

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

Op 5 augustus 2008 antwoordde de firma op het D60 rapport dat ze op 17 juli 2008 had gekregen. Hier volgen de opmerkingen en de antwoorden op de geformuleerde vragen .

### 1. Antwoorden op de vragen van de CTG

1.1. Vraag van de CTG: De CTG vraagt aan de firma waarom in de studies werd gekozen voor een dosis van metformine  $\geq 1500$ mg/dag om een onvoldoende respons te bepalen en niet een hogere dosis (3 g/dag = maximale dosis).

Antwoord van de firma:

Klinische studies worden uitgevoerd in een internationaal kader, waardoor voor de inclusiecriteria niet enkel met de Europese praktijk wordt rekening gehouden. In de Verenigde Staten bv. staat in de door de FDA goedgekeurde bijsluiters van Glucophage : "The maximum recommended daily dose of GLUCOPHAGE is 2550 mg in adults and 2000 mg in pediatric patients (10-16 years of age)".

Uit de praktijk blijkt dat er weinig patiënten zijn die een dagelijkse posologie van 3 g verdragen, en dat bij deze dosis zeer vaak gastro-intestinale klachten optreden. In het Belgische Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is sprake van een aanbevolen posologie van 1 – 2,5 g/dag.

Ook voor het geneesmiddel uit dezelfde farmacotherapeutische klasse, nl. Januvia, werd dezelfde dosis metformine gebruikt in de klinische studies (zie bijlage 1 voor publicatie van Nauck).

Commentaar van de CTG

In de studie van Nauck 2007 wordt inderdaad een titratie/stabilisatieperiode voorzien met  $\geq 1.500$ mg/dag. De vraag van de CTG geldt voor deze studie: waarom wordt er geen dosis van 2,4-2,5g metformine gebruikt? (behalve bij intolerantie).

1.2. Vraag van de CTG: Beschikt de firma over andere gegevens wat betreft het optreden van oedeem met vildagliptine in studies en in de praktijk? Met welke klinische gevolgen (o.a. op cardiovasculair vlak)?

In bijlage 2 vindt u een uitgebreid antwoorddocument samengesteld door onze collega's van hoofdkantoor.

***Gelieve dit document als confidentieel te willen behandelen, aangezien het niet-gepubliceerde interimgegevens en patiëntgegevens bevat.***

Uit veiligheidsdata van klinische studies (o.a. 1 jaar gegevens van studie 2354, interimgegevens van studie 2308 en gegevens van een open label studie 23119 in de Verenigde Staten), die recent zijn beschikbaar gekomen, en uit post-marketing gegevens kunnen we samenvatten dat geen verhoogd risico op oedemen optreedt in patiënten behandeld met vildagliptine.

Studie 2354: de waarneming van meer oedemen na 24 weken in de vildagliptinegroep versus de pioglitazonegroep werd niet bevestigd na 52 weken. In de pioglitazonegroep trad meer gewichtstoename op.

Studie 2308 (metformine + vildagliptine versus metformine + glimepiride): in de vildagliptinegroep traden minder oedemen op dan in de glimepiridegroep.

Studie 23119 (metformine + vildagliptine 100 mg versus metformine + TZD): over het algemeen waren de veiligheidsresultaten vergelijkbaar in beide groepen, met een hogere incidentie van gewichtstoename en oedemen in de TZD-groep.

De klinische gegevens duiden dus niet op een verhoogd risico voor het optreden van oedemen. Bovendien duiden de klinische gegevens niet op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen (aritmieën, hartfalen, ischemische voorvallen) met vildagliptine versus placebo of comparatoren.

## 2. Opmerkingen op het rapport dag 60

### 2.1. Pagina 6: 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 systematisch en gedetailleerd beschikbaar zijn voor de farmaceutische industrie.

Gebaseerd op de referenties die ter beschikking is van de firma, schat ze het aantal gediagnosticeerde Belgische type II diabetici tussen de 300.000 en 335.000.

Zij onderlijnt dat bovendien niet alle diabetische patiënten zullen behandeld worden met OAD's, aangezien dieet, oefening en insuline alleen gebruikelijke behandelingsopties zijn. In een specifieke Belgische 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 schat ze dat ongeveer 225600 – 251920 Belgische type II diabetes patiënten behandeld worden met OAD's. "Aangezien voor Galvus alleen de terugbetaling in combinatietherapie met metformine wordt aangevraagd, 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. Voor dit huidige dossier heeft het bedrijf om budgettaire redenen haar verantwoordelijkheid genomen en enkel een aanvraag ingediend tot vergoeding van de combinatie van Galvus met metformine. Men kan aldus verwachten dat Galvus een deel van deze combinatiemarkt zal innemen."

#### Commentaar van de CTG

De CTG bevestigt alle vermelde Farmanetgegevens en kan nu de gegevens van 2007 (volledig jaar) ter beschikking stellen.

Aantal patiënten met ten minste 1 terugbetaalde verpakking voor 2007

ATC code	geneesmiddel	Aantal patiënten 2007	Verhoging tegenover 2006 in %
A10	Voor diabetes	460.203	5
A10A	Insulines en analogen	120.352	5
A10B	ADO	397.270	6
A10BA	Biguaniden	295.576	9,5
A10BG	glitazonen	16.822	5,6

Aantal patiënten met terugbetaling van metformine en ten minstens een ander OAD in 2007:

categorie	aantal patiënten
Metformine (ev. in combinatie)	295.576
Andere A10B dan metformine (ev. in combinatie)	226.029
<b>Zowel metformine als andere A10B</b>	<b>124.335</b>
Metformine zonder andere A10B	171.241
Andere A10B zonder metformine	101.694

De schatting van de firma voor combinaties van OAD's (80.000 tot 90.000 patiënten) is wel veel te laag.

### 2.2. Pagina 6-7: 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'.

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- $\beta$  – Homeostasis Model Assessment-  $\beta$ ) 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').

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.

#### Commentaar van de CTG

Een nieuw, complementair werkingsmechanisme is belangrijk maar een echt klinisch voordeel moet nog bewezen worden. De CTG herinnert aan wat reeds in het rapport Dag60 was geschreven in verband met de zeer recente Cochrane meta-analyse van Richter:

#### **Authors' conclusions**

DPP-4 inhibitors have some theoretical advantages over existing therapies with oral antidiabetic compounds but should currently be restricted to individual patients. Long-term data especially on cardiovascular outcomes and safety are urgently needed before widespread use of these new agents. More information on the benefit-risk ratio of DPP-4 inhibitor treatment is necessary especially analysing adverse effects on parameters of immune function. Also, long-term data are needed investigating patient-oriented parameters like health-related quality of life, diabetic complications and all-cause mortality.

#### 2.4. Pagina 10 en volgende – werkzaamheid

De firma betreurt dat de klinische studies die geleid hebben tot de geregistreerde combinatie-indicaties nl. gebruik in combinatie met metformine, sulfonyleureumderivaten en glitazones, met uitzondering van studie 2303 en studie 2354 niet beschreven zijn in het rapport Dag60. Het betreft studies 2304 en 2305, en ook studie 2355.

#### Commentaar van de CTG

Deze studies gaan over de combinatie Galvus + pioglitazone versus placebo + pioglitazon (2304), Galvus + glimepiride versus placebo + glimepiride (2305) en Galvus + pioglitazon versus Galvus + placebo versus placebo + pioglitazon (2355). Deze combinaties zijn wel verschillend van de combinatie (Galvus + metformine) in de huidige aanvraag. Daarom worden deze studies niet besproken in het Dag60 rapport.

Wat het optreden van oedemen aangaat in studie 2354, verwijzen wij naar bijlage 2, een uitgebreid confidentieel antwoorddocument in verband met de gestelde vraag over oedemen, samengesteld door onze collega's van hoofdkantoor.

Een belangrijk element dat 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 2354 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)

#### Commentaar van de CTG

Van glitazones is gekend dat ze gewichtstoename veroorzaken; de resultaten van de vergelijking met pioglitazon waren dus heel voorzienbaar.

Over het verband tussen gliptines en lichaamsgewicht schreven Richter et al. in hun meta-analyse (blz 12 in het rapport Dag60): "Sitagliptin and vildagliptin therapy did not result in weight gain but weight loss was more pronounced following placebo interventions."

In de studie van Bosi 2007 zijn de resultaten voor lichaamsgewicht als volgt:

- vildagliptine 50 mg + metformine : - 0,4  $\pm$  0,3 kg na 24 weken
- vildagliptine 100mg + metformine : + 0,2  $\pm$  0,3 kg na 24 weken
- metformine + placebo : -1,0  $\pm$  0,3 kg na 24 weken (p<0.001 versus baseline)

Gewichtstoename van > 1 kg trad op bij 31,5% (vildagliptine 50 mg), 37,1% (vildagliptine 100mg) en

16,2% (placebo) van de patiënten.

In associatie met metformine blijkt dus, in deze studie, vildagliptine het voordeel van metformine in monotherapie voor lichaamsgewicht te verminderen.

## 2.5. Pagina 13 – gebruiksvriendelijkheid

Het is inderdaad zo dat Galvus 50 mg nu 2 keer per dag moet worden ingenomen, wat voor de patiënt soms een voordeel kan zijn, aangezien de Galvus tablet dan samen met de metformine tablet kan worden ingenomen, die in vele gevallen ook 2 keer per dag moet worden ingenomen.

### Commentaar van de CTG

In het Dag60 rapport schreven we: “In de vorige aanvraag schreef de firma dat “Eén inname per dag, zonder dosistitratie zoals voor metformine een voordeel is”. Dit voordeel vinden we ook terug bij Actos, Avandia en Januvia..., maar geldt nu niet meer voor Galvus die 2 keer per dag moet ingenomen worden (2 x 50mg)”. Met de evolutie van de rapporten is voor de firma één inname of 2 innames per dag voordeliger...

## 2.6. Pagina 15 en volgende – budgettaire impact

### 2.6.1. Kostenberekening voorgesteld door de firma

In vergelijking met Januvia, dat reeds aanvaard werd voor vergoeding, kan men voor Galvus inderdaad uitgaan van een neutrale budgetimpact, waarbij geen rekening werd gehouden met een aanzienlijke besparing voor het RIZIV, die kan worden bereikt wanneer patiënten Galvus + metformine zouden krijgen in plaats van Actos of Avandia + metformine.

Per patiënt die overschakelt worden volgende besparingen gegenereerd:

OADs combinaties	Gemiddelde terugbetaling per DDD * (Euro)	besparing/patiënt/dag overgeschakeld naar Galvus® combinatie (Euro)	besparing/patiënt/jaar overgeschakeld naar Galvus® combinatie <sup>φ</sup> (Euro)
Metformine + Actos	2.571	0.900	<b>328,50</b>
Metformine + Avandia	1.936	0.265	<b>96,725</b>
Metformine + Januvia 100 mg	1.671	0	0
Metformine + <b>Galvus(2x50 mg)</b>	<b>1.671</b>		

\*: Gebaseerd op IMS publieke officina & hospitaal data van januari tot mei 2007 en WGO DDD's; rekening houdend met grote verpakkingen omwille van chronische behandeling.

<sup>φ</sup>: In acht name van 100% compliantie

### Commentaar van de CTG

Huidige gemiddelde kost per DDD voor het RIZIV (volgens Farmanetgegevens 2007)

ATC05-7	médicament	NETcorr	DDDcorr	Coût par DDD
A10BA02	metformine	10218362	60282055	0,169509185
A10BG02	rosiglitazon	6229958	3561351	1,74932438
A10BG03	pioglitazon	900155,5	375033,9	2,40019765

## Gecorrigeerde tabel

	Gemiddelde terugbetaling per DDD * (Euro)	besparing/patiënt/dag overgeschakeld naar Galvus combinatie (Euro)	besparing/patiënt/jaar overgeschakeld naar Galvus combinatie (Euro)
<b>OADs combinaties</b>			
Metformine + Actos pioglitazon 28 co	0,1695 + 2,4002 = 2,7392	+ 1,0595	+ 386,72
Metformine + Actos pioglitazon 30mg 98 co (in procedure)	0,1695 + 1,5256 = 1,6951	+ 0,0154	+5,62
Metformine + Avandia rosiglitazon 28 co	0,1695 + 1,7493 = 1,9188	+ 0,2391	+ 87,27
Metformine + Avandia rosiglitazon 112 co	0,1695 + 1,3088 = 1,4783	-0,2014	<b>-73,51</b>
Metformine + rosiglitazon AVANDAMET 1g/4mg 56 co	2,08	+ 0,4003	+ 146,11
Metformine + rosiglitazon AVANDAMET 1g/4mg 112 co	1,5636	- 0,1161	<b>- 42,38</b>
Metformine + Januvia 100 mg	0,1695 + 1,5014 = 1,6709	- 0,0088	<b>-3,212</b>
Metformine + <b>Galvus (2x50 mg) met gevraagde prijs 180 co</b>	0,1695 + 1,5102 = 1,6797		

Deze meer correcte berekening (vergelijking van grote verpakkingen met grote verpakking van Galvus) toont aan dat het verschil tussen associaties van metformine met een glitazon of met een gliptine minimaal is en niet altijd in het voordeel van Galvus.

### 2.6.2. Opmerkingen van het CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma

Het teruggrijpen naar het rapport dag 60 en 120 over de andere verpakkingsgrootten (30 en 90 tabletten), die Novartis niet op de markt zal brengen, leidt tot verwarring en dient bijgevolg in dit rapport over de nieuwe verpakkingsgrootten te worden weggelaten.

In het vorige dossier had Novartis ook de combinatie van Galvus met TZD en sulfonyleureumderivaten opgenomen, wat in dit dossier niet het geval is. Voor dit huidige dossier heeft het bedrijf om budgettaire redenen haar verantwoordelijkheid genomen en enkel een aanvraag ingediend tot vergoeding van de combinatie van Galvus met metformine.

Er is bijvoorbeeld sprake (onder punt 3°) van de allerduurste combinatie (glitazone + Galvus) waarvoor de vergoeding niet wordt aangevraagd.

Ook de figuur op pagina 16 met de dagkost van de associaties is niet correct en de vermelding (midden van de pagina) van de overgang van metformine + sulfonyleureumderivaat naar sulfonyleureum + Galvus en glitazone + Galvus is hier niet van toepassing.

Op pagina 16 en 17 spreekt men van 10.000 Belgische patiënten, leidend tot een meerkost voor het RIZIV van 4 miljoen Euro op jaarbasis. Er dient te worden duidelijk gemaakt dat dit bedrag reeds geldig was voor het andere geneesmiddel van dezelfde klasse, nl. Januvia, dat reeds vergoedbaar is. Dit bedrag van 4 miljoen Euro dient aldus over de 2 producten Januvia en Galvus te worden verdeeld. Men houdt hier echter geen rekening met de besparingen die zullen optreden bij gebruik van Galvus in plaats van Actos en Avandia, wat men in praktijk toch mag verwachten omwille van het minder gunstige veiligheidsprofiel van de glitazoneklasse.

De tabellen op pagina 17 zijn niet correct: het dossier voor de 100 mg sterkte werd teruggetrokken en aldus dienen deze verpakkingen niet meer in dit rapport te worden opgenomen. Aangezien de terugbetaling voor de verpakkingsgrootten van 30 en 90 tabletten van Galvus 50 mg niet meer verder door het terugbetalingsproces gaat, dienen deze verpakkingen ook niet in dit rapport weerhouden te worden.

Op pagina 18 stelt men dat Galvus wat meer kostelijk is dan Januvia. Dit heeft te maken met een afronding en Novartis is akkoord met het feit dat de publieksdagprijs voor de grote verpakkingen van beide geneesmiddelen identiek is, waardoor men komt tot een neutrale budgetimpact ten opzichte van het reeds vergoedbare Januvia.

Hierbij werd geen rekening gehouden met een aanzienlijke besparing voor het RIZIV, die kan worden bereikt wanneer patiënten Galvus + metformine zouden krijgen in plaats van Actos en Avandia + metformine.

Per patiënt die overschakelt worden volgende besparingen gegenereerd:

OADs combinaties	Gemiddelde terugbetaling per DDD * (Euro)	besparing/patiënt/dag overgeschakeld naar Galvus® combinatie (Euro)	besparing/patiënt/jaar overgeschakeld naar Galvus® combinatie <sup>φ</sup> (Euro)
Metformine + Actos	2.571	0.900	<b>328,50</b>
Metformine + Avandia	1.936	0.265	<b>96,725</b>
Metformine + Januvia 100 mg	1.671	0	0
Metformine + <b>Galvus(2x50 mg)</b>	<b>1.671</b>		

\*: Gebaseerd op IMS publieke officina & hospitaal data van januari tot mei 2007 en WGO DDD's; rekening houdend met grote verpakkingen omwille van chronische behandeling.

<sup>φ</sup>: In acht name van 100% compliantie

### Commentaar van de CTG

Op blz 15 en 16 van het rapport D60 zijn, zoals duidelijk vermeld staat op blz 15, de commentaren van de CTG op het originele voorstel van de firma opgenomen.

Vanaf blz 18 van dit rapport gaat het, zoals ook duidelijk vermeld staat, over de huidige verpakkingen.

De firma doet geen duidelijk voorstel in cijfers voor een verandering van de publieksprijs van Galvus. Voor de vergelijkingen van de prijzen van de verschillende combinaties: zie de herberekening in het antwoord van de CTG op punt 2.6.1.

## 2.7. Pagina 19 – algemene conclusie

### 2.7.1. Gebruiksvriendelijkheid

Twee innames per dag maakt vildagliptine niet noodzakelijk minder gebruiksvriendelijk dan een glitazone. Voor de patiënt kan dit hier een voordeel zijn, aangezien de Galvus tablet dan samen met de metformine tablet kan worden ingenomen, die in vele gevallen ook 2 keer per dag moet worden ingenomen.

### Commentaar van de CTG

Zie commentaar van de CTG op punt 2.5.

### 2.7.2. Therapeutische meerwaarde versus alternatieven

Hier wordt gesteld dat er geen therapeutische meerwaarde van metformine + Galvus is versus metformine + Actos, wat niet correct is. Hiervoor is enkel gekeken naar werkzaamheid en werd geen rekening gehouden met de bijwerkingen, wat volgens het KB van 21/12/2001 ook een belangrijk onderdeel uitmaakt in de evaluatie van therapeutische meerwaarde. Galvus is in vergelijking met Actos (pioglitazone) zo goed als gewichtsneutraal, wat uitermate belangrijk is bij deze populatie die in vele gevallen reeds met overgewicht te kampen heeft. In de patiëntengroep van obese patiënten (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) was het verschil nog extremer. Bovendien is duidelijk uit het antwoorddocument van ons hoofdkantoor dat op basis van verdere follow-up van studie 2354 en een open-label studie in de VS meer gewichtstoename optrad met glitazones dan met vildagliptine, wat voor de diabetespatiënt die dikwijls reeds obese is, zeer nadelig is.

### Commentaar van de CTG

Of dit verschil in lichaamsgewicht een werkelijke invloed heeft op de evolutie van diabetes, kwaliteit of leven en morbiditeit is niet gekend. Er is wel literatuur in overvloed voor glitazones, waarbij beweerd wordt dat deze gewichtstoename niet nadelig is voor diabetespatiënten (behalve op vlak van waterretentie en hartfalen) (509 citaties in Pubmed voor rosiglitazon AND weight; o.a. Rev Med Liege 2002; 57:4:236-9 - J Manag Care Pharm. 2008;14(5 Suppl B):s2-19).

### 2.7.3. Budget

Zoals eerder aangehaald heeft het kleine verschil voor de prijs tussen Galvus en Januvia te maken met een afronding en is Novartis akkoord met het feit dat de publieksdagprijs voor de grote verpakkingen van beide geneesmiddelen wordt gelijkgezet, waardoor men komt tot een neutrale budgetimpact ten opzichte van het reeds vergoedbare Januvia.

Wat de door de CTG aangehaalde meerkost van 4 miljoen Euro betreft, dient duidelijk gemaakt te worden dat dit bedrag reeds geldig was voor het andere geneesmiddel van dezelfde klasse, nl. Januvia, dat reeds vergoedbaar is. Dit bedrag van 4 miljoen Euro dient aldus over de 2 producten Januvia en Galvus te worden verdeeld. Men houdt hier echter geen rekening met de aanzienlijke besparingen voor het RIZIV die kunnen worden bereikt wanneer patiënten Galvus + metformine zouden krijgen in plaats van Actos en Avandia + metformine, wat men in praktijk toch mag verwachten omwille van het minder gunstige veiligheidsprofiel van deze glitazoneklasse.

Novartis had graag verduidelijking gekregen van de zin: "Een voorstel van budgettaire impact was reeds gemaakt vóór de aankomst van de gliptines op de markt...".

#### Commentaar van de CTG

De firma doet geen duidelijk voorstel in cijfers voor een verandering van de publiekesprijs van Galvus. Of een bedrag van 4 miljoen euro over Januvia en Galvus moet verdeeld worden is onzeker: concurrentiepromotie van de 2 geneesmiddelen zou de markt voor gliptines wel kunnen uitbreiden.

Ondanks alle waarschuwingen over glitazonen is hun markt nog uitgebreid de laatste maanden, en deze is nog wat hoger dan de gemiddelde verhoging van antidiabetische geneesmiddelen (zie tabel in het antwoord van het CTG op punt 2.1.).

Er was inderdaad een tikfout in de tekst. De correcte tekst is : Een voorstel van budgettaire impact was reeds gemaakt voor de komst van de gliptines op de markt...".