

Evaluatie van de commentaren en antwoord van de aanvrager op de gestelde vragen op het D60-rapport.

De firma heeft geantwoord op de haar door de Commissie gestelde vragen en heeft verder nog enkele opmerkingen.

Antwoord op vragen :

1) *De Commissie wenst te vernemen hoeveel patiënten in een potentieel "compassionate use" programma zijn opgenomen en wat de criteria voor dit programma zijn.*

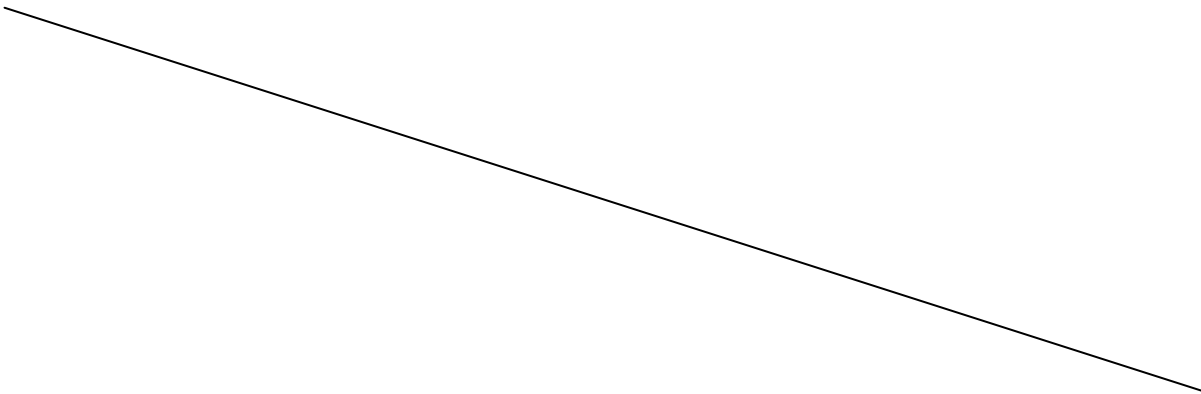
Antwoord : "Momenteel worden in België XXX patiënten behandeld met Raptiva. Deze patiënten werden eerder geïnccludeerd in een fase-IV-studie (IMP 25300 - A multicentre, open label Phase IIIb/IV study of subcutaneously administered efalizumab in the treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who have failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant of other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA).

In de 8 deelnemende centra in België werden in totaal XXX patiënten geïnccludeerd in de periode van oktober 2004 tot september 2005. De patiënten werden gedurende 13 maanden in studieverband behandeld en kregen na afloop van de studie de mogelijkheid om hun behandeling voort te zetten op "compassionate use" basis."

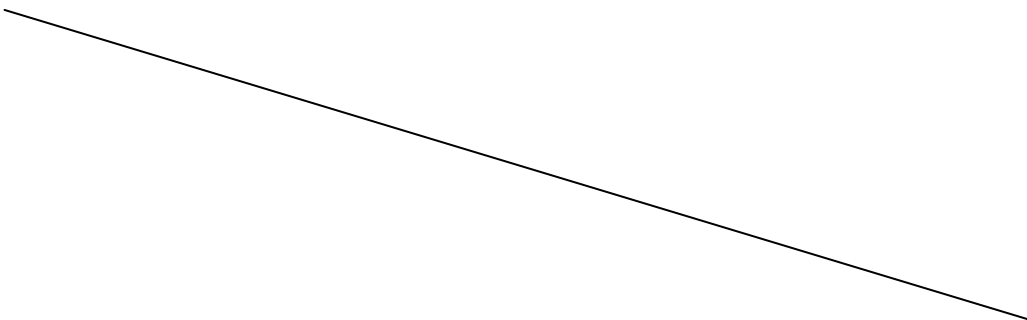
2) *In studie ACD 2391 zijn resultaten beschikbaar van patiënten die 24 weken ononderbroken werden behandeld met efalizumab 1mg/kg/week en waarbij de analyse gebeurde volgens de respons op de behandeling na 12 weken (zie p. 18), waarbij de PASI 75 verbetering werd weergegeven. Kan de firma dezelfde analyse weergeven, maar uitgedrukt in PASI 50?*

Antwoord : "De werkzaamheid werd gemeten als de verhouding van patiënten met verbetering van de psoriasis area and severity index (PASI)-score ten opzichte van de begintoestand (tabel 1) of ten opzichte van de respons na de eerste behandeling (FT) (Tabel 2).

Tabel 1: PASI respons in week 12 en 24: Verbetering ten opzichte van de begintoestand



Tabel 2: PASI respons in week 24: Verbetering ten opzichte van eerdere FT-respons



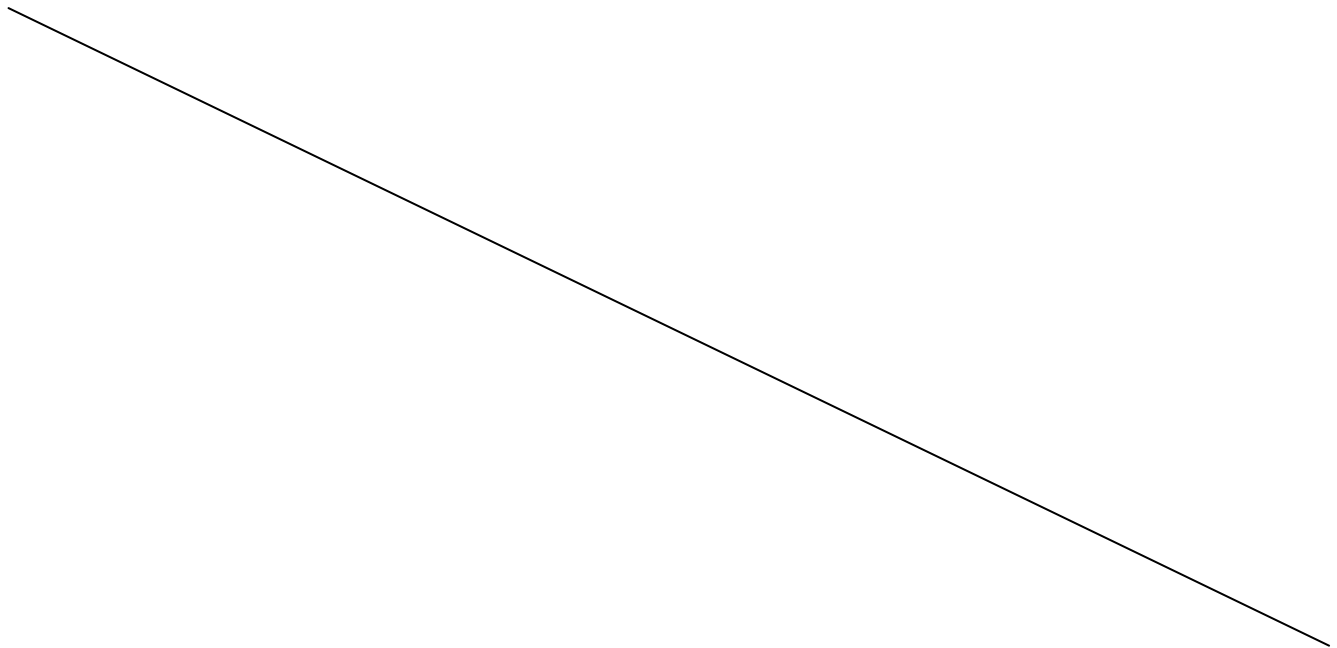
Een uitbreiding van de behandelingsperiode met 12 weken wees op een verschuiving naar een toename in PASI respons bij de groepen responders (R) en partiële responders (PR) vergeleken met kleinere veranderingen in de groep nonresponders (NR) in de eerste behandelingsperiode; terwijl 80% van de responders tijdens de eerste behandelingsperiode op dezelfde status bleef, bereikte ongeveer 50% van de partiële responders tijdens de eerste behandelingsperiode een responder-status bij de vervolghandeling (tabel 2)."

Commentaar :

Deze cijfers geven aan dat van de XXX patiënten die 24 weken ononderbroken behandeld werden met Raptiva 1mg/kg/week er XXX na 12 weken een PASI respons ≥ 50 haalden (58,5%) en er hiervan XXX een PASI respons ≥ 50 na 24 weken haalden (= 50,9% (XXX)).

3) Studie ACD 2058. Kan de firma gegevens bezorgen van het absolute aantal partiële responders (=PASI ≥ 50 % maar < 75% na 12 weken) die in de ET periode direct (zonder onderbreking) worden verder behandeld en wat hun respons is na 24 weken (% patiënten met PASI ≥ 75 , met PASI ≥ 50 maar < 75 en met PASI < 50)?

Antwoord :



De resultaten voor de xxx partiële responders die doorbehandeld werden met 1 mg/kg/week wordt weergegeven in tabel 1: bij xxx van de xxx (38.4%) partiële responders na week 12, was een verdere verbetering van hun respons te zien tot PASI 75 na week 24. Xxx (11.5%) van de patiënten verslechterden tot minder dan PASI 50 en xxx (26.9%) patiënten bleven op hun PASI 50 response. Xxx van de xxx patiënten (65,3%) vertoonden dus een respons die minstens even goed of beter was dan tijdens de aanvangsbehandeling.”

4) Uit studie 2243 blijkt dat na 15 maanden ononderbroken behandeling met Raptiva bij 24% van de patiënten een relaps (= verlies van meer dan 50% in de PASI respons bekomen tussen week 0 en 12) wordt waargenomen. Bij deze patiënten werd in de studie de dosis met Raptiva verhoogd tot in bepaalde gevallen 4 mg/kg/week. Hoe ziet de firma dit in de praktijk?

Antwoord : “De geregistreerde dosering van Raptiva voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis die geen respons hebben gegeven op, of een contra-indicatie hebben voor of intolerant zijn voor andere systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA, bedraagt 1 mg/kg/week. Er wordt geen voordeel gezien bij een toename van de dosis, de doeltreffendheid bereikt bij 1 mg/kg/week is gelijk aan deze bij 2 mg/kg/week [1]. Aangezien dit nog niet gekend was bij de aanvang van studie 2243, werd een dosisescalatie toegelaten. Het bedrijf vraagt de vergoeding aan van Raptiva voor de goedgekeurde indicatie en dosering en voorziet geen verhoging van deze dosering in de behandelingsmodaliteiten voor patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding.”

5) In het EPAR rapport van 2004 wordt melding gemaakt van het feit dat de firma een “Post Marketing Surveillance Program” zou opstarten om bepaalde veiligheidsgegevens verder na te gaan (meerbepaald auto-immune reacties, malignancies, optreden van serieuze opportunistische infecties, optreden van anti-efalizumab antilichamen, risico op exacerbatie van psoriasis of rebound,...).

Gezien volgens de firma Raptiva vergoed wordt en beschikbaar is in een groot deel van de Europese landen, kan de firma hierover gegevens (PSUR resultaten) verschaffen aan de Commissie?

De firma heeft het zesde Periodic Safety Update Report (PSUR) toegevoegd die de periode april 2006 – oktober 2006 beslaat. Gedurende deze periode omvatte de post-marketing ongeveer 5.700 patiënt jaren, naast 811 patiënten in een klinische studie. Er werden 263 serieuze bijwerkingen en 123 niet serieuze bijwerkingen gerapporteerd en 6 overlijdens.

Infecties werden het meest gerapporteerd (37 gevallen) als serieuze “unlisted event”, gevolgd door neoplasmata (24 gevallen), huid en subcutane weefsel aandoeningen (13 gevallen), bloed en lymfe systeem aandoeningen (12 gevallen), gastro-intestinale aandoeningen (11 gevallen), zenuwstelsel aandoeningen (9 gevallen), respiratoire aandoeningen (9 gevallen). Huidaandoeningen werden het meest gerapporteerd als serieuze “listed event” (4 gevallen), gevolgd door musculoskeletale aandoeningen (18 gevallen, waarvan 7 gevallen van arthritis), infecties, thrombocytopenie (4 gevallen).

Hematologische aandoeningen.

Er werden 8 gevallen van thrombocytopenie gerapporteerd. Het waargenomen percentage ligt in lijn met wat verwacht werd. De pathofysiologie van deze voorvallen is onduidelijk, maar er wordt vermoed dat er een auto-immuun mechanisme achter zit.

Verder werd ook hemolytische anemie, neutropenie en pancytopenie gerapporteerd.

Psoriasis excacerbaties, rebounds

Gedurende de periode van de PSUR werden 52 serieuze gevallen van verergering van psoriasis en rebound gerapporteerd. Wordt verder opgevolgd.

Infecties

Het risico op infecties blijft in lijn liggen met eerdere rapporteringen (0,5 per 100 patient years). Er werd 1 geval van fatale infectie gerapporteerd (virale meningitis). Er werd geen nieuwe gevallen van TBC gemeld. Opportunistische infecties kunnen optreden. Wordt verder opgevolgd.

Neoplasmata

Er werden 24 nieuwe serieuze gevallen gemeld (tumoren, kankers of lymfoproliferatieve stoornissen – 6 bevestigde lymfoproliferatieve aandoeningen en 8 non-melanoma huidkankers). Het immunosuppressieve effect van Raptiva kan het risico op maligniteiten geassocieerd met immuunsuppressiva verhogen. Echter, psoriasis op zich kan een risico factor zijn voor lymfomen of huidkankers alsook fotherapie of andere immuunsuppressiva. Wordt verder opgevolgd.

Leveraandoeningen

Er werden in deze periode 7 gevallen van ernstige leveraandoeningen gerapporteerd. Zal verder opgevolgd worden.

Cardiale aandoeningen

Er werden 5 serieuze gevallen gerapporteerd. Er werden 9 gevallen van veneuze thrombose en thrombo-embolie gerapporteerd, zonder een bijzonder risico voor Raptiva te kunnen identificeren.

Pulmonaire aandoeningen

Negen serieuze gevallen van pulmonaire aandoeningen werden gerapporteerd. Het risico op pneumopathie zal verder gemonitord worden.

Neurologische aandoeningen

Twee gevallen van inflammatoire neuropathiën werden gemeld alsook gevallen van faciale verlamming. Een associatie tussen deze aandoeningen en Raptiva kan niet worden geëxcludeerd en wordt verder onderzocht.

Samengevat, op basis van de resultaten dient het risico op infectie gedurende Raptiva behandeling van dichtbij gevolgd te worden. Verschillende gevallen van lymfoproliferatieve aandoeningen en non-melanoma huidkankers werden gerapporteerd. Ook deze aandoeningen dienen verder gevolgd te worden. Daarnaast werden ook neurologische stoornissen gerapporteerd.

6) Kan de firma de Commissie meer gegevens verschaffen in verband met incidentie en preventie van rebound bij stopzetting van efalizumab therapie?

Antwoord :”Na het beëindigen van de behandeling met Raptiva, vertoonden Raptiva-responsieve patiënten een lage kans op psoriasisrebound, en ze vereisen meestal geen alternatieve behandeling tot het moment van terugval. Patiënten die daarentegen niet reageerden op Raptiva lopen een hoger risico op psoriasisrebound na het beëindigen van de behandeling met Raptiva, en voor hen moet een onmiddellijke overstap op een andere psoriasisbehandeling overwogen worden.”

De firma heeft 2 publicaties toegevoegd.

In één publicatie [2] werd in de klinische studies, uitgevoerd met Raptiva, o.a. nagegaan wat de incidentie was van het optreden van rebound (=verhoging van de PASI score met 125 % ten opzichte van de beginscore binnen 12 weken nadat de behandeling werd gestopt). Volgens de publicatie trad rebound op bij 14% van de patiënten (188 op 1316) behandeld met efalizumab en bij 11% van de patiënten behandeld met placebo (53 op 479). De mediane tijd tot PASI 125 bedroeg 36 dagen.

Ook bleek dat de kans op het optreden van rebound in de Raptiva groep omgekeerd evenredig was met de PASI respons op week 12 : van de 188 behandelde patiënten die rebound ondervonden, waren 72% non-responders (geen PASI 50 bereikt aan het einde van de behandelingsperiode), 18% partiële responders (PASI tussen 50 en 75) en 10% responders.

Een tweede publicatie [3] (open studie) evalueerde het effect van de overstap op een andere behandeling tegen psoriasis bij het stoppen van een efalizumab behandeling na 12 weken om rebound te vermijden. De patiënten (n = 130) kregen subcutaan efalizumab 1 mg/kg/week gedurende 12 weken, waarna de behandeling met efalizumab werd gestopt. De patiënten werden geëvalueerd op verbetering ten opzichte van de begintoestand volgens de PASI score en er werd begonnen met een transitieperiode van 12 weken. De patiënten die een verbetering in PASI bereikten van 75% of meer (PASI-75) in week 12 van de behandeling met efalizumab werden geobserveerd tijdens de transitieperiode en alleen behandeld bij terugval. De patiënten die geen PASI-75 bereikten in week 12 van de behandeling met efalizumab werden onmiddellijk overgezet op een andere behandeling tegen psoriasis, naar de keuze van de arts. Alle patiënten werden geëvalueerd op tekenen van rebound na het beëindigen van de behandeling met efalizumab.

Rebound werd bij geen enkele van de PASI-75 responders waargenomen (n = 46).

Rebound werd waargenomen bij twee van 32 patiënten die een PASI tussen 50 en 75 bereikten, en kwam vaker voor bij niet-responders (14/49). Rebound werd bij geen enkele van de acht patiënten waargenomen op ciclosporine en bij twee van de 12 patiënten behandeld met methotrexaat tijdens de transitieperiode.

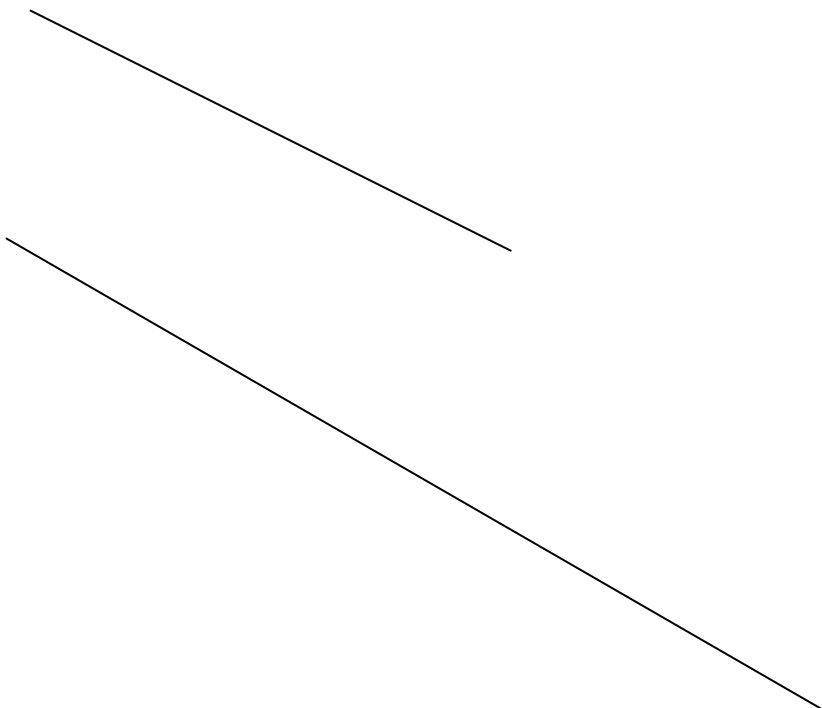
De firma stelt dat : “Deze resultaten wijzen erop dat patiënten die reageren op efalizumab minder kans lopen op rebound dan niet-responders en geen behandeling vereisen tot terugval optreedt na het beëindigen van de behandeling met efalizumab. Niet-responders op efalizumab lopen een hoger risico op rebound en voor hen moet dus onmiddellijk na het beëindigen van de behandeling met efalizumab een overstap op een andere geschikte psoriasis therapie overwogen worden.

Samenvattend kan gesteld worden dat methotrexaat, ciclosporine en topische corticosteroïden doeltreffend zijn om rebound te voorkomen na stopzetten van de Raptiva behandeling [2]. Enkel zeer korte behandelingsperioden zijn hiervoor nodig (4 tot 8 weken) om rebound onder controle te krijgen. De ongewenste effecten te wijten aan het gebruik van deze traditionele systemische behandelingen kunnen gemakkelijk onder controle gekregen worden in die korte behandelingsperiode, zelfs bij patiënten die geen respons hebben gegeven op, of een contra-indicatie hebben voor, of intolerant zijn voor deze andere systemische therapieën.”

7) Kan de firma de Commissie een idee geven van de marktpenetratie van Raptiva in andere landen?

De firma heeft een marktsituatie/penetratie laten uitvoeren door een extern agentschap, waarbij de marktgegevens gebaseerd zijn op meer dan 2000 patiëntendossiers.

Firma : “De volgende grafiek toont het gebruik van Raptiva voor psoriasis (geëxtrapoleerd naar de volledige ziekenhuismarkt) in 2006 als % van de patiënten in de verschillende landen:



8) Hoe verklaart de firma het verschil in de schatting van het aantal patiënten dat behandeld zal worden met Raptiva in de eerste aanvraag tot terugbetaling en in de tweede aanvraag tot terugbetaling?

Antwoord : “Ten tijde van de indiening van het eerste vergoedingsdossier met Raptiva waren in België geen gelijkaardige geneesmiddelen vergoedbaar voor de indicatie: De behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis die geen respons hebben gegeven op, of een contra-indicatie hebben voor of intolerant zijn voor andere systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA. Bovendien bestaan er geen betrouwbare statistische gegevens rond deze patiëntengroep, noch in België, noch elders in Europa.

Voor de bepaling van de omvang van de doelgroep heeft het bedrijf aan een groep van 5 dermatologen, gespecialiseerd in de behandeling van psoriasis een schatting gevraagd van het aantal patiënten dat jaarlijks in hun praktijk in aanmerking zou komen voor dergelijke behandeling. (Dezelfde specialisten werden ook geraadpleegd in het Delhipanel dat aan de basis lag voor het farmaco-economisch luik van het dossier). De antwoorden waren erg uiteenlopend, het bedrijf heeft toen gekozen voor het statistisch gemiddelde van alle antwoorden om het patiëntenpotentieel te bepalen.

Inmiddels zijn er wel 2 geneesmiddelen vergoed voor deze indicatie, is Raptiva in de meeste Europese landen op de markt en heeft het bedrijf door een onafhankelijk bureau een marktstudie laten uitvoeren naar de huidige en potentiële patiëntenpopulatie voor dit soort behandelingen, zodat een betere schatting kan gemaakt worden van het aantal patiënten dat reeds behandeld wordt met biologicals en volgens de dermatologen in de toekomst in aanmerking zou komen voor dergelijke behandeling.

Opgemerkt dient te worden dat de schatting in het eerste dossier (max 300 patiënten per jaar) en de definitie van de doelgroep in het huidig dossier (max 1200 patiënten die nog niet behandeld zijn en die binnen de 3 jaar kunnen behandeld worden) niet zo ver uit elkaar liggen. Het verschil is uiteraard dat er nu meer spelers op de markt zijn die geneesmiddelen aanbieden voor deze al bij al kleine patiëntengroep.”

Andere opmerkingen

1) De firma heeft een opmerking op R60 Blz. 34, eerste alinea – Opmerking van de Commissie:

“De Commissie stelt vast dat het dossier het volgende niet bevat:

- gegevens over de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met lever- of nieraantasting, een eventuele complicatie na behandeling met methotrexaat of ciclosporine”

De firma antwoordt :”a) Betreffende leverschade: Het doorzoeken van de interne veiligheidsdatabase van Merck Serono leverde geen werkzaamheidsgegevens op over het gebruik van Raptiva bij patiënten met geneesmiddelgeïnduceerde leverschade, een mogelijke verwikkeling na behandeling met methotrexaat of ciclosporine.

Er valt echter op te merken dat de enzymen van cytochroom P450 in de lever alsook conjugatiereacties niet betrokken zijn bij het metabolisme van Raptiva, aangezien Raptiva gemetaboliseerd wordt door een receptorgemedieerd mechanisme (binding aan het celoppervlak, endocytose), dat de specifieke binding vereist aan het CD11a eiwit uitgedrukt aan de celoppervlakte van leukocyten, gevolgd door een intracellulaire enzymatische afbraak [4]. Bovendien had een groot aantal patiënten opgenomen in de klinische studies een eerdere therapie ondergaan met antipsoriasisgeneesmiddelen met bekende hepatotoxiciteit, met name methotrexaat. Daar komt nog bij dat een groot aantal van deze patiënten de behandeling met methotrexaat beëindigd had vanwege veiligheidsproblemen, waaronder hepatotoxiciteit. Hoewel de werkzaamheid en veiligheid van Raptiva niet afzonderlijk werd geanalyseerd in deze specifieke patiëntenpopulatie, moet er opgemerkt worden dat de behandeling met Raptiva geen significante veranderingen in de leverfunctie of toegenomen incidentie van alle mogelijke leveraandoeningen of schade opleverde tijdens klinische studies.

Tenslotte willen we vermelden dat kleine, klinisch niet significante en asymptomatische stijgingen in de bloedspiegels van leverenzymen als AST, ALT en AP vaak werden waargenomen bij patiënten behandeld met Raptiva tijdens klinische studies; de etiologie van dit verschijnsel blijft onbekend. Tot op heden zijn er echter geen aanwijzingen van veranderingen in de leverfunctie of ernstige levertoxiciteit veroorzaakt door Raptiva (Europese samenvatting van de productkenmerken), en er werd gemeld dat langdurig gebruik van dit geneesmiddel niet gepaard ging met cumulatieve of doelorgaantoxiciteit [5].

b) Betreffende nierschade:

De literatuur zegt niets over het gebruik van Raptiva bij patiënten met nierdysfunctie. Raptiva wordt echter gemetaboliseerd door internalisatie gevolgd door enzymatische afbraak als een gevolg van binding aan CD11a aan het celoppervlak of door endocytose. De resulterende afbraakproducten zijn kleine peptiden en individuele aminozuren, die afgevoerd worden door glomerulaire filtratie [4]. Aangezien Raptiva specifiek aan cellen met CD11a bindt, is het onwaarschijnlijk dat de nierklaring wordt beïnvloed door Raptiva.

Gezien dit metabolisme van Raptiva, zou het farmacokinetische profiel bij patiënten met nierfalen theoretisch klinisch niet beïnvloed moeten zijn. Aangezien er echter geen studies werden uitgevoerd over de werkzaamheid en veiligheid van Raptiva bij patiënten met nierfalen, moet het voorzichtig gebruikt worden bij deze patiënten (Europese SKP).

2) R60 Blz. 34, tweede alinea – Opmerking van de Commissie: “Een verpakking van 4 flacons van 100 mg/ml Raptiva (efalizumab) laat een behandeling toe van 4 weken voor een persoon van < 120 kg. Aangezien wordt aanbevolen Raptiva direct na bereiding te gebruiken, gaat voor een patiënt van bijvoorbeeld 70 kg bijna de helft van de flacon verloren.”

Antwoord:

“In de CLEAR studie [6] was het gemiddelde gewicht in de efalizumab groep 82 kg met een standaardafwijking van 16 kg. Dit betekent dat één injectieflacon volstaat voor de meeste van de psoriasis patiënten. Bovendien hebben Pariser *et al.* [7] de werkzaamheid van Raptiva besproken bij psoriasispatiënten volgens hun lichaamsgewicht gestratificeerd als ≤ 78 kg, >78 tot ≤ 91 kg, >91 tot ≤ 106 kg en >106 kg. De resultaten omvatten gegevens uit drie klinische studies voor in totaal 1172 patiënten behandeld met Raptiva. Het aantal patiënten behandeld met Raptiva in elke respectieve gewichtscategorie was:

Lichaamsgewicht	Aantal patiënten
≤ 78 kg	292
>78 tot ≤ 91 kg	287
>91 tot ≤ 106 kg	305
>106 kg	288

Dit wijst erop dat 75 % van de patiënten meer dan 78 kg weegt.

Tot slot meldden Herron *et al* dat de prevalentie van obesitas bij psoriasispatiënten hoger was dan in de algemene populatie (34 % t.o.v. 18 %, P < 0,001) [8]. We kunnen dus stellen dat de huidige verpakkingsgrootte afgestemd is op de geregistreerde posologie van Raptiva in een grote meerderheid van de patiënten

Referenties

- [1] Lebwohl M et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. N.Engl.J.Med. 2003; 349:2004-2013.
- [2] Carey W et al. Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. J.Am.Acad.Dermatol. 2006; 54:S171-S181
- [3] Menter A et al; Efalizumab Study Group. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, Phase IIIb study. Int J Dermatol. 2007 Jun;46(6):637-48
- [4] Coffey GP et al. In vitro internalization, intracellular transport, and clearance of an anti-CD11a antibody (Raptiva) by human T-cells. J Pharmacol Exper Ther 2004;310:896- 904
- [5] Gottlieb AB et al. Longterm continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Updated results from an ongoing trial. J. Am. Acad.Dermatol 2006;54:154-63
- [6] Dubertret L et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebocontrolled trial. BJD 2006; 155:170-181.
- [7] Pariser DM et al. Clinical efficacy of efalizumab in patients with chronic plaque psoriasis: results from three randomized placebo-controlled phase III trials: part I. J Cutan Med Surg 2005;9:303-12
- [8] Herron MD et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol 2005;141:1527-34