

H. Lundbeck AS
Postboks 361
1326 Lysaker

Deres ref.:	Dato:	Vår ref.:	Seksjon/saksbehandler:
	12.01.2016	15/14870-8	Legemiddelinformasjon Stab/ Christel Nyhus Bø

REVIDERT RAPPORT FRA UANMELDT TILSYN DER BRINTELLIX VAR TEMA

Dato: 12.11.15
Sted: Clarion Hotell, Stavanger
Firma: Lundbeck

Formål med tilsynsbesøket:

Markedsføring av Brintellix.

Hovedformålet med tilsyn er at vi ønsker å bidra til å sikre:

- Trygg bruk av legemidler
- Etterlevelse av refusjonsreglene

Markedsføringen skal være balansert med hensyn til nytte og risiko, og informasjonen skal være i henhold til godkjent preparatomtale.

Firmaets presentasjon:

Møtet var rapportert inn til legemiddelverket som et lanseringsmøte for Brintellix og tema for møtet ved ekstern foredragsholder var «Reduserte ferdigheter ved depresjon: konsekvenser for funksjon og behandling?»

Foredrag ved ekstern foredragsholder

Foredragsholder oppsummerte foredraget slik:

- Stor gruppe deprimerte oppnår ikke full remisjon og/eller tilbakefall
- Kognitiv reduksjon er vanlig ved depresjon, vedvarer ofte etter «vellykket» depresjonsbehandling
- Viktige konsekvenser av dette kan være økt risiko for tilbakefall og redusert funksjon i dagliglivet og yrkesmessig
- Behandling av vaskulære risikofaktorer kan beskytte mot kognitiv svikt
- Kognitiv trening kan være effektivt

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

- Vortioxetin har multiple transmittereffekter som kan bidra til bedre effekt mot kognitiv reduksjon enn andre antidepressiver

Foredragsholder presenterte blant annet en studie (lysbilde 26) som tydet på at vortioxetin påvirket kognitiv funksjon bedre enn duloxetine. På lysbildet var det også en figur som postulerte at vortioxetin påvirker kognisjon både gjennom en effekt på depresjonen, men også ved en direkte påvirkning av kognisjon.

I løpet av foredraget understreket innleder flere ganger at vortioxetin hadde særlig god effekt på kognitiv svikt ved depresjon

- «Vortioxetin er spesielt rettet mot den kognitive svikten ved depresjon»
- «Leger bør bruke behandling som i større grad enn andre påvirker kognitiv svikt»
- «Sterkere direkte kognitiv effekt av vortioxetin enn duloxetine»
- «Vortioxetin har vist bedre effekt mot kognitive symptomer enn andre antidepressiva»

Produktpresentasjon Brintellix

Indikasjon, refusjon, vanlige bivirkninger og dosering ble gjennomgått. Det ble opplyst om kontraindusert bruk med MAO-hemmere.

Det ble oppgitt at Brintellix og orale antikoagulanter går « greit » å kombinere og at studier ikke har vist klinisk betydningsfulle endringer i lever- eller nyrefunksjon.

På et lysbilde i presentasjonen «Tilbake til hverdagen» handler om mer enn bedring av stemningsleie» ble det opplyst at «Brintellix gir signifikant bedring av nedsatt kognitivt funksjonsnivå hos pasienter med depresjon (målt ved DSST), i stor grad uavhengig av effekt på stemningsleie».

I oppsummeringen av Brintellix opplyste firmarepresentanten at Brintellix gjør en forskjell på grunn av «dette med kognisjon».

Produktpresentasjon Abilify Maintena

Presentasjonen var en gjennomgang av en randomisert head to head studie med Abilify Maintena og paliperidone palmitate. Det ble lagt vekt på at Abilify Maintena viste bedre effekt på noen utvalgte kriterier ved QLS sammenliknet med paliperidone palmitate. Det ble opplyst om bivirkninger i følgende to slides: «Qualify studien – Behandlingen ble godt tolerert» og «Qualify studien – oppsummering». Det ble videre opplyst om indikasjon for Abilify Maintena og at refusjonsberettiget bruk var den samme som indikasjonen.

Legemiddelverkets kommentarer:

- *Balansert markedsføring og i henhold til SPC:*

Brintellix

Det ble opplyst om indikasjon, vanligste bivirkninger, refusjon og dosering.

Det er korrekt at det ikke er noen farmakokinetiske interaksjoner mellom Brintellix og orale antikoagulanter, og at studier inkludert i SPC ikke viser noen klinisk signifikante endringer i lever- eller nyrefunksjon.

Likevel anbefaler forsiktighetsreglene til Brintellix forsiktighet ved kombinasjon med antikoagulantia grunnet økt blødningsrisiko. Det er også oppgitt i SPC at det skal utvises forsiktighet ved redusert lever- og nyrefunksjon grunnet henholdsvis begrensende og manglende data.

Foredrag ved ekstern foredragsholder

Representanten fra Lundbeck forsøkte ikke å moderere inntrykket som var skapt av den eksterne foredragsholderen om at Brintellix har en direkte effekt på kognitiv funksjon. Tvert om konkluderte representanten med at firmaet med Brintellix gjorde en forskjell på grunn av «dette med kognisjon».

Abilify Maintena

Det var ingen gjennomgang av vanlige bivirkninger (bortsett fra vekt), sikkerhetsinformasjon, kontraindikasjoner eller interaksjoner for legemiddelet. Det var heller ingen direkte gjennomgang av praktisk bruk utover at doseringen på Abilify Maintena ble nevnt i studien. Det ble vist en oversikt (presentert som et søylediagram) over utvalgte bivirkninger som ble funnet i studien. Denne grafen var ikke hentet direkte fra publikasjonen, men utarbeidet av Lundbeck. Denne grafen sammenlikner bivirkningsdata på Abilify Maintena og Xeplion. Ulikheter i bivirkningsprofil var ikke et forhåndsdefinert endepunkt. Studien viste ingen signifikante (bare numeriske) forskjeller mellom preparatene med hensyn på bivirkninger. I oppsummeringen angis likevel at «Abilify Maintena gruppen hadde en lavere forekomst av bivirkninger som årsak til seponering sammenlignet med paliperidon palmitat».

- *Etterlevelse av refusjonsreglene:*

Brintellix

Refusjon ble oppgitt i sin helhet.

Abilify Maintena

Indikasjon ble vist og lest, det ble opplyst om at refusjon var nøyaktig det samme som indikasjon.

Konklusjon:

Brintellix

Det ble opplyst om indikasjon, vanligste bivirkninger, refusjon og dosering.

I gjennomgangen av forsiktighetsregler for Brintellix var det stor vekt på hva man ikke trenger å tenke på, mens en rekke forsiktighetsregler som gjelder ved bruk av Brintellix ikke ble nevnt.

Videre kunne noen av opplysningene som ble presentert virke misvisende:

- Det er korrekt at man i en studie med friske pasienter ikke så noen interaksjoner mellom Brintellix og antikoagulantia, men da er det samtidig viktig å presisere at det kan være farmakodynamiske effekter som gjør at man bør utvise forsiktighet.
- Det er korrekt at studier ikke har vist kliniske signifikante endringer i lever- eller nyrefunksjon. Men det er samtidig viktig å opplyse at man grunnet begrensende data skal utvise forsiktighet ved redusert lever- og nyrefunksjon.

Manglende og misvisende informasjon om hvilke områder man skal utvise forsiktighet på bidro til at produktpresentasjonen om Brintellix totalt sett ikke var balansert.

Den eksterne foredragsholderen presenterte og kommenterte studier gjort med vortioxetin på en måte som var egnet til å gi inntrykk av at det er dokumentert at vortioxetin har en direkte effekt på kognitiv svikt (uavhengig av den antidepressive effekten).

Firmaets representant forsøkte ikke å moderere dette inntrykket, men viste en slide som opplyste at «Brintellix gir signifikant bedring av nedsatt kognitiv funksjon hos pasienter med depresjon (målt ved DSST) i stor grad uavhengig av effekt på stemningsleie» og understreket at «dette med kognisjon» skiller Brintellix fra andre midler mot depresjon.

Studiene som har sett spesielt på kognisjon er referert i SPC. Men når firmaet i reklamen gir inntrykk av at Brintellix har en direkte effekt på kognisjon (uavhengig av den antidepressive effekten) er dette i strid med den vurderingen legemiddelmyndighetene gjorde av studiene i forbindelse med godkjenningen av Brintellix.

Da legemiddelet ble godkjent, konkluderte EAM med at det ikke er vist at Brintellix har en slik uavhengig effekt på kognisjon:

- I EPAR side 112 står det som en oppsummering av studiene 316, 317 og særlig studie 14122A: Although it is acknowledged that with this study an effort was undertaken to study cognitive dysfunction in patients with MDD the result of this study still are not sufficient to support the claim of an independent effect on cognition as outlined above.
- I EPAR side 119 oppsummerer CHMP vurderingen av studiene som undersøkte effekt på kognitive symptomer hos eldre slik: Overall, a convincing independent effect on cognition remains to be shown.

Legemiddelverket mener derfor at reklamen gir et overdrevet bilde av legemidlets egenskaper og medisinske verdi ved å gi inntrykk av at Brintellix påvirker kognitiv svikt direkte i tillegg til å påvirke kognitiv funksjon via den antidepressive effekten.

Innlegget var i hovedsak viet effektdata og nytteverdien av legemiddelet. Det ble ikke presentert vanlige bivirkninger (med unntak av vekt), forsiktighetsregler, interaksjoner som hvor bør man utvise forsiktighet eller hvilke pasienter bør ikke behandles med Abilify Maintena.

Det ble presentert et lite utvalg av bivirkninger fra en studie som sammenlignet Abilify Maintena og paliperidon palmitat. Det var numerisk (men ikke signifikant) forskjell i forekomsten av disse utvalgte bivirkningene mellom de to behandlingsgruppene.

Likevel ble det oppsummert med at det var en betydningsfull forskjell i forekomst av bivirkninger som årsak til seponering.

Disse opplysningene ga derfor et misvisende og overdrevent bilde av legemiddelets verdi.

Møtet var totalt sett ikke i henhold til legemiddelforskriften som følger av:

- Manglende og misvisende opplysninger om forsiktighetsregler for Brintellix
- Legemiddelverket mener reklamen gir et overdrevent bilde av legemidlets egenskaper og medisinske verdi ved å gi inntrykk av at Brintellix påvirker kognitiv svikt direkte i tillegg til å påvirke kognitiv funksjon via den antidepressive effekten. Da legemiddelet ble godkjent, konkluderte EMA med at det ikke var vist at Brintellix har en slik uavhengig effekt på kognisjon
- Generelt manglende opplysninger i henhold til §13-7 andre ledd for Abilify Maintena
- Opplysninger om bivirkninger for Abilify Maintena sammenliknet med paliperidone palmitate gir et misvisende og overdrevent bilde av legemiddelets verdi.

Rapporten vil etterfølges av et forhåndsvarsel.

Korrigerer av kommentarer i tilsynsrapport

Etter Lundbecks tilbakemelding på forhåndsvarsel sendt Legemiddelverket den 23. november vil vi korrigere noen av kommentarene i tilsynsrapporten.

Studier for Brintellix viser følgende: I en metaanalyse (ANCOVA/LOCF) av gjennomsnittlig endring fra baseline i DSST i antall riktige symboler, skilte vortioksetin seg fra placebo ($p < 0,05$) med en standard effektstørrelse på 0,35 i alle tre studiene, når en justerer for endringene i MADRS, viser total skår i metaanalysene av de samme studiene at vortioksetin skilte seg fra placebo ($p < 0,05$) med en standard effektstørrelse på 0,24.

Legemiddelverket vurderer det sånn at betydningen av denne effekten ble fremstilt på en slik måte at møtet ikke ga et balansert bilde av legemiddelet.

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Sigurd Hortemo (e.f.)

Christel Nyhus Bø

overlege

seniorrådgiver

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer