

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

1) Kan de firma uitleggen waarom de marktpenetratie van Xyrem in Nederland veel hoger is dan in de andere Europese landen (12% vs 2-3%)? Is de Belgische markt niet meer vergelijkbaar met de Nederlandse markt dan de andere landen?

Volgens de firma is de uitzonderlijke situatie van Nederland het gevolg van de heel lange ervaring met het product voor de lancering van Xyrem (meer dan 20 jaar). De firma denkt niet dat het gebruik van Xyrem in België hetzelfde tendens zal volgen aangezien de ervaring met het product korter is en verschillende factoren zullen de voorschriften beperken (hoofdstuk IV).

Commentaar van de CTG

De CTG neemt nota van het antwoord van de firma. Echter is de situatie van België verschillend van de andere Europese landen op de tijd van eerste commercialisering. Er zijn al 35 patiënten die Xyrem in het kader van een medisch noodprogramma krijgen en het geneesmiddel is gekend sinds meer dan 3 jaar. Gebaseerd op de Farmanet gegevens (2008) van Provigil, die alleen voor narcolepsie voorgeschreven wordt, zijn er tenminste 280 patiënten met narcolepsie gediagnosticeerd en erkend in België. Als 75% van deze patiënten lijdt aan kataplexie, zal dit 210 eligibele patiënten geven te behandelen met Xyrem, in plaats van 45 tot 73 voorgesteld door de firma. Niettemin aanvaardt de CTG dat al de patiënten niet onmiddellijk Xyrem zullen krijgen na het behalen van de vergoeding.

1) Zijn er studies beschikbaar die de doeltreffendheid van Xyrem met tricyclische antidepressiva en/ of SSRI's vergelijken?

Er bestaan geen vergelijkende studies.

Commentaar van de CTG

Geen.

2) De post-marketing gegevens vermeld in het dossier gaan tot september 2006 en zijn beknopt. Kan de firma verduidelijkt als er nieuw veiligheidsgegevens gerapporteerd waren? In het bijzonder, waren rapporten of misbruik, tolerantie, ontslaving, overdosering, ontweningsverschijnselenenz of nieuwe bijwerkingen niet tevoren geobserveerd?

De firma legt verschillende informatie in verband met het risico op misbruik voor:

- Een risk minimisation plan werd opgelegd door de EMEA aan de firma die uit 7 post approval commitments bestond. De uitvoering van deze commitments leidt tot het verschaffen van educatiemateriaal aan de voorschrijvers en de patiënten om misbruik te verminderen en de distributie van het geneesmiddel te controleren. De SPC werd ook veranderd in verband met de mogelijke risico's. Een post marketing veiligheid studie is nog bezig.
- Geen nieuwe gegevens die de benefit/risk ratio beïnvloeden werden geïdentificeerd in de PSUR van december 2008.
- Verschillende afhankelijkheidsstudies werden uitgevoerd bij dieren: 2 studies bij muis en één studie bij rat hebben getoond dat wanneer het dier een plaatspreferentie met of zonder gammahydroxyboterzuur (GHB) moet kiezen, verkies het dier de plaats met GHB (1, 2, 3). Dezelfde onderzoek bij apen toonde geen voorkeur voor GBH (4, 5).
Zoals de EMEA in het scientific discussion besluit de firma dat er gemengde gegevens zijn over de dierstudies en rond het risico op misbruik.
- Gegevens uit de USA bij humaan gebruik:
 - Carter et al (6) tonen in een kleine studie bij 14 personen met voorgeschiedenis van barbituraatmisbruik dat het misbruikpotentieel van GHB ligt tussen triazolam en pentobarbital.
 - Op basis van verschillende bronnen blijkt het niet-medische gebruik van GBH laag en er is een dalende trend in vergelijking met 2000. Het aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen ten gevolge van GBH gebruik vermindert ook sinds 2001.
- Post-marketing safety database: sinds de registratie van Xyrem in 2006 werden ongeveer 26.000 patiënten behandeld. 3.800 nevenwerkingen werden wereldwijd geregistreerd waarvan 10 gevallen in verband met misbruik (0,039%). De meeste gevallen betreffen niet correct gebruik van Xyrem en hadden een voorgeschiedenis van genotsmiddeleengebruik.

Commentaar van de CTG

Op basis van de gegevens voorgesteld door de firma blijkt het risico van misbruik beperkt.

De firma heeft ook verschillende commentaren op het rapport dag 60.

1. De firma stelt voor dat (neuro)psychiater de aanvraag van terugbetaling doet in plaats van psychiater.

Commentaar van de CTG

Geen. Zie sectie 3.

Een minimaal aantal kataplexieaanvallen per week wordt bepaald om de vergoeding te krijgen: 7 aanvallen per week. Het aantal is gebaseerd op de mediaan kataplexieaanvallen gedurende de referentieperiode van de voornaamste werkzaamheid studie (OMC-GHB-2).

2. De firma merkt op dat één van de studie gebruikt in de beoordeling van Cochrane over antidepressiva alleen 10 patiënten bevat.

Commentaar van de CTG

Deze opmerking verandert het rapport dag 60 niet.

3. In de tabel die de resultaten van studie OMC-GHB-2 beschrijft (tabel 4) is de p-waarde gegeven voor de 6 g groep verkeerd: 0,539 in plaats van 0.0529.

Commentaar van de CTG

De tabel zal verbeterd worden.

4. Voor wat betreft de 2 zelfmoorden gerapporteerd gedurende de studies vraagt de firma toe te voegen dat geen Xyrem bij één van de 2 gevallen gebruikt was.

Commentaar van de CTG

Geen publicatie of rapport van studie OMC-SXB-7 was met het oorspronkelijke dossier gegeven. Informatie betreffend de zelfmoorden kunnen alleen in de EPAR gevonden worden. Volgens de EPAR was één zelfmoord het gevolg van de toxiciteit van verschillende geneesmiddelen waarvan 6 psychotrope geneesmiddelen (maar geen GHB). De andere zelfmoord vond plaats bij een patiënt met bipolaire depressie en met mogelijke overdosis van lithium, Paroxetine, acetaminophen en Xyrem.

5. De firma herhaalt dat Xyrem moet in 2 fasen toegediend worden (bij bedtijd en opnieuw 2,5 tot 4 uur later) omdat het product een relatief korte halfwaardetijd heeft. De firma onderstreept dat het innemen van de 2^{de} dosis enkele uren na het slapengaan niet storend wordt ervaren.

Commentaar van de CTG

Bij definitie hebben patiënten met narcolepsie een verstoord slaappatroon met zeer frequent ontwaken 's nachts. Eén van de bedoelingen van de behandeling is de slaap te verbeteren. Het blijkt dus logisch te vermijden patiënten nutteloos wakker te maken om een tweede dosis te nemen zelfs als patiënten niet klagen. De ontwikkeling van een meer aangepaste formulering zou moeten beschouwd worden om de levenskwaliteit van de patiënten verder te verbeteren.

6. De firma herneemt het antwoord tot vraag 1) over de marktpenetratie.

Commentaar van de CTG

Geen.

Conclusie:

De verschillende opmerkingen van de firma veranderen het evaluatierapport dag 60 niet.

6. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. Martelotta et al. rewarding properties of gamma-hydroxybutyric acid: an evolution through place preference paradigm. *Psychopharm* 1997;132:1-5.
2. Itzhak Y et al. Repeated administration of gamma-hydroxybutyric acid to mice. Assessment of the sedative and rewarding effects of GHB. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*965:451-460(2002).
3. Colombo G et al. Oral self-administration of gamma-hydroxybutyric acid in the rat. *Eur J of Pharmacol* 285 (1995)103-107.
4. Woolverton WL. Et al. Evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus effects of gamma-hydroxybutyrate in rhesus monkeys. *Drug and Alcohol Dependence* 54 (1999)137-143.
5. Breadsley P et al. Evaluation of the discriminative stimulus and reinforcing effects of gammahydroxybutyrate. *Psychopharm* (1999)127:315-322.
6. Carter LP et al. Relative abuse liability of GHB in humans: a comparison of psychomotor, subjective and cognitive effects of suprathreshold doses of triazolam, pentobarbital and GHB. *Neuropsychopharmacol* (2006) 31,2537-2551.