



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's GRAVENHAGE

**Zorginstituut Nederland**

Zorg II

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)6 150 485 68

2019021611

Datum 16 april 2019  
Betreft Marginale toets brexpiprazol (Rxulti®)

**Onze referentie**

2019021611

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 21 januari 2019 (CIBG-19-07506) heeft u het Zorginstituut verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product brexpiprazol (Rxulti®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). U heeft ons gevraagd dit verzoek via een marginale toetsing af te handelen.

Brexpiprazol (Rxulti®) is een antipsychoticum en geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten. Brexpiprazol is beschikbaar als filmomhulde tablet in de doseringen 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg en 4 mg. De aanbevolen dosering is 2 mg tot 4 mg eenmaal daags. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 4 mg.

**Conclusie marginale toetsing**

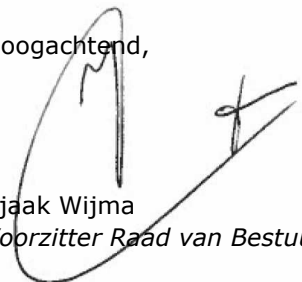
Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat brexpiprazol (Rxulti®) onderling vervangbaar is met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster N405AXAO V, waarin opgenomen: aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon.

De DDD van brexpiprazol is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 3 mg. De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosis kan daarmee worden vastgesteld op 3 mg.

**Advies**

Wij adviseren u om brexpiprazol (Rxulti®) op te nemen in het GVS op bijlage 1A in cluster N405AXAO V. Als standaarddosering kan daarbij 3 mg worden aangehouden.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

**GVS-rapport  
brexpiprazol (Rxulti®) voor de behandeling  
van schizofrenie bij volwassen patiënten**

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        12 april 2019  
Status        Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2019000372
Volgnummer	2019001791
Contactpersoon	mevr. P. Pasman, plaatsvervangend secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket GGZ



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Brexpiprazol (Rxulti®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—8
  - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—8
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—9
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—13
- 2.3 Standaarddosering—13
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—13

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—15**

#### **4 Voorstel voor een FK-advies—17**

- 4.1 Oud advies—17
- 4.2 Nieuw advies—17

#### **5 Literatuur—19**

### **Bijlage 1: Kenmerken van de relevante direct vergelijkende klinische studies—21**



## 1 Inleiding

In de brief van 21 januari 2019 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel brexpiprazol (Rxulti®).

### 1.1 Brexpiprazol (Rxulti®)

#### *Samenstelling*

Brepiprazol is verkrijgbaar als filmomhulde tablet in de doseringen 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg en 4 mg. Iedere verpakking bevat 28 tabletten.<sup>[1]</sup>

#### *Geregistreerde indicatie*

Voor de behandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten.<sup>[1]</sup>

#### *Dosering*

De aanbevolen aanvangsdosering van brexpiprazol is 1 mg eenmaal daags op dag 1 tot en met 4. Het aanbevolen streefdosisbereik is 2 mg tot 4 mg eenmaal daags. Op basis van de klinische respons van de patiënt en de verdraagbaarheid kan de dosis brexpiprazol geleidelijk worden opgebouwd naar 2 mg eenmaal daags op dag 5 tot en met dag 7 en daarna tot 4 mg op dag 8. De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 4 mg.<sup>[1]</sup>

Bij het overgaan van andere antipsychotica op brexpiprazol dient geleidelijk kruislings op- en afbouwen te worden overwogen, met afbouwen van de eerdere behandeling terwijl de behandeling met brexpiprazol wordt ingesteld.<sup>[1]</sup>

Bij het overgaan van brexpiprazol op andere antipsychotica hoeven de betrokken geneesmiddelen niet geleidelijk kruislings te worden op- en afgebouwd. Het nieuwe antipsychoticum dient in zijn laagste dosis te worden ingesteld terwijl met brexpiprazol wordt gestopt. Er dient rekening mee te worden gehouden dat de plasmaconcentratie van brexpiprazol geleidelijk zal afnemen en in 1 tot 2 weken volledig verdwenen zal zijn.<sup>[1]</sup>

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van brexpiprazol (Rxulti®) stelt dat brexpiprazol onderling vervangbaar is met de andere atypische antipsychotica aripiprazol (Abilify®), cariprazine (Reagila®), lurasidon (Latuda®), olanzapine (Zyprexa®), paliperidon (Invega®), quetiapine (Seroquel®), risperidon (Risperdal®), sertindol (Serdolact®) en sulpiride, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rvz), in het bestaande cluster 4N05\*\*\*O V, samen met de andere genoemde middelen.

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van brexpiprazol in bovengenoemd cluster.





## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

### *Marginale toetsing*

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van brexpiprazol in het cluster van atypische antipsychotica (clustergroep 4N05\*\*\*O V). Clustergroep 4N05\*\*\*O V omvat vier verschillende clusters. Een overzicht van deze vier verschillende clusters en de atypische antipsychotica die hierin zijn opgenomen is weergegeven in **tabel 1**.

**Tabel 1: Antipsychotica opgenomen in clustergroep 4N05\*\*\*O V**

Cluster	Middelen
4N05AXAO V	aripiprazol (Abilify®) cariprazine (Reagila®) paliperidon (Invega®) quetiapine (Seroquel®) risperidon (Risperdal®)
4N05AHAO V	olanzapine (Zyprexa®)
4N05AEA O V	lurasidon (Latuda®) sertindol (Serdolact®)
4N05ALAO V	sulpiride

De groeps-ATC code die door de WHO voor brexpiprazol is vastgesteld (N05AX) is gelijk aan die van de 'andere antipsychotica' die bij schizofrenie worden toegepast en zijn opgenomen in cluster 4N05AXAO V.<sup>[2]</sup> Voor vergelijking komt daarom, gezien de huidige indeling in het GVS, in eerste instantie het cluster met aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon in aanmerking (cluster 4N05AXAO V). Aangezien dit cluster meer dan drie producten bevat, is het mogelijk om de beoordeling af te handelen via een marginale toetsing.

### *Richtlijnen*

De multidisciplinaire richtlijn (MDR) Schizofrenie uit 2012<sup>[3]</sup> adviseert behandeling van schizofrenie met zowel psychosociale als medicamenteuze therapie. Als medicamenteuze behandeling is aangewezen wordt gestart met een oraal antipsychoticum. De keuze voor een van de antipsychotica wordt individueel bepaald en de keuze wordt gemaakt op grond van de bijwerkingen van het antipsychoticum en de voorkeur en eigenschappen van de patiënt.

### *Relevante uitkomstmaten*

Schizofrenie wordt gekenmerkt door psychotische perioden met zogeheten *positieve symptomen*, zoals wanen, hallucinaties, onsamenhangende spraak of katatonie, en begeleidende verschijnselen, zoals angst, depressie, opwinding en agressiviteit. Voor, tijdens en na psychotische perioden zijn er vaak ook *negatieve symptomen* (spraakarmoede, initiatiefverlies, vervlakking van het gevoelsleven, sociale teruggetrokkenheid, traag denken en bewegen, snelle mentale uitputting) en cognitieve functiestoornissen (onder andere stoornissen in concentratie, geheugen en planning). Veel patiënten hebben slechts een partieel ziektebesef. Patiënten met schizofrenie kampen tevens vaak met andere psychiatrische stoornissen, zoals problemen door het gebruik van alcohol of drugs, stemmingsstoornissen en

angststoornissen.<sup>[3]</sup> De *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) en de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) zijn in eerdere beoordeling van Zorginstituut Nederland gekozen als betrouwbare, gevalideerde schalen om de symptoomverbetering bij schizofrenie vast te stellen. De PANSS heeft een maximumscore van 210 punten en is opgebouwd uit 30 vragen. De PANSS is onderverdeeld in drie subschalen (een positieve, negatieve en algemene). Een hogere score betekent dat de ernst van de symptomen van schizofrenie is toegenomen. Aanvullend is als secundaire uitkomstmaat de *Clinical global impression* (CGI) schaal meegenomen (CGI-S [*severity*], CGI-I [*improvement*]). De CGI-S schaal scoort het klinisch oordeel van de behandelend arts voor de geconstateerde verbetering/verslechtering. Een score 1 betekent normaal en een score van 7 betekent dat de patiënt zeer ernstig ziek is.

Om de invloed van de negatieve symptomen vast te stellen is volgens richtlijnen van de EMA bij patiënten met overwegend negatieve symptomen (duur en start van de stabiele periode moeten zijn vastgelegd) een studieduur van tenminste een half jaar nodig en worden de PANSS negatieve subschaal en de *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) als geschikte uitkomstmaat aanbevolen. Verder moeten patiënten met extrapiramidale symptomen (waaronder motorische vertraging, vervlakking van de psychomotoriek en stijfheid) en depressie vooraf worden uitgesloten.

De *Personal and Social Performance* (PSP) schaal is een door de arts gescoorde weergave van persoonlijk en sociaal functioneren op een 100 puntenschaal op 4 domeinen (sociaal nuttige activiteiten als werk en studie, persoonlijke en sociale relaties, zelfverzorging en verstorend en agressief gedrag); bij een score van 1-10 is de patiënt niet in staat sociaal te functioneren.

## 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

De vijf middelen die zijn opgenomen in GVS cluster 4N05AXAO V [aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon] zijn allen, evenals brexpiprazol, geïndiceerd voor schizofrenie als belangrijkste indicatie.<sup>[1, 4-8]</sup> Daarnaast zijn sommige middelen in dit cluster ook geregistreerd voor bipolaire stoornis (aripiprazol<sup>[4]</sup>, quetiapine<sup>[7]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup>); en anderen tevens ook voor agressie (risperidon<sup>[8]</sup>) of unipolaire depressie (quetiapine<sup>[7]</sup>).

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

De vijf middelen in het GVS cluster 4N05AXAO V worden alle vijf oraal toegediend.<sup>[4-8]</sup> Ook brexpiprazol kent deze toedieningsweg.<sup>[1]</sup>

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Brepiprazol is alleen geregistreerd voor volwassen patiënten. De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld.<sup>[1]</sup> De andere atypische antipsychotica opgenomen in GVS cluster 4N05AXAO V zijn ook allen bestemd voor volwassen patiënten.<sup>[4-8]</sup> Sommige van deze atypische antipsychotica als aripiprazol<sup>[4]</sup> en paliperidon<sup>[6]</sup> zijn ook bij jongeren vanaf 15 jaar met schizofrenie geïndiceerd. Er is echter geen sprake van een specifieke toedieningsvorm voor kinderen.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4

##### *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van brexpiprazol ten opzichte van de reeds beschikbare atypische antipsychotica opgenomen in GVS cluster 4N05AXAO V. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Het is volgens de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie niet aannemelijk dat er tussen de diverse antipsychotica in cluster 4N05AXAO V klinisch relevante verschillen in antipsychotische effectiviteit bestaan, die de keuze voor één bepaald middel bij schizofrenie rechtvaardigen.<sup>[3]</sup> Om die reden nemen we alle studies mee waarbij de effectiviteit en/of veiligheid van brexpiprazol direct is vergeleken met een van de andere antipsychotica uit GVS-cluster 4N05AXAO V. Verder is in eerdere beoordelingen gesteld dat:

- Er in de geselecteerde studies ten minste een follow-up van 6 weken dient te zijn;
- Indien beschikbaar de geselecteerde studies dubbelblinde RCT's moeten zijn.

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd in Medline op 4 april 2019. De volgende zoektermen zijn gebruikt: "schizophrenia" AND "brexpiprazole" AND ("clinical trial" OR "meta-analysis"). Er zijn 22 publicaties gevonden. Open studies of RCT's waarin alleen is vergeleken met placebo of alleen indirect is vergeleken met één of meerdere antipsychotica hebben we buiten beschouwing gelaten. Er bleven geen direct-vergelijkende fase 2/3 studies over. Wel zijn in de EPAR de resultaten van twee direct-vergelijkende, gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 2/3 studies beschreven<sup>[9]</sup>:

- *Trial 331-07-203* is een fixed-flexibele-dosis placebogecontroleerde fase 2 studie (brexpiprazol 0,25 mg/dag; 1,0±0,5 mg/dag; 2,5±0,5 mg/dag en 5,0±1,0 mg/dag) met aripiprazol (15±5 mg/dag) als actieve referentie en een follow-up duur van 6 weken<sup>[9]</sup> (N.B. Deze studie is niet opgezet om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van brexpiprazol t.o.v. aripiprazol);
- *Trial 14644A* is een flexibele-dosis placebogecontroleerde fase 3 studie (brexpiprazol: 2-4 mg/dag) met quetiapine (400-800 mg/dag) als actieve referentie en een follow-up duur van 6 weken.<sup>[9]</sup> (N.B. Het actieve referentiemiddel quetiapine werd uitsluitend toegevoegd voor assaygevoeligheid).

Ook is een meta-analyse geïncludeerd die was opgenomen in het dossier van de fabrikant van brexpiprazol (Rxulti®):

- Leucht *et al.*, 2017: een meta-analyse van placebo-gecontroleerde trials in patiënten met acute exacerbaties van schizofrenie.

Deze twee studies en de meta-analyse zijn geïncludeerd. Zie **bijlage 1** voor een beschrijving van de kenmerken.

##### *Gunstige effecten*

##### Leucht *et al.* 2017 – meta-analyse<sup>[10]</sup>

Volgens de meta-analyse van Leucht (2017)<sup>[10]</sup> heeft brexpiprazol een statistisch significant beter effect dan placebo op positieve en negatieve symptomen (zie **bijlage 2 (figuur 1)**). De effecten op positieve en negatieve symptomen van brexpiprazol t.o.v. placebo lijken het minst groot te zijn in vergelijking met de

effecten op positieve en negatieve symptomen van de verschillende antipsychotica opgenomen in GVS-cluster 4N05AXAO V t.o.v. placebo. De *effect sizes* in de meta-analyse van Leucht (2017) zijn echter niet gecorrigeerd voor de effecten van een toegenomen placebo-respons over de jaren heen.<sup>[10, 11]</sup> Leucht *et al.* geeft in zijn meta-analyse aan dat een onderlinge vergelijking van de middelen met voorzichtigheid geïnterpreteerd dient te worden.

*Trial 331-07-203 – aripiprazol als actieve referentie-arm<sup>[9]</sup>*

Geen enkele brexpiprazoldosering behaalde na 6 weken t.o.v. placebo een statistisch significant verschil in reductie van de PANSS totaal score. De hoogste numerieke verbetering in PANSS totaal score t.o.v. placebo werd behaald in de 1,0±0,5 mg en 5,0±1,0 mg brexpiprazolgroep (PANSS-score: respectievelijk -18,47 en -17,64, beiden niet statistisch significant verschillend t.o.v. placebo (PANSS-score: -13,77/-14,38)). In deze studie werd dus geen superioriteit van brexpiprazol t.o.v. placebo aangetoond.

Daarnaast werd geen *assay sensitivity* aangetoond, aangezien aripiprazol ook niet statistisch significant beter werkte dan placebo (PANSS-score aripiprazol: -18,02). Mogelijk wordt dit veroorzaakt door een groter dan verwachte verbetering in de placebo-arm (PANSS-score: -13,77/-14,38); een reductie van tenminste 15 punten tot 20 punten op de PANSS-score wordt door de EMA als klinisch relevant beschouwd. Bovendien was deze studie niet opgezet om een uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van brexpiprazol t.o.v. aripiprazol.

De behaalde PANSS totaal scores van brexpiprazol en aripiprazol t.o.v. placebo zijn weergegeven in **bijlage 2 (tabel 1)**.

*Trial 14644A – quetiapine als actieve referentie-arm<sup>[9]</sup>*

In de brexpiprazol-groep (2-4 mg/dag) werd t.o.v. de placebogroep numeriek een grotere verbeteringen op de totale PANSS-score behaald (primaire uitkomstmaat). Dit verschil gemeten in week 6 was echter niet statistisch significant verschillend. Op week 2, 3 en 4 was het verschil t.o.v. placebo wel statistisch significant. In de quetiapine-groep (400-800 mg/dag) was het verschil t.o.v. de placebogroep in week 6 wel statistisch significant. Zowel de brexpiprazol-arm als de quetiapine-arm liet op CGI-S-score een statistisch significante verbetering zien t.o.v. placebo (belangrijkste secundaire uitkomstmaat). De behaalde PANSS-scores en CGI-S scores t.o.v. placebo zijn weergegeven in **bijlage 2 (tabel 2)**.

Ook in deze studie was het placebo-effect groot (PANSS-score: -15,9). Aangezien het primaire en belangrijkste secundaire eindpunt hiërarchisch getest moesten worden en het primaire eindpunt PANSS totaal score niet statistisch significant was t.o.v. placebo ( $p=0,056$ ), kunnen de statistisch significante analyses van de belangrijkste secundaire uitkomstmaat (CGI-S score) enkel als ondersteunend worden beschouwd. Bovendien werd het actieve referentiemiddel quetiapine uitsluitend toegevoegd voor assaygevoeligheid, gescheiden van placebo. Deze studie beantwoordt daarom eveneens niet de vraag wat de relatieve effectiviteit van brexpiprazol is t.o.v. quetiapine.

*Ondersteunend bewijs – Placebogecontroleerde studies van brexpiprazol*

De effectiviteit van brexpiprazol is tevens onderzocht in drie placebo-gecontroleerde fase 3 studies.<sup>[9]</sup> Alle vijf studies tezamen laten inconsistente resultaten zien. Volgens de EMA komt dit vaker voor bij studies naar antipsychotica. Vandaar dat de EMA ondanks het inconsistente bewijs concludeert dat de effecten van brexpiprazol voldoende zijn aangetoond bij patiënten met schizofrenie. De numerieke verbetering is gemeten als gemiddelde reductie van de PANSS score t.o.v. de baselinewaarde, en deze is vergelijkbaar in de brexpiprazoltrials (tenminste -15 punten in de 1-4 mg/dag brexpiprazol behandelarmen t.o.v. baseline). Deze numerieke verbetering wordt door de EMA als klinisch relevant beschouwd.<sup>[9]</sup>

### Conclusie gunstige effecten

Op basis van de geïncludeerde meta-analyse en de direct-vergelijkende studies is het niet mogelijk om harde uitspraken te doen over de relatieve effectiviteit van brexpiprazol t.o.v. aripiprazol en quetiapine. De resultaten van studie 331-07-203 suggereren dat brexpiprazol en aripiprazol gelijkwaardig zijn, maar niet veel beter dan placebo. De resultaten van studie 14644A tonen aan dat brexpiprazol niet significant beter is dan placebo, terwijl dat voor quetiapine wel het geval is. Daartegenover staat dat beide middelen op de belangrijkste secundaire uitkomstmaat significant beter presteerden t.o.v. placebo. Vanwege de test hiërarchie zijn hier echter geen harde conclusies aan te verbinden. Ook de onderlinge vergelijking die is gemaakt in de meta-analyse van Leucht *et al.* dient met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden, omdat de *effect sizes* in deze meta-analyse niet zijn gecorrigeerd voor de toegenomen placebo-respons over de jaren heen. Daarnaast laten placebogecontroleerde studies van brexpiprazol inconsistente resultaten zien, terwijl de numerieke verbetering die behaald wordt in de brexpiprazolgroepen door de EMA als klinisch relevant wordt beschouwd. We concluderen daarom op basis van deze beperkte gegevens dat er geen sprake is van een overtuigend mindere werking van brexpiprazol t.o.v. de antipsychotica opgenomen in cluster 4N05AXAO V en dat de gunstige effecten van brexpiprazol overeen komen met die van aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon.

### Ongunstige effecten

In **bijlage 3 (tabel 1)** is te zien dat het spectrum van ongunstige effecten van brexpiprazol grotendeels overeen komt met die van aripiprazol en quetiapine. Een indirecte vergelijking in de EPAR suggereert een lager risico op sedatie in vergelijking met andere antipsychotica. Hard bewijs voor een verbeterde veiligheid ten opzichte van andere antipsychotica ontbreekt echter.<sup>[9]</sup> Bij brexpiprazol staan met name acathisie (bewegingsonrust) (~6%) en gewichtstoename (~4%) op de voorgrond.<sup>[1]</sup> Andere ongunstige effecten die vaker voorkwamen in de brexpiprazolgroep dan in de placebogroep zijn hyperprolactinemie, verhoogd creatine fosfokinase, sedatie, extrapiramidale aandoeningen en duizeligheid. Belangrijke potentiële risico's van brexpiprazol zijn hyperglycemie, maligne neurolepticasyndroom en hyperprolactinemie en gerelateerde aandoeningen. Een overzicht van de meest frequent voorkomende ongunstige effecten in de brexpiprazolgroepen in studie 331-07-203 en 14644A is weergegeven in **bijlage 3 (tabel 2 en tabel 3, respectievelijk)**.<sup>[9]</sup>

Leucht *et al.* concludeert in zijn meta-analyse dat antipsychotica vaker leiden tot bewegingsafwijkingen, sedatie, gewichtstoename, hyperprolactinemie en QT-c-verlenging in vergelijking met placebo. De resultaten voor brexpiprazol en de middelen in cluster 4N05AXAO V zijn weer gegeven in **bijlage 3 (figuur 1)**. Het bijwerkingenprofiel van brexpiprazol wijkt daarin niet beduidend af van de andere antipsychotica opgenomen in cluster 4N05AXAO V.

De klinische studies naar brexpiprazol laten in vergelijking met placebo, aripiprazol en quetiapine geen opvallende verschillen zien in incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten (zie **bijlage 3 (tabel 4)**). De meest frequent genoemde redenen voor discontinueren in de brexpiprazolarmen waren ongunstige effecten (9,4%), *consent withdrawal* (12,3%) en gebrek aan effectiviteit (7,4%).<sup>[9]</sup>

We concluderen dat de ongunstige effecten van brexpiprazol overeen komen met die van aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon.

### Toepasbaarheid

#### Contra-indicaties

Er zijn geen specifieke contra-indicaties voor brexpiprazol.<sup>[1]</sup> Dit geldt ook voor aripiprazol<sup>[4]</sup>, paliperidon<sup>[6]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup>. Cariprazine<sup>[5]</sup> en quetiapine<sup>[7]</sup> zijn gecontra-indiceerd voor gelijktijdige toediening van (matig sterke tot sterke) CYP3A4-remmers.

#### Specifieke groepen

De veiligheid en werkzaamheid van brexpiprazol bij de behandeling van schizofrenie bij patiënten van 65 jaar en ouder zijn niet vastgesteld.<sup>[1]</sup> Bij deze patiëntengroep is eveneens voorzichtigheid geboden bij gebruik van aripiprazol<sup>[4]</sup>, cariprazine<sup>[5]</sup>, paliperidon<sup>[6]</sup>, quetiapine<sup>[7]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup>.

Bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie moet de maximale dosis van brexpiprazol worden verlaagd.<sup>[1]</sup> Dit geldt ook voor paliperidon<sup>[6]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup>. Voor aripiprazol<sup>[4]</sup>, cariprazine<sup>[5]</sup> en quetiapine<sup>[7]</sup> is een dosisaanpassing niet nodig.

Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de maximale dosis van brexpiprazol verlaagd.<sup>[1]</sup> Ook bij aripiprazol<sup>[4]</sup>, paliperidon<sup>[6]</sup>, quetiapine<sup>[7]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup> dient bij (ernstige) leverfunctiestoornis de dosering voorzichtig gehanteerd te worden. Cariprazine wordt bij ernstige leverfunctiestoornis niet aanbevolen.<sup>[5]</sup>

Dosisaanpassingen van brexpiprazol zijn aanbevolen bij patiënten van wie bekend is dat ze langzame CYP2D6-metaboliseerders zijn of bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A4-remmers/inductoren, sterke CYP3A4-inductoren of sterke CYP2D6-remmers gebruiken.<sup>[1]</sup> Dit geldt ook voor aripiprazol.<sup>[4]</sup> Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van risperidon en CYP3A4-remmers/-inductoren.<sup>[8]</sup> Voor cariprazine<sup>[5]</sup> en quetiapine<sup>[7]</sup> is gelijktijdige toediening van (matig sterke tot sterke) CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. Voor paliperidon is een dosisaanpassing bij gebruik van sterke CYP3A4-remmers/-inductoren en sterke CYP2D6-remmers niet nodig.<sup>[6]</sup>

Brexpiprazol wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen of bij vrouwen die borstvoeding geven.<sup>[1]</sup> Dit geldt ook voor aripiprazol<sup>[4]</sup>, cariprazine<sup>[5]</sup>, paliperidon<sup>[6]</sup>, quetiapine<sup>[7]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup>. Vanwege de trage eliminatie van cariprazine dient zwangerschap bij gebruik van dit middel tot ten minste 10 weken na de laatste dosis voorkomen te worden.<sup>[5]</sup>

#### Interacties

Brexpiprazol<sup>[1]</sup>, aripiprazol<sup>[4]</sup>, cariprazine<sup>[5]</sup>, paliperidon<sup>[6]</sup>, quetiapine<sup>[7]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup> gaan allen gepaard met interacties.

#### Waarschuwingen en voorzorgen

Brexpiprazol<sup>[1]</sup> gaat net als aripiprazol<sup>[4]</sup>, cariprazine<sup>[5]</sup>, paliperidon<sup>[6]</sup>, quetiapine<sup>[7]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup> gepaard met waarschuwingen en voorzorgen die erop gericht zijn potentiële ongunstige effecten van het antipsychoticum te monitoren.

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat brexpiprazol en aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon even breed toepasbaar zijn. De keuze voor een van de antipsychotica is individueel en wordt onder andere gemaakt op grond van de voorkeur en eigenschappen van de patiënt.

*Gebruiksgemak*

Brexpiprazol<sup>[1]</sup> dient net als aripiprazol<sup>[4]</sup>, cariprazine<sup>[5]</sup>, paliperidon<sup>[6]</sup>, quetiapine<sup>[7]</sup> en risperidon<sup>[8]</sup> eenmaal daags oraal ingenomen te worden. Risperidon kan tevens tweemaal daags worden ingenomen.<sup>[8]</sup>

Op basis van dezelfde toedieningswijze en toedieningsfrequentie van brexpiprazol en aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon luidt de conclusie dat het gebruiksgemak van deze geneesmiddelen hetzelfde is.

*Ervaring*

Brexpiprazol is sinds 2018 geregistreerd.<sup>[1]</sup> Cariprazine sinds 2017.<sup>[5]</sup> Daarmee is de ervaring met deze twee middelen beperkt. Aripiprazol (2004)<sup>[4]</sup>, paliperidon (2007)<sup>[6]</sup>, quetiapine (2007)<sup>[7]</sup> en risperidon (1994)<sup>[8]</sup> zijn allen al meer dan 10 jaar geleden geregistreerd. De ervaring met deze middelen is ruim.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen brexpiprazol en de andere atypische antipsychotica in het GVS cluster 4N05AXAO V (aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon).

**2.2****Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Brexpiprazol (Rxulti®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster N405AXAO V, waarin opgenomen: aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon.

**2.3****Standaarddosering**

De DDD van brexpiprazol is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 3 mg.<sup>[1]</sup> De DDD valt binnen de doseringrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 3 mg.

**2.4****Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Brexpiprazol (Rxulti®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het GVS cluster N405AXAO V.





### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Brexpiprazol kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster N405AXAO V met aripiprazol, cariprazine, paliperidon, quetiapine en risperidon. De standaarddosis voor brexpiprazol kan vastgesteld worden op 3 mg.



## 4 Voorstel voor een FK-advies

### 4.1 Oud advies

Geef bij een psychose zonder agitatie een antipsychoticum op basis van oorzaak van de psychose, effectiviteit, bijwerkingen en toedieningsvorm (voorkeur olanzapine bij schizofreniespectrum).

Geef een benzodiazepine als agitatie de overhand heeft. Indien dit niet mogelijk is, geef (als noodmedicatie) de combinatie haloperidol en promethazine.

Therapieresistente psychose kan, na gebruik van achtereenvolgens twee verschillende antipsychotica, met clozapine worden behandeld. Hierbij is een intensieve leukocytencontrole geïndiceerd vanwege het risico op agranulocytose.

### 4.2 Nieuw advies

Geef bij een psychose zonder agitatie een antipsychoticum op basis van oorzaak van de psychose, effectiviteit, bijwerkingen en toedieningsvorm (voorkeur olanzapine bij schizofreniespectrum).

Geef een benzodiazepine als agitatie de overhand heeft. Indien dit niet mogelijk is, geef (als noodmedicatie) de combinatie haloperidol en promethazine.

Therapieresistente psychose kan, na gebruik van achtereenvolgens twee verschillende antipsychotica, met clozapine worden behandeld. Hierbij is een intensieve leukocytencontrole geïndiceerd vanwege het risico op agranulocytose.



## 5 Literatuur

1. EMA. SmPC brexpiprazol (Rxulti). 2018.
2. WHO (2019). [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N05AX](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N05AX). Retrieved 15 February 2019.
3. (NVvP) NVvP. Multidisciplinaire richtlijn schizofrenie. 2012.
4. EMA. SmPC aripiprazol. 2004.
5. EMA. SmPC cariprazine. 2017.
6. EMA. SmPC paliperidon. 2007.
7. EMA. SmPC quetiapine. 2007.
8. EMA. SmPC risperidon. 1994.
9. EMA. EPAR brexpiprazol (Rxulti). 2018.
10. Leucht S, Leucht C, Huhn M, et al. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 927-42.
11. Rutherford BR, Pott E, Tandler JM, et al. Placebo response in antipsychotic clinical trials: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1409-21.



## Bijlage 1: Kenmerken van de relevante direct vergelijkende klinische studies

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>Onderzoeksopzet</i>	<i>Patiënten aantal</i>	<i>Patiëntkenmerken</i>	<i>Interventie en controle (mITT*-populatie)</i>	<i>Follow-up duur</i>	<i>Belangrijkste uitkomstmaten</i>
EPAR, 2018 – Studie 331-07-203 <sup>[9]</sup>	Fase 2, RCT, dubbelblind, <i>fixed-flexible</i> doserings, placebo-gecontroleerde en actieve referentie studie	454	Schizofreniepatiënten	<b>Brexpiprazol 1,0±0,5 mg/dag:</b> 88 <b>Brexpiprazol 2,5±0,5 mg/dag:</b> 90 <b>Aripiprazol 15±5 mg/dag:</b> 50 <b>Placebo:</b> 93	6 weken	<b>Primair:</b> Verandering in PANSS totaal score t.o.v. baseline
EPAR, 2018 – Studie 14644A <sup>[9]</sup>	Fase 3, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerd en actieve referentie studie [mITT*-MMRM]	Tenminste 459*	Volwassenen met een acute relapse van schizofrenie.	<b>Brexpiprazole 2-4 mg/dag:</b> 150 <b>Quetiapine 400-800 mg/dag**:</b> 150 <b>Placebo:</b> 159	6 weken	<b>Primair:</b> Verandering in PANSS totaal score t.o.v. baseline <b>Key-secundair:</b> CGI-S
Leucht <i>et al.</i> , 2017 – meta-analyse <sup>[10]</sup>	Meta-analyse van 167 gepubliceerde en ongepubliceerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies tussen 1955 en 2016 met in totaal 28.102 geïncludeerde patiënten	28.102	Volwassenen met een acute exacerbatie van schizofrenie of een gerelateerde afwijking (schizo affectieve, schizofreniform en delusional disorder)	Alle antipsychotica met een registratie in ten minste 1 land, behalve clozapine, omdat dat mogelijk een effectiever middel is. Brexpiprazol en alle middelen in cluster 4N05AXAO V zijn geïncludeerd.	Ten minste 3 weken	<b>Primair:</b> Verandering in PANSS totaal score t.o.v. baseline of, indien niet voorhanden die BPRS score

\* Alleen patiënten die werden behandeld met tenminste 1 dosis en die tenminste 1 post-baselinemeting hadden werden betrokken in de effectiviteits- en veiligheidsanalyses.

\*\* Hypothese: superioriteit ten opzichte van placebo aantonen, het is géén non-inferioriteitsstudie t.o.v. quetiapine





## Bijlage 2: Gunstige effecten brexpiprazol vs. aripiprazol en quetiapine

**Tabel 1: Gunstige effecten studie 331-07-203 brexpiprazol vs. aripiprazol<sup>[9]</sup>**

	Brexpiprazol	Aripiprazol	Placebo	
	1,0±0,5 mg/dag n=88	2,5±0,5 mg/dag n=90	15±5 mg/dag n=50	
<i>PANSS totaal score</i>				
Baseline mean (SD)	96,33 (9,93)	98,59 (10,50)	97,12 (10,68)	97,62 (9,91)
LS mean change at week 6	-18,47	-15,22	-18,02	-13,77/-14,38
Vershil t.o.v. placebo (95%-BI)	<b>-4,70</b> (-10,2;0,82)	<b>-1,44</b> (-6,96;4,07)	<b>-3,64</b> (-10,7;3,38)	-
p-waarde	NS	NS	NS	-

**95%-BI:** 95%-betrouwbaarheidsinterval; **LS:** least squares; **NS:** niet significant; **SD:** standaard deviatie

**Tabel 2: Gunstige effecten studie 14644A brexpiprazol vs. quetiapine<sup>[9]</sup>**

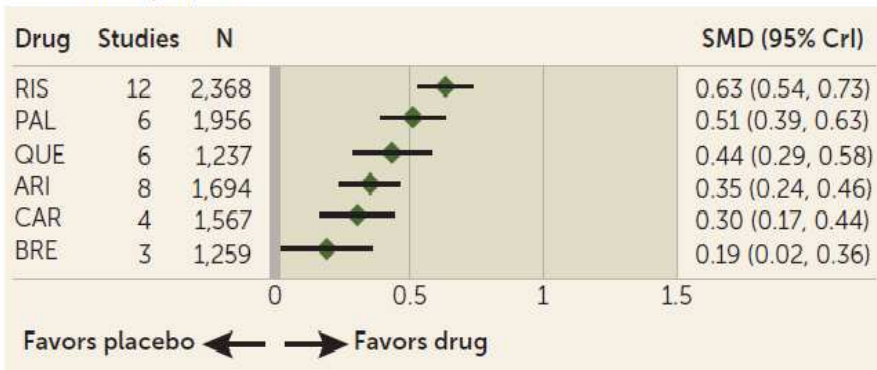
	Brexpiprazol	Quetiapine	Placebo	
	2-4 mg/dag n=150	400-800 mg/dag n=150	n=159	
<i>PANSS totaal score (primaire uitkomstmaat)</i>				
Baseline mean (SD)				
LS mean change at week 6	-20	-24	-15,9	
Vershil t.o.v. placebo (95%-BI)	-4,1 (-8,2;0,1)	-8,0 (-12,2;-3,9)		
p-waarde	NS	<0,001		
<i>CGI-S score (secundaire uitkomstmaat*)</i>				
Baseline mean (SD)				
LS mean change at week 6	-1,2	-1,4	-0,9	
Vershil t.o.v. placebo (95%-BI)	<b>-0,3</b> (-0,5;-0,1)	<b>-0,4</b> (-0,6;-0,2)	-	
p-waarde	0,014	<0,001	-	

\* CGI-S score is een secundaire uitkomstmaat. Deze uitkomstmaat mag daarom alleen worden beoordeeld als er een statistisch significant verschil wordt aangetoond op de primaire uitkomstmaat.

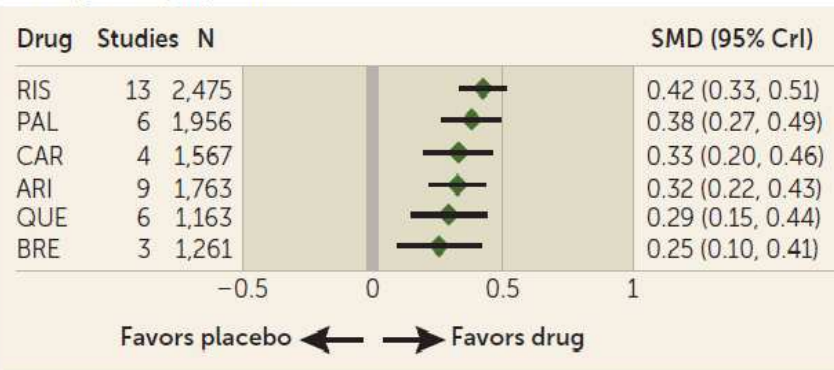
**95%-BI:** 95%-betrouwbaarheidsinterval; **LS:** least squares; **NS:** niet significant; **SD:** standaard deviatie

**Figuur 1: Effecten van brexpiprazol en antipsychotica opgenomen in GVS-cluster 4N05AXAO V vergeleken met placebo op positieve en negatieve symptomen\*** (aangepaste figuur afkomstig uit Leucht (2017)<sup>[10]</sup>)

**A: Positive Symptoms**



**B: Negative Symptoms**



**ARI:** aripiprazol; **BRE:** brexpiprazol; **CAR:** cariprazine; **PAL:** paliperidon; **RIS:** risperidon; **QUE:** quetiapine.

\* N.B. De *effect sizes* zijn niet gecorrigeerd voor de effecten van een toegenomen placebo-respons over de jaren heen. De *effect size* van een individueel antipsychoticum is niet vergeleken met dan van een ander antipsychoticum.

## Bijlage 3: Ongunstige effecten brexpiprazol vs. aripiprazol en quetiapine

**Tabel 1: (Zeer) vaak voorkomende ongunstige effecten van brexpiprazol vs. aripiprazol en quetiapine**

	<i>Brexpiprazol</i> <sup>[1]</sup>	<i>Aripiprazol</i> <sup>[4]</sup>	<i>Quetiapine</i> <sup>[7]</sup>
(Zeer) vaak ( $\geq 1/100$ ) Bloed- en lymfestelsel			Verlaagde hemoglobine, leukopenie, neutrofielentelling verlaagd, eosinofielen verhoogd
Immuunsysteem Endocrien	Rash	<b>Hyperprolactinemie</b>	<b>Hyperprolactinemie</b> , afname van totaal en vrij T <sub>4</sub> , afname van totaal T <sub>3</sub> , verhoging van TSH
Voeding en stofwisseling	<b>Gewicht verhoogd</b>	Diabetes mellitus	Verhoging van serumtriglyceridewaarden, verhoging van totaal cholesterol (voornamelijk LDL cholesterol), verlaging van HDL cholesterol, <b>gewichtstoename</b>
Psychisch		Insomnia, angst, rusteloosheid	Abnormale dromen en nachtmerries, suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag
Zenuwstelsel	<b>Acathisie, duizeligheid, tremor, sedatie</b>	<b>Acathisie, extrapiramidale aandoening, tremor, hoofdpijn, sedatie, somnolentie, duizeligheid</b>	<b>Duizeligheid</b> , slaperigheid, hoofdpijn, <b>extrapiramidale symptomen</b> , dysartrie
Oog Hart Bloedvat Ademhalingsstelsel, borstkas en mediastinum Maagdarmsstelsel		Wazig zien	Wazig zien Tachycardie, palpitaties Orthostatische hypotensie Dyspneu
Lever en gal	Diarree, <b>misselijkheid</b> , bovenbuikpijn	Constipatie, dyspepsie, <b>misselijkheid</b> , speekselhyper-secretie, braken	Droge mond, constipatie, dyspepsie, braken
Skeletspierstelsel en bindweefsel Algemeen en toedieningsplaats	Rugpijn, pijn in extremiteit	Vermoeidheid	Verhoging van serum alanine-aminotransferase (ALAT), verhoging van gamma-GT-waarden
Onderzoeken			Onttrekkingssymptoom (na staken van de therapie), milde asthenie, perifere oedeem, prikkelbaarheid, pyrexie

	<b>Prolactinegehalte in bloed verhoogd,</b> creatinefosfokinase-gehalte in bloed verhoogd		
--	---	--	--

**Tabel 2: Ongunstige effecten studie 331-07-203 brexpiprazol vs. aripiprazol<sup>[9]</sup>**

	<i>Brexpiprazol</i>		<i>Aripiprazol</i>	<i>Placebo</i>
	1,0±0,5 mg/dag n=88	2,5±0,5 mg/dag n=90	15±5 mg/dag n=50	n=93
<i>Extrapyramidale symptomen</i>	15,7%	14,4%	12%	13,7%
<i>Acathisie</i>	6,7%	5,6%	4,0%	4,2%

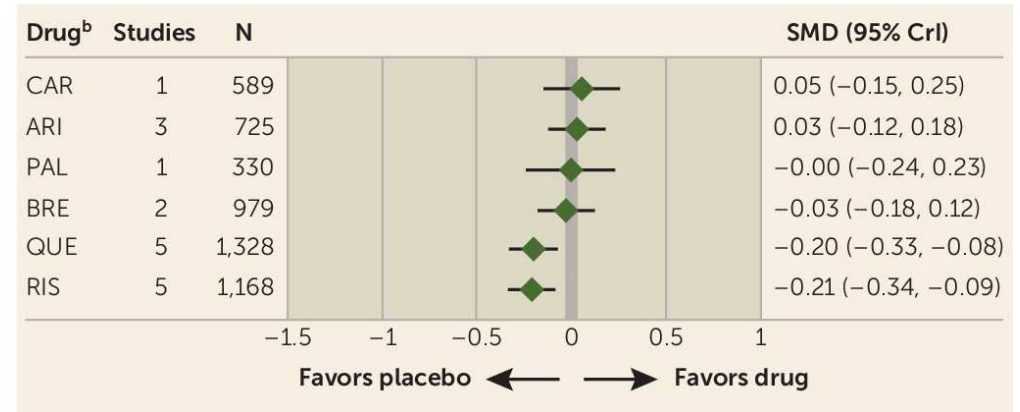
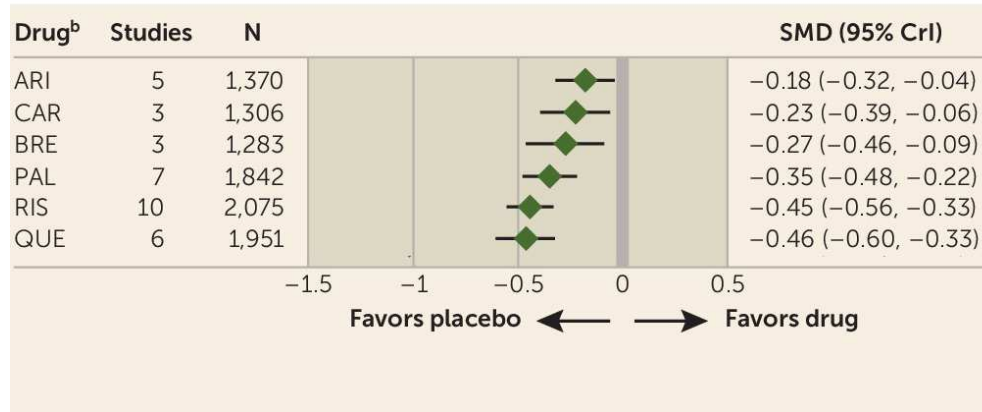
**Tabel 3: Ongunstige effecten studie 14644A brexpiprazol vs. quetiapine<sup>[9]</sup>**

	<i>Brexpiprazol</i>	<i>Quetiapine</i>	<i>Placebo</i>
	2-4 mg/dag n=14	400-800 mg/dag n=14	n=?
<i>Extrapyramidale symptomen</i>	10,7%	9,2%	6,2%
<i>Acathisie</i>	6,0%	3,9%	3,1%
<i>Tremor</i>	3,3%	4,6%	6,6%

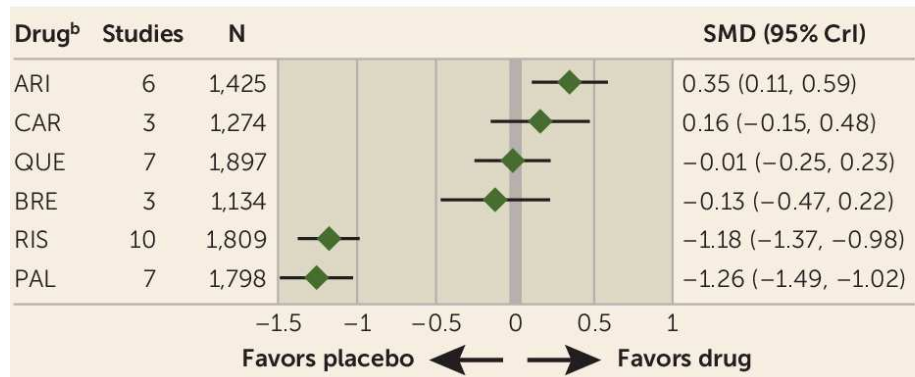
**Tabel 4: Incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten en incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten<sup>[9]</sup>**

	Aantal (%) patiënten						
	<i>Korte termijn, gecontroleerde studies</i>				<i>Lange termijn, gecontroleerde studies</i>		<i>Lange termijn, open-label</i>
	<i>Brexpiprazol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Aripiprazol</i>	<i>Quetiapine</i>	<i>Brexpiprazol</i>	<i>Placebo</i>	<i>Brexpiprazol</i>
	N=1748	N=740	N=50	N=153	N=97	N=104	N=1426
<i>Incidentie interventiegerelateerde ongunstige effecten</i>	608 (34,8%)	244 (33,0%)	21 (42,0%)	82 (53,6%)	14 (14,4%)	25 (24,0%)	529 (37,1%)
<i>Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten</i>	166 (9,5%)	97 (13,1%)	3 (6,0%)	4 (2,6%)	5 (5,2%)	12 (11,5%)	226 (15,9%)

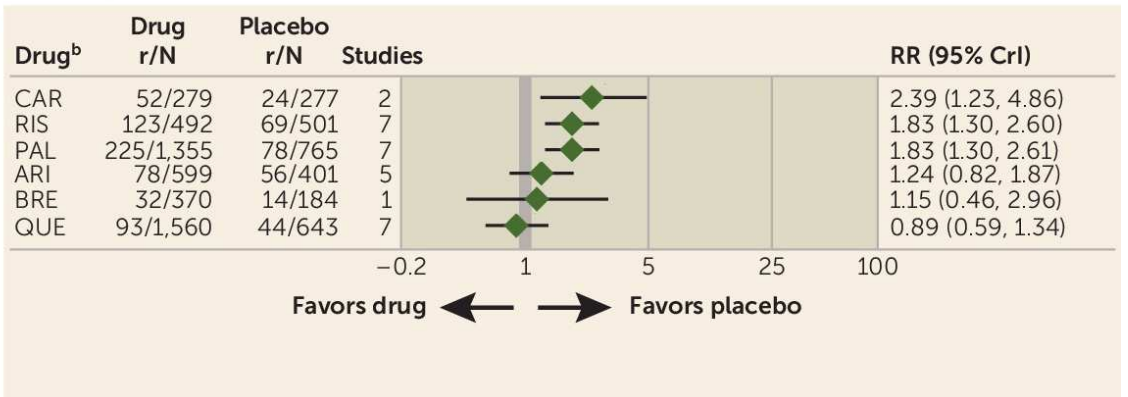
**Figuur 1: Effecten van brexpiprazol en antipsychotica opgenomen in GVS-cluster 4N05AXA V op gewichtstoename, QTc-verlenging, hyperprolactinemie en anti-parkinsonmedicatie vergeleken met placebo\* (aangepaste figuur afkomstig uit Leucht (2017)<sup>[10]</sup>)**  
**A: Weight Change** **B: QTc Prolongation**



**C: Prolactin Increase**



**D: Antiparkinson Medication**



**ARI:** aripiprazol; **BRE:** brexpiprazol; **CAR:** cariprazine; **PAL:** paliperidon; **RIS:** risperidon; **QUE:** quetiapine.

\* N.B. De effect size van een individueel antipsychoticum is niet vergeleken met dan van een ander antipsychoticum.