

BETREFT : Aanvraag tot wijziging van de vergoedingsmodaliteiten van onze farmaceutische specialiteit CELEBREX[®] 100 mg x 60 capsules en CELEBREX[®] 200 mg x 30 capsules (Klasse 2)
(Uw Ref. 155-2629.1-GN-66605 en 155-2629.2-GN-66604)
Commentaren op het dag 60 rapport

In het kader van de bepalingen van het KB van 21/12/2001 hebben wij het genoegen om u in bijlage onze commentaren mede te delen op het dag 60 beoordelingsrapport van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen in verband met onze aanvraag tot aanpassing van de vergoedingsmodaliteiten voor CELEBREX[®] (celecoxib) volgens het KB van 21/12/2001.

Met de meeste hoogachting,

Bijlagen:

- Commentaren van Pfizer op het evaluatierapport dag 60 met :
- Bijlage 1 : aangehaalde documenten



CELEBREX®: Commentaren van Pfizer op het evaluatierapport dag 60

1.Registratie (p1)

De oude registratienummers, zoals vermeld in het evaluatierapport dienen vervangen te worden door de nieuwe registratienummers, zoals vermeld in de meest recente AMM dd 21/01/2008 (bijlage 2b van het dossier):

- voor CELEBREX 60 capsules 100 mg, hard

reg.n°: ~~27716330F4~~

reg. datum: ~~02/05/2006~~ (valid.: 03/12/2009)

reg. n°:241 IS 257 F4

reg. datum: 21/01/2008 (valid.: 03/12/2009)

- voor CELEBREX 30 capsules 200 mg, hard

reg.n°: ~~27716332F4~~

reg. datum: ~~02/05/2006~~ (valid.: 03/12/2009)

reg. n°:241 IS 259 F4

reg. datum: 21/01/2008 (valid.: 03/12/2009)

2.BIJLAGE A: Aanvraagformulier III (p5)

Datum van het KB dient gecorrigeerd te worden:

III – Aanvraag tot verlenging [punt d] van paragraaf XXXXX van Hoofdstuk IV van het KB van ~~2-9-1980~~:

21 december 2001

3.Budgettaire impact

Hieronder bespreken wij de commentaren van de expert en van de CTG op onze berekening.

3.1. Commentaar van de expert (p 17) :

Al deze berekeningen gaan natuurlijk uit van de veronderstelling dat deze patiënten (behandeling door Celebrex) geen PPI gebruiken omwille van andere GI redenen dan ns-NSAID gebruik. Vermits dit een patiëntenpopulatie betreft met een toch wel verhoogd risico voor GI-problematiek, dient in de klinische praktijk toch wel rekening gehouden te worden met een concomitant gebruik van PPI.

Commentaar van de firma :

Er bestaat inderdaad een verhoogd risico voor GI-problematiek bij patiënten met SA. Deze is echter het gevolg van inflammatoire darmziekten die frequenter voorkomen bij SA patiënten (1 tot 6 % van de SA patiënten, Boonen 2006). Bij deze GI-problematiek zijn PPI evenwel niet aangewezen. De behandeling gebeurt vooral met sulfasalazine, corticoïden en anti-TNF.



Met uitzondering van ns-NSAID gebruik zijn er geen aanwijzingen dat andere GI aandoeningen waarbij gebruik van PPI wel aangewezen is, meer voorkomen bij SA patiënten dan bij patiënten met artrose of reumatoïde artritis.

Deze aanvraag tot uitbreiding van terugbetaling voor de zeer beperkte groep van SA patiënten zal bovendien geen significante invloed hebben op het huidige concomitante PPI-gebruik.

3.1. Opmerking van de CTG(p 17) :

De firma baseert haar berekeningen omtrent het te verwachten aantal patiënten nog steeds quasi volledig op één enkele publicatie. Het blijft niet onmiddellijk duidelijk dat alle gegevens van de betrokken studie zonder enig probleem/aanpassing geëxtrapoleerd kunnen worden naar de Belgische situatie. Alhoewel het een vaststaand feit is dat deze patiëntenpopulatie nood heeft aan een chronische gebruik van anti-inflammatoire farmaca en bovendien geconfronteerd wordt met frequent optreden van neveneffecten, is de bepaling van het aantal patiënten niet eenvoudig te baseren op een enkele publicatie.

Commentaar van de firma :

Vooreerst zouden wij erop willen wijzen dat het feit dat wij over gegevens beschikken van een jaar opvolging van patiënten met deze eerder zeldzame pathologie in landen met een vergelijkbare gezondheidszorg uitzonderlijk mag genoemd worden, al zijn ze beperkt tot één enkele studie. In vele gevallen dienen deze budgettaire schattingen te worden gemaakt zonder zulke gegevens.

Wij vestigen de aandacht van de CTG op het feit dat het om een zeer beperkte patiëntenpopulatie gaat, slechts 5,135 in totaal. Bovendien gaat elke overstap van een nsNSAID + PPI naar Celebrex, dankzij de prijsdaling van 3.65% die wij voorstellen, gepaard met een netto besparing voor het RIZIV. Hieraan dient nog de besparing van ruim € 62,000 per jaar toegevoegd te worden die het gevolg is van de toepassing van de prijsdaling voor de bestaande artrose- en reumatoïde artritispatiënten.

4. Commentaar op de algemene conclusie – Budget (p20)

Hierbij dient natuurlijk ook rekening gehouden te worden met het concomitant gebruik van celecoxib en PPI's. Uit de meest recente Pharmanet gegevens blijkt immers dat een totaal van 6.403 patiënten die Celebrex gebruiken (voor alle indicaties) een gelijktijdig gebruik van PPI's vertonen.

Commentaar van de firma :

Het RIZIV cijfer dat hier gegeven wordt roept zeer veel vragen op die beantwoord dienen te worden vooraleer een zinnig antwoord kan gegeven worden in verband met de budgettaire weerslag van dit gelijktijdig gebruik:

- Wat is het aandeel in het totaal aantal patiënten die Celebrex gebruikten?
- Om welke PPI's gaat het en in welke verpakkingsgroottes? Enkel generisch omeprazole 20 mg in grote verpakking is in hoofdstuk II toegelaten voor preventie van erosies en ulceraties tijdens een behandeling met een nsNSAID maar niet voor Celebrex zoals expliciet bepaald in de Hoofdstuk IV modaliteiten van deze laatste.
- Op welke manier werden de PPI's terugbetaald? Hoofdstuk IV, Hoofdstuk II, B of C?
- Ging het om eenmalige co-prescripties of continu gebruik van de PPI's samen met Celebrex?

Wij hopen dan ook dat het RIZIV haar cijfers verder kan in perspectief plaatsen op basis van deze uitsluitend bij haar beschikbare gegevens.



De terugbetalingsvoorwaarden van Celebrex sluiten het gebruik van omeprazole voor de preventie van gastro-duodenale erosies en ulceraties die zouden kunnen ontstaan tijdens innames van NSAID middelen terecht uit. Deze indicatie vertegenwoordigt evenwel slechts een beperkt aandeel van het gebruik van ProtonPomp Inhibitoren (PPI). Inderdaad, 85% van de voorschriften van PPI's gaan naar patiënten met gastro-oesofagiale refluxproblemen. Het is dan ook niet verwonderlijk en volledig verantwoord dat patiënten met Celebrex ook een PPI krijgen. Een onderzoek in de Thales database (longitudinale opvolging van medische gegevens van 300,000 patiënten bij 300 huisartsen – zie methodologie onder referenties) heeft ons geleerd dat dit het geval was bij 16.9% van de artrosepatiënten die met Celebrex behandeld werden gedurende de periode van een jaar van april 2007 tot maart 2008. Hoewel wij ervan overtuigd zijn dat het gebruik van PPI in deze gevallen verantwoord is en in overeenstemming met de terugbetalingsvoorwaarden van Celebrex voor RA & OA patiënten en er dus geen reden is om ze in de budget impact van de beperkte groep van SA patiënten te betrekken hebben wij toch de berekening gemaakt.

a) Patiënten met artrose en reumatoïde artritis behandeld met 200mg Celebrex per dag .

We vertrekken van de eerdere berekening

Identificatie NSAID	Kost/Dag + omeprazole WIGW	Kost/Dag + omeprazole Actief
Naproxen	$0.54 + 0.52 = 1.06$	$0.48 + 0.46 = 0.94$
Diclofenac	$0.48 + 0.52 = 1.00$	$0.42 + 0.46 = 0.88$
Biofenac	$0.73 + 0.52 = 1.25$	$0.64 + 0.46 = 1.10$
Meloxicam	$0.42 + 0.52 = 0.94$	$0.37 + 0.46 = 0.83$
	Gemiddelde : 1.06 €	Gemiddelde: 0.94 €
83.1% Celebrex alleen	0.89 €	0.78 €
16.9% Celebrex + PPI	$0.89 € + 0.52 € = 1.41 €$	$0.78 € + 0.46 € = 1.24 €$
RIZIV kost/dag	$0.89 \times 0.831 + 1.41 \times 0.169 = 0.98 €$	$0.78 \times 0.831 + 1.24 \times 0.169 = 0.86€$
Vs nsNSAID + omeprazole	$0.98 : 1.06 = -7.6%$	$0.86 : 0.94 = -8.5%$

- Zelfs indien we rekening houden met 16.9% PPI co-prescriptie in de berekening van de budgettaire impact, dan zal Celebrex voor het RIZIV nog steeds een besparing meebrengen in vergelijking met een nsNSAID + omeprazole.
- Er blijft zelfs nog een 2x bredere marge over die tot 33% PPI co-prescriptie toelaat zonder dat Celebrex een meerkost vormt voor het RIZIV.
- Voor deze berekening hebben we voor alle PPI een terugbetaling in B voorzien hoewel zeker een belangrijk gedeelte slechts in C terugbetaald wordt.



b) Patiënten met SA behandeld met 200 tot 400 mg Celebrex per dag :

Voor deze patiënten hadden we volgende RIZIV kosten berekend:

		RIZIVkost lage dosis	RIZIVkost hoge dosis	RIZIVkost 78.5% lage dosis/ 21.5% hoge dosis
WIGW	nsNSAID + omeprazole	€ 1.06	€ 1.50	$1.06 \times 0.785 + 1.50 \times 0.215 = € 1.15$
	Celebrex	€ 0.89	€ 1.78	$0.89 \times 0.785 + 1.78 \times 0.215 = € 1.08 (- 6.1\%)$
Actief	nsNSAID + omeprazole	€ 0.94	€ 1.32	$0.94 \times 0.785 + 1.32 \times 0.215 = € 1.02$
	Celebrex	€ 0.78	€ 1.56	$0.78 \times 0.785 + 1.56 \times 0.215 = € 0.95 (- 6.9 \%)$

Indien we hier eenzelfde 16.9% PPI co-prescriptie voorzien bij de SA patiënten die met Celebrex behandeld worden kunnen we naar analogie met hierboven volgende berekeningen maken:

	WIGW	Actief
Kost nsNSAID+omeprazole	€ 1.15	€ 1.02
Kost Celebrex alleen	€ 1.08	€ 0.95
Kost Celebrex + PPI	$€ 1.08 + 0.52 = € 1.60$	$€ 0.95 + 0.46 = € 1.41$
Kost 83.1% Celebrex alleen + 16.9% Celebrex + PPI	$1.08 \times 0.831 + 1.60 \times 0.169 = € 1.17$	$0.95 \times 0.831 + 1.41 \times 0.169 = € 1.03$

Besluit:

Zelfs indien we rekening houden met 16.9% PPI co-prescriptie blijft de budget impact voor de behandeling van SA zo goed als neutraal. Daarentegen wordt bij de ruim 97% patiënten met artrose en reumatoïde artritis nog steeds een vermindering van de RIZIVkost met -7.6% tot -8.5% gerealiseerd.

3. Vragen aan de firma

- (1) Overweegt de firma om **grotere verpakkingen** beschikbaar te stellen voor de specifieke indicatie van SA (maar ook voor de andere indicaties)?
- a Huidige verpakking van 30 tabletten (200mg) laat immers – bij een dagdosis van 400mg – slechts een behandeling van 14 dagen toe

Commentaar van de firma :

Naar aanleiding van de meest recente herzieningen van de coxibs en nsNSAIDs heeft de EMEA het volgende aanbevolen:



The CHMP agrees that the general prescribing advice and the advice to patients for NSAIDs remains as follows:

- Prescribers and patients should continue to use NSAIDs at the lowest effective dose for the shortest possible duration to control symptoms.

EMEA recommendations 27/06/2005, 24/10/2006

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product voor Celebrex werd dan ook aangepast met de vermelding dat: "...de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dosis..." toegepast dient te worden.

De bestaande verpakking van 30 capsules van 200 mg laat voor de grote meerderheid van de patiënten, namelijk deze met artrose en reumatoïde artritis die zelfs na terugbetaling van SA 98% van de Celebrex patiënten zullen blijven uitmaken, een maand behandeling aan de maximum terugbetaalde dosis van 200mg/dag toe.

Deze EMEA aanbevelingen verklaren waarschijnlijk ook waarom er nagenoeg geen enkel nsNSAID beschikbaar is in een verpakking die meer dan een maand behandeling aan de gangbare dosis toelaat, hoewel hier toch wel hogere doses kunnen terugbetaald worden (Hoofdstuk I).

Een grotere verpakking is inderdaad moeilijk te verenigen met de EMEA aanbevelingen.

Betreffende de SA patiënten verwijzen wij naar de opinie van de experts die ervan uitgaan dat het gebruik van de 400 mg dag dosis beperkt is tot de aanvalsbehandeling van de inflammatoire opstoten, waarna de patiënt zal terugvallen op de gebruikelijke dosis van 200 mg per dag:

Uit de dagelijkse ervaring is evenwel duidelijk gebleken dat patiënten die een inflammatoire opstoot doen van SA wel veel beter reageren op een dubbele dosis van NSAIG gedurende een bepaalde tijd en vlugger terug in remissie komen.

Brief SA-Experten

Voor deze inflammatoire opstoten kan de bestaande verpakking van 30 capsules (15 dagen aan 400mg/dag) worden gebruikt.

Het kan bovendien niet de bedoeling zijn om het verlengd gebruik van de 400 mg dagdosis aan te moedigen.

Het beperkte aantal SA patiënten die Celebrex zullen gebruiken (340→760, jaar 1→3) en a fortiori deze die 400 mg per dag zullen gebruiken (70→150, jaar 1→3) is daarenboven waarschijnlijk te klein om een bijkomende grotere verpakking te verantwoorden.



REFERENTIES

Brief SA-Experten

EMA recommendations 27/06/2005

EMA recommendations 24/10/2006

Thales Methodologie

Wanders A, van der Heijde D, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005, Vol 52, p. 1756-1765.

Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis – a population-based survey. *Clin Rheumatol* 2006b, Vol. 25, p. 794-800.