

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

Vraag 1. Welk is de rationale voor de berekening van het marktaandeel van Ecalta in de behandeling van een bewezen candidemie bij volwassen, niet-neutropene patiënten op de dienst intensieve verzorging?

Pfizer wenst Ecalta te positioneren voor de eerste lijnsbehandeling van een bewezen /gedocumenteerde invasieve candidiasis bij ernstig zieke patiënten, dus voor een definitieve antifungale therapie.

Aangezien algemeen aanvaard wordt dat een vertraging in het opstarten van een antifungale behandeling bij kritisch zieke patiënten geassocieerd is met een slechtere outcome (verhoogde mortaliteit) van de behandeling, raden vele onderzoekers aan om bij kritisch zieke, niet-neutropene patiënten, met een vermoeden van candidiasis reeds een vroege empirische behandeling op te starten (Eggimann et al. 2003; Blot en Vandewoude, 2004). Voor deze patiënten, met een vermoeden van candidiasis, vraagt Pfizer geen terugbetaling aan. Voor hen blijft fluconazole de aangewezen therapie.

Het merendeel van de kritische zieke, niet-neutropene patiënten zal dus reeds een antifungale behandeling met fluconazole krijgen, alvorens de candidiasis als bewezen wordt beschouwd. Voor deze patiënten zijn er twee verschillende therapeutische opties:

- Reageren goed op de initiële therapie met fluconazole en zetten deze verder
- Reageren niet (of onvoldoende) op de initiële therapie met fluconazole (refractaire patiënten) en kunnen overschakelen naar een behandeling terugbetaald in 2de lijn (en waarvoor eveneens de terugbetaling werd aangevraagd voor Ecalta).

Het merendeel van de patiënten op een intensieve zorgafdeling voldoet dus niet aan de voorgestelde terugbetalingscondities voor Ecalta in eerste lijn.

Vandaar dat de aanvrager een marktaandeel van 20% (in 2009) tot 30% (2011) voorspellen bij bewezen candidemie bij volwassen, niet-neutropene patiënten op de dienst intensieve verzorging. Rekening houdend met de hierboven besproken huidige richtlijnen voor de behandeling van candidiasis schat de aanvrager dit marktaandeel eerder in als een overschatting dan als een onderschatting.

Rekening houdend met de budgettaire bezorgdheid van de CTG, stelt de aanvrager voor om onze voorgestelde terugbetalingscriteria verder te specificeren.

Nieuw voorstel :

II. Bij een niet-neutropene volwassen patiënt op een intensieve zorgafdeling voor de behandeling van

een candidemie bewezen door een positieve hemocultuur

OF

- een invasieve candidiasis bewezen door een positieve cultuur van een normaal steriele site (met uitzondering van een positieve Candida cultuur van urine of sputum)

EN die bovendien een of meerdere tekens van infectie vertoont :

- Hypothermie < 36.0°
- Koorts ≥ 38.0° C (oraal) of ≥ 38.6° C (rectaal)
- Een systolische bloeddruk van < 100 mm HG of een daling in systolische bloeddruk van minimum 30mm Hg van basislijn.
- Radiologische aanwijzingen van een invasieve candidiasis
- Verslechtering van de klinische toestand

Een positieve cultuur van urine of sputum wordt uitgesloten omdat dit de meest voorkomende sites zijn van een Candida kolonisatie. Bovendien wordt het criterium "teken van infectie" toegevoegd om verder het onderscheid te kunnen maken tussen een kolonisatie met Candida spp en een Candida infectie. Deze specificatie is in overeenstemming met de inclusiecriteria van de sleutelstudie.

Commentaren van de Commissie : De terugbetaling wordt aangevraagd voor een bredere populatie dan deze die bestudeerd werd. In de fase III studie werd gedaan bij niet neutropene patiënten van 16 tot 91 jaar met candidemie en een beperkt aantal patiënten met diepgelegen Candida infecties of met abcesvorming. Patiënten met Candida-endocarditis, -osteomyelitis of -meningitis werden specifiek niet toegelaten tot de studie. Meer dan 80 % van de patiënten hadden een APACHE-score ≤20.

Vraag 2. Voor de indicatie tweedelijnsbehandeling worden alleen de potentieel maximale besparingen Ecalta berekend. Kan de aanvrager een schatting geven van het verwachte marktaandeel in deze indicatie voor de drie eerste jaren.

Aangezien het hier een hospitaalgeneesmiddel betreft, zal het marktaandeel van Ecalta bepaald worden door de mate waarin het product opgenomen wordt op de ziekenhuisformularen. Hierbij speelt uiteraard de therapeutische waarde van het geneesmiddel een rol, maar ook de toepasbaarheid.

Candidas heeft het voordeel dat het voor meerdere indicaties terugbetaald is. Dit zou voor bepaalde ziekenhuizen, indien beslist wordt slechts een echinocandine op te nemen op het formularium, een doorslaggevende factor kunnen zijn om Candidas op het formularium te zetten, en zou het te verwachten marktaandeel van Ecalta minder groot zijn. Echter, als de terugbetaling van Ecalta voor de eerstelijnsbehandeling van invasieve candidiasis goedgekeurd wordt (op basis van zijn uniek farmacokinetisch profiel en zijn superieure doeltreffendheid tov fluconazole) heeft Ecalta voor invasieve candidiasis een bredere toepasbaarheid tov Candidas. In dit geval vervalt het competitief voordeel van Candidas voor het opnemen op het formularium. Met andere woorden, het marktaandeel van Ecalta zal afhangen van de goedkeuring van de terugbetaling in eerste lijn voor een bewezen invasieve candidiasis bij niet-neutropene volwassen patiënt op een intensieve zorgafdeling.

Verwacht marktaandeel binnen de groep van de echinocandinen:

I. Goedkeuring van de terugbetaling in eerste lijn ICU:

	2009	2010	2011
Marktaandeel Ecalta 2de lijn	30%	40%	45%

De globale budgettaire impact is dan de volgende:

	2009	2010	2011
Besparingen Ecalta 2de lijn	-35.988	-47.984	-53.982
Meerkost Ecalta in 1ste lijn intensieve zorgen	+116.063	+145.079	+174.094
	+80.075	+97.094	+120.112

2. Zonder goedkeuring van de terugbetaling in eerste lijn:

	2009	2010	2011
Marktaandeel Ecalta 2de lijn	15%	18%	20%

De globale budgettaire impact is dan de volgende:

	2009	2010	2011
	-	-	
	17.9	21.5	-23.992
Besparingen Ecalta 2de lijn	94	93	

Commentaren van de Commissie: Als Ecalta terugbetaald zou worden in eerste lijn zou er geen wetenschappelijke reden zijn om Candidas niet terug te betalen in deze indicatie. Het competitief voordeel van Ecalta tegenover Candidas zou dan ook verdwijnen gezien Candidas steeds terugbetaald wordt in meerdere indicaties. De globale kost van de klasse zou dan wel verhogen. Deze kost is moeilijk te schatten en ligt heel waarschijnlijk hoger dan geschat door de aanvrager.

Indien Ecalta terugbetaald wordt in eerste lijn voor de behandeling van kritisch zieke patiënten op een intensieve zorgafdeling zal dit leiden tot extra besparingen op het gebruik in 2^{de} lijn, dit uiteraard aan een meerprijs verbonden aan het gebruik in eerste lijn. Dit is de meerprijs die men betaalt om aan deze kritisch zieke patiënten een betere behandeling te geven.

Het absolute verschil in doeltreffendheid (op het einde van IV therapie) tussen Ecalta en fluconazole bedraagt 15.4%, wat betekent dat je slechts 6 tot 7 patiënten (NNT=100/15.4=6.5) moet behandelen met Ecalta om één therapiefalen op fluconazole te vermijden. Therapiefalen is geassocieerd met een hogere mortaliteit. Men moet dus slechts 6 tot 7 patiënten behandelen met Ecalta om voor 1 patiënt de kans op mortaliteit te doen-verlagen.

De relevante vraag is hierbij uiteraard in welke mate de mortaliteit afneemt?

In de klinische studie (245 patiënten) overleden 31.4% van de patiënten in de fluconazole groep en 22.8% in de anidulafungine groep (p=0.13). Deze P-waarde is niet-significant aangezien de design van de studie niet de 'power' beoogde voor de parameter mortaliteit, maar geeft toch een sterke aanduiding.

Eerder toonden Ibrahim et al. aan dat de mortaliteit bij patiënten op de dienst intensieve verzorging met een septicemie, die een inadequate behandeling kregen (61.9%), statistisch groter was dan deze die wel een adequate behandeling kregen (24.7%). Het relatieve risico was 2.18 (95% CI 1.77-2.69).

De aanvrager gebruikt de studieresultaten uit beide studies om de kost van Ecalta tov 1 gewonnen leven te berekenen:

Prijsverschil per dag tussen Ecalta en fluconazole = 405€
Duur eerstelijnsbehandeling -12 dagen
Kost volledige behandeling = 5265€
Kost voor 100 patiënten = 526.500€
Kost per gewonnen leven = 87.7506 (526.5006/6)

Deze kost betreft enkel het geneesmiddelenbudget, en houdt geen rekening met besparingen door kortere hospitalisatieduur en vermeden therapiefalen. Indien we de berekening maken, rekening houdend met deze extra besparingen:

Meerkost per behandeling met Ecalta = 23496 (voor gedetailleerde berekening zie dossier)
Kost voor 100 patiënten = 234.9006
Kost per gewonnen leven = 39.1506 (234.9006/6)

Commentaren van de Commissie: De fase II studie toont geen significant verschil in doeltreffendheid op het einde van de therapie. In de mITT populatie sterven meer patiënten in de fluconazole groep (37/118 (31,4%) dan in de anidulafungine groep (29/127 (22,8%) p=0,13. Volgens tabel 4 van de publicatie (Reboli, NEJM 2007) zijn het aantal overlijdens, niet gebonden aan candidemia of candidiasis respectievelijk 16 en 10. Het aantal sterfgevallen te wijten aan de infectie zijn dan 21/118 (17,8%) voor fluconazole en 19/127 (15%) voor anidulafungine. De berekeningen van de aanvrager zijn gebaseerd op cijfers die niet significant verschillen en die in hun context moeten geïnterpreteerd worden.

Vraag 3. Welk is het gevoeligheidsprofiel van fluconazole in België, Welke zijn de resistenties in vivo voor België?

Gevoeligheidsgegevens voor fluconazole in België zijn beschikbaar via verschillende bronnen:

1. Een publicatie van Swinnen -van 2004 (data van 211 candida stalen)
2. Gegevens beschikbaar via de databanken van het WIV (ongeveer 20 stalen per jaar)
3. Een publicatie van Lagrou van 2007 (data van 62 stalen)

Deze eerste twee gegevensbronnen zijn reeds opgenomen in het onderdeel epidemiologie van het terugbetalingsdossier.

Tabel 5.1.6. Gevoeligheid aan antimycotica van 211 Candida species geïsoleerd uit bloedstalen.

Antimycoticum	Gevoelig	Intermediair (dosis afhankelijke gevoeligheid)	Resistent
Amfotericine B	209 (99%)	-	2 (0.01%)
Itraconazole	145 (69%)	51 (24%)	15 (7%)
Fluconazole	172 (82%)	32 (15%)	7 (0.04%)

Tabel 5.1.8. Antimycotica resistentie data

Marker	n det. (1)	n non-S (2)	% non-S (3)	N hosp. ref. (4)	N det. ref. (5)	n non-S ref. (6)	% non-S ref. (7)
2007							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	16	1	6.3	17	81	2	2.5
Amfotericin-B	13	0	0	15	69	0	0
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	5	2	40	15	63	21	33.3
Amfotericin-B	13	0	0	15	69	0	0
2006							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	17	0	0	16	65	1	1.5
Amfotericin-B	11	0	0	15	56	0	0
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	20	10	50	15	58	19	32.8
Amfotericin-B	11	0	0	15	56	0	0
2005							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	17	1	5.9	14	48	1	2.1
Amfotericin-B	17	0	0	13	45	0	0
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	26	6	23.1	12	38	9	23.7
Amfotericin-B	17	0	0	13	45	0	0
2004							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	30	0	0	11	31	0	0
Amfotericin-B	28	0	0	10	28	0	0
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	12	3	25	7	12	3	25
Amfotericin-B	28	0	0	10	28	0	0

(1)-(3) results for Belgium (1) number of determined strains - (2) number of non-sensitive strains - (3) percentage of non-sensitive strains - (4)-(7) results for reference data - (4) Number of hospitals in reference database for this marker - (5) number of determined strains - (6) number of non-sensitive strains - (7) % non-sensitive strains

In vitro susceptibility of 62 clinical yeast isolates to seven antifungal agents, as determined by Sensititre YeastOne

Species (no. of isolates)	MIC (ng/ml)		
	Fluconazole Range	MIC50	MIC90
<i>C. albicans</i> (42)	0.12-1	0.5	1
<i>C. glabrata</i> (11)	0.5-64	16	32
<i>C. parapsilosis</i>	0.12-2	1	2
All isolates (62 ^a)	<0.008- 64	0.5	16

^a MIC50, MIC90, and MIC ranges could not be calculated for *C. lusitanae*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, or *S. cerevisiae* because only one strain was isolated during the 1-year period, but results are included in the category "All isolates"

Uitdrukking van de gevoeligheid aan fluconazole aan de hand van MIC waarden:

MIC < 8 u g = gevoelig

MIC > 16 u g en < 32 ug = intermediair gevoelig

MIC > 64 Jg = resistent

Zowel de gegevens van het artikel van Lagrou (2007) als deze van het WIV maken een opsplitsing tussen C. albicans en C.non-albicans.

Gegevens voor C.albicans:

Uit de gegevens van Lagrou blijkt dat alle C.albicans species in vitro gevoelig zijn aan fluconazole.

De gegevens van het WIV variëren van 0% niet-gevoelig tot 6.3% niet-gevoelig.

Gegevens voor C. non-albicans'

Het artikel van Lagrou vermeldt dat 82% van de C.glabrata species een verminderde gevoeligheid heeft, waarvan 9% resistent. De gevoeligheid van C.parapsilosis wordt niet afzonderlijk besproken, maar uit de tabel kan men afleiden de C.parapsilosis species gevoelig zijn aan fluconazole.

De gegevens van het WIV voor C.non-albicans variëren van 25% niet-gevoelig in 2004, 23% in 2005, 50% in 2006 en 40% in 2007.

Grofweg zou men dus kunnen zeggen dat in België de in vitro gevoeligheid van C.albicans aan fluconazole geen problemen stelt. De resistentie (of verminderde gevoeligheid) van C. non-albicans species voor fluconazole in België is daarentegen aanzienlijk (30% tot 40% van de C. non-albicans species).

Relevantie van de in vitro gevoeligheidsgegevens voor de klinische praktijk?

Uiteraard zal een in vitro resistentie aan fluconazole gelieerd zijn aan een verminderde klinische doeltreffendheid. Maar in de praktijk zien we toch dat niet alleen de patiënten met een verminderde gevoeligheid aan fluconazole nood hebben aan een tweedelijns behandeling.

Indien we voor België het aantal patiënten dat nood heeft aan een tweedelijnsbehandeling na fluconazole berekenen op basis van te verwachten resistentie, dan komen we op een totaal van 162 patiënten die in aanmerking zou komen voor een tweedelijnsbehandeling (voor berekening zie p.83 van het terugbetalingsdossier). Dit lijkt ons een onderschatting van het aantal patiënten dat momenteel geniet van een terugbetaling in tweede lijn.

Uit de verkoopcijfers van Cancidas in 2005 (voor de terugbetaling van Cancidas in empirische behandeling), blijkt dat er 8200 verpakkingen werden verkocht. Een toename van de verkoop van 3% geeft 8700 verpakkingen in 2007.

Het aantal patiënten berekend op basis van deze methode lijkt ons eerder een overschatting van het aantal patiënten dat nood heeft aan een tweedelijnsbehandeling.

Vandaar dat wij in onze budgetanalyse in de tweede lijn vertrokken zijn van het succes percentage van fluconazole, gerapporteerd in verschillende klinische studies. Dit bedraagt 60%. Op basis van deze berekening komen wij op 395 patiënten die nood hebben aan een tweedelijnsbehandeling (hiervan schatten wij dat 65% behandeld wordt met Cancidas en 35% met Vfend).

Het punt dat wij met deze berekening willen maken is dat de in vitro gevoeligheid aan fluconazole geen goede maatstaf is om te voorspellen voor hoeveel patiënten fluconazole geen geschikte behandeling is.

De gerapporteerde klinische doeltreffendheid is hiervoor een betere maatstaf.

Extra opmerkingen van de firma met betrekking tot het evaluatie rapport dag 60.

Wat het gebruik van Ecalta in eerste lijn betreft, wenst de aanvrager Ecalta te positioneren voor de behandeling van bewezen invasieve candidiasis bij niet-neutropene volwassen patiënten op de dienst intensieve verzorging en niet bij bewezen candidemie zoals vermeld in rapport dag 60.

Deze vergissing is waarschijnlijk het gevolg van 2 errata in het terugbetalingsdossier (p.87 en p.96). De aanvrager zou hierbij dan ook deze errata willen rechtzetten.

In de voorgestelde terugbetalingsvoorwaarden staat dan ook invasieve candidiasis vermeld, en in de berekening van de budgettaire impact werd eveneens rekening gehouden met een verwacht aantal patiënten voor een bewezen invasieve candidiasis (en niet enkel een bewezen candidemie).