

Vilvoorde, 20 februari 2008

**Betreft : Galvus 50 mg (vildagliptine) - 30 en 90 tabletten
Galvus 100 mg (vildagliptine) - 30 en 90 tabletten
Uw referentie: 155-2285.1 tot 4-LV-61045
Antwoord rapport dag 60**

Geachte Mevrouw Leveque,

Gelieve hierbij onze antwoorden en reacties te willen vinden op het rapport dag 60, dat wij ontvingen op 22 november 2007 en waarvoor wij op 11 december 2007 een aanvraag deden om te beschikken over een langere termijn.

Vooreerst melden wij dat Novartis heeft besloten de vergoedingsaanvraag voor Galvus voor de dosering van 100 mg terug te trekken, naar aanleiding van een wereldwijde variatie op het vlak van de registratie, die op 28 januari 2008 door de Europese Commissie werd goedgekeurd (zie bijlage 1 voor een kopie van de officiële beslissing).

Deze variatie heeft geleid tot de coherente aanpassing van de posologie van Galvus als volgt:

“Bij gebruik als tweevoudige combinatie met metformine of een thiazolidinedione is de aanbevolen dagdosering 100 mg vildagliptine, toegediend als één 50 mg dosis 's morgens en één 50 mg dosis 's avonds.

Bij gebruik als tweevoudige combinatie met een sulfonyleureumderivaat is de aanbevolen dosering 50 mg vildagliptine eenmaal daags die 's morgens wordt ingenomen. Bij deze patiëntengroep was de werkzaamheid van 100 mg vildagliptine per dag niet hoger dan 50 mg vildagliptine eenmaal daags.”

In bijlage 2 vindt u de Europees aangepaste SmPC (Samenvatting Kenmerken Product), in Frans en Nederlands (met de wijzigingen versus de initiële versie aangeduid).

In bijlage 3 vindt u een kopie van de brief van de Minister van Economische Zaken m.b.t. de toegestane prijzen.

Aangezien Januvia, een geneesmiddel uit dezelfde klasse, vergoedbaar is sinds 1 januari 2008, is ons hoofdkantoor akkoord om Galvus aan gelijkaardige prijzen op de markt te brengen, nl. prijzen die lager zijn dan deze aanvaard door de Minister van Economie:

	Af-fabrieksprijs (excl. BTW)	Publieksprijs (incl. BTW)
Galvus 50 mg x 30 tabs	23,94 €	35,58 €
Galvus 50 mg x 90 tabs	57,45 €	72,64 €

In bijlage 4 vindt u het aangepaste voorstel van vergoedingsvoorwaarden, waarin de sterkte van 100 mg werd weggelaten.

Wat het rapport dag 60 betreft, beantwoorden wij in eerste instantie de door de Commissie geformuleerde vragen en vervolgens zal u onze opmerkingen op het rapport kunnen terugvinden.

1) Antwoorden op de geformuleerde vragen:

1.1) Behoudt de aanvrager de vergoedbare indicatie glitazone + GALVUS ?

Gezien het feit dat in België de glitazones niet in monotherapie worden vergoed en gezien de onzekerheid op het vlak van veiligheid van deze klasse, vraagt Novartis Pharma niet langer de vergoedbaarheid van deze combinatie.

1.2) Bestaan er studies met de combinatie van Byetta of een ander incretine-hormoon plus GALVUS ?

Dergelijke studies in verband met de combinatie van incretine mimetica en een incretine enhancer bestaan niet.

Byetta (exenatide) behoort tot de incretine mimetica (agonisten van de GLP-1-receptor) en is resistenter dan humane incretines tegen afbraak door de humane enzymen zoals DPP-4. Daarom heeft de combinatie van Byetta met DPP-4 inhibitoren zoals Galvus of Januvia wetenschappelijk weinig zin.

2) Opmerkingen op het rapport:

2.1) Pagina 8: toelichting over de ziekte

Novartis begrijpt niet waarom men stelt dat gelijktijdig gebruik van Galvus met Byetta wel kan, aangezien dit niet tot de geregistreerde indicaties behoort. Zoals wordt aangehaald in het rapport werd dit niet bestudeerd in klinische onderzoek, aangezien dit wetenschappelijk gezien weinig zin heeft (zie ook hierboven onder 1.2).

2.2) Pagina 8: epidemiologische gegevens

Wat de prevalentiecijfers betreft, heeft Novartis beroep gedaan op officiële en publiekelijk beschikbare bronnen.

Wij betreuren dat de Farmanet gegevens, waarop RIZIV en CTG in dit dossier - evenals in andere dossiers - beroep doen, niet publiekelijke en continu beschikbaar zijn voor de farmaceutische industrie, wat in vele gevallen leidt tot jammerlijke misverstanden. Indien wij beroep zouden kunnen doen op de gedetailleerde gegevens, dan zouden de door het bedrijf aangewende epidemiologische en budgettaire cijfers niet dienen te worden aangepast door het RIZIV, wat zowel voor de industrie als voor het RIZIV een tijdsbesparend effect zou hebben.

Graag hadden wij verduidelijkingen over de manier waarop het aantal patiënten dat behandeld wordt met orale antidiabetische geneesmiddelen (OAD's) wordt berekend met behulp van de data van Farmanet. Volgens het rapport dag 60, bedroeg het in 2006 tot 375000 patiënten. Gebaseerd op andere openbare data, lijkt dit hoe dan ook een overschatting. Wij vragen ons bijvoorbeeld af hoe combinaties van OAD's en de compliance met de behandeling in rekening werden gebracht. Gebaseerd op de referenties die aangehaald worden in de onderstaande tabel, kan het aantal gediagnosticeerde Belgische type II diabetici immers geschat worden tussen de 300000 en 335000.

Referentie	Diabetes (aantal patiënten)	Type II diabetes (aantal patiënten)
Fleming, 2004	365 002 (est. 2006)	90% → 328 501 (est. 2006)
ISSP, 2006	368 122 (est. 2006)	90% → 331 310 (est. 2006)
Jönsson, 2002		332 000
Senaat sessie, April 2007	(598 800 gevallen) 299 400 gekende gevallen (in 2007)	90% → 269 460 (est. 2007)
Senaat sessie, April 2006		Ongeveer 300 000
FEND, 2005	(400 000 – 500 000) 250 000 tot ten minste 300 000 gekende gevallen (in 2003)	90% → 225 000 tot ten minste 270 000 (in 2003)
Wallemacq, 2005	332 000	90% → 298 800
Agence Intermutualiste, 2005	(500 000) 250 000 gediagnosticeerd	90% → 225 000

Bovendien zullen niet alle diabetische patiënten behandeld worden met OAD's, aangezien dieet, oefening en insuline alleen gebruikelijke behandelingsopties zijn. In een specifieke Belgisch survey, uitgevoerd onder 3493 type II diabetes patiënten, is gebleken dat 75,2 % van de type II diabetici OAD's gebruikte (ook inclusief de combinatie met insuline) (ISSP, 2003).

Daarom kan men schatten dat ongeveer 225600 – 251920 Belgische type II diabetes patiënten behandeld worden met OAD's. Aangezien Galvus® alleen terugbetaald wordt in combinatietherapie, moet men deze specifieke markt welke ongeveer 35.9% van de OAD markt vertegenwoordigt, in acht nemen (ISSP, 2003). Er kan dus geschat worden dat in België, 80990 – 90439 type II diabetes patiënten behandeld worden met combinaties van OAD's. Men kan aldus verwachten dat Galvus® een deel van deze markt zal innemen.

2.3) Pagina 9: huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

Novartis wenst te reageren op volgende zin: "Het aanvraagdossier behandelt vervolgens niet hoe de introductie van Galvus op de Belgische markt de 'medical unmet need' van ongecontroleerde bloedsuikerwaarden gaat oplossen'.

Zoals beschreven in het intiële aanvraagdossier (pag. 15), is diabetes een progressieve ziekte. Zelfs bij patiënten die de glycemietarget bereiken met de bestaande behandelingen is er gradueel verlies van de glycemiecontrole, door aangehouden verslechtering/dysfunctie van de celfunctie (alfa- en bètacellen van de pancreaseilandjes). De gevestigde orale diabetesbehandelingen werken niet specifiek op de dysfunctie van deze eilandjes.

Aangezien de bètacelfunctie een voorspeller is van coronaire hartziekte en overlijden in type 2 diabetes, is er nood aan bijkomende behandelingen, zoals

de gliptines, die de dysfunctie van de pancreas tot doel hebben, om aldus het progressief verlies van de bètacelfunctie en de verdere achteruitgang van de glycemiecontrole te vermijden. Deze bijkomende therapieën hebben bij voorkeur een laag risico op hypoglycemieën, geven geen verhoging van cardiale ongewenste effecten en zijn aldus bruikbaar bij oudere patiënten en bij patiënten met nierstoornissen of hartaandoeningen (waaronder hartfalen).

De gliptines, zoals Galvus, hebben een nieuw werkingsmechanisme (DPP-4 inhibitie) dat direct ter hoogte van de eilandjes aanvangt, waardoor de patiënten die met de huidige behandelingen onvoldoende onder controle zijn (ongecontroleerde bloedsuikerwaarden) verder kunnen worden geholpen. Er werd aangetoond dat behandeling met vildagliptine de merkers van de bètacelfunctie (o.a. HOMA- β – Homeostasis Model Assessment- β) verbetert, alsook de gevoeligheid van de bèta- en alfacellen voor glucose stimuleert. Dit betekent een verbetering van de alfa- en bètacelfunctie, met een potentieel om de eigenschappen van de ziekte te wijzigen ('disease modifying properties'). Uit een heel recent onderzoek over 52 weken door DR. Mari et al, gepubliceerd in J Clin Endocrinol Metab in januari 2008 (zie bijlage 5) blijkt dat de verbeterde bèta-celfunctie (toegenomen insuline secretie en toegenomen glucosegevoeligheid) behouden blijft.

DPP-4 inhibitie maakt gebruik van de lichaamseigen natuurlijke mechanismen om de glucosehomeostase te behouden door de glucosegevoeligheid van de cellen (van de eilandjes) te verbeteren en dit werkt aldus enkel bij een verhoogde bloedglucosespiegel.

Galvus moet dus toelaten dat meer patiënten hun glycemietargets bereiken, met minimale bijwerkingen, zoals gewichtstoename, hypoglycemie, met een laag risico op geneesmiddeleninteracties, waarbij het nieuw werkingsmechanisme complementair is aan dat van de bestaande behandelingen.

2.4) Pagina 12 en volgende – werkzaamheid

Rekening houdend met het huishoudelijk reglement van het RIZIV en de toegepaste werkwijze bij eerdere dossiers van het bedrijf, begrijpt Novartis niet dat de Galvus monotherapiestudies uitgebreid worden beschreven in het rapport, terwijl Galvus niet geïndiceerd is voor gebruik in monotherapie en Novartis hiervoor geen aanvraag tot vergoedbaarheid heeft ingediend.

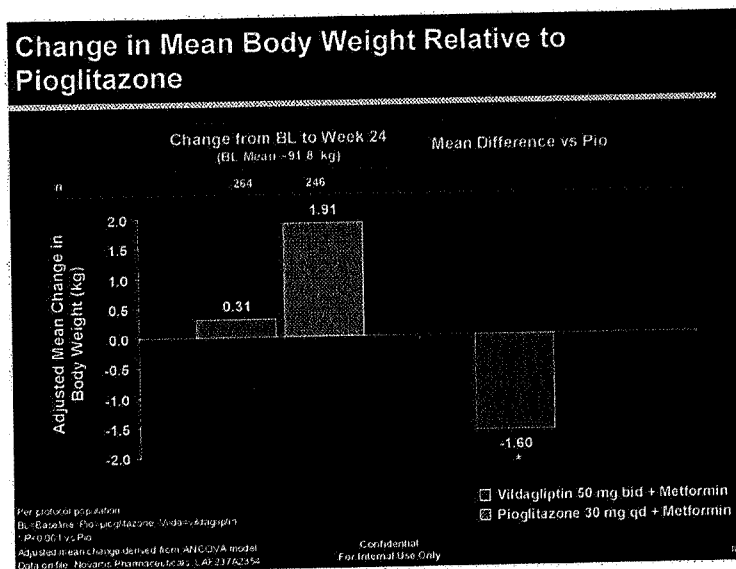
Daarentegen worden de klinische studies die geleid hebben tot de geregistreerde combinatie-indicaties nl. gebruik in combinatie met metformine, sulfonylureumderivaten en glitazones), met uitzondering van studie 2354 niet beschreven. Het betreft studies 2303, 2304 en 2305, die u kan terugvinden in ons initieel aanvraagdossier. Ook studie 2355, die deel uitmaakt van ons dossier, en waarin de combinatie van vildagliptine en pioglitazone werd vergeleken met monotherapie van vildagliptine en pioglitazone, werd niet weerhouden. Voor de volledigheid en objectiviteit van het rapport dienen eveneens deze studies te worden opgenomen in het rapport. Dit is ook het geval in sectie 3.3.1.5 – graad van evidentie van de klinische studies.

Wat de beschreven studie 2354 betreft, kunnen wij u melden dat de resultaten van de extensiestudie nog niet beschikbaar zijn.

Wat het optreden van oedemen aangaat, kunnen wij inderdaad melden dat in Galvus + vildagliptinegroep bij 26 patiënten (= 8,8%) perifere oedemen optraden ten opzichte van 17 (= 6,1%) patiënten in de Actos + metformine groep. Het is inderdaad zo dat in de Galvus + metformine groep 6 patiënten op calciumantagonisten stonden, ten opzichte van 1 patiënt in de Actos + metformine groep.

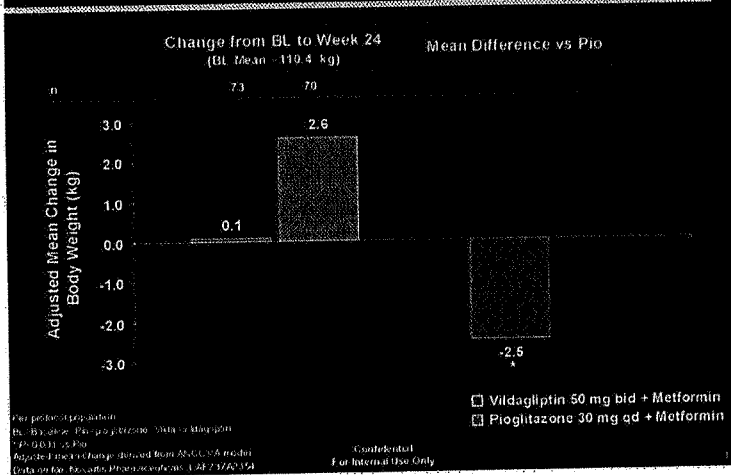
Een belangrijk element dat hieromtrent in het initiële dossier werd opgenomen, maar niet in het rapport dag 60, is de verandering in lichaamsgewicht, nauwverwant met oedeem.

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat, in vergelijking met Actos, vildagliptine bijna gewichtsneutraal is, wat nog een bijkomend element is om te mogen stellen dat het optreden van meer oedemen in de vildagliptine groep om een artefactuele bevinding gaat. In de vildagliptinegroep bleef het lichaamsgewicht zo goed als ongewijzigd, terwijl dit duidelijk toenam in de pioglitazongroep (statistisch significant verschil) (zie figuur hieronder).



In de patiëntengroep van obese patiënten ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) was het verschil nog extremer, zoals blijkt uit de figuur hieronder.

Mean Weight Change Relative to Pioglitazone in Patients at High Baseline BMI (>35kg/m²)



Het rapport dag 60 maakt geen melding van een aantal belangrijke bijkomende voordelen, die uit de verschillende klinische studies zijn gebleken, en waarvan ook melding werd gemaakt in het initiële aanvraagdossier, nl.

- neutraal tot gunstig effect op het lipiden profiel
- matig, maar consequent bloeddrukverlagend effect.

2.5) Sectie 3.4 budgettaire impact

Wij zouden graag verduidelijken dat onze berekende budget impact, welke de "wereld zonder Galvus®" vergelijkt met de "wereld met Galvus®", een **extra kost** voor het RIZIV aantoonde van 1,6 miljoen Euro over een periode van 3 jaar, zoals getoond in Tabel 12 en in het besluit van het dossier.

Nochtans, het overschakelen van alle patiënten die anders Metformine + Actos®, Metformine + Avandia®, SU + Actos®, of SU + Avandia® zouden hebben gekregen naar Metformine + Galvus® of SU + Galvus®, zou het RIZIV een **besparing** opleveren, welke kan geschat worden op 2,2 miljoen Euro; 1,9 miljoen Euro; en 1,6 miljoen Euro tijdens de eerste drie jaren. De totale besparingen voor het RIZIV zouden dus kunnen oplopen tot 5,8 miljoen Euro over drie jaar.

De combinatie glitazone + Galvus® is inderdaad niet in acht genomen in onze budget impact aangezien glitazone monotherapie niet terugbetaald wordt. Daarom geloven we dat de combinatie glitazone + Galvus® niet zal gebruikt worden en trekken we onze terugbetalingsaanvraag voor deze indicatie in. Bovendien vroegen wij geen terugbetaling van een tri-therapie (metformine of SU + glitazone + Galvus®)aan.

In tegenstelling tot aangehaald werd in het dag 60 rapport, beschouwt onze budget impact alle mogelijke OAD's combinaties, zoals getoond in Tabel 3 en 9

van onze budget impact, welke de marktaandeelen toont voor alle OAD's combinaties, respectievelijk in de wereld zonder en met Galvus®.

In tegenstelling tot aangehaald werd in het dag 60 rapport, stelt onze budget impact een manier voor om de OAD uitgaven op een aanvaardbaar niveau te houden en deze uitgaven zelfs te verminderen. Door patiënten die een combinatiebehandeling met Avandia® of Actos® volgen over te schakelen naar een combinatie met Galvus®, kunnen besparingen voor het RIZIV gegenereerd worden.

Interessant is dat de besparingen zelfs groter zullen zijn dan hetgeen we aanvankelijk berekend hebben, door de nieuwe prijs veronderstelling voor Galvus® 90 X 50mg verpakking, geprijsd aan 57.45 Euro af-fabriek, welke een publieksprijs geeft van 72.64 Euro. De tussenkomst van het RIZIV is daarom 1.61 Euro voor 2 dosissen van 50mg.

Deze besparingen kunnen substantieel zijn, zoals aangetoond in de onderstaande tabel:

	Gemiddelde terugbetaling per DDD *	besparing/patiënt/dag overgeschakeld naar Galvus® combinatie	besparing/patiënt/jaar overgeschakeld naar Galvus® combinatie ^φ
	(Euro)	(Euro)	(Euro)
OADs combinaties			
Metformine + Actos	2.571	0.788	209.8
Metformine + Avandia	1.936	0.152	40.5
Metformine + Januvia (100mg)	1.671	-0.113	- 30.1
Metformine + Galvus (100mg)	1.783		

*: Gebaseerd op IMS publieke officina & hospitaal data van januari tot mei 2007 en WGO DDD's.

^φ: In acht name van 73% compliantie (Claxton, 2001).

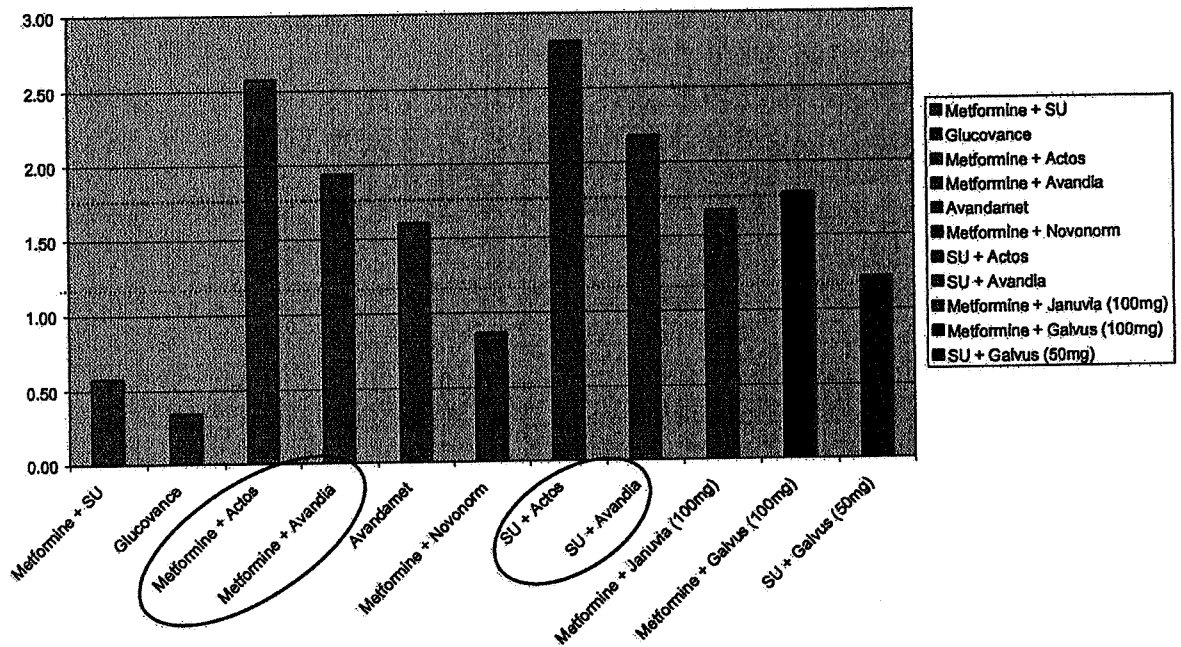
	Gemiddelde terugbetaling per DDD*	besparing/patiënt/dag overgeschakeld naar Galvus® combinatie	besparing/patiënt/jaar overgeschakeld naar Galvus® combinatie ^φ
	(Euro)	(Euro)	(Euro)
OADs combinations			
SU + Actos	2.809	1.595	424.9
SU + Avandia	2.173	0.959	255.6
SU + Galvus (50mg)	1.214		

*: Gebaseerd op IMS publieke officina & hospitaal data van januari tot mei 2007 en WGO DDD's.

^φ: In acht name van 73% compliantie (Claxton, 2001).

De gemiddelde terugbetaling per DDD voor OAD combinaties wordt getoond in de figuur hieronder:

Average reimbursement per DDD



De dagelijkse kost van de combinaties metformine + Galvus® (100mg) en SU + Galvus® (50mg) bevinden zich duidelijk onder de psychologische grens van 3 Euro zoals aangehaald in het dag 60 rapport, bij respectievelijk 1.8 Euro en 1.2 Euro.

Referenties:

Institut Scientifique de la Santé Publique (ISSP). Vandenberghe H., Bastiaens H., Jonckheer P., Orban T., Declercq E., Lafontaine M.-F., Van Casteren V. Amélioration de la qualité en médecine générale sur base d'enregistrement de données de consultation: diabète de type 2 et hypertension artérielle. Service d'Epidémiologie, juin 2003; Bruxelles. IPH/EPI Reports N° 2003-09.

Fleming DM, Schellevis FG, Van casteren V. The prevalence of known diabetes in eight European countries. European Journal of Public Health 2004; 14:10-14.

ISSP. Enquête de Santé par Interview Belgique 2004. IPH/EPI Reports N° 2006 - 034.

Jönsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. Diabetologia 2002. 45:S5-S12.

Senate session 30 April 2007.

Senate session 20 April 2006.

Federation of European Nurses in Diabetes. Diabetes (FEND)- The Policy puzzle: towards benchmarking in the EU 25. 2005.

Wallemacq C, Van Gaal LF, Scheen AJ. Le coût du diabète de type 2: résumé de l'enquête européenne CODE-2 et analyse de la situation en Belgique. Revue Med. Liège 2005 ; 60: 5-6: 278-84.

Ceuppens A, Corveleyn T, De Gauquier K, Vandermeersch G, Vanoverlop J, and Widera I. (Agence Intermutualiste). La convention d'autogestion du diabète. Rapport de l'Agence Intermutualiste réalisé à la demande de l'INAMI. 02/12/2005.

Claxton AJ, Cramer J, and Pierce C. A systematic review of association between dose regimen and medication compliance. Clinical Therapeutics 2001; 23 (8): 1296-1310.

In afwachting van een zeer spoedige afhandeling, groeten wij U,