

**Betreft : Exelon 4,6 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik, 30 sachets
Exelon 9,5 mg/24 u pleister voor transdermaal gebruik, 90 sachets**

Antwoord op vragen uit het beoordelingsrapport dag 60 van 7/12/2007 over onze aanvraag tot vergoedbaarheid van de Exelon pleister.

Geachte Heer,

Gelieve hierbij ons antwoord op de vragen geformuleerd door de Commissie te vinden:

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

Dit rapport werd toegevoegd in bijlage 1.

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?

Deze gegevens die we hierover ter beschikking hebben zijn de volgende:

Huidirritatie	Exelon pleister grootte		Placebo pleister grootte	
	10 cm ²	5 cm ²	10 cm ²	5 cm ²
Patiënten met eender welke score -N	537	556	547	560
Patienten 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 -n (%)	12 (2,2)	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (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?

De huidirritatie classificatieschaal werd in 1999 ontworpen om huidirritatie te evalueren tijdens de uitvoering van fase II studies met de Exelon pleister. Om coherent te zijn werd dezelfde schaal in studie 2320 opnieuw gebruikt

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 onderstaande schaal gebruikt door de **zorgenverstrekker** 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

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?

Er werd inderdaad een subanalyse uitgevoerd bij dit type patiënten.

“Een subgroep analyse van nevenwerkingen volgens het lichaamsgewicht bij het begin van de studie werd uitgevoerd.

- Voor de patiënten in de doelgroep van de 9.5 mg/24 u (10 cm²) pleister was de incidentie van diarree bij licht gewicht 13,6 %. Voor patiënten die met capsules werden behandeld was de incidentie van diarree 12,1% en met placebo 3,7% bij licht gewicht.
- De incidentie van nausea was 9,1 % voor de lichte patiënten behandeld met de 9.5 mg/24 u (10 cm²)pleister versus 27,3 % voor de patiënten die met de capsules werden behandeld. De incidentie van braken was respectievelijk 4,5 % versus 12,1 % met de capsules.
- Het gewichtsverlies bij patiënten met de 9.5 mg/24 u (10 cm²) pleister was lager dan 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 n (%)	Exelon capsule N=33 n (%)	Placebo N=27 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?

Patch adhesie werd beschreven in het rapport van studie 2320, de resultaten waren als volgt: 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 heeft op de werkzaamheid. Adhesie

verminderde licht als de grotere pleister werd gebruikt. Het percentage van de pleisters die echter half loskwamen, nog minimaal vast kleefden, of die volledig loskwamen was enkel 3,2 % voor de 4,6 mg/24 u (5 cm²) pleister tot 4 % voor de 9.5 mg/24 u (10 cm²) pleister.

Adhesion	Exelon patch size	
	5 cm ²	10 cm ²
Total number of evaluations - N	695	1338
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.

Daar de pleisters volgens het studieprotocol enkel op de rug werden aangebracht, werd lostrekken bemoeilijkt. 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 van kleding over de pleister één van de redenen waardoor deze gewoonlijk loskwam bij dezelfde patiënten.

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

Er zijn geen klinische werkzaamheidsgegevens ter beschikking omdat ze niet vervat werden in het design van de studie 23 20. De evaluatiecriteria van deze studie hadden geen doeltreffendheidseindpunten voor de 4.6mg / 24 u (5cm²) pleister . Voor de doeltreffendheid van de kleine pleister wordt uitgegaan van een gelijke blootstelling aan de medicatie met de 4.6mg / 24 u (5 cm²) patch en de 6 (3x2) mg capsules. De “pk” gegevens gaven een vergelijkbaar gehalte in het bloed weer. Dit werd ook vermeld in een recente publicatie van **Mercier et al**, Curr Med Res Opin. 2007 Vol 23, N° 12, 2007, 3199-3204 Nov 13 , waarvan het artikel in bijlage.

“ Drug exposure (area under the curve; AUC) was not significantly different between the 4.6mg / 24 hour (5cm²) patch and 3 mg BID (6 mg/day) capsules doses, or between the 9.5 mg/24 hour (10 cm²) patch and 6 mg BID (12mg/day) capsules doses, according to both analyses. **This suggests comparable exposure from these two rivastigmine delivery systems.**

Dit is een gekende werkwijze, toegepast voor de goedkeuring van geneesmiddelen.

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

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 2320 studie was dit 96 %).

Als dusdanig wordt eveneens verspilling van medicatie tegengegaan.

Indien de patiënt de 10 cm² niet verdraagt, heeft hij de mogelijkheid om weer naar de kleine verpakking van de 4.6mg / 24 u (5 cm²) pleister over te schakelen.

Anderzijds wordt in de bijsluiter ook vermeld : “Indien zich gastrointestinale 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 4,6 mg/24 u en opnieuw te worden getitreerd.

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

De onderhoudsbehandeling is chronisch, daarom brengen we alleen de verpakking van 90 pleisters op de markt. Zie ook het antwoord op vraag 7, waar de startdosis wordt vermeld. Bovendien hebben we inmiddels de goedkeuring van de prijs van het ministerie van Economische Zaken ontvangen, waarvan een kopie in bijlage. In de prijsaanvraag zijn we uitgegaan van “flat pricing “ voor beide pleisters, wat een gunstig budgetair impact voor het RIZIV betekent.

Wij hopen hiermee een gepast antwoord te geven, en blijven ter beschikking voor aanvullende informatie.

In afwachting van een spoedige afhandeling, groeten wij U,