

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

Op 26 november 2008 antwoordt de firma op het D60rapport van de CTG dat ze op 6 november had gekregen.

A. Plaats van etravirine binnen het therapeutische arsenaal

“Zowel de EPAR als Internationale & Europese Richtlijnen (Hammer –EACS) voor de behandeling van HIV geven een duidelijke positionering van etravirine weer.”

“Gezien de huidige NNRTI's geen comparator zijn voor Intelence is volgens ons de zin op pagina 18 ‘Intelence is wel duurder dan de andere NNRTI's (efavirenz en nevirapine) ‘ dan ook overbodig”.

Commentaar van de CTG

Dit was zeer duidelijk aangeduid op blz 10 (Hammer 2008) van het rapport D60.

Voor EACS was het ook op algemene wijze aanbevolen in een tabel (table 4, blz 11).

Het staat wel nog duidelijker in tabel 5 van dezelfde publicatie van Clumeck (Clumeck 2008).

Etravirine is een NNRTI zoals efavirenz en nevirapine. Om historische reden van eerste komst op de markt van deze twee laatste NNRTI's zullen we nooit weten of ze nog werkzaam zouden zijn tegen HIV resistent voor etravirine, indien etravirine wel de eerst op de markt was gekomen. Voor naïeve patiënten is er tot nu toe geen vergelijking gebeurd tussen etravirine en efavirenz of névirapine (of delavirdine, niet in Europa gecommmercialiseerd).

Voor tweedelijns therapie met resistentie tegen efavirenz en nevirapine zijn deze geneesmiddelen wel geen goede comparator maar in andere toestanden (naïeve patiënten, geen resistentie tegen efavirenz en nevirapine) zijn ze wel een mogelijke comparator.

## B. Verduidelijking bij de epidemiologische cijfers en het budgetimpact vs ART

### Epidemiologische cijfers

De firma noteert dat verschillende cijfers worden vermeld afkomstig van verschillende bronnen die op het eerste zicht niet consistent zijn: Farmanet 898, Janssen-Cilag 325, Pfizer 697, MSD 500 en 320-350. Volgens de firma worden verschillende definities gehanteerd om de cijfers te ondersteunen.

### Commentaar van de CTG

De firma mengt alle cijfers dooreen...

In het rapport Dag 60 stond geschreven: "Voor een ander nieuw antiretroviraal geneesmiddel (maraviroc, Celsentri) had een andere firma (Pfizer), na bevraging van de 9 referentiecentra voor België, een andere schatting gemaakt: 5.122 HIV-patiënten waarvan ongeveer 18% met 2 virologisch falen ondanks optimized background therapy, dus ongeveer 898 patiënten. Volgens Farmanetgegevens waren er in 2007 bij de voorbehandelde patiënten (patiënten "met resistentie") 697 patiënten met een antiretroviraal geneesmiddel."

De schatting volgens Farmanetgegevens blijkt de meest betrouwbare te zijn om de budgettaire impact voor het RIZIV te berekenen.

### Budgetimpact

De firma geeft opnieuw een vergelijking tussen de kosten van behandelingen met enfuvirtide (+76%), maraviroc (+53%) raltégravir (+51%) en etravirine; deze alternatieven zijn duurder dan etravirine.

Zij geeft ook een vergelijking tussen protease-inhibitoren (met ritonavir als booster) en etravirine: indinavir -19%, saquinavir -10%, fosamprenavir -4,5%, atazanavir -0,62%, lopinavir/ritonavir -0,62%, darunavir +44%, tipranavir + 50%.

De firma schrijft: "De introductie van Intelence gaat gepaard met besparingen op het geneesmiddelenbudget."

### Commentaar van de CTG

#### 1. Prijs van etravirine versus andere antiretrovirale middelen

Welke is de beste comparator? Indien de voorwaarden zeer duidelijk de terugbetaling beperkt tot patiënten met virologisch falen of majeure intolerantie aan minstens één antiretrovirale polytherapie EN een virus met minstens één mutatie die geassocieerd wordt met resistentie tegen niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers, zijn efavirenz en nevirapine wel geen goede comparator. Protease-inhibitoren zouden meer geschikt zijn met atazanavir en lopinavir/ritonavir als meeste gebruikte PI's. Deze zijn 0,62% goedkoper dan etravirine.

In vergelijking met deze klasse 2 geneesmiddelen zou dus een daling van – 0,62% van etravirine een neutraal budgetimpact betekenen qua geneesmiddel versus geneesmiddel.

#### 2. Antiretrovirale geneesmiddelenbudget

Dat de introductie van een nieuw retroviraal geneesmiddel gepaard gaat met een besparing op het geneesmiddelenbudget is zeker niet aangetoond. Daartegenover was het zeer duidelijk in een observationele studie dat na de terugbetaling van een nieuwe PI het aantal patiënten onder polytherapie (oa  $\geq 5$  geneesmiddelen) verhoogde bij toevoeging van deze nieuwe PI voor de behandeling van patiënten met resistentie, onder andere om nog 3 actieve geneesmiddelen in de HAART te hebben.

C. 120 tabs verpakking voor chronische behandeling

De firma onderlijnt dat alle HIV-producten, Intelence inbegrepen, vandaag enkel te verkrijgen zijn in een verpakking voor 30 dagen.

#### Commentaar van de CTG

De opmerking van de CTG is ook geldig voor de andere geneesmiddelen.

D. Antwoord op de vragen gesteld door de Commissie

#### CTGvragen

1. De CTG heeft verschillende vragen over de terugbetalingsvoorwaarden:

- punt c) in het voorstel van de firma: "verslag, gemotiveerd en opgesteld door een geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde of een kinderarts...".

Vraag: waarom een kinderarts als het gaat om een behandeling van volwassen patiënten volgens de indicatie

- punt c) "op grond van een volledig klinisch verslag"

Vraag: waarom geen aanvraagformulier te voorzien

- punt c) "verslag, gemotiveerd en opgesteld door een geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde"

Vraag : waarom niet een "geneesheer-specialist verbonden aan een erkend AIDS-referentiecentrum dat een RIZIV Conventie omtrent functionele heropvoeding heeft afgesloten" zoals voor de andere nieuwe antiretrovirale geneesmiddelen?

2. Zijn er verpakkingen voorzien met een eenheidsdosis?

1. Vragen mbt de terugbetalingsvoorwaarden

1a) kinderarts

De onderliggende reden om dit aan te vragen was dat theoretisch gezien een kinderarts ook 18-plussers zou kunnen opvolgen. Door dit specialisme te schrappen betekent dit in de praktijk dat zodra een adolescent de leeftijd van 18 jaar bereikt zou hebben, bij een volgend bezoek plots niet meer door die specialist zou opgevolgd kunnen worden.

1b) volledig klinisch verslag vs aanvraagformulier

Navraag bij de meeste referentiecentra bevestigt ons dat elke site over elektronische gestandaardiseerde verslagen beschikt die voor elk produkt kunnen aangewend worden. Het voordeel om één type verslag te kunnen gebruiken voor alle hiv-produkten voorkomt also een administratieve overlast voor de behandelende arts. Bovendien heeft men ons meegegeven dat deze verslagen reeds meerdere jaren worden gebruikt en tot op heden nooit enig ongemak hebben gegeven voor de adviserend geneesheer. Er werd ons vanuit de referentiecentra duidelijk gevraagd om een volledig klinisch verslag te verdedigen.

Tenslotte hebben wij geconstateerd dat met uitzondering van één geneesmiddel verder geen enkel molecule aanvraagformulieren bezit.

#### Commentaar van de CTG

Deze stellingname is in tegenstelling tot de duidelijke vragen van experts bij adviserende artsen en bij het RIZIV, met duidelijke vragen van andere firma's om aanvraagformulier te hebben, met sommige experts die nu reeds zulke aanvraagformulieren (door henzelf of door een firma geschreven) gebruiken in plaats van een volledig klinisch verslag, en ook het advies van experts van het grootste referentiecentrum.

1c) geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde

Gezien etravirine in aanmerking komt voor een tweedelijns therapie en geen bijkomende uitgaven zal teweeg brengen van het geneesmiddelenbudget werden vergoedingsvoorwaarden aangevraagd naar analogie met atazanavir dat een tweedelijns therapie is en een vergelijkbare dagkost heeft als etravirine.

#### Commentaar van de CTG

Atazanavir (Reyataz) is een behandeling die nu ook aangepast is voor naïeve patiënten. Een vergelijking met deze PI voor de vergoedingsvoorwaarden van etravirine is niet meer adequaat.

#### 2. Verpakkingen met eenheidsdosis:

Wij begrijpen dat voor een juist gebruik van gelijk welke conditie, een eenheidsdosis het meest aangewezen is in een hospitaalomgeving. Nochtans zal etravirine hoofdzakelijk gebruikt worden in de ambulante markt.

Bovendien hebben wij een bevraging gedaan bij de patiëntenorganisatie die bevestigt dat patiënten de flacons verkiezen boven de blisterverpakking.

Tenslotte hebben wij in het Expanded Access Programme (EAP) dat opgestart is in België sinds november 2006 en waar flacons worden gebruikt nooit enige opmerking gekregen.

#### Commentaar van de CTG

De CTG ziet geen enkel goede reden om in ambulante praktijk niet dezelfde regels voor hygiëne en veiligheid te volgen als binnen het hospitaal.

De firma stelt aanpassingen aan de terugbetalingsvoorwaarden voor ( zie punt 2).

#### Ter info

The FDA is “evaluating” new adverse event reports for 20 drugs. If a drug is listed, it means we have begun an analysis to see if there is a safety problem that requires further evaluation”.

Etravirine (Intelence): potential signal of serious risk/new safety information: hemarthrosis (blood in a joint).