

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

Uw brief van
17 augustus 2007

Uw kenmerk
Famatec/FZ-2790876

Datum
2 oktober 2007

Ons kenmerk
PAK/27068189

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 07/28: paliperidon (Invega®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 7 augustus 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot paliperidon (Invega®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/28.

Paliperidon (Invega®) tabletten 3 mg, 6 mg, 9 mg en 12 mg zijn bestemd voor de behandeling van schizofrenie. Naar het oordeel van de CFH heeft paliperidon bij de behandeling van schizofrenie wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen geen therapeutische meerwaarde boven andere antipsychotica. Het heeft als nadeel de beperkte ervaring en het ontbreken van goed opgezet direct vergelijkend onderzoek met andere antipsychotica.

Volgens CFH-rapport 07/28 is paliperidon onderling vervangbaar met de andere atypische antipsychotica en kan daarmee in één groep worden geplaatst op bijlage 1A met een standaarddosis van 6 mg.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 07/28

paliperidon (Invega®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 24
september 2007

Uitgave

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

Volgnummer

27051214

Afdeling

Pakket

Auteur

J. Verduijn

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 69

Bestellingen

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

Inhoud:

1. Inleiding

In de brief van 7 augustus 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Invega®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. paliperidon (Invega®)

Samenstelling

Paliperidon. Tablet met verlengde afgifte 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg.

Geregistreerde indicatie

Schizofrenie

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor paliperidon op te nemen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster 4N05***OV met de atypische antipsychotica aripiprazol, olanzapine, risperidon, sertindol, sulpiride en quetiapine.

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 reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Het indicatiegebied van paliperidon is binnen het hoofdindicatiegebied schizofrenie gelijksoortig aan dat van de klassieke en de atypische antipsychotica.

Gelijke toedieningsweg

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

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Paliperidon 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. Alleen voor clozapine is werkzaamheid bij therapieresistente patiënten en/of een werkzaamheid bij negatieve symptomen voldoende aangetoond.

Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon; ongeveer 90-95% van de werkzaamheid van risperidon wordt

toegeschreven aan paliperidon. Paliperidon wordt net als risperidon gerekend tot de atypische antipsychotica. Van paliperidon tablet met verlengde afgifte 3-15 mg is de werkzaamheid in kortdurende behandeling van acute schizofrenie en als onderhoudsbehandeling ter behoud van respons aangetoond ten opzichte van placebo. Een specifieke werkzaamheid bij negatieve symptomen en depressieve symptomen is niet in daarvoor vereist onderzoek aangetoond. Werkzaamheid als onderhoudsbehandeling wordt aannemelijk geacht. De werkzaamheid van 6-15 mg paliperidon was in kortdurend onderzoek bij acute schizofrenie vergelijkbaar met die van olanzapine 10 mg. De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van risperidon.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

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

2.a.5. Standaarddosering

Door de WHO is geen DDD vastgesteld voor paliperidon; ook is nog geen aanvraag ingediend. De fabrikant stelt voor om de standaarddosering vast te stellen op 4,5 mg per dag, omdat in de klinische praktijk in de VS de 3 en de 6 mg de meest gebruikte doseringen zijn. De vastgestelde standaarddoseringen voor risperidon en olanzapine zijn gebaseerd op de DDD's van resp 5 mg en 10 mg. Volgens de EPAR van paliperidon is de gebruikelijke dosering van risperidon 2-6 mg, en komt deze overeen met 6-18 mg paliperidon.

Als aanbevolen dosering wordt in de 1B tekst voor paliperidon 6 mg eenmaal per dag aangegeven; sommigen kunnen gebaat zijn bij een lagere of hogere dosering binnen de doseringsrange van 3-12 mg. De 3 mg dosering is maar in 1 van de 3 kortdurende onderzoeken met een vaste dosering onderzocht; de dosering van 6 mg en 9 mg per dag is onderzocht in 2 van deze 3 onderzoeken. Hierin lijkt 3 mg paliperidon minder werkzaam dan 10 mg olanzapine: er is tussen beide actieve behandelarmen een absoluut verschil van 3 punten in afname van de PANSS in het voordeel van olanzapine. Omdat er vanwege de studieopzet hierop geen statistische analyses zijn gedaan, is onduidelijk of dit verschil statistisch significant is. Verder is paliperidon in 2 onderzoeken met een flexibele dosering onderzocht: een bij ouderen en 1 langerdurend onderzoek. In het onderzoek bij ouderen is onduidelijk op welke dosering de patiënten zijn ingesteld. In de langerdurende studie van Kramer et al., waarin ook flexibel kon worden gedoseerd tussen 3-15 mg kwam men in de dubbelblinde fase gemiddeld uit op een dosering van 10,8 mg/dag; tijdens de open acute fase werd echter gestart met een dosering van 9 mg/dag en niet met de in de 1B-tekst aanbevolen 6 mg/dag.

Concluderend kan als standaarddosering van paliperidon de aanbevolen dosering in de 1b-tekst worden aangehouden. De standaarddosering kan worden vastgesteld op 6 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat paliperidon als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met de geneesmiddelen geplaatst in groep 4N05***OV op bijlage 1A. Als standaarddosering kan 6 mg worden gehanteerd.

2.a.7. Literatuur

Zie Farmacotherapeutisch rapport

3. Conclusie

Paliperidon is onderling vervangbaar met atypische antipsychotica. Invega® kan worden geplaatst bij bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in groep 4N05***OV met een standaarddosis van 6 mg.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De plv. secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

J.P. Verduijn, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport paliperidon (Invega®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel paliperidon (Invega®) tablet met verlengde afgifte. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met haloperidol, risperidon en olanzapine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon; ongeveer 90-95% van de werkzaamheid van risperidon wordt toegeschreven aan paliperidon. Van de paliperidon tablet met verlengde afgifte 3-15 mg is de werkzaamheid in kortdurende behandeling van acute schizofrenie en als onderhoudsbehandeling ter behoud van respons aangetoond ten opzichte van placebo. Een specifieke werkzaamheid bij negatieve symptomen en depressieve symptomen is niet in daarvoor vereist onderzoek aangetoond. Werkzaamheid als onderhoudsbehandeling wordt aannemelijk geacht. De werkzaamheid van 6-15 mg paliperidon was in kortdurend onderzoek bij acute schizofrenie vergelijkbaar met die van olanzapine 10 mg.

De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van risperidon.

De ervaring met paliperidon is beperkt. De ervaring met de andere antipsychotica is ruim tot voldoende.

Er zijn geen duidelijke voordelen in toepasbaarheid en gebruiksgemak ten opzichte van haloperidol of andere atypische antipsychotica.

Paliperidon is ongeveer even duur als de duurste atypische antipsychotica en ongeveer 18 maal zo duur als haloperidol.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van schizofrenie heeft paliperidon wat betreft werkzaamheid en bijwerkingen geen therapeutische meerwaarde boven andere antipsychotica. Het heeft als nadeel de beperkte ervaring en het ontbreken van goed opgezet direct vergelijkend onderzoek met andere antipsychotica. Het is beperkt onderzocht in kortdurend onderzoek en in langerdurend onderzoek tot 1 jaar ter behoud van de respons. Mede omdat paliperidon de werkzame metabooliet is van risperidon en 90-95% van de werkzaamheid van risperidon wordt toegeschreven aan paliperidon, kan worden aangenomen dat de therapeutische waarde van paliperidon gelijk is aan die van risperidon.

2. Inleiding

paliperidon

Geneesmiddel	Invega®
Samenstelling	Paliperidon. Tablet met verlengde afgifte 3 mg, 6 mg, 9 mg, 12 mg.
Geregistreerde indicatie	Schizofrenie
Dosering	Aanbevolen dosering: 6 mg eenmaal per dag; sommigen kunnen gebaat zijn bij een lagere of hogere dosering binnen het bereik van 3-12 mg. Bij lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 50 - <80 ml/min): startdosis eenmaal daags 3 mg; afhankelijk van de respons en tolerantie deze verhogen. Bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30 - <50 ml/min) is de aanbevolen dosering 3 mg; bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 10 - <30 ml/min) is de aanbevolen startdosis 3 mg om de dag; indien nodig deze verhogen tot eenmaal daags 3 mg.

Werkingsmechanisme	Atypisch antipsychoticum met sterke antiserotoninerge (-5HT ₂) en antidopaminerge (-D2) activiteit en met matige α ₁ -blokkerende eigenschappen.
Bijzonderheden	Paliperidon is 9-OH-hydroxy-risperidon. Het is de actieve metaboliet van risperidon. Ongeveer 90-95% van de werkzaamheid van risperidon wordt toegeschreven aan paliperidon.

Voor uitgebreide informatie omtrent 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 doorgaans iets vroeger dan bij vrouwen. In de acute fase zijn er 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 episodes.

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 suiciderisico wordt geschat op 15%.²

Voor de behandeling van acute beelden, zoals een acute psychose is haloperidol (veelal 5 mg) het middel van eerste keuze.

Bij chronische beelden is therapietrouw essentieel voor het welslagen van de behandeling. De belangrijkste leidraad voor de keuze van het middel is de werkzaamheid/effectiviteit en het bijwerkingenprofiel. Er is bij schizofrenie onvoldoende bewijs om een harde algemene voorkeur uit te spreken voor klassieke of atypische antipsychotica. Daarom is in navolging van de Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie het advies om in onderling overleg tussen arts en patiënt de verschillende bijwerkingen en risico's van de middelen zorgvuldig af te wegen en te streven naar een zo laag mogelijke dosering antipsychoticum. Als dit niet mogelijk is geeft de richtlijn de voorkeur aan atypische antipsychotica. De belangrijkste motivatie is de ervaring dat acute extrapiramidale bijwerkingen en dysforie een langdurige negatieve invloed kunnen hebben op de acceptatie van langdurende antipsychotische medicatie. Dit is echter niet in onderzoek aangetoond. Daarom volgt de CFH de richtlijn niet volledig in haar voorkeur voor een atypisch middel. Binnen de atypische antipsychotica hebben risperidon en olanzapine de voorkeur boven andere atypische antipsychotica op grond van ervaring.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor zijn plaats in de therapie bij schizofrenie moet paliperidon worden vergeleken met haloperidol, risperidon en olanzapine.

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. Gebruik is gemaakt van een door de fabrikant toegezonden dossier en er is op 19 juni 2007 een literatuurschrijver verricht in Medline via PUB-Med de Cochrane Library en de FDA website (www.fda.gov). De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: paliperidone. Deze literatuurschrijver heeft enkele artikelen^{10, 11} opgeleverd die met name zijn gebruikt om inzicht te krijgen in dosisequivalentie met risperidon en de verhouding tussen risperidon en de actieve metabooliet, die verantwoordelijk is voor de werking van risperidon.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De *werkzaamheid* kan worden uitgedrukt als symptoomverbetering die wordt gemeten aan de hand van surrogaatparameters: (percentages) verbetering op een scoringsschaal ('Brief Psychiatric Rating Scale' (BPRS), 'Positive And Negative Symptom Scale' (PANSS), 'Scale for the Assessment of Negative Symptoms' (SANS), 'Clinical Global Impression' (CGI) en andere. De CGI is een standaardisatie van het klinische oordeel van de behandelaar voor de geconstateerde verbetering/verslechtering. 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.³ Om het effect van een onderhoudsbehandeling vast te stellen is de snelheid en tijd tot de eerste terugval een meer geschikte uitkomstmaat.

De *effectiviteit* kan worden uitgedrukt in 'harde uitkomstmaten' zoals het percentage patiënten die substantieel klinisch verbeteren (resocialisatie is de harde parameter), bij wie acute exacerbaties op de lange termijn worden onderdrukt en waarbij gekeken wordt naar het aantal opnames en suïcides. In de onderzoeken met paliperidon is als secundaire uitkomstmaat de 'Personal and Social Performance' (PSP) gemeten. De PSP is een door de arts gescoorde weergave van persoonlijk en sociaal functioneren die op 4 domeinen (sociaal nuttige activiteiten als werk en studie, persoonlijke en sociale relaties, zelfverzorging en verstorend en agressief gedrag) op een 100 puntenschaal; bij een score van 1-10 is er een gebrek aan autonomie in basaal functioneren.

De SPC⁴ meldt dat de werkzaamheid bij schizofrenie is vastgesteld in 3 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies van 6 weken (studie 303, 304 en 305) bij opgenomen patiënten met een acute periode van schizofrenie. De patiënten waren tenminste gedurende de eerste 2 weken van de studie gehospitaliseerd. De dosering van paliperidon varieerde in deze studies van 3-15 mg eenmaal per dag. Het primaire eindpunt was de totale score op de PANSS; op dag 4 was er voor alle doseringen al een significant verschil ten opzichte van placebo. Ook op de vooraf bepaalde secundaire eindpunten de CGI-Severity (CGI-S) en op de 'Personal and Social

Performance' (PSP) was paliperidon superieur ten opzichte van placebo. Tijdens deze studies was gebruik van benzodiazepinen toegestaan.

-In de studie van **Kane et al, 2007** (studie 303) waren patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen; gemiddelde leeftijd 27 jaar; de PANSS-score was gemiddeld 94; 42% van de patiënten was tenminste 4 maal eerder met een psychose opgenomen geweest, 13 % was niet eerder opgenomen geweest. Gemiddeld 61% had tevoren (niet langer dan 3 maanden voor de screening) atypische antipsychotica gebruikt en 57% klassieke middelen. In de armen met 6,9 en 12 mg paliperidon en 10 mg olanzapine was er respectievelijk 35%, 30%, 22% en 30% uitval en in de placebogroep 54%.

-In de studie van **Marder et al, 2007** (studie 304) waren patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen; gemiddelde leeftijd 42 jaar; de PANSS-score was gemiddeld 92-95; verdere bijzonderheden van deze populatie zijn niet in de publicatie opgenomen. In deze studie was er een erg hoge uitval van meer dan 50% in alle groepen. In de armen met 6 en 12 mg paliperidon en 10 mg olanzapine staakte respectievelijk 54%, 53% en 55% voortijdig het gebruik en in de placebogroep 66%.

- In de studie van **Davidson M et al, 2007** (studie 305) waren patiënten van 18 jaar en ouder opgenomen; gemiddelde leeftijd 37 jaar; de PANSS-score was gemiddeld 92-93; 30% van de patiënten was tenminste 4 maal eerder met een psychose opgenomen geweest, 26% was eenmaal eerder en 13 % was niet eerder opgenomen geweest. Gemiddeld 59% had tevoren (niet langer dan 3 maanden voor de screening) atypische antipsychotica gebruikt en 55% klassieke middelen. In de armen met 3,9 en 15 mg paliperidon en 10 mg olanzapine staakte respectievelijk 38%, 49%, 38% en 29% voortijdig het gebruik en in de placebogroep 38%.

Studie	Geneesmiddel (mg/dag)	N	Resultaat op			
			PANSS		CGI-S	PSP
<i>kortdurend</i>			Gemidd. verandering	Responders (%)	Mediane verandering	Gemidd. verandering
Kane J et al, 2006⁵, studie 303; 6 wk; Eur, India	paliperidon 6 mg	123	-17,9*	56*	-1*	9,1*
	paliperidon 9 mg	122	-17,2*	51*	-1*	8,1*
	paliperidon 12mg	129	-23,3*	61*	-1*	11,5 *
	olanzapine 10 mg	128	-19,9*	nb	-1 nb	10,3 nb
	placebo	126	- 4,1	30	0	0,5
Marder S, et al, 2007⁶ Studie 304; 6 wk; VS	paliperidon 6 mg	111	-15,7 p=0,006	50 p=0,025	-1 p=0,009	8,8 p=0,007
	paliperidon 12 mg	111	-17,5 *	51 p=0,012	-1 *	6,6 p=0,3
	olanzapine 10 mg	105	-18,4 nb	nb	-1 nb	7,6
	placebo	105	- 8,0	34	0	2,9
Davidson M, 2007⁷; studie 305 ; 6 wk; VS+ wereld	paliperidon 3 mg	123	-15,0*	40*	-1*	8,3*
	paliperidon 9 mg	123	-16,3*	46*	-1*	7,6*
	paliperidon 15 mg	113	-19,9*	53*	-1*	12,2*
	olanzapine 10 mg	126	-18,1 nb	nb	-1 nb	7,8 nb
	placebo	120	- 2,8	18	0	-1,5
studie 302⁸, 4 wk, ouderen; Eur, Z-Afrika	paliperidon 3-12 mg	64	-14,6 p<0,05	38 ns	-0,5	4,8
	placebo	38	-9,9	29	0	4,7
<i>langerdurend</i>			% zonder terugkeer symptomen	Gemidd. verandering PANSS	CGI-S	PSP
Kramer M et al, 2007⁹; Studie 301; 52 weken; Eur, VS, India	paliperidon 9 (3-15)	104	78	6,0**	0**	-3,0**
	placebo	101	48	15,1	1	-8,0

responder =tenminste 30% vermindering ten opzichte van de PANSS uitgangswaarde

* p < 0,001 t.o.v. placebo

nb=niet bepaald

ns = niet significant

** p = 0,003

Studie 302 is een niet gepubliceerd, gerandomiseerd, dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek naar het effect van een flexibele dosering paliperidon (3, 6, 9 en 12 mg) bij patiënten van 65 jaar en ouder met schizofrenie (PANSS 70-120); de meesten waren tussen 64-69 jaar oud.

De PANSS-uitgangsscore was gemiddeld 92-94; 62% van de patiënten was tenminste 4 maal eerder met een psychose opgenomen geweest. In de arm met paliperidon was er resp. 16% uitval en in de placebogroep 32%. Opvallend is het hoge placebo-effect in deze studie. Op het primaire eindpunt, namelijk de gemiddelde verandering in PANSS, was er een significant verschil ten opzichte van placebo. Op veel secundaire eindpunten kwam echter geen significant verschil naar voren tussen paliperidon en placebo. Uit de beschrijving van de studie in de EPAR wordt niet duidelijk welke dosering daadwerkelijk is gebruikt. Volgens gegevens van de fabrikant was de dosering gemiddeld 8 mg.

Studie 301 (gepubliceerd door **Kramer M et al, 2007**) is een langetermijn studie waarin het effect van onderhoudsbehandeling met paliperidon werd bepaald, gemeten op de tijd tot de terugkeer van de symptomen van schizofrenie als primair eindpunt. De terugkeer van de symptomen was gedefinieerd als een van de volgende omstandigheden: 1. ziekenhuisopname vanwege schizofrene symptomen; of 2. een toename van de PANSS met 25% gedurende 2 opeenvolgende dagen als de PANSS-score > 40 was tijdens randomisatie, of een toename van de PANSS met 10 punten als de score bij randomisatie 40 of minder was; of 3. bij opzettelijke zelfbeschadiging of gewelddadig gedrag dat zich uit in verwonding van zichzelf of anderen; of 4. suïcidaal of agressief gedrag; of 5. een CGI-S score van tenminste 4 bij een CGI-S score van 3 of minder tijdens randomisatie, of een score van tenminste 5 als de CGI-S score tijdens randomisatie 4 was; of 6. toename van vooraf gedefinieerde PANSS-subschalen tot tenminste 5 als deze tijdens randomisatie 3 of lager waren, of tot tenminste 6 als de scores tijdens randomisatie tenminste 4 waren. Patiënten met acute schizofrenie startten eerst in een 8 weken durende open fase met een dosis van 9 mg paliperidon, die afhankelijk van het effect kon worden verhoogd of verlaagd in het gebied van 3-15 mg. In een daaropvolgende 6 weken durende open stabilisatiefase bleven de patiënten, die hierop reageerden (PANSS = 70) op deze dosering ingesteld. In een volgende, placebogecontroleerde fase werden 207 gestabiliseerde patiënten (gemidd. 38-42 jaar; PANSS 51-56) dubbelblind gerandomiseerd naar verdere behandeling met paliperidon of placebo totdat de symptomen terugkeerden of beëindiging van de studie. In de dubbelblinde fase was de dosering gemiddeld 10,8 mg/dag; 38% van de patiënten gebruikte 9 mg/dag, 22% gebruikte 12 mg/dag en 28% gebruikte 15 mg/dag. Het onderzoek werd voortijdig beëindigd, omdat in een geplande interim-analyse een significant effect naar voren kwam. Paliperidon bleek vergeleken met placebo significant werkzaam in controle van de symptomen en in vertraging van de tijd tot terugkeer van de symptomen; 22% kreeg een terugkeer van de schizofrenie tijdens gebruik van paliperidon en 52% in de groep op placebo.

Discussie:

In de 3 zes weken durende studies was olanzapine opgenomen als actieve vergelijking voor het geval paliperidon als niet significant verschillend van placebo naar voren mocht komen. De studies waren niet opgezet om een directe vergelijking tussen beide actieve behandelingen te maken en veelal is olanzapine niet meegenomen in de (statistische) analyses. Gemeten op het primaire eindpunt, de gemiddelde verandering in de PANSS, lijkt het effect van 6-12 mg paliperidon vergelijkbaar met dat van 10 mg olanzapine. De 3 mg dosering is maar in 1 van de 3 onderzoeken onderzocht. Hierin lijkt 3 mg paliperidon minder werkzaam dan 10 mg olanzapine en is er tussen beide actieve behandelarmen een absoluut verschil van 3 punten in afname van de PANSS. Omdat er vanwege de studieopzet hierop geen statistische analyses zijn gedaan, is onduidelijk of dit verschil statistisch significant is. In de EPAR wordt geconcludeerd dat er in de kortdurende studies een trend is voor een dosis-effect relatie en dat de gevonden effectgrootte vergelijkbaar is met wat men van een antipsychoticum mag verwachten. In het onderzoek bij ouderen is er een significant effect op de verandering in PANSS-score van paliperidon 3-12 mg (gemiddelde dosering 8 mg) ten opzichte van placebo, maar lijkt het effect iets minder uitgesproken. In de langerdurende studie van Kramer et al., waarin ook flexibel kon worden gedoseerd tussen 3-15 mg, kwam men in de dubbelblinde fase gemiddeld uit op een dosering van 10,8 mg/dag; tijdens de open acute fase werd echter gestart met een dosering van 9 mg/dag.

Omdat patiënten werden geïncludeerd tijdens een acute episode en het grootste deel van het uiteenlopen van de curven gedurende de eerste weken na randomisatie optrad, oordeelde de CHMP dat eerder preventie van een terugkeer van de symptomen was aangetoond dan een preventie van het optreden van een nieuwe episode.

Conclusie:

Van paliperidon tablet met verlengde afgifte 3-15 mg is de werkzaamheid in kortdurende behandeling van acute schizofrenie en als onderhoudsbehandeling ter behoud van respons aangetoond ten opzichte van placebo. Een specifieke werkzaamheid bij negatieve symptomen en

depressieve symptomen is niet in daarvoor vereist onderzoek aangetoond. Werkzaamheid als onderhoudsbehandeling wordt aannemelijk geacht.

De werkzaamheid van 6-15 mg paliperidon was in kortdurend onderzoek bij acute schizofrenie vergelijkbaar met dat van olanzapine 10 mg.

4.b. Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen⁸ van paliperidon zijn hoofdpijn, gewichtstoename, tachycardie, bradycardie, extrapiramidale verschijnselen (tremor, parkinsonisme, acathisie), duizeligheid, hypertonie, dystonie, slaperigheid, sedatie, orthostatische hypotensie, droge mond, en QT-verlenging. Een asymptomatische toename van de prolactinespiegel komt vaak voor.

Zoals mag worden verwacht van de actieve metaboliet van risperidon, komen deze bijwerkingen in grote lijnen overeen met die van risperidon.

Sommige bijwerkingen treden dosisafhankelijk op: hoofdpijn, gewichtstoename, extrapiramidale verschijnselen, hypertonie, dystonie⁸. Bij de 12 mg dosering traden extrapiramidale bijwerkingen op bij 26%, vergeleken met 10% bij de 6 mg.

Er zijn vanuit kortdurend onderzoek alleen gegevens over vergelijking met olanzapine beschikbaar. In de studie van Davidson lijkt gebruik van paliperidon met meer extrapiramidale bijwerkingen en hyperkinesie gepaard te gaan dan bij gebruik van olanzapine en met minder slaperigheid en gewichtstoename. Net als bij werkzaamheid is ook hier het bezwaar dat de opzet van de studies zodanig was dat er geen statistische analyses zijn uitgevoerd. De EPAR concludeert uit een gepoolde analyse van de drie studies, waarin olanzapine als vergelijkende behandeling is meegenomen, dat slaperigheid de enige bijwerking is waarbij er klinisch relevante verschillen in de frequentie naar voren zijn gekomen; deze is vaker gemeld bij olanzapine.

Conclusie:

De bijwerkingen zijn vergelijkbaar met die van risperidon. In de onderzoeken, waarin olanzapine als vergelijkende behandeling is meegenomen, was slaperigheid de enige bijwerking met een klinisch relevante verschil in de frequentie van optreden.

4.c. Kwaliteit van leven

In de onderzoeken met paliperidon is het effect op de kwaliteit van leven bepaald op de Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) als secundaire parameter. In de meeste studies was het effect significant verschillend van placebo in het voordeel van paliperidon; alleen in de studie bij ouderen werd geen significant verschil ten opzichte van placebo gemeten.

4.d. Ervaring

Paliperidon is vanaf januari 2007 in de VS geregistreerd; hierover zijn geen ervaringsgegevens. In de VS is het inmiddels ook geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie. In fase III-onderzoek zijn 2054 patiënten behandeld; het aantal patiëntenjaren: 1092.

Conclusie:

De ervaring met paliperidon is beperkt. De ervaring met de andere antipsychotica is ruim tot voldoende.

4.e. Toepasbaarheid

Paliperidon heeft een smallere toepasbaarheid dan andere antipsychotica zoals haloperidol en risperidon. Er zijn geen systematische gegevens over overschakelen van paliperidon naar andere antipsychotica. Andere antipsychotica zijn breder geregistreerd, haloperidol ondermeer ook voor psychosen, ernstige opwinding, angst, manie en tic. Risperidon is ook geregistreerd voor onderhoudsbehandeling van schizofrenie (bij een respons op initiële behandeling), bij matig tot ernstige manische episode en in lage dosering (0,5–1 mg tweemaal per dag) bij ernstige agressie bij vergevorderde vormen van dementie.

Kinderen. Paliperidon is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Ouderen. De werkzaamheid van paliperidon bij ouderen is in een niet gepubliceerd onderzoek onderzocht. De dosering van paliperidon eventueel aanpassen op geleide van de nierfunctie.

Zwangeren. Er zijn geen gecontroleerde studies beschikbaar bij zwangeren. Paliperidon wordt in het algemeen afgeraden bij zwangeren.

Parkinson. Niet aan te bevelen.

Interacties: Omdat paliperidon niet in de lever wordt omgezet, heeft het niet de interactie van risperidon met CYP2D6-remmers of -induceerders. Hierdoor hoeft bij starten of stoppen met de CYP2D6-remmers fluoxetine en paroxetine of van het enzyminducerende carbamazepine de dosering van paliperidon niet te worden geëvalueerd en van risperidon wel.

Lever- en nierinsufficiëntie: Bij paliperidon is bij nierfunctiestoornis in tegenstelling tot bij haloperidol en olanzapine een aanpassing van de dosering nodig; bij risperidon wordt bij lever- en nierinsufficiëntie een langzamere titratie aanbevolen.

Conclusie:

Geen specifieke voordelen wat de toepasbaarheid betreft.

4.f. Gebruiksgemak

Paliperidon wordt net als veel andere antipsychotica eenmaal per dag gedoseerd.

Net als bij haloperidol en olanzapine is een dosistitratie aan het begin van de behandeling niet nodig; bij risperidon is wel dosistitratie nodig.

Paliperidon is in tegenstelling tot haloperidol en risperidon niet beschikbaar in andere toedieningsvormen zoals drank of injectie.

Paliperidon heeft als nadeel dat interactie met voedsel leidt tot een grote variatie in blootstelling, waardoor de inname ten opzichte van voedsel altijd gestandaardiseerd moet plaatsvinden, nl óf altijd op de nuchtere maag innemen óf altijd met voedsel.

Conclusie:

Er zijn geen duidelijke verschillen in gebruiksgemak ten opzichte van haloperidol of andere atypische antipsychotica.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van Invega 6 mg is per 28 stuks € 110,88 (excl. BTW. Dit betekent voor de aanbevolen dosering van 6 mg per dag € 118,80 per maand; de aangevraagde vergoedingsprijs (- 6,82%; max 6,80) komt daarmee op € 112,00.

Tabel: Kostenoverzicht orale, atypische antipsychotica + haloperidol (incl. kortingspercentage)

Stofnaam	Preparaat	Rekenbasis	Per maand
paliperidon	Invega tabl 10/15/30 mg	6 mg	€ 112,00
aripiprazol	Abilify tabl 10/15/30 mg	15 mg	110,78
haloperidol	Haloperidol tabl 1/5 mg	8 mg	€ 6,18
olanzapine	Zyprexa tabl 2,5/5/7,5/10/15 mg	10 mg	€ 110,78
risperidon	Risperdal tabl 1/2/3/4/6/8 mg	5 mg	€ 109,68
quetiapine	Seroquel tabl. 25/100/200/300 mg	300 mg	€ 99,12
clozapine	Clozapine tabl 25/100 mg	300 mg	€ 48,88

Conclusie:

Paliperidon is ongeveer even duur dan het duurste atypische antipsychoticum olanzapine en ongeveer 18 maal zo duur als haloperidol.

5.b. Bijzonderheden

Paliperidon is 9-OH-hydroxy-risperidon. Het is de actieve metaboliet van risperidon. In de literatuur wordt aangenomen dat beide stoffen een vergelijkbare antipsychotische werking hebben; dit is in klinisch onderzoek echter niet aangetoond. Ongeveer 90-95% van de werkzaamheid van risperidon wordt toegeschreven aan de metaboliet paliperidon^{10 11}. Het effect van paliperidon is naar verwachting vergelijkbaar met het effect van risperidon. Volgens het EPAR (p.34/66 of 26/58) komt de gebruikelijke dosering van 2-6 mg risperidon overeen met 6-18 mg paliperidon.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van paliperidon

6.a. Claim van de fabrikant

De werkzaamheid en effectiviteit van paliperidon is vergelijkbaar met die van andere antipsychotica. Paliperidon is als enig atypisch antipsychoticum systematisch onderzocht op het effect op persoonlijk en sociaal functioneren (PSP) als secundair eindpunt. Het bijwerkingenprofiel van paliperidon is mild. Voor de lage doseringen 3 en 6 mg paliperidon was er geen verschil in extrapiramidale bijwerkingen, orthostatische hypotensie en in > 7% gewichtstoename ten opzichte van placebo. Dat paliperidon niet in de lever wordt gemetaboliseerd, heeft zowel voordelen in toepasbaarheid (bij patiënten met een verminderde leverfunctie zoals bij hepatitis of bij verslaafden) als op het gebied van interacties). Bovendien treedt er minder variatie in metabolisme op.

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

De werkzaamheid van paliperidon lijkt vergelijkbaar met die van de andere antipsychotica, maar is veel minder onderzocht. Het middel is niet in een direct vergelijkend onderzoek vergeleken met risperidon of andere antipsychotica. Alleen in de drie kortdurende onderzoeken was olanzapine opgenomen als vergelijking voor het geval paliperidon zich in deze onderzoeken niet zou onderscheiden van placebo. Het effect van paliperidon op persoonlijk en sociaal functioneren (PSP) was significant verschillend van placebo en ongeveer vergelijkbaar met dat van olanzapine. Omdat het de actieve metaboliet is van risperidon, wordt aangenomen dat het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar is met dat van risperidon. Uit de onderzoeken, waarin olanzapine als vergelijkende behandeling is meegenomen, was slaperigheid de enige bijwerking met een klinisch relevante verschil in de frequentie van optreden. Dit is opvallend, omdat olanzapine een van de atypische antipsychotica is met het grootste risico op gewichtstoename en de meeste atypische middelen zich in onderzoek daarop onderscheiden. Binnen de groep van atypische antipsychotica zijn er in het algemeen op het gebied van bijwerkingen en toepasbaarheid relatieve verschillen, die bij de keuze voor de individuele patiënt een rol kunnen spelen.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Bij de behandeling van acute psychosen heeft haloperidol in een lage dosering (4–10 mg/dag) op basis van effectiviteit en ervaring de voorkeur. Bij chronische beelden wordt op individuele gronden gekozen voor een klassiek antipsychoticum zoals haloperidol of een atypisch antipsychoticum, zoals risperidon. Van paliperidon zijn geen voordelen aangetoond ten opzichte van risperidon.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 september 2007.

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 psychosen, in het bijzonder schizofrenie. Deel I en II. Geneesmiddelenbulletin 2003; 37: 93-100 en 105-9.

³ 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.

⁴ SPC paliperidon. Invega Product Information. 25/06/2007 Invega-H-C-746-00-00

⁵ Kane J, Canas F, Kramer M et al. Treatment of schizophrenia with paliperidone extended-release tablets: A six-week, randomized, placebo-controlled trial. Schizophr Res 2006;

⁶ Marder S, Kramer M, Ford L et al. Efficacy and safety of paliperidone extended-release tablets: results of a 6 week, randomized, placebo-controlled study. Accepted in Biological Psychiatry.

⁷ Davidson M, Emsley R, Kramer M et al. Efficacy, safety and early response of paliperidone extended-release tablets (paliperidone ER) in the treatment of acute schizophrenia: an international 6-week placebo-controlled study. Schizophr Res 2007; 93:117-30. Epub 2007 Apr 26.

⁸ EPAR Invega. [European Public Assessment Report Invega INN: paliperidone](#) - Published 10/07/07

⁹ Kramer M, Simpson G, Maciulis V et al. [Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study](#). J Clin Psychopharmacol 2007; 27:6-14.

¹⁰ Nesvag R, Hendset M, Refsum H et al. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. Acta psychiatr Scand 2006; 114: 21-6.

¹¹ Taylor D. [Editorial] Risperidone long-acting injection in practice - more questions than answers? Acta Psychiatr Scand 2006; 114: 1-2.