

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

1) Antwoorden op de geformuleerde vragen aan de firma door de Commissie

Vraag 1) De pivotale studie in het dossier gaat de werkzaamheid na van Aclasta iv 5mg 1x/jaar in combinatie met vitamine D en calcium. Heeft de firma ook gegevens van werkzaamheid van Aclasta zonder calcium en vitamine D suppletie in de doelpopulatie?

De firma antwoordt dat in lijn met de meest recente wereldwijde richtlijnen, het uitvoeren van osteoporosestudies zonder vitamine D en calcium suppletie als onethisch wordt beschouwd en dat een dergelijk voorstel van studie geen goedkeuring zou krijgen van ethische comités. De firma heeft dus geen gegevens van werkzaamheid van Aclasta zonder deze suppletie. Ze geeft aan dat uit de bestaande literatuur blijkt dat een deficiënte calcium en vitamine D suppletie leidt tot een inferieure BMD respons bij behandeling met bifosfonaten.

Vraag 2) De Commissie had graag vernomen waarom er een range in calcium (1000-1500 mg/dag) en vitamine D (400-1200IU/dag) suppletie werd toegestaan en geen vaste hoeveelheid.

De firma antwoordt :”De praktijken verschillen in de verschillende landen wereldwijd op het vlak van vitamine D en calcium suppletie. Aangezien dit een multinationale studie betreft en aangezien de ‘Samenvatting van Kenmerken van het produkt’ een document is dat geldig is voor alle landen van de Europese Unie, werd een range aanbevolen voor de suppletie. Bovendien bestaat er nog geen solide internationale consensus op het vlak van optimale calcium en vitamine D dosering.”

Vraag 3) Kregen dezelfde patiënten steeds dezelfde dosis calcium en vitamine D gedurende de studieperiode of was er een variatie van dosis calcium en vitamine D bij dezelfde patiënt? Indien een patiënt steeds éézelfde dosis calcium en vitamine D suppletie kreeg gedurende de ganse studieperiode, werd op deze patiënten een analyse uitgevoerd naar fracturen?

De firma antwoordt dat dergelijke analyse niet werd uitgevoerd.

Vraag 4) De Commissie had graag vernomen hoe de therapietrouw (naleving en persistentie) van calcium en vitamine D suppletie werd bepaald bij de patiënten in de pivotale studie? Gebeurde dit (enkel) via de telefoon of werd dit op een andere manier bepaald?

De firma antwoordt dat zoals in elke andere osteoporose studie, de verantwoordelijkheid bij de deelnemende onderzoekers lag om de therapietrouw aan calcium en vitamine D van zijn/haar patiënten te verzekeren. Ze geeft aan dat de 3-maandelijke telefonische contacten met de patiënten als bedoeling hadden de opvolging van eventuele fracturen, bv. kenbaar maken van eventuele rugpijn, die door de patiënt niet spontaan aan de arts zou worden gemeld, bij de vooraf in het protocol geplande bezoeken (op 6, 12, 24 en 36 maanden), of waarvoor de patiënt haar arts niet spontaan zou bezoeken. De patiënt zou bij de volgens het protocol geplande bezoeken zich deze rugpijn mogelijks niet meer herinneren.

2) Opmerkingen op het rapport

1) Pagina 11, paragraaf over biochemische merkers

De firma had graag gezien dat als vervollediging bij de percentages over verlaging van de biochemische merkers, erbij zou vermeld worden dat de waarden steeds binnen het premenopauzale interval bleven.

2) Pagina 14, bijwerkingen, acute renale veiligheid

De firma had graag gezien dat om de renale veiligheid na toediening van Aclasta te bevestigen er wordt verwezen naar een figuur die de resultaten uit de 2301 studie weergeeft. Volgens de firma blijkt uit de figuur dat de gemiddelde veranderingen in de berekende creatineklaring over verloop van tijd vergelijkbaar waren voor de zoledroninezuur- en placebogroepen, wat betekent dat zoledroninezuur geen langetermijneffect heeft op de nierfunctie.

Commentaar :

Het dag 60 rapport geeft dit aan in woorden : "Na 3 jaar was er geen significant verschil meer tussen beide groepen."

3) Pagina 16, 4e paragraaf

De firma betreft dat de conclusie verschenen in Minerva wordt aangehaald. Verder wenst ze dat de conclusie onder bijwerkingen rekening zou houden met alle aanwezige gegevens in het dossier en de uitgebreide veiligheidsgegevens van zoledroninezuur.

Commentaar : De conclusie in het dag 60 evaluatierapport geeft in het kort de resultaten weer van de klinische studies in het dossier en in het bijzonder die van de pivotale studie.

De firma geeft aan dat alle ongewenste effecten en ernstige ongewenste effecten werden bestudeerd door een groep van onafhankelijke experts, zo ook in het geval van cardiovasculaire effecten.

Volgens de firma besloot dit cardiovasculaire experts comité dat het onevenwicht in bepaalde subgroepen data (ernstige ongewenste effecten te wijten aan voorkamerfibrillatie en dood ten gevolg van cerebrovasculair accident) waarschijnlijk een toevallige vondst is en geen effect van Aclasta.

Zij geven hiervoor de volgende argumenten :

- De overall incidentie van voorkamerfibrillatie en CVA is vergelijkbaar tussen beide groepen en substantieel lager dan wat verwacht kan worden in een vergelijkbare populatie (Benjamin E. et al. *JAMA*. 1994;271:840-844. Psaty BM, et al. *Circulation*. 1997;96:2455-2461)
- Er was geen significant verschil in overall mortaliteit en slechts 2 van de CVA-gerelateerde overlijdens werden voorafgegaan of gebeurden op dezelfde dag als de voorkamerfibrillatie.
- 47/50 (94%) van de voorkamerfibrillatie ernstige ongewenste effecten in de ZOL arm kwamen voor >30 dagen na de dosering, wanneer het product niet meer in circulatie is. Het is dus niet gerelateerd aan de post-dose symptomen die binnen de 3 dagen na het infuus kunnen optreden. Het is ook niet gerelateerd aan post-infusie elektrolyten veranderingen.
- Er is geen voorkamerfibrillatie onevenwicht tussen beide groepen gevonden in de EKG's genomen bij 559 patiënten, 9 tot 11 dagen na het derde infuus.
- Het optreden van dit ernstig ongewenst effect was relatief constant over de tijd in de ZOL arm (geen toename in de tijd met toegenomen blootstelling aan het geneesmiddel) maar ging onverwacht afnemen over de tijd in de placebo arm.
ZOL groep : 0,47%, 0,53% en 0,51% ,respectievelijk in jaar 1,2 en 3
PBO groep : 0,29%, 0,17% en 0,09% , respectievelijk in jaar 1,2 en 3
- Er is geen biologische aannemelijkheid of mechanisme gevonden bij een grondig onderzoek van de literatuur. Ook experimenteel bewijs uit de ontwikkeling van zoledroninezuur geeft

geen basis om een specifiek effect van het geneesmiddel op voorkamerfibrillatie te verwachten.

- Er werd geen enkel signaal gevonden met ZOL in preklinische cardiovasculaire veiligheid screeningsstudies bij 3 verschillende species (hamster, kat en hond) en dit in observatieperiodes tot 77 weken na dosering.
- Er werd geen onevenwicht vastgesteld in klinische studies met Zometa® (zoledroninezuur 4mg IV) in een oncologische populatie (met jaarlijkse dosis ongeveer 10x hoger dan Aclasta®).
- Bovendien werden tot op heden > 1,5 miljoen patiënten behandeld met Zometa® en de spontane rapportering geeft geen indicatie van een voorkamerfibrillatie signaal.
- In de Recurrent Fracture Trial (Lyles et al., NEJM 1 Nov. 2007), die ook deel uitmaakt van het terugbetalingsdossier en beschreven wordt in het dag 60 rapport, lopen de cardiovasculaire veiligheidsresultaten tussen de ZOL groep en de PBO groep tegengesteld aan de signalen die in de Pivotal Fracture Trial werden geobserveerd. ZOL 5 mg gaf een reductie van 20% in het risico van voorkamerfibrillatie en voorkamerflutter ernstige ongewenste effecten. Meer nog, hier werd een significante daling van 28% in "all cause" mortaliteit vastgesteld in het voordeel van de ZOL groep.

4) Pagina 19, en pagina 26 - gebruiksvriendelijkheid

De firma heeft problemen met volgende zin: "Het dossier bevat geen gegevens die deze theoretische voordelen ondersteunen."

Ze argumenteert dat aangezien Aclasta voor de behandeling van osteoporose slechts 1x/jaar dient toegediend te worden, dit geen theoretisch maar een duidelijk praktisch voordeel over de hele periode van 1 jaar voor de patiënt betekent: de patiënt hoeft gedurende een jaar niet meer de complexe inname van orale bifosfonaten te volgen, wat zeker in deze voornamelijk oudere populatie die reeds meerdere geneesmiddelen nemen voor hun co-morbiditeiten extra belastend is.

Ze verwijst ook naar de literatuur die de suboptimale therapietrouw aan orale bisfosfonaten beschrijft: na 6 maanden zou ongeveer 35% van de patiënten gestopt zijn met de inname van orale bisfosfonaten en dit zou na het eerste jaar zelfs oplopen tot 50%.

Bovendien werd het verband tussen slechte therapietrouw (MPR <80%) en verhoogd risico op fracturen duidelijk beschreven.

Commentaar: De studies in het dossier die de werkzaamheid van Aclasta aantoonen bij postmenopauzale osteoporose patiënten, werden uitgevoerd in combinatie met calcium en vitamine D suppletie die dagelijks dienden ingenomen te worden.

Het dossier bevat geen gegevens ivm de therapietrouw van deze calcium en vitamine D suppletie.

3) Opmerkingen op de farmaco-economische gegevens en budgettaire impact

De firma heeft een aantal aanvullende analyses uitgevoerd met betrekking tot de budgettaire impact.

De budgettaire impact waarbij niet alleen rekening werd gehouden met de geneesmiddelenkost, maar ook met kosten voor doktersconsultaties en administratiekosten werd herberekend en uitgedrukt als de totale behandelingskost (RIZIV + patiënt) per patiënt per jaar en als RIZIV behandelingskost per patiënt per jaar, waarbij ze rekening houdt met het volgende:

- toediening van Aclasta® in 75% van de gevallen in daghospitaal; 10% door arts/specialist (Sp); 15% door verplegend personeel (in plaats van 50% toediening in daghospitaal; 10% door arts/Sp; 40% door verplegend personeel thuis in initiële dossier).
- 4 bezoeken aan arts per jaar voor osteoporose management in het geval van de orale behandeling, aangezien een voorschrift maar geldig is voor 3 maanden.
- In beschouwing nemen van Bonviva® orale behandeling (in de plaats van Bonviva® IV behandeling in de voorgaande analyse).
- uitsluiting van de kosten voor breuken

- In beschouwing nemen van remgeld geldig van 01/04/08 (stijging in de RIZIV tussenkomst).

Uit deze berekeningen blijkt dat Bonviva oraal de goedkoopste totale behandelingskost per jaar en per patiënt heeft (512,44 euro) en Bonviva iv de duurste kost (675,05 euro of + 31,7% versus de orale vorm). Aclasta aan de prijs voorgesteld door de firma betekent een totale behandelingskost per jaar en per patiënt van 537,84 euro (of +5% versus Bonviva oraal).

De firma heeft berekend dat de behandelingskost voor het Riziv voor Bonviva oraal 474,52 euro bedraagt versus 637,13 euro (+34,3%) voor Bonviva iv en 528,36 euro (+11,3%) voor Aclasta (aan de prijs voorgesteld door de firma).

Anderzijds heeft de firma ook de berekening uitgevoerd met een af-fabrieksprijs voor Aclasta van 390,56 euro, de gemiddelde af-fabrieksprijs in Europa. Dan is Aclasta voor het Riziv 3,3% goedkoper dan Bonviva oraal.

Commentaar :

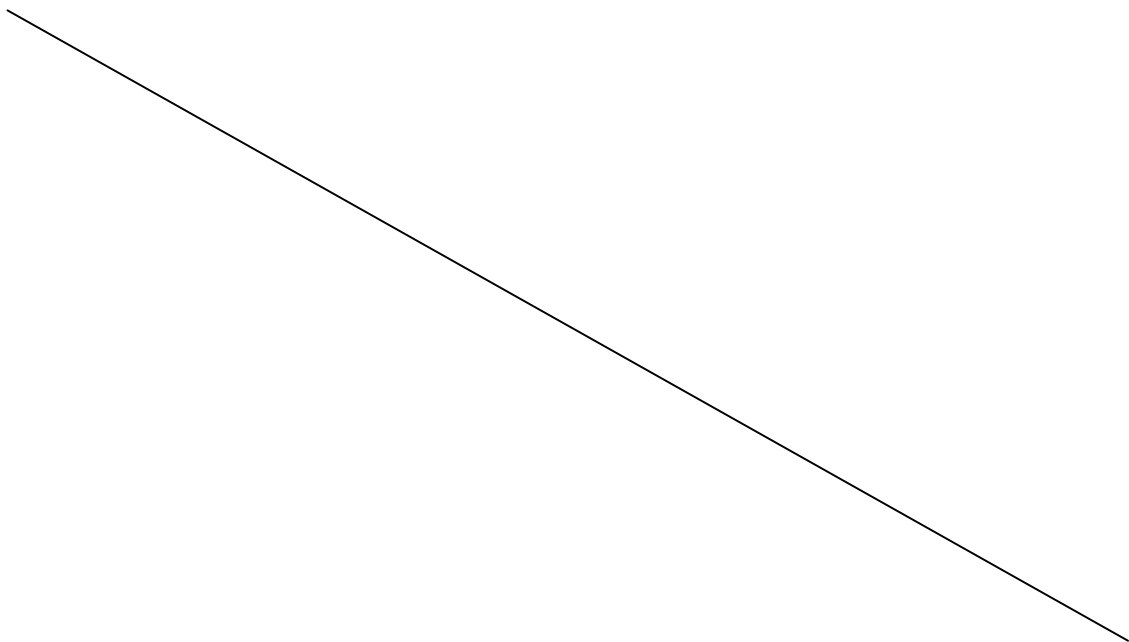
In de budgettaire impact berekening van de firma werden een aantal assumpties gedaan (bijv. doktersconsultaties - 75% van de patiënten bij huisarts en 25% bij specialist) die de resultaten kunnen beïnvloeden. Afhankelijk van de assumpties kan het resultaat ook anders uitdraaien.

Verder heeft de firma geen rekening gehouden met generieken van alendronaat die terugbetaald worden in hoofdstuk I aan een veel lagere prijs.

Het is niet duidelijk wat de firma als af-fabrieksprijs wil gaan gebruiken : degene voorgesteld in het originele dossier (426,15 euro) of de gemiddelde Europese af-fabrieksprijs (390,56 euro)

Daarnaast heeft de firma enkele aanvullende analyses uitgevoerd met betrekking tot de farmaco-economische analyse waarbij ze dezelfde beschouwingen in overweging heeft genomen als voor de budgettaire impact, en waarbij voor Bonviva hetzelfde relatieve risico van heupfracturen werd beschouwd als voor Actonel.

Volgens de firma bevestigen de bijkomende analyses de initiële resultaten, nl. dat Aclasta meer doelmatig is en zelfs dominant versus Fosamax, Actonel en Bonviva bij de behandeling van Belgische vrouwen met postmenopauzale osteoporose. De firma heeft opnieuw een probabilistische sensitiviteitsanalyse uitgevoerd vanuit het perspectief van de gezondheidszorgbetaler om de impact van de onzekerheid rond de input van de data te bepalen.



Verder geeft ze betrouwbaarheidsintervallen van incrementele kosten en QALY's weer en besluit ze : "Hoewel de incrementele voordelen in termen van QALY's bekomen met Aclasta[®] klein zijn, tonen de betrouwbaarheidsintervallen aan dat de behandeling met Aclasta[®] goedkoper is dan de andere vergeleken alternatieven".

Commentaar

De kosten-effectiviteits analyse dient in vraag te worden gesteld. De firma suggereert dat er een minimaal verschil is tussen de comparatoren en Aclasta wat betreft werkzaamheid (delta E=0,001 versus Bonviva en Fosamax). Men kan zich afvragen wat dit verschil in praktijk bijbrengt en wat de relevantie hiervan is.

Dit maakt een incrementele kosten effectiviteits-analyse weinig zinvol (gevaar voor delen door 0 en "explosion" van de ICER) [1]. Misschien was een kosten minimalisatie analyse hier eerder gepast geweest.

De probabilistische sensitiviteits-analyse toont dat het model inderdaad geen incrementele effectiveness projecteert en dat de waarden rond de nul variëren, met in 50% van de gevallen zelfs een mindere effectiviteit van Aclasta versus de comparatoren.

Het besluit dat Aclasta doelmatig blijft versus Fosamax, Actonel en Bonviva kan niet worden weerhouden.

[1] Severens J et al. Uncertainty of incremental cost-effectiveness ratios. International journal of technology assessment in health care 1999;15:608-614.