

Uw Ref.: 155-2393.1-KV-62799
Onze Ref.: PC-md 28-2008 RIZIV-ActonelCombiD-terugbet-d60-BE
Betreft: Aanvraag terugbetaling voor Actonel® Combi D (natriumrisedronaat & calciumcarbonaat & colecalciferol) – 12 filmomhulde tabletten en 72 sachets bruisgranulaat

Procter & Gamble Pharmaceuticals heeft kennis genomen van het beoordelingsrapport van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen betreft de in aanhef vermelde specialiteit. Naar aanleiding van uw schrijven van 15 februari 2008 (uw ref.: 155-2393.1-KV-62799) betreffende het evaluatierapport dag 60, willen wij ons graag verduidelijken:

Vervaldatum bescherming octrooi Actonel - pag17, 3.4.

De Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen merkte terecht op dat de vervaldatum van de bescherming van het octrooi van de specialiteiten Actonel 5 mg en Actonel 35 mg wekelijks vervalt op 16 december 2010. Wij wensen de volgende wijziging aan te brengen: "De vervaldatum van de bescherming van het octrooi van de specialiteiten Actonel 5 mg, Actonel 35 mg wekelijks en Actonel Combi D vervalt op 16 december 2010."

Bijgevolg kan Actonel Combi D als generiek op de markt gebracht worden vanaf dezelfde datum als alle andere Actonel specialiteiten.

Budgettaire impact (opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door firma) - pag16, 3.4

P&G gaat akkoord met de door de CTG voorgestelde berekening van de kostprijs van magistraal calcium en met de opmerking dat het persoonlijk aandeel van de patiënt verhoogd is sedert 1/1/2008. Echter, bij de indiening van onze aanvraag tot vergoedbaarheid op 14 december 2007 was dit nog niet het geval.

Budgettaire impact (tabel prijsvergelijking Actonel Combi D versus alendronaat generiek) - pag17, 3.4

De prijsvergelijking tussen de moleculen risedronaat en alendronaat verbaast ons. Immers, een prijsvergelijking van deze aard leidt tot de gedachte dat de moleculen identiek zijn.

In de eerste plaats zijn deze moleculen niet identiek wat betreft hun werkingsmechanisme. De betere gastrointestinale tolerantie van risedronaat ten opzichte van alendronaat is evident (zoals vermeld in het rapport op pagina 8). Bovendien is de doeltreffendheid van beide moleculen duidelijk verschillend. Zoals ook vermeld in het rapport door de CTG bestaan er geen rechtstreeks vergelijkende gerandomiseerde klinische studies met fractuurreductie als eindpunt. We willen echter de aandacht vestigen op een recentelijk gepubliceerd observationeel onderzoek met meer dan 33.000 vrouwen van 65 jaar of ouder dat de efficiëntie van risedronaat en alendronaat wél rechtstreeks vergelijkt (Silverman, 2007- zie bijlage 1). Hier wordt de incidentie van niet-vertebrale fracturen, en meer specifiek ook heupfracturen, bij postmenopausale vrouwen onder alendronaat- en risedronaattherapie vergeleken. Deze studie, waarbij er dezelfde inclusiecriteria zijn voor beide behandelingen, geeft aan dat er een lagere incidentie is voor risedronaat-behandelde patiënten dan voor alendronaat-behandelde patiënten wat betreft heupfracturen (43%, $p=0.01$) en alle niet-vertebrale fracturen (18%, $p=0.03$) op 1 jaar. Bovendien onderschrijft deze studie opnieuw de snelle werking van risedronaat, omdat men reeds een significant verschil tussen risedronaat en alendronaat ziet betreffende de incidentie van niet-vertebrale en heupfracturen vanaf 6 maanden.



Vermits de set up van deze studie dicht aanleunt bij de werkelijkheid, kan men ook verwachten dat in België de patiënten onder risedronaatbehandeling minder niet-vertebrale fracturen zullen krijgen dan deze onder alendronaatbehandeling. In acht genomen de hoge kost gerelateerd aan dit type fracturen (vnl. heupfracturen), zou het fractuurreducerend effect van risedronaat een besparing kunnen opleveren voor het RIZIV, ondanks de lagere prijs van generisch alendronaat.

Een verklaring voor deze superieure werking van risedronaat kan liggen in de verschillen tussen de bisfosfonaten op moleculair niveau. Fundamentele *in vitro* studies tonen immers aan dat risedronaat een betere dieptewerking in het botweefsel heeft als gevolg van lagere botaffiniteit dan alendronaat (Nancollas, 2006 – zie bijlage 2). Bovendien heeft risedronaat ook een gevoelig grotere apoptose-inducerende capaciteit (via het sleutelenzyme, farnesylpyrofosfaat synthase, ter hoogte van de osteoclasten) dan alendronaat (Kavanagh, 2006 – zie bijlage 3).

Ten tweede, willen we opmerken dat generisch alendronaat nog niet op de markt is vanwege de juridische beslissing ten aanzien van het patent van de specialiteit Fosamax[®] 70mg.

Ten derde, vinden wij de prijsvergelijking tussen een generisch geneesmiddel in hoofdstuk 1 (zonder a priori controle voor terugbetaling) en een specialiteit in hoofdstuk 4 (met a priori controle voor terugbetaling) niet terecht. Het prijsverschil tussen generiek en specialiteit voordelig lijkt te zijn voor het RIZIV, maar niet voor de patiënt. Bovendien is er een gevaar voor het RIZIV in die zin dat het totale gebruik van de generiek alendronaat groter zal zijn dan die van Actonel Combi D vanwege het ontbreken van een gedegen a priori controle voor terugbetaling (DEXA meting of morfometrische X stralen analyse voor het verifiëren van een aanwezige fractuur).

In het algemeen geeft het op één lijn plaatsen van Actonel Combi D met de generiek van een andere molecule ons de indruk dat er geen plaats meer is voor een innovatief geneesmiddel omdat er reeds een generiek in deze klasse bestaat. Uiteindelijk houdt een dergelijke vergelijking weinig rekening met de therapeutische en financiële voordelen voor de patiënt.

Wij verzoeken om de opmerkingen zoals vermeld in deze brief op te nemen in de finale versie van het evaluatierapport.

Wij danken u bij voorbaat voor de evaluatie van dit nieuwe geneesmiddel en hopen dat, binnen een redelijke termijn, onze aanvraag een positief advies zal ontvangen van de Technische raad voor Farmaceutische specialiteiten.

Bijlagen:

Bijlage 1: Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int.* 2007 Jan;18(1):25-34.
Deze referentie was reeds aanwezig als referentie 25 in de aanvraag tot vergoeding.

Bijlage 2: Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, Henneman Z, Gulde S, Wu W, Mangood A, Russell RG, Ebetino FH. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* 2006 May;38(5):617-27.

Bijlage 3: Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, Rogers MJ, Russell RG, Oppermann U. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 16;103(20):7829-34.