

Aangetekend verzonden met bewijs van ontvangst

Betreft : Aanvraag voor opname in de lijst van vergoedbare specialiteiten van het weesgeneesmiddel Xyrem, 500 mg/ml drank, uw referte: 155-2953-KM-71959: reactie rapport dag 60 en antwoord op de vragen

Geachte,

De firma heeft het rapport dag 60 dd 04/06/2009 goed ontvangen op 05/06/2009. In bijlage van dit schrijven vindt u de reactie op het rapport, samen met het antwoord op de vragen binnen de wettelijk voorziene termijn van 20 dagen.

De firma verstaat de bezorgdheid van de commissie in verband met mogelijk misbruik van het product. De ervaring van het geneesmiddelgebruik in de andere landen nu sinds een 3-tal jaren, leert dat het misbruik in het kader van de behandeling van narcolepsie met kataplexie beheersbaar is. De firma is bereid ook in België het nodige te doen om de distributie te beperken en te controleren.

De maximale inschatting van het mogelijk aantal patiënten de komende 3 jaar is:

J1	$751 * 1.5\% = 10$	$10 + 35 = 45$
J2	$751 * 3\% = 22$	$22 + 35 = 57$
J3	$751 * 5\% = 38$	$38 + 35 = 73$

De maximale impact op het budget de komende 3 jaar is :

Jaar van vergoeding	J1	J2	J3
Aantal patiënten	45	57	73
Jaarkost ambulante patiënten	11.707,37€		
Max. budget impact	526.831€	667.320€	854.637€



UCB Pharma S.A./N.V. - Researchdreef 60 Allée de la Recherche - B-1070 Brussel/Bruxelles

Gezien de relatief lage jaarkost, kan vergoeding van dit weesgeneesmiddel gepaard gaan met een beperkte budgetimpact.

Wij hopen dat dit antwoord aanleiding kan geven voor een positief advies betreffende de vergoeding van dit weesgeneesmiddel.

Wij wensen u een goede ontvangst van deze reactie.

I. Reacties op het rapport

1.1 Pagina 4 van het rapport: de vergoedingscriteria

De firma heeft vastgesteld dat bij het voorstellen van de vergoedingscriteria één specialisme niet voorzien is: de psychiater. De firma bedoelde in de criteria (neuro)psychiater, blijktbaar is bij de definitieve versie van het ingediende dossier een foutje geslopen in de tekst. De firma vraagt de commissie dit aan te passen in de vergoedingscriteria en het aanvraagformulier.

1.2 Pagina 9 van het rapport: gebruik van antidepressiva voor de behandeling van kataplexie

De commissie verwijst naar een Cochrane analyse waarin het gebruik van deze geneesmiddelen voor de behandeling van kataplexie werd geanalyseerd. Van de 2 studies door de commissie aangehaald, bevat één slechts 10 patiënten. De firma stelt de wetenschappelijke relevantie van deze gegevens voor deze aanvraag van Xyrem in vraag. Immers de conclusie van deze Cochrane analyse en de conclusie van de commissie in haar rapport dag 60 op p.19 zijn gelijklopend, namelijk dat de doeltreffendheid van deze middelen niet aangetoond is in gecontroleerde en gerandomiseerde studies. Ze kunnen dus geen vergelijk zijn voor de evidentie aangetoond met Xyrem.

1.3 Pagina 12 Studie OMC-GHB-2 tabel met het effect op de vermindering van het aantal kataplexieaanvallen

De firma heeft vastgesteld dat er een foutje geslopen is in het rapport van de commissie in de weergave van de p-waarden, de p-waarde voor de 6g groep is 0,0529 en niet 0,539. Het effect van de Xyrem behandeling is dus ook significant bij de dosering van 6 g.

		Baseline	Endpoint	Verandering	p tov placebo
Placebo	N	33	33	33	
	Mediaan	20,5	16,3	-4,3	
3g	N	33	33	33	0,5235/0,5541
	Mediaan	20,0	9,5	-7,0	
6g	N	31	31	31	0,0529 /0,0451
	Mediaan	23,0	6,0	-9,9	
9g	N	33	33	33/34	0,0008/0,0016
	Mediaan	23,5	8,7	-16,1/-15,6	

1.4 Pagina 17 van het rapport: betreffende mogelijk risicogebruik van Xyrem Deze gegevens zijn tevens een antwoord op vraag 3 van de commissie (zie verder)

De commissie meldt dat 2 zelfmoorden werden gerapporteerd in 1 van de studies die niet weerhouden werd voor de bespreking van de klinische evidentie, OMC-SXB-7; de firma

Aanvraag tot opname in de terugbetaling van een specialiteit als weesgeneesmiddel
Reactie rapport dag 60 en antwoorden op de vragen
Xyrem 500 mg/ml drank

wijst erop dat bij 1 van de 2 gevallen geen Xyrem gebruik was. De firma vraagt dit toe te voegen aan het rapport om het volledig te maken.

Betreft het risico voor misbruik, vraagt de firma het antwoord op vraag 3 in overweging te nemen voor deze reactie op het rapport.

1.5 Pagina 17 en pagina 19 van het rapport: Xyrem moet oraal ingenomen worden bij bedtijd en vervolgens opnieuw 2,5 tot 4 uur later.

De toediening van Xyrem dient in twee fasen te gebeuren omdat het product een relatief korte halfwaarde tijd heeft. Patiënten met narcolepsie hebben een typisch verstoord slaappatroon met zeer frequent ontwaken 's nachts. Bij dit ontwaken zijn de patiënten helder wakker. .

Het innemen van de 2^{de} dosis enkele uren na het slapengaan wordt dan ook doorgaans als niet storend ervaren door de patiënt. Bovendien merkt hij een significante verbetering van zijn slaap en de kataplexieaanvallen, wat de levenskwaliteit verhoogt.

Deze significante verbetering werd waargenomen in de klinische studies, o.m. in de studie OMC-SXB-15 van het dossier. Er is een significante verbetering van de CGI-C schaal.

1.6 Pagina 18 van het rapport: betreffende de marktpenetratie van Xyrem

De firma heeft marktgegevens van 10 landen aan de commissie bezorgd. Voor de schatting van het aantal patiënten in België werd een waarde hoger dan het gemiddelde van al deze landen gebruikt.

Bovendien werden de patiënten van het medisch noodprogramma elk jaar toegevoegd aan het markt%.

Men kan inderdaad een uitzonderlijke situatie in Nederland vaststellen, dit kan verklaard worden door de heel lange ervaring met het product in Nederland voor de lancering van Xyrem (meer dan 20 jaar).

Zowel in België als in de andere Europese landen is die ervaringsduur veel beperkter (2 tot 3 jaar). Tevens wordt het product in België slechts in een beperkt aantal centra gebruikt.

De firma denkt niet dat België de uitzonderlijke situatie van Nederland zal volgen, gezien de andere Europese landen dit ook niet deden.

Bovendien heeft men in België de beperkende criteria voor vergoeding en de administratie voor het aanvragen van terugbetaling aan de verzekeringsinstellingen. Ook wordt het geneesmiddel uitsluitend in ziekenhuis verdeeld, wat de toegankelijkheid in zekere mate beperkt.

De firma stelt de commissie voor de cijfers uit het aanvraagdossier te hanteren voor het bepalen van de budgetimpact.

Schatting van het aantal patiënten voor de komende 3 jaar:

J1	$751 * 1,5\% = 10$	$10 + 35 = 45$
J2	$751 * 3\% = 22$	$22 + 35 = 57$
J3	$751 * 5\% = 38$	$38 + 35 = 73$

II. Antwoorden op de vragen

- 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?**

Men kan inderdaad een uitzonderlijke situatie in Nederland vaststellen, dit kan verklaard worden door de heel lange ervaring met het product in Nederland voor de lancering van Xyrem (meer dan 20 jaar).

De firma denkt niet dat het gebruik van Xyrem in België de tendens van Nederland zal volgen, daar geen enkel ander land die tendens volgt. Ook in de andere landen was in vergelijking met Nederland een veel beperktere ervaring in duur. De firma denkt dan ook dat België eerder de tendens van de andere landen zal volgen.

Bovendien zijn een aantal beperkende factoren in België die in Nederland niet gangbaar zijn:

- beperkende vergoedingscriteria
- a priori controle door adviserende geneesheren van de verzekeringsinstellingen
- distributie enkel in ziekenhuis
- beperkt aantal artsen die het geneesmiddel kunnen voorschrijven

De firma heeft de inschatting van het aantal patiënten al gemaximaliseerd door elk jaar een hogere waarde dan het gemiddelde te nemen en elk jaar de patiënten van het medisch noodprogramma toe te voegen.

Schatting van het aantal patiënten voor de komende 3 jaar:

J1	$751 * 1,5\% = 10$	$10 + 35 = 45$
J2	$751 * 3\% = 22$	$22 + 35 = 57$
J3	$751 * 5\% = 38$	$38 + 35 = 73$

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

Er bestaan geen vergelijkende studies.

De firma volgt wat de commissie meldt in het rapport dag 60 p. 9 onder punt "behandeling van kataplexie" en p. 19 onder punt "Therapeutische meerwaarde versus alternatieven": dat volgens Amerikaanse richtlijnen Xyrem als eerste lijn behandeling wordt aanbevolen voor de behandeling van narcolopsie met kataplexie en dat gebruik van andere middelen binnen deze aandoening gebruik buiten indicatie is.

- 3) **De post-marketing gegevens vermeld in het dossier gaan tot september 2006 en zijn beknopt. Kan de firma verduidelijking geven of er nieuwe veiligheidsgegevens gerapporteerd werden. In het bijzonder waren rapporten of misbruik, tolerantie, ontslaving, overdosering, ontweningsverschijnselen ... enz. of nieuwe bijwerkingen niet van te voren geobserveerd?**

Het product werd inderdaad door de UN in maart 2001 onder controle geplaatst. Deze maatregel werd geïmplementeerd door de meeste EU Lidstaten (ref: EMCDDA report 2004).

De inspanningen van de firma om misbruik te vermijden, bestaan onder meer uit het ter beschikking stellen van wetenschappelijke documentatie aan de voorschrijvers in verband met het voorschrijven aan de juiste patiënt en het correct gebruik van het geneesmiddel. Bovendien stelt de firma een beperkte en gecontroleerde verdeling voor van het product.

De firma wenst het risico op abusief gebruik te kaderen binnen onderstaande punten:

- EMEA risk minimisation plan
- PSUR gegevens
- Dierstudies
- Gegevens bij humaan gebruik uit de US
- De inspanningen door de firma om het risico op verkeerd gebruik te beperken.

➤ **EMEA risk minimisation plan**

Bij de vergunning van Xyrem door het EMEA, werd aan UCB een risk minimisation plan opgelegd met 7 post approval commitments. Op dit ogenblik zijn 6 van de 7 positief beantwoord door het EMEA. Bij vergoeding van Xyrem, verbindt de firma zich ertoe de commissie op regelmatige basis te informeren in verband met het verder verloop van dit post-approval commitment.

Het betreft een post-marketing safety study waarin op dit ogenblik meer dan 160 patiënten zijn opgenomen.

De invulling van de andere post approval commitments leidde tot aanpassing van de recentste EPAR als volgt: *'The company that makes Xyrem will minimize the risk of abuse of Xyrem by providing educational materials to healthcare workers and patients, strictly controlling the distribution of the medicine, and monitoring its use.'*

Wij verwijzen naar de DVD die bij de aanvraag tot opname werd gevoegd voor het educatiemateriaal.

Tevens werd in de SPC voldoende informatie in verband met mogelijke risico's bij gebruik van Xyrem opgenomen om de voorschrijvers voldoende in te lichten.

➤ **PSUR**

De firma verwijst naar de laatste versie PSUR van Xyrem, gepubliceerd in december 2008. Er werden geen nieuwe gegevens geïdentificeerd die de benefit/risk ratio beïnvloeden.

Er is dus geen impact op de benefit/risk ratio van Xyrem binnen de geregistreerde indicaties waargenomen.

➤ **Dierstudies**

Afhankelijkheidsstudies:

In de USA heeft Jazz Pharmaceuticals het product ontwikkeld maar geen specifieke dierstudies uitgevoerd. Er zijn verschillende niet gesponsorde studies terug te vinden in de literatuur:

- Martelotta et al observeerden in 1997 een plaatspreferentie van de muis bij testen waar de muis moet kiezen tussen een plaats met of zonder GHB (gamma hydroxyboterzuur) . De muis verkoos de plaats met GHB. Deze resultaten werden bevestigd in 2002 door Itzak et al

Aanvraag tot opname in de terugbetaling van een specialiteit als weesgeneesmiddel
Reactie rapport dag 60 en antwoorden op de vragen
Xyrem 500 mg/ml drank

- Colombo et al documenteerden in 1995 dat ratten, bij mogelijkheid tot zelftoediening van natrium-GHB, dit ook significant meer deden dan zelftoediening van water. Echter werd dit resultaat genuanceerd door een experiment van dezelfde onderzoeker in 1998 waarbij ratten, bij mogelijkheid tot zelftoediening van een zoutoplossing met gelijkaardige zoutconcentratie maar zonder GHB, ook hieraan de voorkeur gaven met gelijkaardige cijfers.
- Woolverton et al (1999) en Beardsley et al (1996) toonden een gemengd beeld waarbij apen geen significante neiging hadden om zichzelf GHB toe te dienen vergeleken met methohexital of water.

Ook het EMEA kwam tot een gelijkaardige bevinding en heeft dit in de scientific discussion als volgt geformuleerd:

'Drug discrimination studies show that GHB produces a unique discriminative stimulus that in some respects is similar to that of alcohol, morphine and certain GABA-mimetic drugs. However, the characteristics of these effects differ with dose, suggesting the involvement of multiple receptor systems with varied affinities for GHB. Selfadministration studies in rats, mice and monkeys have produced conflicting results, whereas tolerance to GHB as well as cross-tolerance to alcohol has been clearly demonstrated in rodents. The data generated in the file does not allow evaluation of the potential of sodium oxybate to induce withdrawal phenomena. The literature review suggest that mild effects could occur in mice and rats after frequent daily administration and in primates after continuous long term administration (more than 30 days) of 750mg/kg/day dose. The potential for withdrawal seems therefore to exist, though limited. This is reflected in the SPC and will be further evaluated clinically as a post-marketing commitment.'

Men kan besluiten dat er gemengde gegevens zijn over de dierstudies en de gegevens rond risico tot abusius.

➤ **Gegevens uit de USA bij humaan gebruik**

Laboratorium observaties

Carter et al onderzocht in 2006 14 personen met een voorgeschiedenis van barbituraatmisbruik waarbij placebo, triazolam, GHB en pentobarbital in een gemengd schema blind werd toegediend. De resultaten waren gemengd. Volgende observaties werden gedaan:

- een verminderde psychomotorische vaardigheid bij de GHBgebruikers.
- gelijklopende scores voor de verschillende medicaties voor het item 'goede effecten op de dag van toediening'
- GHB vertoonde in vergelijking met de comparators meer slechte effecten op de dag van toediening
- 'willingness to pay' bij de onderzochte personen was significant lager voor GHB dan voor pentobarbital, maar vergelijkbaar met triazolam

Men besloot dat het misbruikpotentieel van GHB bij patiënten met gekend gebruik van sedativa ligt tussen dit van triazolam en pentobarbital.

Ook in de verschillende klinische studies van de aanvraag werd gekeken naar een mogelijke ontwenningssyndroom na het stoppen van GHB.

Het EMEA beoordeelde deze gegevens en besloot dat er mogelijks symptomen waren van een mild ontwenningssyndroom, maar dat deze symptomen eveneens compatibel zijn met het heroptreden van symptomen gerelateerd aan narcolepsie. (scientific discussion)

Prevalentie en incidentiecijfers met gegevens uit oa de USA

- de future studie (Johnston et al, 2008): 50000 jongeren en jong volwassenen werden ondervraagd. Er was een laag niet-medisch gebruik van GHB (0.5-1.2%) maar opvallend was de dalende trend in vergelijking met 2000. Deze cijfers zijn beduidend lager dan andere sedativa, anxiolytica en morfinomimetica.
- DAWN (Drug Abuse Warning Network) (<http://dawninfo.samhsa.gov/pubs/edpubs/default.asp>) bestudeert het aantal productgerelateerde ziekenhuisopnames en sterftegevallen. Ook hier wordt sinds 2001 een dalende trend gezien.
- Het NFLIS (National forensic Laboratory Information system) en de National Poison Database in de USA laten een gelijkaardige trend zien.
- Het EMCDDA besluit: 'All information... suggests... general prevalence of GHB use is low... use limited to some specific subpopulations.'
(http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_64227_EN EMCDDA_AR08_en.pdf)
- In Australië toonde de National Drug Strategy Household survey (<http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10579>) op >30000 ondervraagden een gebruik van 0.1% aan. Hier stelt men in stedelijke regio's wel een lichte toename vast.

Op basis van wereldwijde monitoringsystemen blijkt het niet-medisch gebruik van GHB over het algemeen veel lager te zijn dan dit voor andere medicaties. Er is ook een dalende tendens waar te nemen tussen 2000 en 2008.

➤ **Post-marketing safety database**

Sinds de registratie van Xyrem in 2006 werd bij ongeveer 26000 patiënten een behandeling met Xyrem gestart. Er werden wereldwijd ongeveer 3800 nevenwerkingen geregistreerd. Analyse van deze gegevens toonden aan dat hiervan 10 gevallen verband hielden met abusius (volgens de DSM IV-criteria). Dit is dus 0.039%.

Van deze tien patiënten vertoonden de meeste een niet correct gebruik van Xyrem en hadden ze een voorgeschiedenis van (genots)middelengebruik.

Op regelmatige basis zijn updates van post marketing safety data naar het EMEA gebeurd door de firma.

De firma verwijst tot slot naar het Benefit/risk assessment van het EMEA in het laatste EPAR:

' The efficacy of sodium oxybate for reducing the number of cataplexy attacks in narcolepsy patients has been demonstrated. The tolerability profile is good, but the potential toxic dose is close to the highest therapeutic dose of 9g/day and makes the adherence to a strict up-titration extremely important. Therefore the prescription is restricted to physicians with experience in sleep disorders. Due to the well known potential of abuse of sodium oxybate, Xyrem is under special prescription. Warnings and recommendations in order to use Xyrem are explained in the SPC, especially the dosing regimen (daily dose divided in two and not in fasting conditions), and several warnings in particular the risk of respiratory depression.

In addition, a post-marketing pharmacovigilance plan has been agreed in order to monitor closely the safety regarding the possible occurrence of respiratory depression, as well as the potential for rebound and withdrawal reactions. This Pharmacovigilance plan includes

*also a risk management programme in order to minimise the risks of misuse/abuse.
Overall, the benefit risk assessment of sodium oxybate is considered to be favourable.'*

➤ **Inspanningen door de firma om het risico op verkeerdelijk gebruik van Xyrem te verkleinen.**

In het kader van het huidig medisch noodprogramma (MNP), wordt educatief materiaal ter beschikking gesteld aan de deelnemende centra van de studie. Dit bestaat uit informatie aan de arts enerzijds en een DVD met gebruiksinstructies voor de patiënt anderzijds. Het protocol van het MNP is erop gericht om de behandelende geneesheer te ondersteunen bij het voorschrijven aan de juiste patiënt enerzijds en voor het correct gebruik anderzijds. De arts wordt bovendien aangeraden de risicopatiënten te identificeren en rekening te houden met de contra-indicaties. Bovendien is er steeds een verantwoordelijke van de firma zelf bereikbaar voor vragen.

Een andere risicofactor is distributie en controle op het gebruik van het product. Door de wettelijke status van verdovend geneesmiddel, is de distributie zeer sterk gereguleerd en gecontroleerd. In de aanvraag stelt de firma een beperkte verdeling voor in ziekenhuisapotheek alleen.

Deze beperking kan bijdragen tot een betere controle van de aflevering van het product, tevens kunnen gemakkelijker afwijkend gebruik en te grote afnames gedetecteerd worden.

Het antwoord op deze vraag is tevens een aanvulling op punt "1.3 reactie op het rapport". De gegevens die vermeld worden kaderen in het antwoord op de vraag om informatie door de commissie en kunnen dus niet beschouwd worden als nieuwe elementen in het dossier.

III. Antwoorden op de vragen : referenties

In het kader van reactie op het rapport, heeft de firma een aantal referenties geciteerd die bij het antwoord worden gevoegd:

1. Martelotta - 1996
Rewarding properties of gamma-hydroxybutyric acid: an evolution through place preference paradigm
2. Itzhak – 2002
Repeated Administration of Gamma Hydroxybutyric Acid (GHB) to mice
3. Colombo – 1995
Oral self-administration of γ -hydroxybutyric acid in the rat
4. Colombo – 1998
Stimulation of locomotor activity by voluntarily consumed ethanol in Sardinian alcohol-preferring rats
5. Woolverton – 1999
Evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus effects of Gamma Hydroxybutyrate in rhesus monkeys
6. Beardsley – 1996
Evaluation of the discriminative stimulus and reinforcing effects of gammahydroxybutyrate (GHB)
7. Carter – 2006
Relative abuse liability of GHB in humans: A comparison of psychomotor, subjective and cognitive effects of supratherapeutic doses of triazolam, pentobarbital and GHB
8. Xyrem Section 2.7.4 of the application file : Summary of Clinical Safety (Confidential)