

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

De firma heeft geantwoord op de haar door de Commissie gestelde vragen :

1) De firma heeft op basis van verbruikscijfers voor bifosfonaten in open officina en hospitalen geschat dat 168.263 patiënten actueel worden behandeld met bifosfonaten. Anderzijds geeft ze in de tabel die het percentage patiënten weergeeft dat Aclasta zou krijgen in plaats van andere comparatoren aan, dat de sum van MAT 07/2008 gelijk is aan 107.206 patiënten. Deze cijfers komen niet overeen. Hoe kan de firma dit verklaren?

De firma antwoordt dat 168.263 patiënten de som van de patiënten is die behandeld worden met alle bifosfonaten geïndiceerd in osteoporose in open officina en hospitalen, terwijl 107.206 patiënten de som van de patiënten is die behandeld worden met volgende gepatenteerde originele bifosfonaten : Fosavance, Actonel 35 mg, Bonviva 150 mg en Bonviva 3mg/3ml.

### Commentaar

Het is niet omdat patiënten actueel worden behandeld met een generisch bifosfonaat, dat ze in de toekomst niet kunnen behandeld worden met Aclasta en dus deel kunnen uitmaken van de doelgroep voor Aclasta. Ten andere, de firma voegt zelf een publicatie toe waarin ze aangeeft dat therapietrouw aan generische orale bisfosfonaten zelfs slechter zou zijn dan met de originele (zie verder antwoord vraag 4).

2) In de tabel onder punt 3 budgettaire impact heeft de firma de therapie kost berekend voor de verschillende comparatoren over 3 jaar. Bij berekening van de totale therapiekost voor 3 jaar op basis van de therapiekost per jaar zoals aangegeven in de tabel onder punt 2) kosten, bekomt men echter andere waarden. Kan de firma dit verklaren?

De firma antwoordt dat beide tabellen niet direct vergelijkbaar zijn. Ze heeft een kolom toegevoegd met de totale therapiekosten voor 3 jaar.

RIZIV perspectief	Kosten van geneesmiddelen	Kosten van artsbezoeken	Toedieningskost	Totale therapiekost/jaar	Totale therapiekost voor 3 jaar
Aclasta®	380.78	20.88	37.85	439.50	1318
Fosavance 70 mg/70ug®	366.56	4x20.88 = 83.50	0	450.06	1350
Fosavance 70 mg/140ug®	266.07	4x20.88 = 83.50	0	349.57	1049
Actonel 35 mg®	374.36	4 x 20.88 = 83.50	0	457.86	1374
Bonviva® 150 mg	370.32	4x20.88 = 83.50	0	453.82	1361
Bonviva® 3mg/3ml	359.04	4 x 20.88 = 83.50	123.54	566.08	1698

Ze geeft aan dat de budgettaire impact per patiënt berekend werd op basis van het cost-effectiveness model (HE) ontwikkeld voor Aclasta in postmenopauzale osteoporose, waarbij ook de volgende hypothesen werden ingesloten: gemiddelde patiënt leeftijd 70 jaar, Tscore < -2.5, primaire preventie (populatie zonder eerdere fractuur), behandeling gedurende 3 jaar, geen "fall time".

Het verschil in therapiekosten over 3 jaren is toe te schrijven aan de bijkomende parameters in het HE model en berekeningen : mortaliteit, een discount rate van 3% voor de kosten vanaf het tweede jaar,...

### Commentaar

De verklaring voor het verschil in totale therapie kost voor 3 jaar berekend als totale therapiekost/jaar (laatste kolom hierboven) en berekend aan de hand van het cost-effectiveness model van de firma (kolom onder 3.4 punt 3) budgettaire impact 2<sup>e</sup> kolom, p 28 evaluatierapport dag 60), waarbij bij deze laatste rekening wordt gehouden met mortaliteit en een discount range, is aanvaardbaar.

3) Hoe werden de fractuur kosten over 3 jaar berekend in de tabel onder punt 3 budgettaire impact. Kan de firma dit gedetailleerd weergeven?

De firma antwoordt dat in het HE model de volgende kosten worden beschouwd : de totale therapiekosten (kosten van de geneesmiddelen + kosten van artsbezoeken + toedieningskosten) maar ook de kosten van de fracturen. Het HE model houdt rekening met de volgende gezondheidstoestanden : geen fractuur, heupfractuur, vertebrale fractuur, humerus fractuur, pols fractuur en dood. Het model registreert dan de geassocieerde kosten volgens de resultaten van fractuur voorvallen, mortaliteit, ....

Ze verwijst naar haar initiële aanvraag voor de kosten van de fracturen.

Commentaar:

*In feite geeft de firma geen antwoord die de cijfers (kosten) verduidelijken.*

*4) De Commissie had graag de budgettaire impact, weergegeven per jaar voor de eerste 3 jaar.*

De firma antwoordt dat Aclasta de fracturen reduceert op lange termijn (de studies met Aclasta waren studies over 3 jaar, zoals het geval was met de studies voor de andere bisfosfonaten). Vandaar kan men volgens de firma enkel het effect bekijken op langere termijn na 3 (zoals gegeven voor de BI) en b.v. 10 jaar behandeling :

Costs in EURO	BI/patiënt when switch to Aclasta TOTAL 3 YEARS	BI/patiënt when switch to Aclasta TOTAL 10 YEARS
Fosavance 70/70	-40.91	-156
Fosavance 70/140	242.51	657
Actonel 35 mg	-66.23	-267
Bonviva 150 mg	-66.81	-301
Bonviva 3mg/3ml	-383.41	-1209

Volgens de firma zou, om een juiste budgettaire impact te kunnen analyseren voor elk jaar, de relatieve risico reductie voor elk fractuurtype gekend dienen te zijn voor het eerste jaar en het tweede jaar. Deze gegevens zijn niet gekend voor alle comparatoren.

Daarnaast geeft ze aan dat de huidige verkoop van Fosavance 70/140µg laag is en dat deze vorm niet zwaar doorweegt in de huidige budgettaire impact van het RIZIV.

De firma geeft ook aan dat de therapietrouw m.b.t. orale bisfosfonaten ook belangrijk is. Ze heeft een publicatie toegevoegd [Sheehy et al, Osteoporos Int 2009,DOI 10.1007/s00198-008-0829-2] van een retrospectieve observationele studie uitgevoerd in Canada op basis van de gegevens uit de databank van de 'Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)'. Nieuwe patiënten die Actonel 35 mg, Fosamax 70 mg of generische alendronaat 70 mg kregen toegediend, werden opgevolgd om de therapietrouw alsook de economische impact van slechte therapietrouw na te gaan.

Uit de studie blijkt volgens de firma dat:

- slechte therapietrouw aan orale bisfosfonaten leidt tot een betekenisvolle budgetverspilling ter hoogte van het gezondheidssysteem en vermijdbare fracturen
- therapietrouw aan orale bisfosfonaten slecht is, niet enkel met dagelijkse inname, maar zelfs met de minder frequent in te nemen vormen
- therapietrouw aan generische orale bisfosfonaten zelfs slechter is dan met de originele
- een aanzienlijk aantal breuken kan worden vermeden met therapietrouwe patiënten

Commentaar:

*De firma antwoordt eigenlijk niet op de vraag.*

*5) De Commissie had graag meer informatie betreffende de gastro-intestinale bijwerkingen in functie van de tijd vanaf infusie voor Aclasta en de vergelijking van de gastro-intestinale bijwerkingen van Aclasta met deze gerapporteerd voor alendronaat.*

De firma verwijst naar studie 2310, waarin zoledroninezuur wordt vergeleken met placebo en naar studie 2308, waarin zoledroninezuur wordt vergeleken met alendronaat.

Studie 2310 (versus placebo)

Het globale percentage patiënten met een ongewenst effect was vergelijkbaar voor de zoledroninezuurgroep en de placebogroep (respectievelijk 82,26% en 80,61%).

Voor wat betreft gastro-intestinale bijwerkingen blijkt er geen verschil te zijn tussen zoledroninezuur en placebo (respectievelijk 24,86% en 25,26%). Meer specifiek, de meest frequent gerapporteerde ongewenste effecten ter hoogte van het maag-darmstelsel zijn :

	Zoledroninezuur (n=1054)	Placebo (n=1057)
Diaree	5,22%	4,73%
Constipatie	5,12%	6,34%
Overgeven	3,42%	3,41%
Nausea	4,46%	4,54%

Indien een onderscheid wordt gemaakt tussen de bijwerkingen die snel optreden ( $\leq 3$  dagen na toediening) en later optreden ( $\geq 3$  dagen na toediening) blijkt dat constipatie meer optreedt bij placebo dan bij zoledroninezuur (respectievelijk 0,8% vs 0,4% in de periode  $\leq 3$  dagen na toediening) en dat het meer optreedt in de periode meer dan 3 dagen na toediening (respectievelijk 5,7% en 4,7%).

#### Studie XXXX

#### Commentaar:

Resultaten werden opgenomen in de motivering.

6) Bij de budgettaire impact werd in de tabel onder punt 2 kosten Fosamax 10 mg niet meegenomen in de vergelijking, alhoewel dit de enige specialiteit is die momenteel wordt vergoed voor de behandeling van osteoporose van de man. De Commissie had deze er graag bij gezien evenals in de tabel die de totale therapie kost per jaar weergeeft.

De firma antwoordt dat Aclasta nog door een octrooi/patent beschermd is en nog niet in het referentie terugbetalingssysteem ingesloten is. Ze is van mening dat de adequate comparatoren voor Aclasta de originele gepatenteerde bifosfonaten zijn (Fosavance 70 mg, Actonel 35 mg, Bonviva oral 150 mg, Bonviva IV 3mg/3ml).

De totale jaarlijkse therapiekost voor Fosamax 10 mg (RIZIV perspectief) zou zijn :

INAMI perspective	Drug costs	Physician consultations costs	Administration costs	Total therapy costs	Total therapy costs for 3 years
Aclasta®	380.78	20.88	37.85	439.50	1318
Fosavance 70 mg/70 ng®	366.56	4x20.88 = 83.50	0	450.06	1350
Fosavance 70 mg/140ug®	266.07	4 x 20.88 = 83.50	0	349.57	1049
Actonel 35 mg®	374.36	4 x 20.88 = 83.50	0	457.86	1374
Bonviva® 150 mg	370.32	4x20.88 = 83.50	0	453.82	1361
Bonviva® 3mg/3ml	359.04	4 x 20.88 = 83.50	123.54	566.08	1698
Fosamax 10 mg 28 tab	306.47	4 x 20.88 = 83.50	0	389.97	1170
Fosamax 10 mg 28 tab (Prijs en basis tegemoetkoming vanaf aanneming terugbetaling tot patent verval)	393.15	4x20.88 = 83.50	0	476.65	1430

De firma geeft aan dat Aclasta voor het RIZIV niet duurder is dan de originele bisfosfonaten.

#### Commentaar:

De laatste lijn in de tabel is aktueel niet meer van toepassing.

7) De Commissie had graag vernomen wat het % toediening van Aclasta actueel is in de ambulante sektor in de verschillende landen en het gebruik van Aclasta sedert juni 2008 (onderverdeeld in de verschillende settings) in België.

De firma antwoordt dat er geen restrictie is in haar huidige Europese registratie (wordt bewezen door de volgende beschikbare IMS verkoopscijfers (november 2008) in en buiten hospitaalmilieu - men dient er rekening mee te houden dat er voldoende verkoop in hospitaal dient te zijn teneinde IMS hospitaal verkoopcijfers ter beschikking te hebben).

Land	Hospitaalverkoop	Ambulante verkoop
België	51,2%	48,8%
Frankrijk	4,7%	95,3%
Duitsland	13,1%	86,9%
Griekenland	35,20%	64,80%
Nederland	82,8%	17,2%
Zwitserland	25,2%	74,8%

De firma geeft ook aan dat in België Novartis logistieke steun aanbiedt, teneinde de toediening buiten het ziekenhuis te ondersteunen.

Uit IMS cijfers blijkt volgens de firma dat de verkoop van het andere intraveneus toe te dienen bisfosfonaat Bonviva I.V. voor 90% in de officina gebeurt.

#### Commentaar

*De firma antwoordt niet op het tweede deel van de vraag.*

8) De Commissie had graag de nettokost voor het Riziv gekregen voor de uitbreiding van de indicaties met behandeling van osteoporose bij mannen.

De firma antwoordt dat elke patiënt die behandeld wordt met Aclasta in plaats van Fosamax 10mg (de enige terugbetaald in mannelijke osteoporose) een additionele kost voor het RIZIV zou genereren van 128,56 EURO over 3 jaar (berekend met het HE model).

Het aantal patiënten op Fosamax 10 mg bedraagt volgens haar (in MAT - November 2008 IMS cijfers - officina en hospitaal verkopen) ongeveer 3 899 patiënten, waarvan ongeveer 30% van deze patiënten mannen zijn. De firma schat dat ongeveer 1.170 mannen met osteoporose behandeld worden met Fosamax 10 mg.

Als 15% van deze patiënten (176 patiënten) behandeld zouden worden met Aclasta gedurende 3 jaar in plaats van Fosamax 10 mg, zou Aclasta een additionele kost genereren voor het RIZIV van **+ 22 627 EURO** (= 176 x 128.56 EURO), hetgeen 0.38 % is van het totale RIZIV bisfosfonaten budget (Budget IMS M05B November 2008 retail en hospitaal was 5 905 302 EURO).

De firma merkt op dat aanpassing van de vergoedingsvoorwaarden van Aclasta een besparing zal genereren over 3 jaar van 76 506 EURO (= - 99 133 + 22 627).

Ze merkt ook op dat het belang van goede preventie met vroegtijdige diagnose en van terugbetaalbare behandelingen voor vrouwen en mannen werd zeer recent besproken in de Senaat op 8 januari 2009, met een voorstel van resolutie betreffende een betere preventie van osteoporose, ingediend door Mevr. Van Ermen, Mevr. Schelfhout, Mevr. Hermans, Mevr. Remmerman en D.hr. Ide

#### Commentaar

*De firma houdt in haar berekeningen geen rekening met behandeling met Aclasta na een heupfractuur, waarvan in de literatuur wordt aangegeven dat deze patiënten aktueel onderbehandeld worden.*

De firma heeft ook commentaar op een aantal opmerkingen van de Commissie in het evaluatierapport dag 60 :

1) *"In haar budgettaire impact veronderstelt de firma dat het aantal patiënten per jaar constant zal blijven gedurende 3 jaren. Er kan verwacht worden dat het aantal behandelde patiënten zal stijgen met de terugbetaling van Aclasta. gezien de terugbetaling wordt gevraagd bij mannen met osteoporose en bij mannen na een heupfractuur. Literatuurgegevens tonen immers dat de behandeling met anti-osteoporotische middelen na een heupfractuur momenteel slechts gebeurt in 15 tot 40 % van de gevallen."*

De firma meldt dat IMS gegevens (MAT November 2008) tonen dat 3 304 patiënten behandeld worden met Aclasta (in de indicaties postmenopausale osteoporose en Paget) op een totaal van 165 078 patiënten (officina en

hospitaalverkopen), wat overeenkomt met 2% van het marktaandeel van de bifosfonaten geïndiceerd in osteoporose na 6 maanden terugbetaling van Aclasta in osteoporose en 3.2% van het marktaandeel van de gepatenteerde bifosfonaten (103 251 patiënten in MAT Nov 2008).

Een switch van 15% per jaar (16 081 patiënten), zoals gebruikt in haar budgettaire impact is eigenlijk een overschatting volgens de firma. Ze geeft aan dat in de Ministeriële Beslissing van Bonviva I.V. switchpercentages van 3, 5 en 7% worden vermeld, wat de overschatting van 15% zou bevestigen.

Voor wat het aantal heupfracturen betreft, verwijst de firma naar het RIZIV consensusrapport van 2005 waar sprake is van 10.000 fracturen per jaar, bij mannen en vrouwen samen.

Zoals beschreven in het ontvangen rapport dag 60, wordt het aantal nieuwe heupfracturen in België nu geschat op 13.387 per jaar (75% vrouwen en 25% mannen). Volgens de firma dient hierbij rekening gehouden te worden met het feit dat het in het merendeel van de gevallen reeds om patiënten met osteoporose gaat, die mits behulp van een vroegtijdige diagnose reeds zouden moeten behandeld zijn voor hun osteoporose. Deze patiënten mogen niet dubbel geteld worden, enerzijds als osteoporosepatiënt en anderzijds als heupfractuur patiënt.

Ze geeft aan dat er momenteel voor mannen met osteoporose slechts 1 vergoede behandeling is, nl. Fosamax 10 mg (het enige bifosfonaat geregistreerd en terugbetaald in deze indicatie), naast zijn generieken. In MAT November 2008 (IMS cijfers) zijn 3 899 patiënten behandeld met Fosamax 10 mg. Ongeveer 30% van deze patiënten zijn mannen, dus 1.170 mannen zouden behandeld zijn met Fosamax 10 mg volgens de firma.

Ze merkt op dat het aantal patiënten behandeld met Fosamax 10 mg in de loop van het jaar 2008 sterk is gereduceerd : in MAT Juli 2008, werden 9 159 patiënten behandeld met Fosamax 10 mg versus 3 899 patiënten in MAT November 2008 (-57% !). Anderzijds merkt de firma op dat sinds het referentierugbetalingssysteem voor alendronaat (1 juli 2008), het aantal patiënten dat met Fosavance wordt behandeld is gestegen.

Ze merkt op dat aangezien de generieken van alendronaat 10 mg en 70 mg terugbetaald zijn in hoofdstuk I (geen attest nodig om de terugbetaling te krijgen), men er kan vanuit gaan dat deze generieken ook waarschijnlijk gedeeltelijk voorgeschreven worden bij de mannen (sommige 'out-of-label') met osteoporose en/of mannen na een heupfractuur.

*2) "De firma veronderstelt tevens dat de verdeling van de markt tussen de verschillende comparatoren ongewijzigd, zal blijven gedurende 3 jaar en houdt geen rekening met een eventuele switch naar generische geneesmiddelen."*

De firma geeft aan dat het aantal patiënten behandeld met de gepatenteerde bisfosfonaten (Fosavance , Actonel 35 mg, Bonviva en Aclasta) in MAT November 2008 106 555 patiënten bedroeg versus 107 846 patiënten in MAT 07/2008 : het aantal patiënten behandeld met de gepatenteerde geneesmiddelen blijft constant of vermindert zelfs een beetje. De generieken van alendronaat zijn terugbetaald in hoofdstuk I, dus zonder attest van de adviserend geneesheer. Het aantal patiënten behandeld met generische alendronaat in MAT November 2008 bedroeg 38 933 patiënten versus 15 635 patiënten in MAT 07/2008. Volgens de firma is het niet realistisch te veronderstellen dat Aclasta patiënten zou overnemen die momenteel met generieken behandeld worden.

#### Commentaar

*Zie vraag 1*

De firma merkt ook nog op dat in de algemene conclusie van het evaluatierapport dag 60 er in de sectie 'Therapeutische meerwaarde versus alternatieven', geen van de voordelen van Aclasta versus de andere behandelingen werd weerhouden, met name :

- de in dezelfde mate aanhoudend doeltreffendheid op het vlak van reductie van verschillende types wervelfracturen over een volle termijn van 3 jaar
- het verminderen van het risico op een nieuwe fractuur na een eerdere heupfractuur bij mannen en vrouwen
- de gegarandeerde biologische beschikbaarheid van 100% omwille van de intraveneuze toediening, waardoor problemen zoals gastro-intestinale bijwerkingen en slechte therapietrouw van orale bifosfonaten worden vermeden
- de gebruiksvriendelijkheid van 1 toediening per jaar
- de niet eerder met andere geneesmiddelen aangetoonde mortaliteitsreductie met Aclasta versus placebo.

#### Commentaar

*Deze punten zijn te vinden in de algemene conclusie maar op andere plaatsen.*

**De Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen wenst op te merken dat ze erop rekent dat de firma in haar communicatie aan artsen ook duidelijk maakt dat Aclasta dient toegediend te worden samen met een toereikende hoeveelheid calcium en vitamine D**