

Evaluatie van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

De firma heeft geantwoord op de haar door de Commissie gestelde vragen :

1) De Commissie had graag het volledige studierapport van de open label vervolgstudie 2320E1.

De pivotale dubbel blinde studie 2320 van 24 weken, werd gevolgd door een 28 weken durende open label vervolgstudie waarin de veiligheid en werkzaamheid van Exelon pleister werd nagegaan.

De opvolgstudie bestond uit een 12 weken durende titratie periode gevolgd door een 16 week durende onderhoudsbehandeling : alle patiënten opgenomen in de extensiefase (870) herstartten de behandeling met een 10cm² pleister en werden opgetitreerd per 4 weken naar een 20 cm² pleister of naar de hoogste getolereerde dosis.

Primair objectief was de veiligheid en tolerantie te evalueren van de Exelon pleister

Ongeveer 81% van de patiënten in de extensiefase beëindigden de studie; bijwerkingen waren in 8,3% van de gevallen de oorzaak van stopzetten van de studie.

De incidentie van bijwerkingen in de open label vervolgstudie bedroeg 57,6% : meest voorkomende bijwerkingen waren nausea (15,7%), overgeven (14,3%) en diarree (7,8%). Verder kwamen ook duizeligheid (6,1%), gewichtsverlies (6%), anorexie (4,3%), urineweginfecties (3,2%), asthenie (2,8%), verminderde eetlust (2,8%) en hoofdpijn (2,4%) voor.

57% van de patiënten konden opgetitreerd worden tot Exelon 20cm² pleister.

Commentaar : Gezien het de bedoeling was in de opvolgstudie om de patiënten op te titreren naar Exelon pleisters 20cm², maar deze dosering niet is geregistreerd, zijn de resultaten van de opvolgstudie weinig relevant in de aanvraag tot terugbetaling van Exelon pleisters 5cm² (4,6 mg/24h) en Exelon pleisters 10 cm² (9,5 mg/24h).

2) Kan de firma het percentage patiënten weergeven die respectievelijk geen huidirritatie rapporteerden, die lichte huidirritatie rapporteerden en die matige huidirritatie rapporteerden in de pivotale studie?

De firma heeft volgende gegevens meegedeeld:

Huidirritatie	Exelon 10 cm ²	5cm ²	Placebo 10cm ²	5cm ²
Patiënten met eender welke score	537	556	547	560
Patiënten met geen huidirritatie	276 (51,4%)	427 (76,8%)	408 (74,6%)	492 (87,9%)
Patiënten met geen, lichte en matige huidirritatie	481 (89,6%)	546 (98,2%)	530 (96,9%)	558 (99,6%)
Eender welke ernstige score	12 (2,2%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)

3) De bijsluiter spreekt in verband met huidirritatie van een "huidirritatie classificatieschaal". Hoe werd deze schaal bepaald en hoe werd ze omschreven in de klinische studies?

Antwoord : "De huidirritatie classificatieschaal werd in 1999 ontworpen om huidirritaties te evalueren tijdens de uitvoering van fase II studies met de Exelon pleister. Om coherent te zijn werd dezelfde schaal opnieuw gebruikt in studie 2320 (pivotale studie). Er werd vooral rekening gehouden met het feit of de huid al dan niet roodheid vertoonde.

De onderzoeker beoordeelde op de dag van het bezoek de huid van de patiënt door de volgende schaal te gebruiken :

With the following scale in hand, please select the most appropriate overall description of the skin irritation on the side last used for the patch application.

Select the most appropriate rating for each sign of irritation

Erythema	0 = No erythema 1 = Very slight erythema (diffuse, barely visible) 2 = Mild erythema (well defined, locally restricted) 3 = Moderate erythema (red) 4 = Severe erythema (strong fiery-red)
Edema	0 = No edema 1 = Very slight edema (barely visible) 2 = Mild edema (skin elevated <1 mm) 3 = Moderate edema (skin elevated ~1 mm) 4 = Severe edema (skin raised >1 mm)
Scaling	0 = No scaling 1 = Dryness, glossy effect 2 = Mild fine scaling 3 = Moderate scaling 4 = Severe scaling
Fissures	0 = No fissures 1 = Very superficial, epidermal small fissures 2 = Single or some deep wide fissures 3 = Deep fissures with bleeding
Pruritus	0 = Negative 1 = Very slight reaction 2 = Mild reaction 3 = Moderate reaction 4 = Severe reaction
Pain, stinging and/or burning	0 = There was No pain, stinging and/or burning 1 = There was Very slight reaction 2 = There was Mild reaction 3 = There was Moderate reaction 4 = There was Severe reaction

Daarnaast werd de volgende schaal gebruikt door de zorgverstreker om de huidirritatie te bepalen.

With the following scale in hand, please select the most appropriate description of the skin irritation of the patch since the last visit.

Redness	0 = Not present 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe
Swelling	0 = Not present 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe
Itching	0 = Not present 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe
Pain, stinging and/or burning	0 = Not present 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe

Commentaar : Het is niet duidelijk hoe de resultaten van de schalen van de individuele patiënten werden vertaald naar “lichte” en “matige” huidirritatie in de studie. Bovendien zijn deze schalen niet internationaal aanvaard.

4) De bijsluiter vermeldt dat patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg meer bijwerkingen kunnen ervaren. Is er een subgroepanalyse op deze patiënten gebeurd? Zo ja, wat was het resultaat?

De firma bevestigt dat er een subanalyse werd uitgevoerd bij dit type patiënten (patiënten die bij het begin van de studie een lichaamsgewicht hadden < 50kg) :

- voor patiënten in de doelgroep van 9,5mg/24h (10cm²) pleister was de incidentie van diarree bij patiënten <50kg 13,6%. Voor patiënten die met capsules werden behandeld bedroeg dit 12,1% en bij placebo 3,7%.
- De incidentie van nausea was 9,1% bij de patiënten <50kg behandeld met 10cm² pleisters versus 27,3% bij de patiënten behandeld met capsules. De incidentie van braken bedroeg respectievelijk 4,5% versus 12,1% in de groep met de capsules.
- Gewichtsverlies bij patiënten met de 10cm² pleisters was lager in vergelijking met de capsules : respectievelijk 9,1% versus 15,2%.

Adverse events regardless of study drug relationship
by preferred term, treatment and weight group
Safety population (post-hoc analysis)

Weight Group: < 50 kg

Preferred term	Exelon 10 cm ² N=22	Exelon capsule N=23	Placebo N=27
	n (%)	n (%)	n (%)
-Any preferred term	14 (63.6)	25 (75.8)	12 (44.4)
Diarrhoea	3 (13.6)	4 (12.1)	1 (3.7)
Nausea	2 (9.1)	9 (27.3)	1 (3.7)
Vomiting	1 (4.5)	4 (12.1)	0 (0.0)
Weight decreased	2 (9.1)	5 (15.2)	1 (3.7)
Abdominal pain	2 (9.1)	2 (6.1)	1 (3.7)
Decreased appetite	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
Depression	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (3.7)
Headache	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
Lethargy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anorexia	1 (4.5)	4 (12.1)	2 (7.4)
Anxiety	2 (9.1)	1 (3.0)	1 (3.7)
Dizziness	3 (13.6)	6 (18.2)	0 (0.0)
Hypertension	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.7)
Insomnia	1 (4.5)	1 (3.0)	1 (3.7)
Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)
Abdominal pain upper	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)
Abnormal behaviour	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)
Agitation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

5) Uit de pivotale studie blijkt dat bij 15% van de patiënten de pleister gedeeltelijk of volledig los kwam. Waarom bleef deze pleister bij 15% van de patiënten niet kleven? Werd het loskomen ervan telkens gerapporteerd bij dezelfde patiënten? Trokken patiënten de pleisters los?

Antwoord : "In de beschikbare evaluatie van patch adhesie, bleven 96% van de pleisters volledig kleven, of waren ze alleen losgekomen aan de rand, wat geen invloed had op de werkzaamheid. Adhesie verminderde licht als de grote pleister werd gebruikt. Het percentage van de pleister die echter half loskwamen, nog minimaal vastkleefden, of die volledig loskwamen bedroeg enkel 3,2% voor de 4,6mg/24h (5cm²) pleister tot 4% voor de 9,5 mg/24h pleister (10cm²) pleister.

Gezien de pleisters volgens het studieprotocol enkel op de rug werden aangebracht, werd lostrekken bemoedigd. Het loskomen werd meestal veroorzaakt door rimpels en de beperkte spierlaag die onder de pleister aanwezig was, omdat vooral oudere patiënten werden behandeld. Ook was wrijving over de pleister één van de redenen waardoor deze gewoonlijk loskwam bij dezelfde patiënten."

Table 12-3 Number (%) of evaluations with caregiver's rating of adhesion by Exelon patch size - safety population

Adhesion	Exelon patch size	
	5 cm ²	10 cm ²
Total number of evaluations - N	695	1336
Patch remained completely on - n (%)	588 (84.6)	1131 (84.7)
Edges of the patch were lifting off - n (%)	85 (12.2)	151 (11.3)
Patch was mostly half off - n (%)	12 (1.7)	21 (1.6)
Patch was just hanging on - n (%)	4 (0.6)	16 (1.2)
Patch was completely detached - n (%)	6 (0.9)	17 (1.3)

N = total number of evaluations for that patch size.

6) *De Commissie vraagt of er evidentie is voor de werkzaamheid van de lage dosering (5cm²)?*

De firma antwoordt dat er geen klinische werkzaamheidsgegevens ter beschikking zijn omdat ze niet vervat werden in het design van studie 2320 : de evaluatiecriteria van de studie hadden geen doeltreffendheids-eindpunten voor de 4,6mg/24 h (5cm²) pleister.

De firma vermeldt wel dat voor de doeltreffendheid van de kleine pleister wordt uitgegaan van een gelijke blootstelling aan medicatie met de 4,6 mg/24h (5cm²) patch en de 6 mg (2x3mg) capsules, gezien de "pk" gegevens een vergelijkbaar gehalte in het bloed weergaven.

De firma verwijst naar een publicatie (Mercier et al. Rivastigmine exposure provided by a transdermal patch versus capsules. Curr Med Res Opin.2007;23 (N°12):3199-3204), waarin wordt vermeld : "Drug exposure (area under the curve; AUC) was not significantly different between the 9,5mg/24h (5cm²) patch and 3 mg BID (6mg/day) capsules doses, or between the 9,5 mg/24h (10cm²) patch and 6 mg BID (12mg/day) capsules doses, according to both analyses. This suggests comparable exposure from these two rivastigmine delivery systems".

7) *Is de firma van plan een grote verpakking (90 pleisters) van Exelon 4,6 mg/24u (5 cm²) pleisters voor transdermaal gebruik op de markt te brengen? Wat gebeurt er met de patiënten die Exelon 9,5 mg/24u niet verdragen?*

Antwoord : "De firma heeft geen plannen om een grote verpakking van 90 pleisters op de markt te brengen omdat deze dosering als startdosis wordt beschouwd. Nadien schakelt de meerderheid van de patiënten over op de hogere dosering (in de pivotale studie was dit 96%). Als dusdanig wordt eveneens verspilling van medicatie tegengegaan.

Indien de patiënt de 10cm² niet verdraagt, heeft hij de mogelijkheid om weer naar de kleine verpakking van de 4,6mg/24h (5cm²) pleister over te schakelen.

Anderzijds wordt in de bijsluiter ook vermeld : Indien zich gastro-intestinale bijwerkingen voordoen, dient de behandeling tijdelijk gestaakt te worden, totdat deze bijwerkingen zijn verdwenen. Als de behandeling met niet meer dan enkele dagen is onderbroken, kan de behandeling met een pleister voor transdermaal gebruik van dezelfde dosis worden voortgezet. Anders dient de behandeling opnieuw te worden gestart met 4,6mg/24h en opnieuw te worden getitreerd."

8) *Is de firma van plan een kleine verpakking (30 pleisters) van Exelon 9,5mg/24u (10 cm²) pleisters voor transdermaal gebruik op de markt te brengen?*

De firma antwoordt dat alleen de verpakking van 90 pleisters op de markt zal worden gebracht, gezien de onderhoudsbehandeling chronisch is. Bovendien vermeldt de firma dat ze in de prijsaanvraag bij Economische Zaken is uitgegaan van een "flat pricing" voor beide pleisters.