol risico's met zich mee als gevolg van een mogelijke verlenging van het QT-interval. Overigens is de klinische relevantie hiervan nog onduidelijk.

Sertindol is naar het oordeel van de CFH onderling vervangbaar met de andere atypische antipsychotica die zijn opgenomen in groep 4N05***OV. Het CVZ adviseert u dan ook om sertindol op bijlage 1A in deze groep te plaatsen met een standaarddosering van 16 mg.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport

CFH-rapport 06/17

sertindol (Serdolect®)

Op 4 juli 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26025401

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	sertindol (Serdolect®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
3	2.a.6.	Conclusie plaats sertindol (Serdolect) in het GVS
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 maart 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Serdolect®

1. Inleiding

In de brief van 6 maart 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Serdolect®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. sertindol (Serdolect®)

Samenstelling

Sertindol. Tablet 4 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg.

Geregistreerde indicatie

Schizofrenie, indien tenminste één ander antipsychoticum niet werd verdragen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Plaatsing op bijlage 1A van de Regeling Farmaceutische Hulp 1996. De fabrikant stelt voor sertindol (Serdolect) op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering

omdat het onderling vervangbaar zou zijn met andere

atypische antipsychotica, op grond van een vergelijkbare tot betere werkzaamheid met entacapon, een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel, een geringere toepasbaarheid en gebruiksgemak, en voldoende ervaring.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor de onderlinge vervangbaarheid komen andere orale antipsychotica in aanmerking. De huidige orale antipsychotica zijn in het GVS in drie clusters onderverdeeld op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp: de orale klassieke antipsychotica in groep 2N05***OV, de orale atypische antipsychotica olanzapine, quetiapine, risperidon, aripiprazol en sulpiride in groep 4N05***OV en het atypisch antipsychoticum clozapine in groep 0N05***OV.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Het indicatiegebied van sertindol en de andere antipsychotica is voor het hoofdindicatiegebied schizofrenie vergelijkbaar.

Gelijke toedieningsweg

Sertindol is evenals de andere antipsychotica in een orale toedieningsweg beschikbaar.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Sertindol is evenals de andere atypische antipsychotica alleen bestemd voor personen ouder dan 18 jaar

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Er zijn geen eenduidig omschreven criteria om klassieke en atypische antipsychotica te onderscheiden. In het algemeen gaat het bij atypische antipsychotica om verbindingen met een neiging tot minder extrapiramidale bijwerkingen (er is een ruim verschil in dosering waarbij een antipsychotisch effect ontstaat en waarbij extrapiramidale bijwerkingen ontstaan) en/of een werkzaamheid bij therapieresistente patiënten en/of een werkzaamheid bij negatieve symptomen. In langdurig vergelijkend onderzoek komt naar voren dat sertindol beter wordt verdragen dan haloperidol (patiënten blijven het langer gebruiken) en minder bewegingsstoornissen geeft dan haloperidol. Verder lijkt de werkzaamheid vergelijkbaar met die van haloperidol en risperidon. Daarom kan sertindol worden ingedeeld bij de atypische antipsychotica. Er is met sertindol geen onderzoek gedaan naar therapieresistente patiënten; sertindol vormt dus geen alternatief voor clozapine, waarvoor wel werkzaamheid bij therapieresistente patiënten voldoende is aangetoond.

In vergelijkend onderzoek met risperidon bleek sertindol statistisch significant meer QT-verlenging en een verminderd ejaculatievolume te veroorzaken. In verband met de cardiale risico's hebben registratieautoriteiten na weging van alle gegevens toelating tot de markt alleen toegestaan onder voorwaarde van veiligheidsmaatregelen (inperking van de

indicatie, max. dosering van 20-(24) mg en screening op risicopatiënten) en uitgebreide ECG monitoring. Uit de tot nu overlegde epidemiologische en de postmarketinggegevens (studie 99824) is de conclusie van de CHMP dat uit deze gegevens geen toegenomen totale sterfte naar voren komt en dat het geconstateerde toegenomen risico op cardiovasculaire bijwerkingen mogelijk toegeschreven kan worden aan de ECG-monitoring. Binnen de groep van atypische antipsychotica lijken er in deze bijwerkingen relatieve onderlinge verschillen. Dit betekent dat er vooralsnog geen sprake is van een klinisch relevant verschil in eigenschappen ten opzichte van de ander atypische antipsychotica.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande overwegingen is sertindol onderling vervangbaar met de andere atypische antipsychotica in cluster 4N05***OV.

2.a.5. Standaarddosering

Door de WHO is de DDD vastgesteld op 16 mg. Als doseringsrange wordt in de 1B tekst 12-20 mg aangegeven. De DDD ligt binnen de in Nederland geldende doseringsrange en kan daarom als standaarddosering worden gehanteerd. Dit komt overeen met de aanbevolen dosering in de 1b-tekst. De standaarddosering kan worden vastgesteld op 16 mg.

2.a.6. Conclusie plaats sertindol (Serdolect) in het GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat sertindol als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met de geneesmiddelen geplaatst in groep 4N05***OV op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 16 mg worden gehanteerd.

3. Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen is sertindol onderling vervangbaar met de andere atypische antipsychotica in cluster 4N05***OV. Serdolect®I kan worden geplaatst op bijlage 1A in groep 4N05***OV met een standaarddosering van 16 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport sertindol (Serdolect®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel sertindol (Serdolect®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met haloperidol 4-10 mg/dag of eventueel een atypisch antipsychoticum. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De werkzaamheid van sertindol lijkt bij kortdurende behandeling van acute schizofrenie vergelijkbaar met die van andere antipsychotica (haloperidol, risperidon). In kortdurend onderzoek is 16 mg als optimale dosering naar voren gekomen. Een specifieke werkzaamheid bij negatieve symptomen en depressieve symptomen is niet in daarvoor vereist onderzoek aangetoond. Er is geen onderzoek gedaan naar therapieresistente patiënten; sertindol vormt dus geen alternatief voor clozapine. Langerdurend onderzoek waarin de werkzaamheid van sertindol als voortgezette behandeling is vastgesteld, ontbreekt. In een 1-jaar durend vergelijkende onderzoek met haloperidol als onderhoudsbehandeling, die was opgezet als een superioriteitsonderzoek, kon de superioriteit van sertindol in hoge dosering (24 mg) niet worden aangetoond.

In langdurig vergelijkend onderzoek komt naar voren dat sertindol beter wordt verdragen dan haloperidol (patiënten blijven het langer gebruiken) en minder bewegingsstoornissen geeft dan haloperidol. Verder geeft het meer cardiale bijwerkingen, gewichtstoename, rinitis en problemen op het gebied van seksueel functioneren dan haloperidol. In vergelijkend onderzoek met risperidon bleek sertindol statistisch significant meer QT-verlenging en een verminderd ejaculatievolume te veroorzaken, maar komen geen statistisch significante verschillen in extrapiramidale bijwerkingen of sedatie naar voren. In verband met de theoretische cardiale risico's hebben registratieautoriteiten na weging van alle gegevens toelating tot de markt alleen toegestaan onder voorwaarde van veiligheidsmaatregelen (inperking van de indicatie, max. dosering van 20-(24) mg en screening op risicopatiënten) en uitgebreide ECG monitoring. De ervaring is voldoende. Sertindol kent geen specifieke voordelen wat de toepasbaarheid betreft, bv bij specifieke groepen. Vanwege cardiovasculaire veiligheidsoverwegingen heeft sertindol klinisch relevante beperkingen in toepasbaarheid vergeleken met andere antipsychotica.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van schizofrenie heeft sertindol geen aangetoonde voordelen boven andere antipsychotica maar wel risico's die verlenging van het QT-interval met zich meebrengen. De klinische relevantie van QTc verlenging bij sertindol is nog onduidelijk.

2. Inleiding

Sertindol

<i>Geneesmiddel</i>	Serdolect
<i>Samenstelling</i>	Sertindol. Tablet 4 mg, 12 mg, 16 mg, 20 mg.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Schizofrenie, indien tenminste één ander antipsychoticum niet werd verdragen.
<i>Dosering</i>	Begindosering: 4 mg per dag, vervolgens in stappen van 4 mg om de 4-5 dagen verhogen totdat de optimale onderhoudsdosering van 12-20 mg per dag is bereikt; in uitzonderlijke gevallen max 24 mg per dag.
<i>Werkingsmechanisme</i>	Antipsychoticum met een werking door selectieve remming van de dopaminerge (-D2) receptoren in het mesolimbische gebied en verder een remmend effect van de serotoninerge (-5HT2) activiteit

	en met alfa 1-blokkerende eigenschappen.
Bijzonderheden	Sertindol is in 1996 op de markt gekomen en eind 1997 weer van de markt gehaald omdat plotselinge dood en artimieën vaker bij sertindol dan bij andere atypische antipsychotica werden gemeld. In 2002 kreeg het middel een positieve opinie van de CPMP om het in onderzoeksverband te gebruiken voor een ingeperkte indicatie. December 2005 heeft de Europese Commissie de beperking van het onderzoeksverband in de registratie van sertindol opgeheven.

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Schizofrenie is een chronische psychotische stoornis met een variabel beloop. Het ontstaat meestal tussen het 20^e en 30e levensjaar, bij mannen iets vroeger dan bij vrouwen. Onderscheid wordt gemaakt tussen de acute fase met ernstige psychotische symptomen, waarin de patiënt meestal niet voor zichzelf kan zorgen. Hierna volgt de stabilisatiefase waarin de ernst van de psychotische symptomen afneemt. Meestal komt de patiënt zes maanden na het begin van de acute fase in een stabiele fase. Na een eerste acute psychotische episode treedt slechts bij 15% volledig herstel op, dwz dat de patiënt kan functioneren op een niveau van voor het ontstaan van de ziekte. Vaak is er sprake van een progressief beloop met nieuwe acute psychotische episodes, waarna het steeds langer duurt voordat herstel optreedt en er meer restsymptomen blijven bestaan. De diagnose wordt meestal gesteld volgens de volgende DSM-IV-TR¹ criteria:

- positieve symptomen zoals wanen, hallucinaties, onsamenhangende spraak en gedrag, en negatieve symptomen, zoals vervlakking van het gevoelsleven, apathie en gedachten- of spraakarmoede. Ten minste twee van deze symptomen dienen gedurende een belangrijk deel van de tijd van één maand aanwezig te zijn. Eén symptoom is voldoende indien het gaat om bizarre wanen of hallucinaties met een voortdurend aanwezige stem of stemmen.
- Het functioneren op terreinen als werk, sociale relaties en zelfverzorging is duidelijk verminderd vergeleken met voor het begin van de stoornis of wat zou kunnen worden verwacht.
- Gedurende tenminste 6 maanden zijn er voortdurend symptomen van de stoornis.
- Tijdens de actieve fase zijn er geen of slechts kortdurende depressieve en/of manische episoden.

Soms wordt naast de positieve en negatieve symptomen nog een derde categorie onderscheiden: de ontregelende ('disorganized') symptomen, zoals onsamenhangende spraak, gedrag en gebrek aan concentratie. Deze worden in de DSM-IV definitie nog onder de positieve symptomen gerekend, maar blijken een onafhankelijke categorie te vormen.

De prevalentie van schizofrenie wordt geschat op 6-7,5/1000 personen; dit betekent in Nederland ongeveer 100.000 patiënten. Het suïciderisico wordt geschat op 15%.²

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Over de standaardbehandeling bij schizofrenie bestaat verschil van mening³. In Farmacotherapeutisch Kompas 2006 is een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol het middel van eerste keus. Op grond van onderzoek en de lange ervaring blijkt dat het merendeel van de psychosen goed reageert op haloperidol 4-10 mg/dag. Bij optreden van extrapiramidale bijwerkingen kan -indien dosisverlaging onvoldoende effect sorteert -met een atypisch antipsychoticum mogelijk verbetering worden bereikt. Risperidon en olanzapine hebben op grond van ervaring de voorkeur boven andere atypische antipsychotica. Extrapiramidale bijwerkingen traden in onderzoeken bij olanzapine en bij risperidon tot een dagdosering van 6 mg minder vaak op dan bij de klassieke antipsychotica. Verder is risperidon als enige atypische antipsychoticum onderzocht in langer durend onderzoek ter preventie van een acute exacerbatie van schizofrenie; hierin zijn er vergeleken met haloperidol aanwijzingen voor een lager risico op een acute

exacerbatie gedurende het eerste jaar van behandelen⁴. De Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie⁵ adviseert de voor- en nadelen van klassieke en atypische middelen samen met de patiënt te wegen en op grond daarvan óf haloperidol 4-10 mg óf een atypisch antipsychoticum te kiezen; en als dit niet mogelijk is heeft een atypisch middel de voorkeur.

Bij therapieresistentie voor klassieke en andere atypische antipsychotica, kan clozapine een alternatief vormen. Clozapine heeft een bewezen meerwaarde bij therapieresistente patiënten maar omdat het levensbedreigende agranulocytose kan veroorzaken komt het niet in aanmerking als starttherapie.

Omdat sertindol is geregistreerd voor schizofrenie als tenminste één ander antipsychoticum niet werd verdragen, dient het voor zijn plaats in de therapie bij schizofrenie in de eerste plaats te worden vergeleken met een ander atypisch antipsychoticum (namelijk risperidon, olanzapine) en in de tweede plaats met haloperidol. Verder kan het worden vergeleken met clozapine dat geregistreerd is bij therapieresistente schizofrenie, die niet of onvoldoende heeft gereageerd op ten minste twee andere antipsychotica (waaronder één atypisch middel) of waarbij andere antipsychotica (waaronder één atypisch middel) onbehandelbare neurologische bijwerkingen gaven.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, en Cochrane op 3 maart 2006. Er is gezocht naar RCT's met de volgende zoektermen <sertindole>. Dit leverde vijf treffers op. Vervolgens is gezocht naar RCT's, meta-analyses of reviews met de zoektermen: <sertindole AND <schizofrenia>. Ten opzichte van het ingediende dossier leverde deze searches geen extra treffers op. Van sertindol is geen EPAR/NPAR beschikbaar. Wel is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de op de EMEA-site gevonden CPMP opinion⁶ met de conclusie over de wetenschappelijke evaluatie van sertindol.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van sertindol is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

De *werkzaamheid* kan worden uitgedrukt als symptoomverbetering die wordt gemeten aan de hand van (percentages) verbetering op de volgende scoringsschalen 'Brief Psychiatric Rating Scale' (BPRS), 'Positive And Negative Symptom Scale' (PANSS), 'Scale for the Assessment of Negative Symptoms' (SANS) en 'Clinical Global Impression' (CGI). De CGI is een standaardisatie van het klinische oordeel van de behandelaar voor de geconstateerde verbetering/verslechtering: 1=veel verbeterd, 4=geen verandering, 7 erg verslechterd.

De PANSS en BPRS worden beschouwd als betrouwbare, gevalideerde schalen om de *symptoomverbetering* bij schizofrenie vast te stellen. De PANSS heeft een maximum score van 210 en is opgebouwd uit 30 vragen met per vraag een score van 1-7. De PANSS is onderverdeeld in drie (een positieve, negatieve en algemene) subschalen. De BPRS heeft een maximum score van 112 en bevat 16 vragen met per vraag een score van 1-7. Om de invloed op negatieve symptomen vast te stellen is volgens richtlijnen van de EMEA een studieduur van tenminste 8 weken nodig en worden de PANSS en de SANS aanbevolen, waarbij tegelijk de invloed van de mate en ernst van extrapiramidale symptomen en depressie op de negatieve symptomen moet worden beoordeeld.⁷ Om de werkzaamheid van een onderhoudsbehandeling vast te stellen is de snelheid en tijd tot de eerste *terugval* een geschikte uitkomstmaat. Het optreden van een terugval wordt echter in de praktijk verschillend gedefinieerd: toename van symptomatologie, acute exacerbaties, aantal opnames en suïcides, rehospitalisatie, gedragsproblemen, medicatiewijziging.

De resultaten van de vergelijkende RCT's met sertindol zijn opgenomen in tabel 1.

Studie	Geneesmiddel (mg/dag)	n	Resultaat op			
			PANSS (p=)*	BPRS (p=)*	SANS (p=)*	CGI

<i>kortdurend</i>						
M93-113, Zimbroff DL, 1997⁸, 8 wk, n=497	sertindol 12 mg	72	-10 (0,01)	-7 (0,01)	-8 (0,05)	Sig
	sertindol 20 mg	65	-18 (<0,001)	-10 (<0,001)	-13 (<0,001)	Sig
	sertindol 24 mg	70	-11 (0,008)	-8 (0,002)	-7 (0,20)	Sig
	haloperidol 4 mg	68	-12 (0,008)	-8 (0,005)	-7 (0,20)	n.s.
	haloperidol 8 mg	63	-17 (<0,001)	-10 (<0,001)	-11	sig
	haloperidol 16 mg	68	-12 (0,005)	-8 (0,002)	-11	sig
	placebo	71	1	-1	-7 -2	
Hale A, 2000⁹, 8 wk, n=595	sertindol 8 mg	116	-16			3,1
	sertindol 16 mg	120	-24 ^a			3,0
	sertindol 20 mg	121	-20			3,1
	sertindol 24 mg	115	-23 ^a			3,0
Azorin JM, 2006¹⁰, 12 wk, n=187, Fr	sertindol 12-24 (16,2)	97	-29			
	risperidon 4-10 (6,6)	89	-26			
			Tijd tot falen van de behandeling			
<i>langerdurend</i>						
Daniel DG¹¹, 1998, 52 weken; n=282	sertindol 24 (-20) mg haloperidol 10 (-7) mg	94 109/108	De publicatie geeft geen cijfers, maar meldt dat er geen statistisch significante onderlinge verschillen zijn.			

Sig=statistisch significant n.s. niet significant tov placebo

*p= tov placebo ^a p=0,05 tov sertindol 8 mg.Discussie:

Sertindol is niet onderzocht als voortgezette behandeling of bij therapieresistente patiënten.

Studies:

-In de RCT van **Zimbroff et al, 1997** bij opgenomen patiënten met schizofrenie waren 12, 20 en 24 mg sertindol per dag en 4, 8 en 16 mg haloperidol per dag statistisch significant werkzaam dan placebo gemeten op de PANSS, BPRS, SANS en CGI; alleen voor 4 mg haloperidol per dag gemeten op de CGI en voor de hoogste doseringen sertindol (24 mg/dag) en haloperidol (16 mg/dag) gemeten op de SANS was het verschil niet statistisch significant. Tussen de sertindol en haloperidol armen kwamen er geen statistisch significante verschillen naar voren, ook niet in een effect op specifiek negatieve symptomen. De publicatie geeft voor de uitkomsten op SANS alleen de p-waarden voor de sertindolgroepen en niet voor de haloperidolgroepen. De uitval in de studie was hoog, nl 51% (n=255). 25% (n=122) staakte het gebruik vanwege een gebrek aan werkzaamheid en 6% (n=32) vanwege bijwerkingen.

- De vergelijkende studie van **Hale A et al, 200** bij opgenomen patiënten met schizofrenie had als doel in een gerandomiseerde dubbelblinde opzet de optimale dosering van sertindol te bepalen. Het primaire eindpunt was de verandering in de gemiddelde PANSS totaal score ten opzichte van de uitgangswaarde. Het effect van 8 mg sertindol bleek significant lager dan dat van 16 en 24 mg sertindol. 16 mg sertindol kwam naar voren als optimale dosering met een vergelijkbare werkzaamheid als 10 mg haloperidol gemeten op de PANSS totaal. Op de CGI waren er tussen de armen geen onderlinge significante verschillen. Gemeten op de negatieve PANSS subschaal scoorde 16 mg sertindol significant beter in verbetering van de negatieve symptomen dan 10 mg haloperidol; tussen 10 mg haloperidol en 20/24 mg sertindol waren er echter geen statistisch significante verschillen.

-De opzet van de vergelijkende studie van **Azorin JM et al, 2006** was om een klinisch relevant verschil in werkzaamheid tussen risperidon en sertindol aan te tonen, gebaseerd op een verschil van tenminste 6 punten op de gemiddelde PANSS totaalscore. In de powerberekening was het daarvoor nodig om per arm 160 patiënten in te sluiten. Toen sertindol tijdelijk van de Europese markt werd gehaald, is de studie voortijdig beëindigd en zijn onvoldoende patiënten ingesloten. Op het primaire eindpunt (de PANSS totaal) werd geen statistisch significant verschil in werkzaamheid tussen risperidon en sertindol gemeten. Allen indien werd afgegaan op de observed cases (OC) werd wel een significant verschil gevonden, een afname van 37,6 op de PANSS totaal in de sertindolgroep en van 31,5 in de risperidongroep. Gemeten op een van de secundaire eindpunten, nl op de PANSS negatieve subschaal had sertindol een significant groter effect dan risperidon, nl een afname van resp. 7,7 en 6,4. Superioriteit ten opzichte van risperidon is in dit onderzoek niet aangetoond.

-In een 40-dagen durende dosisresponsstudie (**Kammen DP van et al, 1996**)¹² bij opgenomen patiënten met schizofrenie was alleen in de arm met 20 mg sertindol het effect op de PANSS, BPRS en CGI statistisch significant verschillend van placebo (p>0,05). In de armen met 8 en 12 mg per

dag kwam op geen van deze schalen een statistisch significant effect ten opzichte van placebo naar voren. Bij 49% van de patiënten waren geen gegevens beschikbaar over de resultaten.

-In een langetermijnstudie van **Daniel DG et al, 1998** werd de tijd tot falen van de behandeling gemeten bij klinisch stabiele niet-opgenomen patiënten met schizofrenie, nadat ze gedurende een periode van 5 weken gerandomiseerd waren overgezet op behandeling met sertindol 24 mg of haloperidol 10 mg. Falen van de behandeling was gedefinieerd als ziekenhuisopname vanwege een exacerbatie van schizofrenie, een verslechtering van tenminste 20% van de BPRS totaalscore vanaf week 5, het gebruik van andere antipsychotica of staken van de behandeling vanwege een tekort aan werkzaamheid of therapietrouw. De studie was opgezet om een verschil van 5-15% in falen van de behandeling aan te tonen. Na een jaar was er geen significant verschil tussen beide middelen in de tijd tot falen van de behandeling. Wel waren er statistisch significante verschillen in de tijd tot ziekenhuisopname vanwege een exacerbatie van schizofrenie en de tijd tot staken van de behandeling vanwege noncompliance, beide in het voordeel van sertindol. Superioriteit ten opzichte van haloperidol is in dit onderzoek niet aangetoond.

-In een systematische Cochrane review (**Lewis R et al**)¹³ waren 1.104 patiënten opgenomen, afkomstig uit drie gerandomiseerde studies met sertindol, nl die van Hale, Daniel en van Kammen. De studie van Zimbhoff was uitgesloten omdat bij meer dan 50% van de patiënten geen gegevens beschikbaar waren over de resultaten en de gegevens over het vroegtijdig verlaten van de studie tekortschoten. De conclusie is dat:

- 20 mg sertindol statistisch significant werkzamer is dan placebo gemeten op BPRS totaal en CGI,
- voor vergelijking met haloperidol de uitkomsten in de langetermijnstudie niet bruikbaar zijn voor een indruk over de klinische respons,
- in kortdurend onderzoek 10 mg haloperidol statistisch significant werkzamer is als 8 mg sertindol en niet statistisch significant verschillend van 16, 20 of 24 mg sertindol, gemeten op tenminste 30, 40 of 50% verbetering in PANSS score.
- Onderhoudsbehandeling van sertindol in hoge dosering (24 mg) gepaard lijkt te gaan met minder ziekenhuisopnames vergeleken met 10 mg haloperidol. De kanttekening is echter dat deze uitkomst slecht is gerapporteerd en het onduidelijk is of dit ook voor lagere dosering op zal gaan.

Conclusie:

De werkzaamheid van sertindol lijkt bij kortdurende behandeling van acute schizofrenie vergelijkbaar met die van andere antipsychotica (haloperidol, risperidon). Vanwege het hoge percentage uitval in de studie van Zimbhoff et al. en het voortijdige beëindigen van het onderzoek van Azorin et al. kan op basis van deze onderzoeken niet tot een goed oordeel over de werkzaamheid worden gekomen. In kortdurend onderzoek is 16 mg per dag als optimale dosering naar voren gekomen. Een specifieke werkzaamheid bij negatieve symptomen en depressieve symptomen is niet in daarvoor vereist onderzoek aangetoond. Er is geen onderzoek gedaan naar therapieresistente patiënten; sertindol vormt dus geen alternatief voor clozapine. Langerdurend onderzoek waarin de werkzaamheid van sertindol als voortgezette behandeling is vastgesteld, ontbreekt. In een 1-jaar durend vergelijkende onderzoek met haloperidol als onderhoudsbehandeling, die was opgezet als een superioriteitsonderzoek, kon de superioriteit van sertindol in hoge dosering (24 mg) niet worden aangetoond.

4.b. Effectiviteit

De *effectiviteit* kan worden uitgedrukt in 'harde uitkomstmaten', zoals het percentage, dat revalideren, rehabiliteren en sociaal integreren (sociaal herstel in maatschappelijke en sociale rollen, zoals die door de patiënt gewenst zijn). Hiernaar is met sertindol voor zover bekend geen onderzoek gedaan.

In dit kader kan onder andere gekeken worden naar de kans op een terugval. De 1 jaar durende studie van Daniel et al., waarin is gekeken naar de tijd tot falen van de behandeling, wordt besproken onder werkzaamheid.

4.c. Bijwerkingen

In de kortdurende studie van **Zimbhoff et al** worden ook bij de lage doses haloperidol statistisch significant meer motorische bijwerkingen gemeld dan bij sertindol. Extrapiramidale bijwerkingen gemeten op de Simpson-Angus Scale (SAS) voor parkinsonisme, de Barnes Akathisia Scale (BAS) en gebruik van medicatie om extrapiramidale symptomen (EPS) te behandelen zijn statistisch

significant vaker in de haloperidolgroepen gemeld dan in de sertindolgroepen. 5,6% staakte het gebruik van sertindol vanwege bijwerkingen vergeleken met 9,1% in de haloperidolarmen. Verstopte neus, een verminderd ejaculatievolume en de gemiddelde toename in QT/QTc kwamen als bijwerking bij sertindol vergeleken met placebo statistisch significant vaker voor. 1% van de sertindolgebruikers had een QT of QTc verlenging tot ≥ 500 msec vergeleken met 0% in de placebo arm; dit verschil was niet statistisch significant.

Ook in de kortdurende studie van **Hale et al** worden statistisch significant minder EPS gemeld bij sertindolgebruikers (12-26%) ten opzichte van 10 mg haloperidol (53%). Ook het gemiddelde QTc interval was in de sertindolgroepen statistisch significant meer toegenomen vergeleken met de haloperidolgroep, echter zonder klinische symptomen. Er waren in de sertindolgroepen echter meer patiënten die het gebruik staakten vanwege bijwerkingen dan in de haloperidolgroep (7% vs. 0%).

De systematische Cochrane review (**Lewis R et al**) concludeert dat na 1 jaar behandeling er statistisch significant minder uitvallers waren in de arm met sertindol vergeleken met haloperidol, maar dat in kortdurend onderzoek niet naar voren komt. In de studie van **Daniel et al** worden bij sertindol statistisch significant minder extrapiramidale bijwerkingen, acathisie, tremor en hypertonie gemeld dan bij haloperidol, maar meer rinitis, gewichtstoename en afgenomen ejaculatie volume. Slechts één sertindolgebruiker had in deze één jaar durende studie een QT interval > 500 msec., maar er waren statistisch significant meer (n=11) sertindolgebruikers met een QTc interval van tenminste 500msec vergeleken met geen in de haloperidolgroep. In het optreden van slaperigheid werden geen statistisch significante verschillen gemeld. Het overzicht van Lewis stelt dat soms ook minder slaperigheid als bijwerking bij sertindol wordt gemeld.

In de studie van **Azorin JM et al, 2006** werden in de arm met sertindol statistisch significant meer QT-verlenging (23 vs. 5%) en abnormaal ejaculatie volume (19 vs. 3%) gemeld dan met risperidon. Er was geen statistisch significant verschil in gewichtstoename, in EPS-gerelateerde bijwerkingen (19 vs. 28%). Ook op de schalen waarop de mate van bewegingsstoornissen worden gescoord, de BAS, SAS en de Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) waren geen statistisch significante verschillen. Voor beide middelen werd bij 8% slaperigheid gerapporteerd. De gewichtstoename was gemiddeld 2,1 kg in de sertindolarm en 1,5 kg in de risperidonarm. De uitval in de studie was 35% en hierin waren er geen statistisch significante verschillen tussen sertindol en risperidon.

In de **CPMP opinion (2002)** over de wetenschappelijke evaluatie van sertindol wordt geconcludeerd dat sertindol het QT interval op een dosisafhankelijke wijze verlengt, maar dat uit aanvullende preklinische gegevens niet een op grond van deze verlenging te verwachten aritmogeen effect naar voren komt. Ook kwamen uit deze gegevens geen torsadogeen effect of aanwijzingen voor ernstige ventriculaire artimieën naar voren. Observationale studies konden het verhoogde risico op cardiale en totale sterfte noch bevestigen noch verwerpen. Het aanleveren van meer klinische veiligheidsgegevens (de fabrikanten hebben twee postmarketing studies toegezegd naar de cardiovasculaire veiligheid), sterke veiligheidsmaatregelen (inperking van de indicatie, max. dosering van 20-(24) mg en screening op risicopatiënten) en een ECG monitoring zijn de voorwaarden waaronder sertindol hernieuwd op de markt mag worden gebracht. In het dossier en in de in april 2006 overlegde aanvullende gegevens ontbreken de resultaten van de twee postmarketing studies of gegevens van de PSURS die gedurende de eerste drie jaar elke 6 maanden over de voortgang van de studies zijn uitgebracht. Volgens de fabrikant is de studie niet afgerond en is men nog bezig met het includeren van nieuwe patiënten. Wel heeft de fabrikant de nog niet op de EMEA-site gepubliceerde CHMP-opinion van de EMEA met de Scientific Conclusions over sertindol¹⁴ overlegd. Dit gaat over een verzoek van de registratiehouders op 29 oktober 2004 om op grond van interim-gegevens uit 2 postmarketing studies, nl studie 99823 (met alleen 2 patiënten) en studie 99824, sertindol buiten onderzoeksverband te mogen voorschrijven. Volgens de CHMP komt uit deze gegevens geen toegenomen totale sterfte naar voren. Onder de voorwaarde dat studie 99824 wordt voortgezet en de in het studieprotocol beschreven interim analyses en het eindrapport worden opgeleverd, meent de CHMP dat de beperking van de toepassing alleen in onderzoeksverband kan worden opgeheven. Omdat de nodige klinische monitoring buiten onderzoeksverband moeilijker is te realiseren zijn de waarschuwingen in de SPC met betrekking tot hartmonitoring aangescherpt.

Conclusie:

In langdurig vergelijkend onderzoek komt naar voren dat sertindol beter wordt verdragen dan haloperidol (patiënten blijven het langer gebruiken) en minder bewegingsstoornissen geeft dan haloperidol. Verder geeft het meer QT-verlenging, gewichtstoename, rinitis en problemen op het gebied van seksueel functioneren dan haloperidol. In vergelijkend onderzoek met risperidon bleek sertindol statistisch significant meer QT-verlenging en een verminderd ejaculatievolume te

veroorzaken, maar komen geen statistisch significante verschillen in extrapiramidale bijwerkingen of sedatie naar voren. In verband met de theoretische cardiale risico's hebben registratieautoriteiten na weging van alle gegevens toelating tot de markt alleen toegestaan onder voorwaarde van veiligheidsmaatregelen (inperking van de indicatie, max. dosering van 20-(24) mg en screening op risicopatiënten) en uitgebreide ECG monitoring.

4.d. Kwaliteit van leven

In geen van de studies is de kwaliteit van leven gemeten.

4.e. Ervaring

Volgens gegevens van de fabrikant was sertindol tot januari 2006 23.740 patiëntenjaren gebruikt. Dit betekent dat de ervaring inmiddels voldoende is.

Conclusie:

De ervaring is voldoende.

4.f. Toepasbaarheid

Haloperidol is breder geregistreerd, nl ondermeer ook voor psychosen, ernstige opwinding, angst, manie en tic; sertindol alleen bij schizofrenie.

Ook vergeleken met atypische antipsychotica heeft sertindol inperkingen in toepasbaarheid, nl op het indicatiegebied, extra contra-indicaties, beperkingen in comediatie (interacties) en de boxwarning tot ECG-monitoring; zie de paraattekst (bijlage). Deze inperkingen zijn vooral een gevolg van theoretische cardiovasculaire veiligheidsoverwegingen omdat sertindol het QT interval meer verlengt dan sommige andere antipsychotica.

Kinderen: Sertindol is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar. Haloperidol is geregistreerd voor kinderen vanaf 3 jaar.

Ouderen: van sertindol zijn bij ouderen boven de 65 jaar slechts beperkte gegevens over toepassing beschikbaar.

Zwangeren: Sertindol wordt in het algemeen afgeraden bij zwangeren. Haloperidol kan in lage dosering worden gegeven.

Conclusie:

Sertindol kent geen specifieke voordelen wat de toepasbaarheid betreft, bv bij specifieke groepen. Vanwege cardiovasculaire veiligheidsoverwegingen heeft sertindol klinisch relevante beperkingen in toepasbaarheid vergeleken met andere antipsychotica.

4.g. Gebruiksgemak

Het middel kan eenmaal daags worden gedoseerd. Vanwege de kans op orthostatische hypotensie moet bij instellen en na onderbreking van de behandeling gedurende meer dan 1 week worden getitreerd.

Conclusie:

Geen duidelijke voordelen in gebruiksgemak ten opzichte van haloperidol.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
Haloperidol tabl.		8 mg	€ 6-7,-
Risperidon tabl.		5 mg	€ 110,-
Olanzapine tabl.		10 mg	€ 110,-
Sertindol tabl.	€ 3,50 per DDD	16 mg	€ 105,-

Conclusie:

De geneesmiddelkosten zijn 5% lager dan die van risperidon en olanzapine en meer dan 15 maal zo hoog als die van haloperidol.

5.b. Bijzonderheden

Sertindol is in 1996 op de markt gekomen en geplaatst in een GVS cluster met risperidon (atypische antipsychotica). De beoordeling door de CMPC (de voorloper van de CFH) is eind 1997 afgebroken omdat het van de markt werd gehaald. Uit gegevens uit een UK database bleken plotselinge dood en artimieën vaker bij sertindol dan bij andere atypische antipsychotica te worden gemeld.

In 2002 kreeg het middel een positieve opinie van de CPMP om het in onderzoeksverband te gebruiken voor een ingeperkte indicatie. December 2005 heeft de Europese Commissie de restrictie van het onderzoeksverband in de registratie van sertindol opgeheven na analyse van de beschikbare gegevens van meer dan 10.000 patiënten die sertindol kregen en een analyse van de veiligheidsgegevens van een vergelijkende PMS studie met risperidon (met meer dan 5000 patiënten). Deze analyses zijn echter niet in het dossier opgenomen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van sertindol

6.a. Claim van de fabrikant

Er is geen klinisch relevant verschil in eigenschappen van sertindol met de andere atypische antipsychotica. De werkzaamheid (gemeten op de PANSS totaal en PANSS positief) en de cardiovasculaire veiligheid van sertindol is tenminste vergelijkbaar met die van haloperidol en risperidon. De fabrikant ziet voor sertindol voordelen bij de behandeling van negatieve symptomen (gemeten op de PANSS negatief). Het tolerantieprofiel en het bijwerkingenprofiel zijn vergelijkbaar met die van de andere atypische antipsychotica met mogelijke voordelen door het ontbreken van EPS bijwerkingen, hyperprolactinemie en sedatie. De fabrikant stelt dat sertindol wel QT verlenging geeft maar dat dit geen relatie heeft met hartproblemen zoals een verhoogd risico op ernstige ritmestoornissen. Bovendien zou QT verlenging moeten worden gezien als een klasse effect van niet alleen de atypische maar ook van veel andere geneesmiddelen.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH acht het geclaimde voordeel op de negatieve symptomen onvoldoende aangetoond. De geclaimde voordelen in bijwerkingenprofiel en werkzaamheid ten opzichte van de andere atypische antipsychotica zijn evenmin voldoende aangetoond. Hiervoor is nader direct vergelijkend onderzoek nodig met andere atypische antipsychotica, evenals onderzoek naar de langetermijn effectiviteit⁵. Uit de CPMP opinie uit 2002 komt niet naar voren dat de QT verlenging van sertindol geen relatie heeft met hartproblemen (zoals een verhoogd risico op ernstige ritmestoornissen) maar dat deze problemen niet in de te verwachten omvang in preklinische gegevens naar voren komen. Hoewel diverse auteurs van een tijdschriftsupplement uit 2002¹⁶ tot een andere conclusie komen, concludeert de CPMP dat observationele studies het verhoogde risico op cardiale sterfte en totale sterfte noch bevestigen noch verwerpen. In dit verband is het wachten op de publicatie of openbaarmaking van de PMS gegevens die in onderzoeksverband vanaf 2002 zijn verzameld, zoals de 1 jaar durende vergelijkende veiligheidsstudie ten opzichte van risperidon, die in een editorial van Kasper¹⁷ en een artikel van Toumi¹⁸ wordt aangekondigd met naar verwachting 10.000 patiënten. Vooralnog gaat de conclusie op van het Cochrane review van Lewis et al., namelijk dat totdat de klinische relevantie van QTc verlenging bij sertindol is opgehelderd het geen geschikt middel is voor de praktijk van alle dag. Vergeleken met andere atypische antipsychotica maken de risico's van de hartproblemen sertindol een minder geschikt alternatief voor haloperidol. De fabrikant stelt dat QT-verlenging kan worden gezien als een klasse effect van atypische antipsychotica. In de 1b-tekst staat echter dat sertindol het QT-interval meer verlengt dan sommige andere antipsychotica; maar dat er echter geen gegevens zijn die bevestigen dat sertindol een groter aritmogeen effect heeft dan andere antipsychotica. De registratie autoriteiten hebben echter bij geen van de andere atypische middelen vanwege cardiovasculaire veiligheidsoverwegingen de indicatie ingeperkt, ook niet bij pimozide.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Haloperidol in een lage dosering (4-10 mg/dag) heeft op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur bij de behandeling van acute psychosen. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum. Sertindol heeft geen aangetoonde voordelen boven deze atypische antipsychotica. Indien de praktische bezwaren van de QT-verlenging gecompenseerd worden door een individueel gunstig effectiviteit- en/of bijwerkingenprofiel, kan sertindol als alternatief worden toegepast.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 juni 2006.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 1D van het Farmacotherapeutisch Kompas.

8. Literatuur

- ¹ Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Beknopte handleiding bij de Diagnostische Criteria van de DSM-IV-TR. 2001. Nederlandse vertaling Swets & Zeitlinger BV, Lisse.
- ² Grootens KP, Bijl D, Verkes RJ. Antipsychotica bij de behandeling van psychoses, in het bijzonder schizofrenie. Deel I en II. Geneesmiddelenbull 2003; 37: 93-100 en 105-9.
- ³ Harms HH. Welk antipsychoticum als eerste keus bij schizofrenie? Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie 2005 versus Farmacotherapeutisch Kompas 2005. Tijdschrift voor Psychiatrie 2006; 28: 45-51.
- ⁴ Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ, 2006.
- ⁵ Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. Richtlijn voor de diagnostiek, zorgorganisatie en behandeling van volwassen cliënten met schizofrenie. Utrecht: Trimbos Instituut, 2005. www.ggzrichtlijnen.nl.
- ⁶ CPMP opinion following an article 36 referral. Sertindole, Background information, Scientific conclusions. Overall summary of the scientific evaluation of sertindole containing medicinal products. EMEA. Londen, 13 september 2002. EMEA/CPMP/2852/02. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/Sertindole/285202en.pdf>
- ⁷ Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. EMEA. Londen, 26 februari 1998.
- ⁸ Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, et al. Controlled, dose response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154: 782-91.
- ⁹ Hale A, Azorin JM, Kasper S et al. Sertindole improves both the positive and negative symptoms of schizophrenia: results of a phase III trial. Int J Psych Clin Pract 2000; 4: 55-62.
- ¹⁰ Azorin, JM, Strub N, Loft H. A double-blind, controlled study of sertindole versus risperidone in the treatment of moderate-to-severe schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2006; 21: 49-56.
- ¹¹ Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ et al and the sertindole study group. Long term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Psychopharmacol Bull. 1998; 34: 61-9.
- ¹² Kammen DP van, McEvoy JP, Targum SD et al Sertindole study group. A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. Psychopharmacol 1996; 124: 168-75.
- ¹³ Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3, 2005. Art. No.: CD001715.pub2.DOI: 10.1002/14651858.CD001715.pub2.
- ¹⁴ EMEA. Opinion of the Committee for human medicinal products in relation to the conditions resulting from the lifting of the suspension and of the maintenance of the marketing authorisation. EMEA/CHMP/134587/2005. EMEA/H/A-36/458.
- ¹⁵ Perquin L, Steinert T. A review of the efficacy, tolerability and safety of sertindole in clinical trials. CNS Drugs 2004; 18; Suppl 2: 19-30.
- ¹⁶ Int J Psych Clin Prac 2002; 6 (Suppl 1): S1-35.
- ¹⁷ Kasper S. Favourable benefit/risk ratio enables re-introduction of sertindole. Int J Psych Clin Prac 2002; 6 (Suppl 1): S1-2.
- ¹⁸ Toumi M. Post-marketing surveillance of sertindole. Int J Psych Clin Prac 2002; 6 (Suppl 1): S33-5.