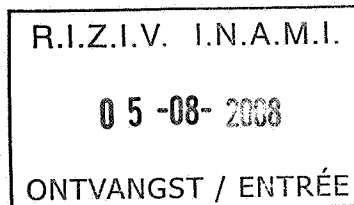


R.I.Z.I.V.
T.a.v. Mevr. LEVEQUE
Secretariaat Commissie Tegemoetkoming
Geneesmiddelen
Tervurenlaan 211
1150 Brussel

066109



Koerierdienst
met bewijs van
ontvangst

Vilvoorde, 5 augustus 2008

Betreft : Galvus 50 mg (vildagliptine) - 60 en 180 tabletten
Aanvraag tot vergoedbaarheid verpakkingen
Rapport Dag 60
Uw referte: 155-2548-KM-65826 en 827

Geachte Mevrouw Leveque,

Wij hebben het rapport dag 60 van het hierboven vermelde dossier goed ontvangen op 17 juli 2008.

Gelieve hierbij onze opmerkingen en antwoorden op de geformuleerde vragen te willen vinden.

1) Antwoorden op de vragen van de CTG

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

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 bijsluiter 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).

- 1.2) Heeft de firma andere gegevens voor 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 patiëntengegevens 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

2.2) 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, wat in vele gevallen leidt tot afwijkende uitgangsposities. 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 in vraag gesteld 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 375.000 patiënten. Dit is het globale cijfer en niet het cijfer van de patiënten die combinatiebehandelingen nemen. Wij vragen ons dus af hoe combinaties van OAD's en de compliantie 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 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 kan men schatten 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.

2.3) 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’.

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 10 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.

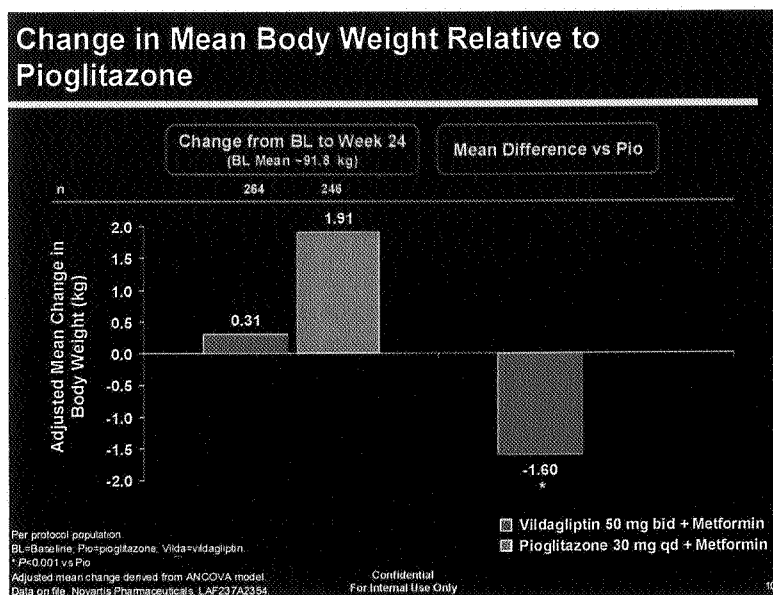
Daarentegen worden de klinische studies die geleid hebben tot de geregistreerde combinatie-indicaties nl. gebruik in combinatie met metformine, sulfonylureumderivaten en glitazones), met uitzondering van studie 2303 en studie 2354 niet beschreven. Het betreft studies 2304 en 2305, die u kan terugvinden 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 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.

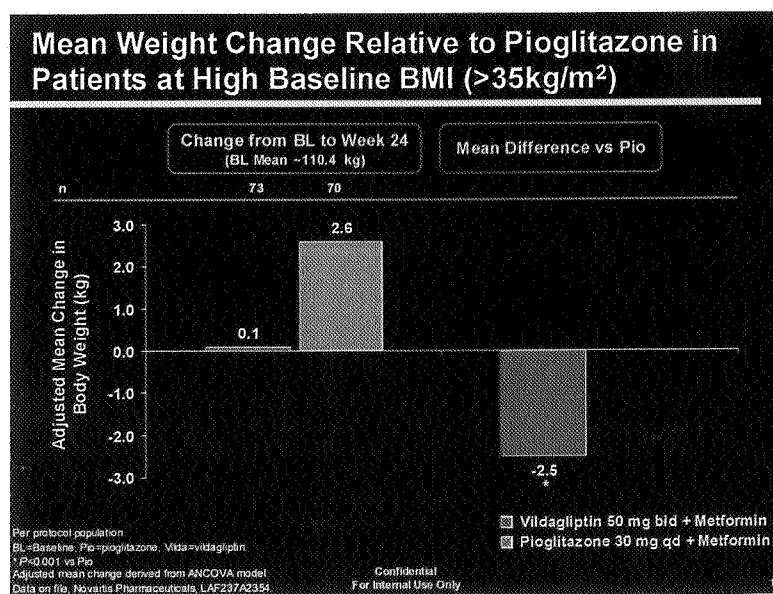
Uit de resultaten van deze studie 2354 blijkt dat, in vergelijking met Actos, vildagliptine bijna gewichtsneutraal is, wat nog een bijkomend element is om te mogen stellen dat het optreden van meer oedemen in de vildagliptine

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) (zie figuur 1).



Figuur 1

In de patiëntengroep van obese patiënten (BMI>35 kg/m²) was het verschil nog extremer, zoals blijkt uit figuur 2.



Figuur 2

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.

2.6) Pagina 15 en volgende – budgettaire impact

a) 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 gegeneerd:

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

*: 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.

^φ: In acht name van 100% compliantie

b) Opmerkingen door de 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 ^φ (Euro)
Metformine + Actos	2.571	0.900	328,50
Metformine + Avandia	1.936	0.265	96,725
Metformine + Januvia 100 mg	1.671	0	0
Metformine + Galvus(2x50 mg)	1.671		

*: 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.

^φ: In acht name van 100% compliantie

2.7) Pagina 19 – algemene conclusie

a) 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.

b) 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 (zie figuur 1), wat uitermate belangrijk is bij deze populatie die in vele gevallen reeds met overgewicht te kampen heeft.

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

Bovendien is duidelijk uit het antwoorddocument van ons hoofdkantoor (bijlage 2) 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 obees is, zeer nadelig is.

c) 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...”.



Wij rekenen erop dat u onze opmerkingen in aanmerking zal nemen en groeten u, in afwachting van een zeer spoedige afhandeling,

Met de meeste hoogachting,
Novartis Pharma nv,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Mimi De Ruyck', written over a horizontal line.

Apr. Mimi De Ruyck
Regulatory & External Affairs Director

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Petra Faes', written over a horizontal line.

Apr. Petra Faes
Regulatory Affairs & Market
Access Manager