

Tweede serie vragen:

Vraag van Argos: *Er zijn goede resultaten met het afbouwen van venlafaxine via zogenaamde taperingstrips: hierbij gaat de patiënt in 4 of meer weken terug in dagelijks gebruik van 37,5 naar uiteindelijk 0 mg. Deze medicatie wordt nu op doktersrecept door een apotheker van de Regenboog apotheek gemaakt, en gaat door heel Nederland. Vraag: Waarom stapt Pfizer niet in die markt?*

Pfizer is in haar uitingen gebonden aan indicaties, doseringen en aanvullende adviezen zoals bijvoorbeeld rond het stoppen van Efexor XR zoals die beoordeeld en goedgekeurd zijn door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het aanbevelen of anderszins ondersteunen van taperingstrips zoals beschikbaar gesteld voor onder andere venlafaxine door Stichting Cinderella is daarmee niet toegestaan voor Pfizer. De verschillende door Pfizer geregistreerde afleveringssterktes zijn vastgelegd in het door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) goedgekeurde registratie dossier van Efexor XR. Andere dan deze geregistreerde sterktes maken hier geen onderdeel van uit.

Voor apothekers, artsen en specialisten gelden andere regels; zij mogen van de registratietekst afwijkende doseringen leveren en voorschrijven.

Het opzetten, uitvoeren en evalueren van onderzoek om alle doseringen die in een taperingstrip zitten door het CBG goedgekeurd te krijgen, is gezien de wetenschappelijke vraagstelling die een dergelijk onderzoek zou vergen een complex traject waarvan een uitkomst die tot voordeel van een individuele patiënt zou strekken niet voorspelbaar is.

Vraag van Argos: *We zijn benieuwd wat naar het antwoord van Pfizer op de vraag hoe zij haar maatschappelijke verantwoordelijkheid ziet door wel een medicijn op de markt te brengen zonder onderzoek te hebben gedaan hoe de patiënt daar weer vanaf kan raken. (wat u eerder antwoordde: "Er zijn door Pfizer geen studies gedaan die het afbouwen van venlafaxine als eerste eindpunt hadden.") Immers, al jaren hebben artsen die het middel voorschrijven eigenlijk geen helder idee wat ze de patiënt moeten adviseren wanneer die wil stoppen met de medicatie.*

Op basis van patiëntrapportages in het klinisch onderzoek in registratiestudies over hoe patiënten naar verwachting het best zouden kunnen stoppen met venlafaxine, zijn de adviezen zoals opgenomen in de registratietekst tot stand gekomen. Op basis van deze gegevens wordt in de formele adviezen voor Efexor XR aanbevolen bij het stoppen van de behandeling venlafaxine de dosering geleidelijk te verlagen over een periode van een aantal weken of maanden, volgens de behoefte van de patiënt.

De kans op onttrekkingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, inclusief de duur en dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. De registratietekst vermeldt dat in klinisch onderzoek bij 31% van de patiënten bijwerkingen optraden bij het stoppen van de behandeling

met venlafaxine (na geleidelijke dosisverlaging en daarna) en bij 17% van de patiënten die placebo innamen.

De aard van de aandoening maakt het helaas zo dat er geen standaard afbouwschema geadviseerd kan worden.

Het is op basis van de beschikbare gegevens immers niet te voorspellen wie wel en wie niet onttrekkingsverschijnselen zal gaan ervaren, en daarnaast in welke vorm of mate. Dit maakt dat stoppen maatwerk is. Als individuele patiënten problemen ervaren met het stoppen van venlafaxine – en dit geldt ook voor andere antidepressiva, pijnstillers, antipsychotica, slaapmiddelen en kalmeringsmiddelen – dan biedt de Regenboog apotheek/Cinderella hen mogelijk een oplossing. Omdat Pfizer niet beschikt over gegevens die de effectiviteit en veiligheid door het door Cinderella/ Regenboog gepresenteerde behandelingsregimes kan zij daarmee hierover geen uitspraken doen. De betrokken zorgverzekeraar zou hier een helpende rol in kunnen vervullen.

Alle geneesmiddelen moeten worden gebruikt in overeenstemming met de bijsluiter/registratietekst en zoals voorgeschreven door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Zoals met alle medische aandoeningen, worden patiënten aangemoedigd om nauw samen te werken met hun zorgverlener en hun zorgverlener te raadplegen alvorens wijzigingen in hun behandelregime aan te brengen.

Eerste serie vragen:

1. Kunt u zeggen waarom 37,5 de laagste dosis is die in de handel is?

De dosering Efexor XR 37,5 mg is geregistreerd als startdosis bij de behandeling van paniekstoornis. Deze sterkte is tijdens de registratie procedure door het CBG goedgekeurd als laagste sterkte, op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek. Onderdeel van de aanvraag is het overleggen van data die is voortgekomen uit zogenaamde 'dose finding' studies, hier wordt altijd gekeken naar de laagste dosering die nog de gewenste effectiviteit heeft.

2. Begrijp ik goed dat volgens uw eigen productbeschrijving de werkzame dosis tussen 150 en 225 mg is? Wat is dan de bedoeling van een pil van 37,5 mg?

De geadviseerde doseringen van Efexor XR zijn gerelateerd aan de betrokken indicatie:

Episode van depressie in engere zin

De aanbevolen startdosering voor venlafaxine capsules met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. Patiënten die niet reageren op de startdosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot maximaal 375

mg/dag. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen van twee weken of meer. Indien klinisch gerechtvaardigd, wegens de ernst van de symptomen, kunnen dosisverhogingen met kortere intervallen plaatsvinden; echter, het interval mag niet minder dan 4 dagen zijn.

Gegeneraliseerde angststoornis

De aanbevolen startdosis voor venlafaxine capsules met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. Patiënten die niet reageren op de startdosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot maximaal 225 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen van twee weken of meer.

Sociale angststoornis

De aanbevolen dosis voor venlafaxine capsules met verlengde afgifte bedraagt 75 mg eenmaal daags. Het is niet aangetoond dat hogere doses van toegevoegde waarde zijn.

Echter, bij individuele patiënten die geen respons vertonen op de initiële dosis van 75 mg/dag, kunnen dosisverhogingen tot maximaal 225 mg/dag overwogen worden. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen van twee weken of meer.

Paniekstoornis

Het wordt aanbevolen een dosis van 37,5 mg/dag venlafaxine capsules met verlengde afgifte te gebruiken gedurende 7 dagen. Daarna dient de dosis te worden verhoogd tot 75 mg/dag. Patiënten die niet reageren op de dosis van 75 mg/dag kunnen gebaat zijn bij een dosisverhoging tot een maximum dosis van 225 mg/dag. Dosisverhogingen kunnen plaatsvinden met intervallen van 2 weken of meer.

3. Kunt u aangeven hoe het afbouwen van effexor het beste gedaan kan worden?

Om deze vraag te beantwoorden kunnen wij slechts verwijzen naar de SmPC/registratietekst, die op basis van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek is opgesteld. De Samenvatting van de producteigenschappen (SmPC) van Effexor XR geeft m.b.t. het stoppen van de behandeling de volgende informatie:

Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Stoppen van de behandeling

Gewoonlijk leidt het stoppen van de behandeling met venlafaxine (in het bijzonder als dit abrupt gebeurt) tot onttrekkingsverschijnselen. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn: duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, vertigo, hoofdpijn en influenzasyndroom. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van ernst en verdwijnen vanzelf. Echter, bij sommige patiënten kunnen de verschijnselen ernstig zijn en/of langer duren.

Het wordt daarom aanbevolen geleidelijk te stoppen door de dosis stapsgewijs te verlagen wanneer behandeling met venlafaxine niet langer vereist is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Stoppen van de behandeling

Onttrekkingsverschijnselen treden vaak op als de behandeling wordt gestopt, in het bijzonder bij abrupt stoppen (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken traden bij 31% van de patiënten bijwerkingen op bij het stoppen van de behandeling met venlafaxine (na geleidelijke dosisverlaging en daarna) en bij 17% van de patiënten die placebo innamen.

De kans op onttrekkingsverschijnselen kan afhankelijk zijn van verschillende factoren, inclusief de duur en dosis van de behandeling en de snelheid van dosisverlaging. Duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesieën), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor en hoofdpijn zijn de meest gerapporteerde reacties. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van aard; echter, bij enkele patiënten kunnen deze ernstig zijn. Gewoonlijk treden deze symptomen binnen de eerste paar dagen na het stoppen van de behandeling op, maar er zijn zeer zeldzame meldingen van dergelijke symptomen bij patiënten die onbedoeld een dosis vergeten zijn. In het algemeen verminderen deze verschijnselen vanzelf en gewoonlijk verdwijnen ze binnen 2 weken, hoewel deze bij sommige personen kunnen aanhouden (2-3 maanden of langer). Daarom wordt aanbevolen bij het stoppen van de behandeling venlafaxine de dosering geleidelijk te verlagen over een periode van een aantal weken of maanden, volgens de behoefte van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Rubriek 4.8 Bijwerkingen

Stoppen van de behandeling

Gewoonlijk leidt het stoppen van de behandeling met venlafaxine (in het bijzonder als dit abrupt gebeurt) tot onttrekkingsverschijnselen. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn: duizeligheid, gevoelsstoornissen (inclusief paresthesie), slaapstoornissen (inclusief slapeloosheid en intense dromen), agitatie of angst, misselijkheid en/of braken, tremor, vertigo, hoofdpijn en influenzasyndroom. In het algemeen zijn deze verschijnselen licht tot matig van ernst en verdwijnen vanzelf. Echter, bij sommige patiënten kunnen de verschijnselen ernstig zijn en/of langer duren. Het wordt daarom aanbevolen geleidelijk te stoppen door de dosis stapsgewijs te verlagen wanneer behandeling met venlafaxine niet langer vereist is (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

4. Zijn er door Pfizer studies gedaan naar dat afbouwen en zijn die in te zien?

Er zijn door Pfizer geen studies gedaan die het afbouwen van Eflexor XR als eerste eindpunt hadden.

In het klinische trialprogramma dat diende voor de registratie van Eflexor XR was de standaardprocedure voor de Eflexor XR-armen een afbouwfase toe te

passen, waarbij een geleidelijke afbouw over een of twee weken werd toegepast, een en ander om de kans op onttrekkingsverschijnselen zo klein mogelijk te houden. De teksten in de Samenvatting van de Productkenmerken zijn gebaseerd op het afbouwen zoals dat in de registratiestudies uitgevoerd werd.

5. Hebben (marginaal bereide) pillen van 5 mg effexor naar uw idee nog een werkzame werking?

Je bedoelt waarschijnlijk “magistraal” (door bevoegde apothekers bereide) venlaxafine, de werkzame stof van Efexor XR. Pfizer heeft een dergelijke dosering niet gedocumenteerd, noch geregistreerd en kan daarom geen uitspraken doen over de effectiviteit en veiligheid van deze dosering.

6. Zou Pfizer dergelijke 5 mg pillen kunnen maken wanneer de markt daar om vraagt?

Het al dan niet toelaten door het CBG van een andere sterkte kan slechts op basis van goed onderbouwde wetenschappelijke data, verkregen uit klinisch onderzoek. Wanneer er vraag is naar deze sterkte zal er allereerst klinisch onderzoek gedaan moeten worden. Wanneer uit klinisch onderzoek blijkt dat deze sterkte een positieve baten/risico verhouding heeft, dan is het aan het CBG om dit te beoordelen en al dan niet toe te laten. Het opzetten van dergelijk onderzoek door de fabrikant is een meerjarig proces dat aan strikte veiligheids en kwaliteitseisen onderhavig is.

7. Zou in dat geval sprake zijn van een “nieuw” geneesmiddel, waarbij opnieuw registratie en patent wordt aangevraagd?

Er is op dit moment geen registratie voor Efexor XR noch (voor zover Pfizer bekend) venlaxafine 5 mg. Indien sprake zou zijn van een extensie van bestaande registraties van Efexor XR dan wel venlaxafine, dan zou voor deze dosering een nieuwe registratie nodig zijn. Wanneer er slechts een nieuwe sterkte (5 mg) voor dezelfde indicatie op de markt wordt gebracht, voor een product dat reeds geen patentbescherming meer heeft, dan kan er geen nieuw patent worden aangevraagd.

8. Zijn apothekers naar uw idee in staat om 5 mg pillen met werkzame stof te maken?

Openbaar apotheken en ziekenhuisapotheken kunnen bereiden voor eigen patiënten (of op individueel verzoek van een collega-apotheek). Zo zorgen ze voor apotheekbereidingen die niet landelijk worden doorgeleverd of niet snel genoeg beschikbaar zijn. Deze bereidingen moeten voldoen aan de beroepsnormen.

9. Mag een apotheker naar uw idee dergelijke marginaal bereide pillen op grote schaal maken?

Een openbare apotheek laat veelal magistrale bereidingen over aan gespecialiseerde, vaak landelijk opererende bereidingsapotheken. De schaal van de bereiding is groot en deze apotheken staan op afstand van de patiënt d.w.z. zij leveren aan een apotheek en niet aan de patiënt zelf. Deze bereidingsapotheken moeten voldoen aan speciale kwaliteitseisen die opgesteld zijn door de Inspectie voor Gezondheidszorg (IGZ) <https://www.knmp.nl/patientenzorg/geneesmiddelen/apotheekbereidingen>