Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg II
Infectieziekten, Bloed & Immunologie

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. J.M. van der Waal
T +31 (0)6 120 017 28

2020040572

Onze referentie
2020040572

Datum 21 oktober 2020
Betreft GVS advies amisulpride (Aktiprol®)

Geachte mevrouw Van Ark,

In uw brief van 7 september 2020 (CIBG-20-0910) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het product amisulpride (Aktiprol®) kan worden opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). U heeft ons gevraagd dit verzoek via een marginale toetsing af te handelen. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Conclusie marginale toetsing
Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat amisulpride (Aktiprol®) onderling vervangbaar is met de andere geneesmiddelen in GVS clustergroep 4N05***O V, waarin opgenomen: aripiprazol (Abilify®), cariprazine (Reagila®), lurasidon (Latuda®), olanzapine (Zyprexa®), paliperidon (Invega®), quetiapine (Seroquel®), risperidon (Risperdal®), sertindol (Serdolect®), sulpiride (Dogmatil®). De DDD van amisulpride is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 400 mg. De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosis kan daarmee worden vastgesteld op 400 mg.

Advies
Wij adviseren u om amisulpride (Aktiprol®) op te nemen in het GVS op bijlage 1A in clustergroep 4N05***O V. Als standaarddosering kan daarbij 400 mg worden aangehouden. Amisulpride (N05AL05) heeft een vergelijkbare ATC code als sulpiride (N05AL01).

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

GVS-rapport
amisulpride (Aktiprol®)

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

Datum 18 september 2020
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2020024832
Volgnummer	2020028169
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. de Vries
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5
1.1 Amisulpride (Aktiprol®)[1]—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—12
2.3 Standaarddosis—12
2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—12

3 Conclusie plaatsing in GVS—13

4 Voorstel voor een FK-advies—15
4.1 Oud advies—15
4.2 Nieuw advies—15

5 Literatuur—17

Bijlage 1: Kenmerken van de relevante direct vergelijkende studies—19

Bijlage 2: Gunstige effecten amisulpride—21

Bijlage 3: Ongunstige effecten amisulpride—23

1 Inleiding

In de brief van 7 september 2020 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel amisulpride (Aktiprol®).

1.1 Amisulpride (Aktiprol®)[1]

Samenstelling
Amisulpride is verkrijgbaar als tablet in de doseringen 50 mg in blisterverpakkingen van 12, 30, 90 en 100 tabletten. In de doseringen 100 mg, 200 mg en 400 mg in blisterverpakkingen van 30, 90 en 100 tabletten.

Geregistreerde indicatie
Amisulpride is geïndiceerd voor de behandeling van acute en chronische schizofrenie stoornissen met:

- Positieve symptomen (zoals wanen, hallucinaties, denkstoornissen, vijandigheid en paranoïde wanen).
- Negatieve symptomen (zoals afgevlakt affect, emotionele en sociale terugtrekking).

Amisulpride houdt ook secundaire negatieve symptomen als ook stemmingsstoornissen zoals depressie onder controle.

Dosering
Voor acute psychotische episoden zijn orale doseringen tussen 400 mg/dag tot 800 mg/dag aanbevolen. In individuele gevallen kan de dagdosering worden verhoogd tot 1200 mg/dag. De veiligheid van doseringen hoger dan 1200 mg/dag is niet uitvoerig onderzocht en daarom moeten ze niet worden gebruikt. Er is geen specifieke titratie vereist bij de start van de behandeling met amisulpride. De doseringen moeten aangepast worden aan de individuele respons.

Voor patiënten met gemengde positieve en negatieve symptomen moeten de doseringen aangepast worden om een optimale controle te krijgen over de positieve symptomen. De onderhoudsbehandeling moet individueel worden bepaald met de minimaal werkzame dosering. Voor patiënten die voornamelijk gekenmerkt worden door negatieve symptomen, zijn orale doseringen tussen 50 mg/dag en 300 mg/dag aanbevolen. De doseringen moeten individueel worden aangepast.

Amisulpride kan eenmaal daags oraal worden toegediend bij doseringen tot 400 mg. Hogere doseringen moeten in meerdere doses worden ingenomen.

1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

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

De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van amisulpride 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
Amisulpride heeft als ATC-code N05AL05 en behoort tot de farmacotherapeutische groep van atypische antipsychotica. De fabrikant heeft een marginale toetsing aangevraagd voor opname van amisulpride in het cluster van atypische antipsychotica (clustergroep 4N05***O V). Clustergroep 4N05***O V omvat vier verschillende clusters. Een overzicht van deze 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
4N05AEAO V	lurasidon (Latuda®) sertindol (Serdolect®)
4N05AHAO V	olanzapine (Zyprexa®)
4N05ALAO V	sulpiride (Dogmatil®)
4N05AXAO V	aripiprazol (Abilify®) brexpiprazol (Rxulti®) cariprazine (Reagila®) paliperidon (Invega®) quetiapine (Seroquel®) risperidon (Risperdal®)

De groeps-ATC code die door de WHO voor amisulpride is vastgesteld (N05AL) is gelijk aan die van de sulpiride, opgenomen in cluster 4N05ALAO V.[2] Op grond van de huidige indeling in het GVS komen voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid de overige atypische antipsychotica in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS in clustergroep 4N05***O V en zijn geregistreerd voor schizofrenie. Aangezien de clustergroep meer dan drie producten bevat, is het mogelijk om de beoordeling af te handelen via een marginale toetsing.

Richtlijnen
De multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie uit 2012[3] 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. Het is volgens de Multidisciplinaire Richtlijn Schizofrenie niet aannemelijk dat er tussen de diverse antipsychotica in clustergroep 4N05***O V klinisch relevante verschillen in antipsychotische effectiviteit bestaan, die de keuze voor één bepaald middel bij schizofrenie rechtvaardigen.[3]

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.[3]

De *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) en de *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) zijn in eerdere beoordelingen 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 kan als secundaire uitkomstmaat de *Clinical global impression* (CGI) schaal meegenomen worden (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 tien middelen die zijn opgenomen in de GVS clustergroep 4N05***O V [aripiprazol, brexpiprazol, cariprazine, lurasidon, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon, sertindol en sulpiride] zijn alle, evenals amisulpride, geïndiceerd voor de hoofdindicatie schizofrenie.[1, 4-13] Daarnaast zijn sommige middelen in deze clustergroep ook geregistreerd voor bipolaire stoornis (aripiprazol[4], olanzapine[7], quetiapine[9], risperidon[10]); en anderen tevens ook voor agressie (risperidon[10]) of unipolaire depressie (quetiapine[9]).

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

De tien middelen in de GVS clustergroep 4N05***O V worden allen oraal toegediend.[4-13] Ook amisulpride kent deze toedieningsweg.[1]

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Amisulpride is alleen geregistreerd voor volwassen patiënten. De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld.[1] De andere

atypische antipsychotica zijn allen bestemd voor volwassen patiënten.[4-13] Sommige van deze atypische antipsychotica als aripiprazol[4], paliperidon[8] en sulpiride[12] zijn ook bij kinderen geïndiceerd: aripiprazol en paliperidon bij jongeren vanaf 15 jaar met schizofrenie en sulpiride bij kinderen in alle leeftijdsklassen. Er is 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 amisulpride ten opzichte van de reeds beschikbare atypische antipsychotica. 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 clustergroep 4N05***O V klinisch relevante verschillen in antipsychotische effectiviteit bestaan, die de keuze voor één bepaald middel bij schizofrenie rechtvaardigen.[3] Om die reden nemen we alle studies mee waarbij de effectiviteit en/of veiligheid van amisulpride direct is vergeleken met een van de andere atypische antipsychotica. 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 in augustus 2020. De volgende zoektermen zijn gebruikt: *"amisulpride"* AND *"schizophrenia"* AND (*"clinical trial"* OR *"meta-analysis"*). De zoekstrategie leverde 186 hits op, waaronder een recent gepubliceerde netwerk meta-analyse uit 2019 van Huhn et al. Dit betreft een systematische review en netwerk meta-analyse (NMA) naar de vergelijkende effectiviteit en verdraagbaarheid van 32 orale antipsychotica voor de acute behandeling van volwassenen met schizofrenie waarbij meerdere episoden optreden (*multi-episode schizophrenia*). Zie **bijlage 1** voor een beschrijving van de kenmerken van de studies.

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de netwerk meta-analyse van Huhn et al.[14], de SmPC's van amisulpride[1] en de andere atypische antipsychotica[4-13], en de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie uit 2012.[3]

Gunstige effecten

In de netwerk meta-analyse van Huhn et al. is de effectiviteit vergeleken van 32 orale antipsychotica bij acute schizofrenie.[14] Alle antipsychotica uit clustergroep 4N05***O V zijn geïncludeerd in deze studie. De NMA bevat direct vergelijkend bewijs waarbij amisulpride is vergeleken met olanzapine en risperidon. Hieruit blijkt geen statistisch significant verschil in algemene symptomen tussen amisulpride en olanzapine (SMD=-0,15, 95% CI=-0,43 tot 0,14) en risperidon (SMD=0,08, 95%CI=-0,38 tot 0,23). In **bijlage 2** (Figuur 1) zijn de resultaten weergegeven van een *random-effects* model waarbij de directe en indirecte vergelijkingen zijn samengevoegd. In deze analyse zijn voor de primaire uitkomstmaat 'algemene symptomen' en de secundaire uitkomstmaten alle antipsychotica vergeleken met placebo. Amisulpride toonde een statistisch significante verbetering in algemene symptomen ten opzichte van placebo (SMD=-0,73, 95%CI=-0,89 tot -0,58). Ten

opzichte van placebo, heeft amisulpride een statistisch significant beter effect op zowel positieve en negatieve symptomen, als depressieve symptomen en staken. Voor de uitkomstmaat verandering in algemene symptomen, positieve symptomen en negatieve symptomen waren alle andere atypische antipsychotica ook effectiever dan placebo. Amisulpride, olanzapine en risperidon verminderden algemene symptomen significant meer dan vele andere antipsychotica die waren opgenomen in de vergelijking.

Op basis van bovenstaande resultaten kan worden geconcludeerd dat de gunstige effecten van amisulpride overeen komen met de andere atypische antipsychotica in clustergroep 4N05***O V.

Ongunstige effecten
In **bijlage 3** (Tabel 1) zijn de ongunstige effecten van amisulpride, olanzapine en risperidon op basis van informatie uit de SmPC weergegeven. Er is ook hier gekozen voor een vergelijking met olanzapine en risperidon vanwege de beschikbaarheid van direct vergelijkend bewijs in de geïncludeerde netwerk meta-analyse.[14] Het spectrum van ongunstige effecten van amisulpride komt grotendeels overeen met die van olanzapine en risperidon. Bij amisulpride staan voornamelijk extrapiramidale bijwerkingen op de voorgrond.[1]

In de NMA zijn de resultaten weergegeven voor de ongunstige effecten, waaronder gewichtstoename, gebruik van antiparkinsonmiddelen, acathisie (onvrijwillige, continue motorische onrust), prolactine verhoging, verlenging van het QT-interval, sedatie en tenminste één anticholinerge bijwerking (**bijlage 3**, Figuur 2). Ten opzichte van placebo liet amisulpride een ongunstig effect zien op gewichtstoename. Olanzapine en sertindol zorgden voor meer gewichtstoename ten opzichte van de andere antipsychotica. De meerderheid van de atypische antipsychotica liet een ongunstig effect zien op acathisie ten opzichte van placebo. Amisulpride was net als lanzapine, lurasidon, sertindol, risperidon en paliperidon geassocieerd met significant verhoogde prolactine waardes. Amisulpride verlengde het QT-interval significant ten opzichte van placebo, net als quetiapine, olanzapine, risperidon en sertindol. Amisulpride liet geen significant effect zien op de overige ongunstige effecten die waren meegenomen in de studie.

Hoewel er verschillen bestaan in bijwerkingen van de verschillende atypische antipsychotica, kan op basis van bovenstaande gegevens worden geconcludeerd dat de ongunstige effecten van amisulpride grotendeels overeenkomen met de andere atypische antipsychotica in clustergroep 4N05***O V.

Toepasbaarheid
Contra-indicaties
Amisulpride kent verschillende contra-indicaties, waarvan een aantal genoemd worden bij de toepasbaarheid bij specifieke groepen, interacties en waarschuwingen. Het gebruik bij kinderen voor de puberteit is gecontra-indiceerd.

Specifieke groepen
Nierinsufficiëntie
Bij nierinsufficiëntie moet de dosering met de helft verlaagd worden bij patiënten met een creatinineklaring (CrCl) tussen 0,5 en 1,0 ml/s (30 en 60 ml/min) en tot een derde bij patiënten met een CrCl tussen 0,2 en 0,6 ml/s (10-30 ml/min). Aangezien er geen ervaring is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CrCl <0,2 ml/s (10 ml/min)), is bijzondere voorzichtigheid geboden bij deze patiënten.[1]

Ouderen

De veiligheid van amisulpride werd onderzocht bij een beperkt aantal ouderen. Amisulpride moet bijzonder voorzichtig gebruikt worden vanwege een mogelijk risico op hypotensie of sedatie.[1]

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van amisulpride vanaf de puberteit tot 18 jaar is nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van amisulpride bij adolescenten met schizofrenie. Daarom wordt het gebruik van amisulpride niet aanbevolen vanaf de puberteit tot het achttiende levensjaar.[1]

Zwangerschap en borstvoeding
Amisulpride wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. Borstvoeding is gecontra-indiceerd tijdens het gebruik van amisulpride.[1]

Ook andere atypische antipsychotica kennen enkele of meerdere van dergelijke problemen in de toepasbaarheid bij specifieke groepen.[4-13]

Interacties
Amisulpride kent verschillende interacties met andere geneesmiddelen.[1] Een aantal combinaties zijn gecontra-indiceerd: geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen uitlokken of het QT-interval verlengen, gelijktijdig gebruik van levodopa en dopamineagonisten. De andere antipsychotica gaan ook allen gepaard met interacties.[4-13]

Waarschuwingen en voorzorgen
Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik van amisulpride zijn gericht op het vóórkomen van het neuroleptisch maligne syndroom, het voorschrijven bij de ziekte van Parkinson en ouderen met dementie, verlenging van het QT-interval, risico op beroerte en veneuze trombo-embolie, risico op borstkanker en hypofysetumoren, hyperglykemie, epilepsie, nierinsufficiëntie, ontwenningssymptomen bij stopzetten, leukopenie, neutropenie en agranulocytose en lactose-intolerantie. De andere antipsychotica gaan ook gepaard met waarschuwingen en voorzorgen die erop gericht zijn potentiële ongunstige effecten van het antipsychoticum te monitoren.[4-13]

Gebruiksgemak
Amisulpride dient net als de andere atypische antipsychotica eenmaal daags oraal ingenomen te worden en kent geen specifieke voordelen in gebruiksgemak ten opzichte van de andere atypische antipsychotica.[1, 4-13] Risperidon kan tevens tweemaal daags worden ingenomen.[10]

Ervaring
Amisulpride is sinds 2019 in Nederland geregistreerd.[1] In 2018 is amisulpride onder de naam Amice beschikbaar gemaakt als doorgeleverde bereiding, eerder was het mogelijk om met een recept en een artsenverklaring amisulpride via de Internationale Apotheek te verkrijgen. In de jaren '90 is amisulpride onder de naam Solian® op de markt gebracht in andere EU landen. De Europese ervaring met amisulpride is ruim. De ervaring met de andere atypische antipsychotica is beperkt (bexpiprazol, 2018)[13] tot ruim (risperidon, 2006)[10].

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen amisulpride en de andere atypische antipsychotica in de GVS clustergroep 4N05***O V.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Amisulpride (Aktiprol®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in de GVS clustergroep 4N05***O V, waarin opgenomen: aripiprazol (Abilify®), cariprazine (Reagila®), lurasidon (Latuda®), olanzapine (Zyprexa®), paliperidon (Invega®), quetiapine (Seroquel®), risperidon (Risperdal®), sertindol (Serdolect®), sulpiride (Dogmatil®).

2.3 Standaarddosis

De DDD van amisulpride is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 400 mg. De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosis kan daarmee worden vastgesteld op 400 mg.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Amisulpride (Aktiprol®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in clustergroep 4N05***O V.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Amisulpride kan op bijlage 1A worden geplaatst in clustergroep 4N05***O V met aripiprazol (Abilify®), cariprazine (Reagila®), lurasidon (Latuda®), olanzapine (Zyprexa®), paliperidon (Invega®), quetiapine (Seroquel®), risperidon (Risperdal®), sertindol (Serdolect®), sulpiride (Dogmatil®). De standaarddosis voor amisulpride kan vastgesteld worden op 400 mg.

4 Voorstel voor een FK-advies

4.1 Oud advies

Offlabel: 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.

Zie voor de toepassing van amisulpride bij schizofrenie de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (pdf 3 MB, 2012).

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.

Zie voor de toepassing van amisulpride bij schizofrenie de Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie (pdf 3 MB, 2012).

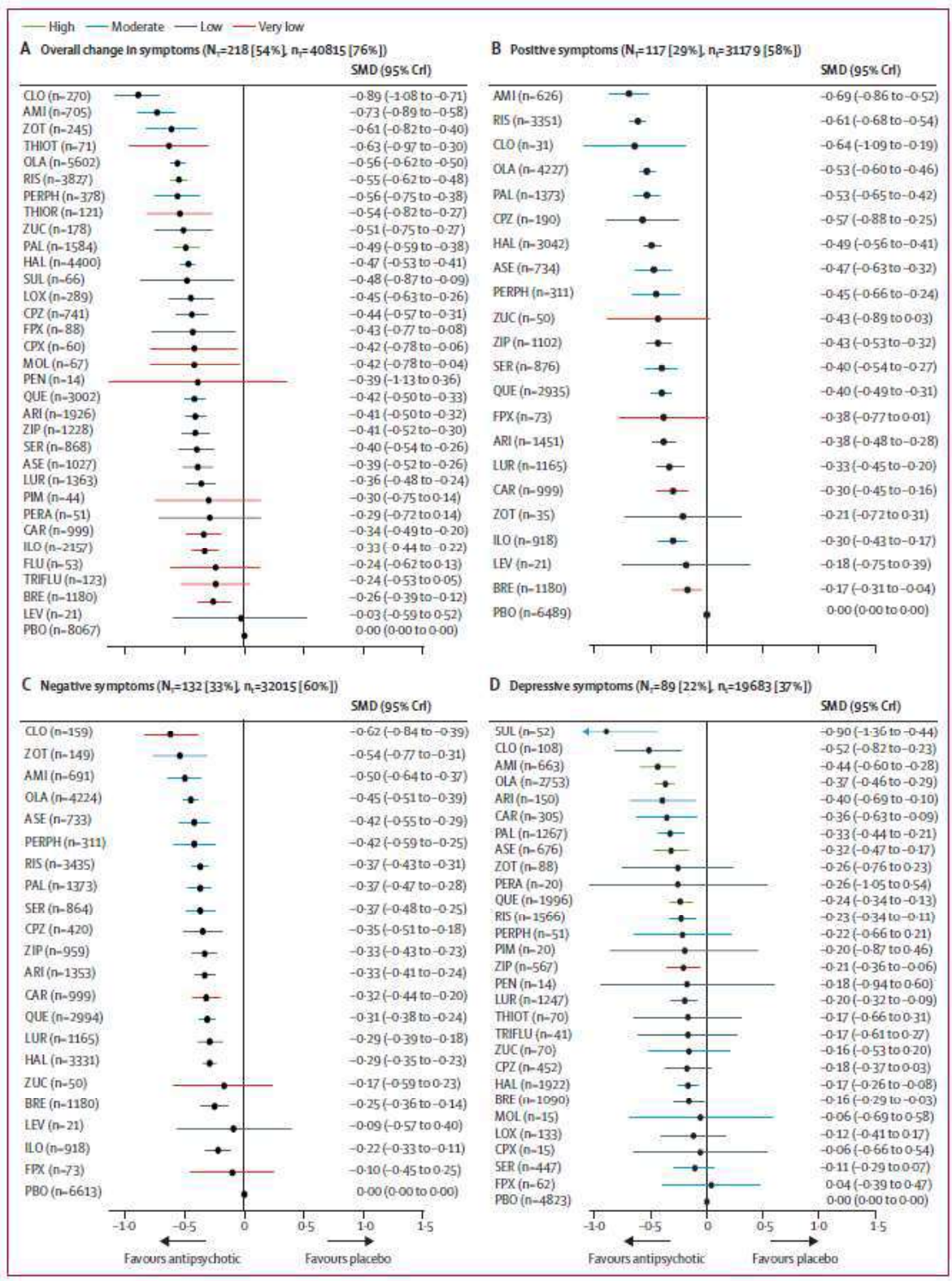
5 Literatuur

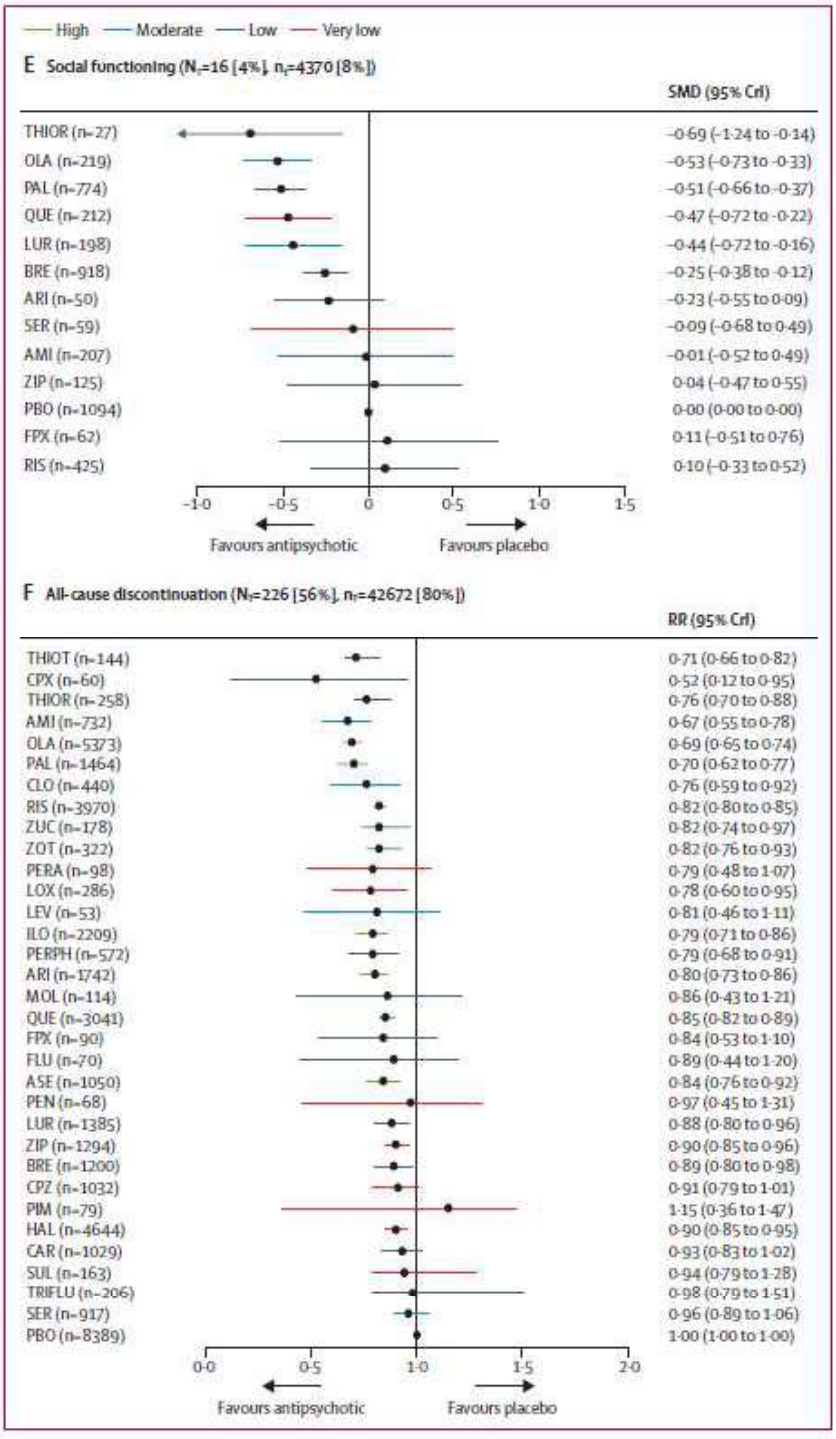
1. SmPC amisulpride (Aktiprol).
2. WHO. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05AL05. Retrieved 11 August 2020.
3. Nederlandse Vereniging voor Pyschiatrie (NVvP). Multidisciplinaire richtlijn Schizofrenie. 2012.
4. SmPC aripiprazol (Abilify).
5. SmPC cariprazine (Reagila).
6. SmPC lurasidon (Latuda).
7. SmPC olanzapine (Zyprexa).
8. SmPC paliperidon (Invega).
9. SmPC quetiapine (Seroquel).
10. SmPC risperidon (Risperdal).
11. SmPC sertindol (Serdolect).
12. SmPC sulpiride (Dogmatil).
13. SmPC bexpiprazol (Rxulti).
14. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. Lancet 2019; 394: 939-51.

Bijlage 1: Kenmerken van de relevante direct vergelijkende studies

1e auteur en jaar van publicatie	*Onderzoeksopzet*	*Patiënten aantal*	*Patiëntkenmerken*	*Interventie en controle*	*Follow-up duur*	*Belangrijkste uitkomstmaten*
Huhn et al., 2019[14]	Netwerk meta-analyse van 402 gepubliceerde en ongepubliceerde gerandomiseerde, dubbelblinde (placebo)-gecontroleerde studies	53.463	Volwassenen met een acute symptomen van schizofrenie of een gerelateerde aandoening (schizofrenieforme of schizoaffectieve stoornis)	Alle atypische en een selectie van klassieke antipsychotica.	Ten minste 3 weken	*Primair:* Verandering in algemene symptomen op basis van PANSS, BPRS of een ander gepubliceerd meetinstrument *Secundair*: Staken van de studie, verandering in positieve, negatieve en depressieve symptomen, kwaliteit van leven, sociaal functioneren en bijwerkingen

Bijlage 2: Gunstige effecten amisulpride





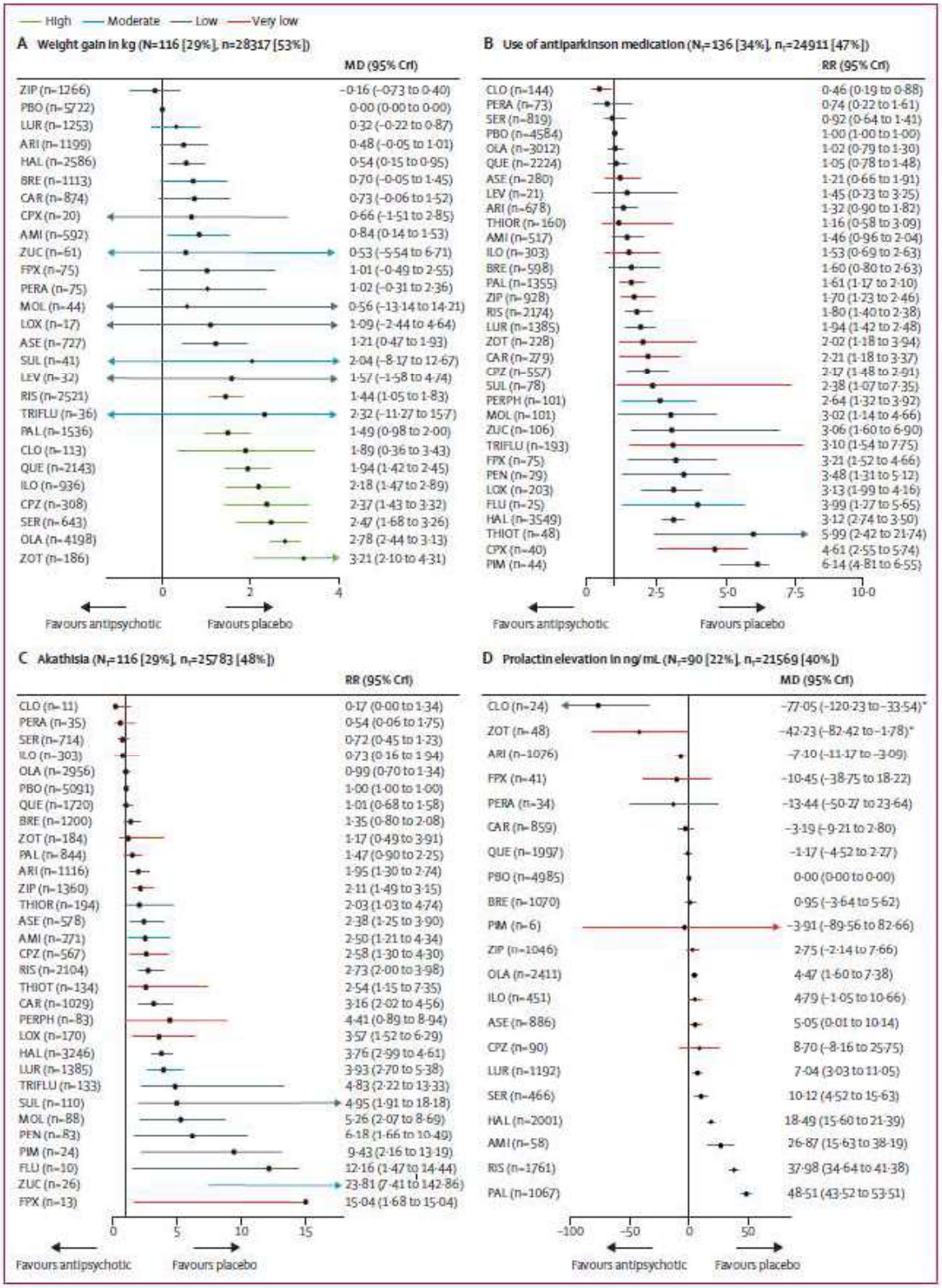
Figuur 1. Effecten van amisulpride en andere antipsychotica uit de GVS clustergroep 4N05***O V.
(A) Verandering in algemene symptomen. (B) Positieve symptomen. (C) Negatieve symptomen. (D) Depressieve symptomen. (E) Sociaal functioneren. (F) Staken. Effectgroottes zijn gepresenteerd als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) of relatief risico (RR). Het bewijs is beoordeeld op basis van CINeMA (Vertrouwen in Netwerk Meta-Analyse), een aanpassing van de GRADE methodiek voor netwerk meta-analyses. De kleuren geven het vertrouwen in het bewijs weer: groen=hoog, blauw=matig; grijs=laag, rood=zeer laag. N_T=totaal aantal trials die de uitkomst rapporteren (percentage van geïncludeerde studies). n_T=totaal aantal beschikbare deelnemers voor de specifieke uitkomst (percentage van geïncludeerde deelnemers). AMI=amisulpride, ARI=aripiprazol, CAR=cariprazine, LUR=lurasidon, OLA=olanzapine, PAL=paliperidon, QUE=quetiapine, RIS=risperidon, SER=sertindol, SUL=sulpiride.

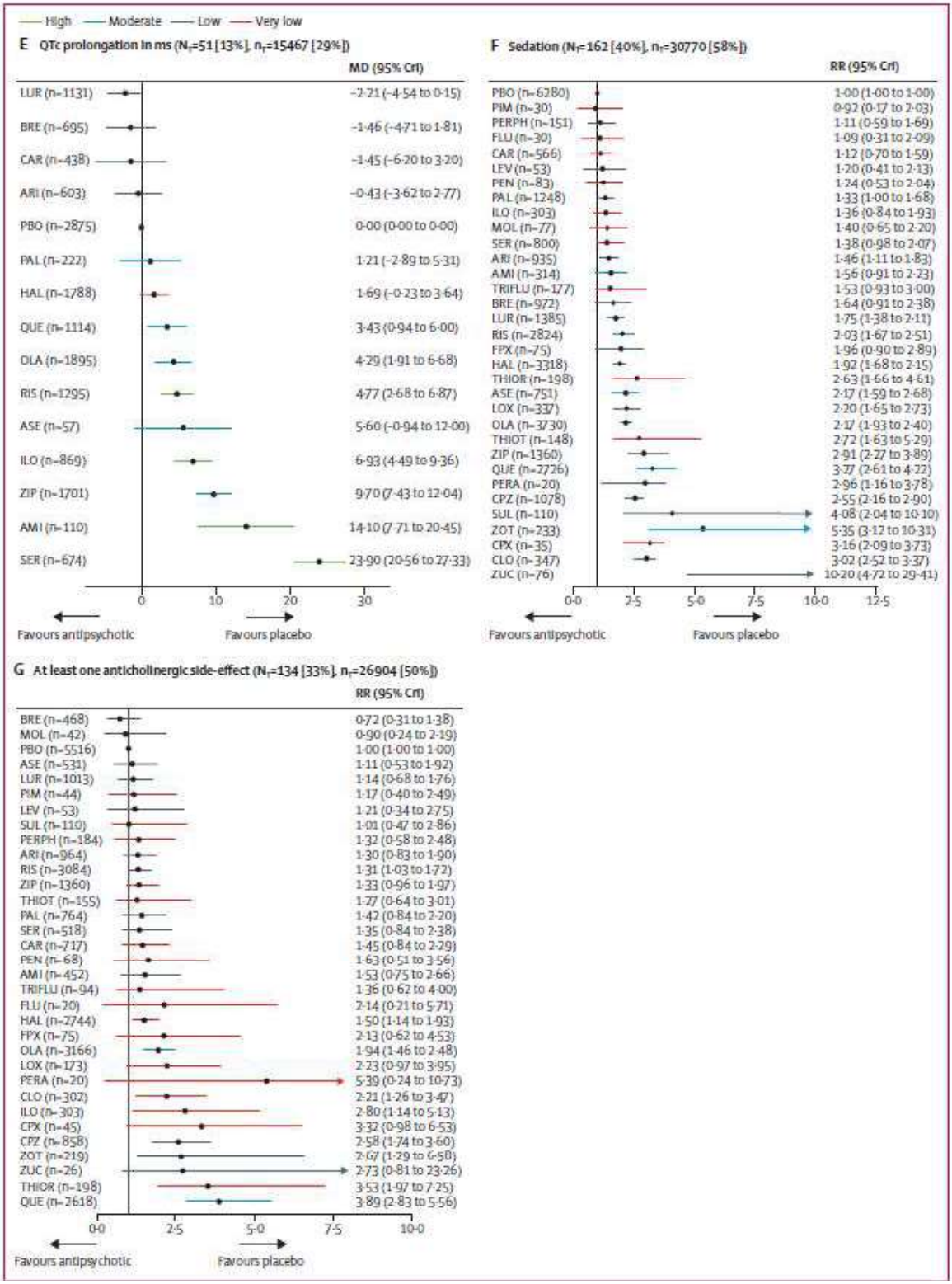
Bijlage 3: Ongunstige effecten amisulpride

Tabel 1. Meest frequente ongunstige effecten van amisulpride ten opzichte van olanzapine en risperidon

	Amisulpride[1]	*Olanzapine*[7]	*Risperidon*[10]
*(**Zeer**) vaak (≥1/100)*			
Infecties en parasitaire aandoeningen			Pneumonie, bronchitis, bovenste luchtweginfectie, sinusitis, urineweginfectie, oorinfectie, influenza
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Eosinofilie, leukopenie, neutropenie	
Endocriene aandoeningen	Hyperprolactinemie, galactorroe, amenorroe, gynaecomastie, mastodynie, erectiestoornis		Hyperprolactinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename	**Gewichtstoename**, verhoogde cholesterolspiegels, verhoogde glucosespiegels, verhoogde triglyceridespiegels, glucosurie, toegenomen eetlust	Gewicht verhoogd, gestimuleerde eetlust, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Insomnia, angst, agitatie, orgasmedisfunctie		**Insomnia**, slaapstoornis, agitatie, depressie, angst
Zenuwstelselaandoeningen	**Extrapiramidale symptomen (tremor, stijfheid, hypokinesie, hypersalivatie, acathisie, dyskinesie)**, acute dystonie (torticollis spasmodica, oculogyre crisis, trismus), slaperigheid	**Somnolentie**, duizeligheid, acathasie, parkinsonisme, dysekinesie	**Sedatie/somnolentie**, **parkinsonisme**, **hoofdpijn**, acathisie, dystonie, duizeligheid, dyskinesie, tremor
Oogaandoeningen	Wazig zicht		Gezichtsvermogen wazig, conjunctivitis
Hartaandoeningen	Verlenging QT-interval		Tachycardie
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	**Orthostatische hypertensie**	Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en			Dyspneu, faryngolaryngeale

mediastinumaandoeningen			pijn, hoest, bloedneus, verstopte neus
Maagdarmstelsel	Obstipatie, nausea, braken, droge mond	Lichte, voorbijgaande anticholinerge effecten inclusief constipatie en droge mond	Abdominale pijn, abdominaal ongemak, braken, nausea, constipatie, diarree, dyspepsie, droge mond, tandpijn
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van leveraminotransferasen (ALAT, ASAT), vooral in het begin van de behandeling	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Rash, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Atralgie	Spierspasmen, muscoskeletale pijn, rugpijn, atralgie
Nier- en urinewegaandoeningen			Urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornis, verminderd libido	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie, moeheid, oedeem, koorts	Oedeem, pyrexie, borstkaspijn, asthenie, vermoeidheid, pijn
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Vallen
Onderzoeken		**Verhoogde plasmaprolactinespiegels**, verhoogde alkalische fosfatase, hoge creatinefosfokinase, hoge gammaglutamyltransferase, hoog urinezuur	


High
Moderate
Low
Very low
A Weight gain in kg (N=116 [29%], n=28317 [53%])
MD (95% CrI)
ZIP (n=1266) -0·16 (-0·73 to 0·40)
PBO (n=5722) 0·00 (0·00 to 0·00)
LUR (n=1253) 0·32 (-0·22 to 0·87)
ARI (n=1199) 0·48 (-0·05 to 1·01)
HAL (n=2586) 0·54 (0·15 to 0·95)
BRE (n=1113) 0·70 (-0·05 to 1·45)
CAR (n=874) 0·73 (-0·06 to 1·52)
CPX (n=20) 0·66 (-1·51 to 2·85)
AMI (n=592) 0·84 (0·14 to 1·53)
ZUC (n=61) 0·53 (-5·54 to 6·71)
FPX (n=75) 1·01 (-0·49 to 2·55)
PERA (n=75) 1·02 (-0·31 to 2·36)
MOL (n=44) 0·56 (-13·14 to 14·21)
LOX (n=17) 1·09 (-2·44 to 4·64)
ASE (n=727) 1·21 (0·47 to 1·93)
SUL (n=41) 2·04 (-8·17 to 12·67)
LEV (n=32) 1·57 (-1·58 to 4·74)
RIS (n=2521) 1·44 (1·05 to 1·83)
TRIFLU (n=36) 2·32 (-11·27 to 15·7)
PAL (n=1536) 1·49 (0·98 to 2·00)
CLO (n=113) 1·89 (0·36 to 3·43)
QUE (n=2143) 1·94 (1·42 to 2·45)
ILO (n=936) 2·18 (1·47 to 2·89)
CPZ (n=308) 2·37 (1·43 to 3·32)
SER (n=643) 2·47 (1·68 to 3·26)
OLA (n=4198) 2·78 (2·44 to 3·13)
ZOT (n=186) 3·21 (2·10 to 4·31)
0
2
4
Favours antipsychotic
Favours placebo
B Use of antiparkinson medication (N=136 [34%], n=24911 [47%])
RR (95% CrI)
CLO (n=144) 0·46 (0·19 to 0·88)
PERA (n=73) 0·74 (0·22 to 1·61)
SER (n=819) 0·92 (0·64 to 1·41)
PBO (n=4584) 1·00 (1·00 to 1·00)
OLA (n=3012) 1·02 (0·79 to 1·30)
QUE (n=2224) 1·05 (0·78 to 1·48)
ASE (n=280) 1·21 (0·66 to 1·91)
LEV (n=21) 1·45 (0·23 to 3·25)
ARI (n=678) 1·32 (0·90 to 1·82)
THIOR (n=160) 1·16 (0·58 to 3·09)
AMI (n=517) 1·46 (0·96 to 2·04)
ILO (n=303) 1·53 (0·69 to 2·63)
BRE (n=598) 1·60 (0·80 to 2·63)
PAL (n=1355) 1·61 (1·17 to 2·10)
ZIP (n=928) 1·70 (1·23 to 2·46)
RIS (n=2174) 1·80 (1·40 to 2·38)
LUR (n=1385) 1·94 (1·42 to 2·48)
ZOT (n=228) 2·02 (1·18 to 3·94)
CAR (n=279) 2·21 (1·18 to 3·37)
CPZ (n=557) 2·17 (1·48 to 2·91)
SUL (n=78) 2·38 (1·07 to 7·35)
PERPH (n=101) 2·64 (1·32 to 3·92)
MOL (n=101) 3·02 (1·14 to 4·66)
ZUC (n=106) 3·06 (1·60 to 6·90)
TRIFLU (n=193) 3·10 (1·54 to 7·75)
FPX (n=75) 3·21 (1·52 to 4·66)
PEN (n=29) 3·48 (1·31 to 5·12)
LOX (n=203) 3·13 (1·99 to 4·16)
FLU (n=25) 3·99 (1·27 to 5·65)
HAL (n=3549) 3·12 (2·74 to 3·50)
THIOT (n=48) 5·99 (2·42 to 21·74)
CPX (n=40) 4·61 (2·55 to 5·74)
PIM (n=44) 6·14 (4·81 to 6·55)
0
2·5
5·0
7·5
10·0
Favours antipsychotic
Favours placebo
C Akathisia (N=116 [29%], n=2583 [48%])
RR (95% CrI)
CLO (n=11) 0·17 (0·00 to 1·34)
PERA (n=35) 0·54 (0·06 to 1·75)
SER (n=714) 0·72 (0·45 to 1·23)
ILO (n=303) 0·73 (0·16 to 1·94)
OLA (n=2956) 0·99 (0·70 to 1·34)
PBO (n=5091) 1·00 (1·00 to 1·00)
QUE (n=1720) 1·01 (0·68 to 1·58)
BRE (n=1200) 1·35 (0·80 to 2·08)
ZOT (n=184) 1·17 (0·49 to 3·91)
PAL (n=844) 1·47 (0·90 to 2·25)
ARI (n=1116) 1·95 (1·30 to 2·74)
ZIP (n=1360) 2·11 (1·49 to 3·15)
THIOR (n=194) 2·03 (1·03 to 4·74)
ASE (n=578) 2·38 (1·25 to 3·90)
AMI (n=271) 2·50 (1·21 to 4·34)
CPZ (n=567) 2·58 (1·30 to 4·30)
RIS (n=2104) 2·73 (2·00 to 3·98)
THIOT (n=134) 2·54 (1·15 to 7·35)
CAR (n=1029) 3·16 (2·02 to 4·56)
PERPH (n=83) 4·41 (0·89 to 8·94)
LOX (n=170) 3·57 (1·52 to 6·29)
HAL (n=3246) 3·76 (2·99 to 4·61)
LUR (n=1385) 3·93 (2·70 to 5·38)
TRIFLU (n=133) 4·83 (2·22 to 13·33)
SUL (n=110) 4·95 (1·91 to 18·18)
MOL (n=88) 5·26 (2·07 to 8·69)
PEN (n=83) 6·18 (1·66 to 10·49)
PIM (n=24) 9·43 (2·16 to 13·19)
FLU (n=10) 12·16 (1·47 to 14·44)
ZUC (n=26) 23·81 (7·41 to 142·86)
FPX (n=13) 15·04 (1·68 to 15·04)
0
5
10
15
Favours antipsychotic
Favours placebo
D Prolactin elevation in ng/mL (N=90 [22%], n=21569 [40%])
MD (95% CrI)
CLO (n=24) -77·05 (-120·23 to -33·54)*
ZOT (n=48) -42·23 (-82·42 to -1·78)*
ARI (n=1076) -7·10 (-11·17 to -3·09)
FPX (n=41) -10·45 (-38·75 to 18·22)
PERA (n=34) -13·44 (-50·27 to 23·64)
CAR (n=859) -3·19 (-9·21 to 2·80)
QUE (n=1997) -1·17 (-4·52 to 2·27)
PBO (n=4985) 0·00 (0·00 to 0·00)
BRE (n=1070) 0·95 (-3·64 to 5·62)
PIM (n=6) -3·91 (-89·56 to 82·66)
ZIP (n=1046) 2·75 (-2·14 to 7·66)
OLA (n=2411) 4·47 (1·60 to 7·38)
ILO (n=451) 4·79 (-1·05 to 10·66)
ASE (n=886) 5·05 (0·01 to 10·14)
CPZ (n=90) 8·70 (-8·16 to 25·75)
LUR (n=1192) 7·04 (3·03 to 11·05)
SER (n=466) 10·12 (4·52 to 15·63)
HAL (n=2001) 18·49 (15·60 to 21·39)
AMI (n=58) 26·87 (15·63 to 38·19)
RIS (n=1761) 37·98 (34·64 to 41·38)
PAL (n=1067) 48·51 (43·52 to 53·51)
-100
-50
0
50
Favours antipsychotic
Favours placebo



Figuur 2. Ongunstige effecten van amisulpride en andere antipsychotica uit de GVS clustergroep 4N05***O V. (A) Gewichtstoename in kg. (B) Gebruik van antiparkinson medicatie. (C) Acathisie. (D) Verhoogde prolactinespiegels. (E) Verlenging QT-interval. (F) Sedatie. (G) Tenminste één anticholinerge bijwerking. Effectgroottes zijn gepresenteerd als gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) of relatief risico (RR). Het bewijs is beoordeeld op basis van CINeMA (Vertrouwen in Netwerk Meta-Analyse), een aanpassing van de GRADE methodiek voor netwerk meta-analyses. De kleuren geven het vertrouwen in het bewijs weer: groen=hoog, blauw=matig; grijs=laag, rood=zeer laag. N_T=totaal aantal trials die de uitkomst rapporteren (percentage van geïncludeerde studies). n_T=totaal aantal beschikbare deelnemers voor de specifieke uitkomst (percentage van geïncludeerde deelnemers). AMI=amisulpride, ARI=aripiprazol, CAR=cariprazine, LUR=lurasidon, OLA=olanzapine, PAL=paliperidon, QUE=quetiapine, RIS=risperidon, SER=sertindol, SUL=sulpiride.