

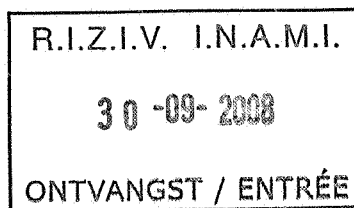
Pfizer N.V. - S.A.  
Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine  
B-1050 Elsene - Ixelles (Brussels)  
Tel. : +32 (0)2 554 62 11  
Fax : +32 (0)2 554 66 60

2576



## Worldwide Pharmaceutical Operations

Elsene, 30 september 2008



066980

R.I.Z.I.V.  
T.a.v. Dhr. F. Arickx  
Tervurenlaan 211  
BRUSSEL

**AANGETEKEND**  
**met bericht van ontvangst**

Verantwoordelijke: Veerle Kempeneers – [veerle.kempeneers@pfizer.com](mailto:veerle.kempeneers@pfizer.com)  
Tel.: 02/554 67 10

Ref.: VK/ECA8I30A RIZ.doc

**Betreft: Ecalta® 100 mg**, poeder en oplosmiddel voor concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie  
**Aanvraag terugbetaling Klasse 2 – Antwoord Dag 60 rapport CTG**

Geachte Heer Arickx,

Aan de hand van dit schrijven hebben wij het genoeg om u de antwoorden te zenden op het rapport dag 60 van Ecalta 100mg dat wij mochten ontvangen op 11 september 2008.

**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?**

Er bestaan verschillende therapeutische strategieën voor de behandeling van invasieve candidiasis. We onderscheiden profylaxie, pre-emptive, empirische en, in geval van bewezen candidiasis, definitieve antifungale therapie.

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, vragen wij **geen terugbetaling** aan. Voor hen blijft fluconazole de aangewezen therapie.

Het merendeel van de kritisch 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 2<sup>de</sup> 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.**

Slechts een minderheid van patiënten zal in aanmerking komen voor de terugbetaling. Het gaat hier dan over patiënten zonder vermoeden van een fungicemie, maar waarbij, uit een bloedstaal of andere cultuur, blijkt dat ze toch een *Candida* infectie doormaken. Om niet het risico lopen nog meer kostbare tijd te verliezen voor deze patiënten (door een behandeling op te starten met een geneesmiddel dat een failure rate heeft van 40%), stellen wij voor om in eerste lijn te behandelen met Ecalta dat een hogere doeltreffendheid heeft. De NNT om 1 therapiefalen te verwijderen door te behandelen met Ecalta ipv fluconazole = 6.5.

Voor deze patiënten kan de fungicide werking van Ecalta een verschil betekenen tov fungistatische werking van fluconazole:

**“Most experts recommend using a fungicidal agent that covers all the *Candida* species (such as the polyenes or echinocandins), rather than fungistatic agents (such as the azoles) that may not cover all species, for a critically ill patient—when timing and accuracy may be crucial.”** (Ostrosky-Zeichner, 2006).

Vandaar dat wij 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 schatten wij dit marktaandeel eerder in als een **overschatting** dan als een onderschatting.



Het is gekend dat een groot aantal patiënten gekoloniseerd kunnen zijn met *Candida* spp zonder daarom ook echt een infectie te ontwikkelen. Zoals reeds gezegd, vragen wij niet dat deze patiënten een terugbetaling kunnen krijgen voor Ecalta. Rekening houdend met de budgettaire bezorgdheid van de CTG, stellen wij voor om onze voorgestelde terugbetalingscriteria verder te specificeren.

Wij zouden graag

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

Vervangen door

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  $< 36.0^{\circ}$
- Koorts  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  (oraal) of  $\geq 38.6^{\circ}\text{C}$  (rectaal)
- Een systolische bloeddruk van  $< 100\text{mm Hg}$  of een daling in systolische bloeddruk van minimum  $30\text{mm Hg}$  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.



**Vraag 2. Voor de indicatie tweedelijsbehandeling 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 ziekenhuisformularia. Hierbij speelt uiteraard de therapeutische waarde van het geneesmiddel een rol, maar ook de toepasbaarheid.

In ons voorstel vergelijken wij Ecalta met Cancidas, aangezien beide geneesmiddelen tot de klasse van de echinocandinen behoren.

Ecalta heeft tov Cancidas het voordeel dat er voor Ecalta geen geneesmiddeleninteracties beschreven zijn met de producten die klassiek getest worden, en geen dosisaanpassingen nodig zijn. Bovendien is Ecalta het eerste antimycoticum dat in een sleutelstudie voor invasieve candidiasis een superioriteit heeft kunnen aantonen tov een actieve comparator (fluconazole). Op basis van deze gegevens kan men verwachten dat Ecalta een aanzienlijk marktaandeel zou kunnen innemen.

Anderzijds speelt ook de toepasbaarheid een grote rol. Hier heeft Cancidas het voordeel dat het voor meerdere indicaties terugbetaald is. Dit zou voor bepaalde ziekenhuizen, indien beslist wordt slechts 1 echinocandine op te nemen op het formularium, een doorslaggevende factor kunnen zijn om Cancidas 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 Cancidas. In dit geval vervalt het competitief voordeel van Cancidas voor het opnemen op het formularium. Met andere woorden, wij verwachten dat 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.

Verwachte marktaandeel binnen de groep van de echinocandinen:

1. Goedkeuring van de terugbetaling in eerste lijn ICU:

	2009	2010	2011
Marktaandeel Ecalta 2 <sup>de</sup> lijn	30%	40%	45%

De globale budgettaire impact is dan de volgende<sup>1</sup>

	2009	2010	2011
Besparingen Ecalta® 2 <sup>de</sup> lijn	-35.988	-47.984	-53.982
Meerkost Ecalta® in 1 <sup>ste</sup> lijn ICU	+116.063	+145.079	+174.094
	+80.075	+97.094	+120.112

<sup>1</sup> Het aantal patiënten dat zal kunnen genieten van de terugbetaling in eerste lijn op een intensieve zorgafdeling wordt, zoals uitgelegd in het antwoord op vraag 1, gehouden op 20% in 2009 tot 30% in 2011



## 2. Zonder goedkeuring van de terugbetaling in eerste lijn:

	2009	2010	2011
Marktaandeel Ecalta 2 <sup>de</sup> lijn	15%	18%	20%

De globale budgettaire impact is dan de volgende

	2009	2010	2011
Besparingen Ecalta® 2 <sup>de</sup> lijn	-17.994	-21.593	-23.992

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<sup>de</sup> 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).

We gebruiken de studieresultaten uit beide studies in hetvolgende rekenkundig voorbeeld toegepast op de situatie van Ecalta en fluconazole:

*100 patiënten op Ecalta => 76 succes en 24 falen*  
Mortaliteit igv succes = 24.7% => 19 overlijden  
Mortaliteit igv falen = 61.9% => 15 overlijden  
Totaal = 34 overlijdens



*100 patiënten op fluconazole => 60 succes en 40 falen*  
Mortaliteit igv succes = 24.7 => 15 overlijden  
Mortaliteit igv falen = 61.9 => 25 overlijden  
Totaal = 40 overlijdens

6 overlijdens zouden kunnen vermeden worden door 100 patiënten te behandelen met Ecalta ipv fluconazole

Hierbij kan opgemerkt worden dat de mortaliteit in de studie (31.4% voor fluconazole en 22.8% voor Ecalta) lager is dan deze in dit cijfervoorbeeld.  
Indien we echter die percentages toepassen (wat strikt genomen niet correct is, aangezien  $P=0.13 > 0.05$ ) komen we aan een aantal vermeden overlijdens dat nog meer in het voordeel is van Ecalta.

*100 patiënten op Ecalta => 23 overlijden*  
*100 patiënten op fluconazole => 31 overlijden*

8 sterftes zouden kunnen vermeden worden door 100 patiënten te behandelen met Ecalta ipv fluconazole

#### **Kost van Ecalta tov 1 gewonnen levens?**

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 = 87.750€ (526.500€/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 = 2349€ (voor gedetailleerde berekening zie dossier)  
Kost voor 100 patiënten = 234.900€  
Kost per gewonnen leven = 39.150€ (234.900€/6)



**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 (Swinne 2004).**

Antimycoticum	Gevoelig	Intermediair afhankelijke gevoeligheid	(dosis Resistent
Fluconazole	172 (82%)	32 (15%)	7 (0.04%)

**Tabel 5.1.8. Antimycotica resistentie data (WIV)**

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)
<b>2007</b>							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	16	1	6.3	17	81	2	2.5
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	5	2	40	15	63	21	33.3
<b>2006</b>							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	17	0	0	16	65	1	1.5
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	20	10	50	15	58	19	32.8
<b>2005</b>							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	17	1	5.9	14	48	1	2.1
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	26	6	23.1	12	38	9	23.7
<b>2004</b>							
<i>C. albicans</i>							
Fluconazole	30	0	0	11	31	0	0
<i>C. non-albicans</i>							
Fluconazole	12	3	25	7	12	3	25

(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 ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	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> (5)	<0.12–2	1	2
All isolates (62 <sup>a</sup> )	<0.008– 64	0.5	16

<sup>a</sup> MIC50, MIC90, and MIC ranges could not be calculated for *C. lusitaniae*, *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  $\leq$  8  $\mu\text{g}$  = gevoelig

MIC  $\geq$  16  $\mu\text{g}$  en  $\leq$  32  $\mu\text{g}$  = intermediair gevoelig

MIC  $\geq$  64  $\mu\text{g}$  = 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 tweedelijs behandeling.

Indien we voor België het aantal patiënten dat nood heeft aan een tweedelijsbehandeling 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 tweedelijsbehandeling (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.

Uit een IMS studie blijkt dat in België van de invasieve schimmelinfecties 84% het gevolg zijn van een Candida infectie en 16% betreft een infectie met Aspergillus. Als gemiddelde duur van de behandeling nemen we 12 dagen voor Candida en 63 dagen voor Aspergillus (gemiddelde duur in de Voribel studie, voriconazole observationele studie in België, data on file).

Een totaal van 8700 verkochte verpakkingen komt dan overeen met 362 patiënten behandeld voor een Candida infectie en 69 patiënten behandeld voor een Aspergillus infectie ( $8700 = 362 \times 12$  verpakkingen +  $69 \times 63$  verpakkingen).

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

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 tweedelijsbehandeling (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.



Dit blijkt ook duidelijk uit de pivotale studie:

“There was no apparent trend toward an association between the MIC of fluconazole for baseline isolates and the rate of eradication. Among fluconazole recipients, success rates were similar whether the MIC of fluconazole was less than 16 µg per milliliter or 16 µg per millilitre or more (75.7% and 80.0%, respectively); however, only five isolates had MICs of fluconazole equal to or greater than 16 µg per millilitre.”

Slechts 5 patiënten (op een totaal van 118) hadden een MIC waarde  $\geq 16\mu\text{g/ml}$  (=4%). Dit percentage is nog lager dan de gerapporteerde resistentie in België.

Als men de respons per pathogene kiem bekijkt, dan blijkt duidelijk dat de **doeltreffendheid** van Ecalta voor *C. albicans* (het dominante species in België, en het species waarvoor de resistentie beschouwd wordt als onbestaande) **significant hoger** is dan deze van fluconazole.

De doeltreffendheid van Ecalta is dus significant beter dan deze van fluconazole, zonder dat deze gelinkt is aan een onderliggende resistentie van het pathoog.

Table 3. Microbiologic and Global Responses at the End of Intravenous Therapy in the Modified Intention-to-Treat Population.\*

Candida Pathogen	Successful Microbiologic Response			Successful Global Response†		
	Anidulafungin Group	Fluconazole Group	P Value	Anidulafungin Group	Fluconazole Group	P Value
	no. of isolates/total no. (%)			no. of patients/total no. (%)		
<i>Candida albicans</i>	77/81 (95)	57/70 (81)	0.01	60/74 (81)	38/61 (62)	0.02

De fungicide werking van anidulafungine, ten opzichte van de fungistatische activiteit van fluconazole, kan een mogelijke verklaring zijn voor de verhoogde doeltreffendheid van anidulafungine:

“The difference in perpathogen success rates was not a function of fluconazole resistance, since the majority of the isolates, including those of *C. glabrata*, were susceptible. Since **echinocandins are rapidly fungicidal** in vitro and in vivo against most candida species, the difference may reflect the concentration- dependent fungicidal effect of anidulafungin, as compared with the **fungistatic effect of fluconazole.**” (Reboli, 2007)



**Samenvatting van de belangrijkste boodschappen naar aanleiding van het dag 60 rapport:**

1. De terugbetaling van Ecalta in de eerste lijn voor kritische zieke patiënten wordt enkel aangevraagd voor een **bewezen** invasieve candidiasis
2. Het merendeel van de patiënten op een intensieve zorgafdeling krijgt reeds een **empirische** of pre-emptieve antifungale behandeling met fluconazole voordat de invasieve candidiasis bewezen is. Voor deze patiënten wordt **geen terugbetaling** aangevraagd
3. **Ecalta** heeft een **fungicide** werking (in tegenstelling tot de fungistatische werking van fluconazole) en dit is een voordeel voor de behandeling van kritisch zieke patiënten voor wie timing en doeltreffendheid cruciaal zijn.
4. **Ecalta** heeft een **NNT=6.5**. Dit betekent dat je slechts 6 tot 7 patiënten moet behandelen om 1 therapiefalen te vermijden.
5. **Therapiefalen** is geassocieerd met een **verhoogde mortaliteit**.
6. De terugbetaling van Ecalta voor de **eerstelijnsbehandeling** van een bewezen invasieve candidiasis bij patiënten op een intensieve zorgafdeling, zal een meerkost berekenen voor de ziekteverzekering. Dit is de **meerprijs** die men betaalt om een behandeling met **superieure doeltreffendheid** mogelijk te maken voor kritisch zieke patiënten.
7. De **sleutelstudie** is **relevant** voor de **Belgische populatie**. Slechts 5 patiënten (op een totaal van 118) hadden een MIC waarde  $\geq 16\mu\text{g/ml}$  (=4%) (voor fluconazole). Dit percentage is lager dan de gerapporteerde resistentie in België.
8. **In vitro gevoeligheid** aan fluconazole **geen goede maatstaf** is om de **doeltreffendheid** van een behandeling met fluconazole te voorspellen.
9. De **doeltreffendheid** van Ecalta voor ***C. albicans*** (het dominante species in België, en het species waarvoor de resistentie beschouwd wordt als onbestaande) **significant hoger** is dan deze van fluconazole.
10. Om tegemoet te komen aan de onzekerheid betreffende het verwachte aantal patiënten, stellen wij voor om onze **voorgestelde terugbetalingscriteria verder te specificeren** (zie tekst).



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

**p.6, p16 en p.20**

**Uit het dag 60 rapport:**

“De aanvrager wenst Ecalta te positioneren in tweedelijnsbehandeling (1) van bewezen invasieve candidiasis bij niet-neutropene volwassen patiënten en in eerste lijn (2) voor de behandeling van bewezen **candidemie** bij niet-neutropene volwassen patiënten op de dienst intensieve verzorging.”

Wat het gebruik van Ecalta in eerste lijn betreft, wensen wij Ecalta te positioneren voor de behandeling van bewezen invasieve **candidiasis** bij niet-neutropene volwassen patiënten op de dienst intensieve verzorging.

Hierbij zouden wij ook willen opmerken dat deze vergissing waarschijnlijk het gevolg is van 2 errata in het terugbetalingsdossier (p.87 en p.96). Wij zouden hierbij dan ook deze errata willen rechtzetten.

**Erratum1. p87**

5.7.3. De behandeling van een bewezen **candidemie** bij volwassen, niet-neutropene patiënten op de dienst intensieve verzorging

Zou vervangen moeten worden door:

5.7.3. De behandeling van een bewezen **invasieve candidiasis** bij volwassen, niet-neutropene patiënten op de dienst intensieve verzorging

**Erratum 2. p96**

4.2. Eerstelijnsbehandeling van een bewezen **candidemie** bij volwassen, niet-neutropene patiënten op een intensieve zorgafdeling

Zou vervangen moeten worden door:

4.2. Eerstelijnsbehandeling van een bewezen **invasieve candidiasis** bij volwassen, niet-neutropene patiënten op een intensieve zorgafdeling

Wij zouden hierbij willen opmerkingen dat in de **voorgestelde terugbetalingsvoorwaarden invasieve candidiasis vermeld staat**, en dat in de berekening van de **budgettaire impact** eveneens rekening werd gehouden met een **verwacht aantal patiënten voor een bewezen invasieve candidiasis** (en niet enkel een bewezen candidemie)

**p.6 en p.17****Uit het dag 60 rapport**

“Voor de behandeling van bewezen candidemie bij niet-neutropene volwassen patiënten op de dienst intensieve verzorging wordt het aantal patiënten door de aanvrager op 247 gevallen per jaar geschat”

Ook hier zou het woord candidemie vervangen moeten worden door invasieve candidiasis.

Het is zo dat er voor België enkel epidemiologische gegevens beschikbaar zijn voor candidemie. Uit gegevens van het WIV blijkt dat 25% van de candidemieën voorkomt op de dienst intensieve verzorging. Als we hetzelfde percentage (25%) toepassen op het geschatte aantal patiënten met invasieve candidiasis, komen we op 247 patiënten (=988 x 0.25). Hiervan wordt het aandeel van candidemie op 90% geschat (of 222 patiënten per jaar).

Dit staat in het terugbetalingsdossier als volgt beschreven:

“Uit deze cijfers blijkt dat ongeveer 1 op 4 van de candidemieën zich ontwikkeld op de dienst intensieve verzorging. Het totaal aantal invasieve candidiasis werd geschat op 988 per jaar. Het aantal patiënten op de dienst intensieve verzorging dat in aanmerking komt voor een eerste lijn behandeling met Ecalta® bedraagt dan 247 per jaar (95% CI 202 – 297).”

**p.11 C. krusei**

Patiënten met een infectie veroorzaakt door *C. krusei* werden uitgesloten uit de pivotale studie.

Dit was omdat *C. krusei* species beschouwd worden als intrinsiek resistent aan fluconazole.

De patiënten die om deze reden uitgesloten werden uit de pivotale studie, werden wel toegelaten tot de VER002-9B, de bijkomende studie bij de pivotale studie die parallel plaats had. Deze studie werd speciaal opgestart om de veiligheid en doeltreffendheid van anidulafungine te evalueren bij patiënten die bepaalde karakteristieken vertoonden waardoor ze uit de pivotale studie waren uitgesloten, o.a. een bekende infectie door *C. krusei*.

De antifungale activiteit van anidulafungine tegenover *C.krusei* werd aangetoond in vitro. Arevalo 2003.

**p.13 Centrum effect**

Zoals correct weergegeven in het dag 60 rapport vermelden de auteurs inderdaad dat een centrum effect mogelijk was. Zij vermelden echter ook dat uitgebreide statistische analyses GEEN centrum effect hebben aangetoond.

In de materialen en methoden sectie wordt beschreven dat er 3 verschillende analyses naar een centrum effect werden uitgevoerd.



Met oprechte hoogachting,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rudy De Cock".

Rudy De Cock  
Director Customer Relations  
Pricing & Reimbursement Authorities

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Veerle Kempeneers".

Veerle Kempeneers  
Manager Customer Relations  
Pricing & Reimbursement Authorities

Bijlage: publicaties



### Publicaties

Arévalo MP, Carrillo-Muñoz AJ, Salgado J, Cardenes D, Brió S, Quindós G, Espinel-Ingroff A. Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother.* 2003;51(1):163-6.

Blot S. and Vandewoude K. Management of invasive Candidiasis in critically ill patients. *Drugs* 2004;64(19):2159-2175.

Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of Candida species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:772-785.

Ibrahim, E. H., G. Sherman, S. Ward, V. J. Fraser, and M. H. Kollef. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000,118:146–155.

Lagrou K, Verhaegen, J, Peetermans, WE et al. Fungemia at a tertiary care hospital: incidence, therapy, and distribution and antifungal susceptibility of causative species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26:541–547.

Ostrosky-Zeichner L and Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34(3):857-63.

Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, Betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, Krause DS, Walsh TJ; Anidulafungin Study Group.. Anidulafungin versus fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2007,356:2472-2482.

Swinne D, Watelle M, Suetens C, Mertens K, Fonteyne PA, Nolard N. A one-year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiol Infect.* 2004;132(6):1175-80.

Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid  
[http://www.iph.fgov.be/nsih/surv\\_sep/download\\_nl.asp](http://www.iph.fgov.be/nsih/surv_sep/download_nl.asp)