

**Betreft : Aanvraag tot opname op de lijst van vergoedbare specialiteiten
Intelence[®], 120 tabletten van 100 mg**

Volgend op uw schrijven van 4 november ll. gelieve hierbij ons antwoord evenals enige verduidelijking op het evaluatierapport dag 60 te vinden.

A. De plaats van etravirine binnen het therapeutisch arsenaal

Zowel de EPAR als Internationale & Europese Richtlijnen (Hammer - EACS) voor de behandeling van hiv geven een duidelijke positionering van etravirine weer.

Richtlijnen

Richtlijnen geven aan dat wanneer de eerstelijns therapie faalt, een nieuwe combinatie dient samengesteld te worden van minstens twee werkzame antiretrovirale middelen. Bij verandering van therapie moet dus gezocht worden naar een HAART-combinatie met ten minste twee actieve middelen.

European Public Assessment Report (EPAR)

In het Europees beoordelingsrapport geeft de CHMP aan dat de farmacologische eigenschappen van etravirine aanleiding geven tot een belangrijke antiretrovirale behandelingsoptie naast de recent goedgekeurde producten in nieuwe antiretrovirale geneesmiddelenklassen.

In de afgelopen 5 jaar werden verschillende nieuwe antiretrovirale middelen ontwikkeld specifiek voor deze voorbehandelde hiv-patiënten, waaronder geneesmiddelen in klassen zoals integrase- (raltegravir), CCR5- (maraviroc) en fusie-inhibitoren (enfurvirtide) evenals nieuwe geneesmiddelen in bestaande therapeutische klassen zoals de protease-inhibitor darunavir/r en tipranavir/r.

Intelence[®] (etravirine) komt in aanmerking net zoals een boosted protease-inhibitor, een fusie-, CCR5- of een integrase-inhibitor wanneer de eerstelijns therapie faalt.

Intelence[®] blijft werkzaam wanneer het virus resistentie heeft ontwikkeld tegen de huidig beschikbare NNRTIs en heeft een bewezen tolerantieprofiel wat artsen toelaat om binnen de-

zelfde klasse van NNRTIs te blijven wanneer de eerste lijnsbehandeling met efavirenz of nevirapine moet omgeschakeld worden vanwege intolerantie. In tegenstelling tot de huidige beschikbare NNRTIs, vertoont etravirine geen neuropsychiatrische of hepatotoxische bijwerkingen.

Etravirine is aangewezen voor de behandeling van volwassen voorbehandelde patiënten (2^{de} lijntherapie) daar waar de overige NNRTIs reeds aangewezen zijn vanaf 1st lijn. De therapeutische alternatieven voor etravirine zijn de overige klassen van antiretrovirale geneesmiddelen zijnde protease-inhibitoren, integrase-inhibitoren, CCR5-inhibitoren of fusie-inhibitoren

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.

Intelence[®] komt in aanmerking voor een tweedelijns therapie bij de behandeling van een infectie met hiv-1 bij virologisch falen of intolerantie na het gebruik van andere NNRTIs.

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

Epidemiologische cijfers

Wij noteren dat verschillende cijfers worden vermeld afkomstig van verschillende bronnen (Farmanet, cijfers van Pfizer en cijfers van Janssen-Cilag) die op het eerste zicht niet consistent zijn.

Volgens ons worden verschillende definities gehanteerd om de cijfers te ondersteunen. Als voorbeeld; virologisch falen is niet hetzelfde als 3-class experience.

Anders gezegd denken wij dat in het ene geval men uitsluitend de cijfers van de referentiecentra gebuikt en in het andere geval het totaal van alle behandelde patiënten in de referentiecentra en de niet-referentiecentra.

Wij willen geenszins ontkennen dat 697 patiënten een theoretische benadering kan zijn maar dit cijfer zal volgens ons wellicht de realiteit niet benaderen.

Onderstaande tabel geeft de huidige diversiteit tussen de epidemiologische cijfers weer. De eerste drie werden opgenomen in het dag 60 rapport van etravirine. Het vierde werd teruggevonden in het evaluatierapport van raltegravir dat recent beschikbaar is op de RIZIV-website.

	Aantal ptn	bron
Farmanet	898	Farmanet
Janssen-Cilag	325	St-Pierre & ITG met extrapolatie naar alle centra (ref én niet-ref centra)
Pfizer	697	bevraging 9 referentiecentra
MSD	500	dag 60 raltegravir
	320-350	Antwoord firma op dag 60 + evaluatie CTG voorlopig voorstel

Budgetimpact

Onafgezien van de discussie rond het aantal patiënten dat in aanmerking zou kunnen komen voor Intelence[®], blijft het interessant om de meerkost versus de bestaande antiretrovirale therapieën te bekijken die gebruikt worden in de patiëntenpopulatie waarvoor vergoeding van Intelence[®] wordt aangevraagd.

Budgetimpact versus fusie-inhibitoren, CCR5-inhibitoren, integrase-inhibitoren

Geneesmiddel	Verpakking	Publieks-prijs (€)	Dosis	RIZIVKost/dag (€)	Meeruitgaven vs etravirine
enfuvirtide	60 x 108 mg	€ 1817,8	2 x 90 mg	€ 60,59	+76%
maraviroc	60 x 150 mg 60 x 300 mg	€ 930,18 € 930,18	2 x 150 mg 2 x 300 mg	€ 31,01 € 31,01	+53%
raltegravir	60 x 400 mg	€ 897,3	2 x 400 mg	€ 29,91	+51%
etravirine	120 x 100 mg	€ 437,05	4 x 100 mg	€ 14,57	

De therapeutische alternatieven zijnde integrase- (raltegravir), CCR5- (maraviroc) of fusie-inhibitoren (enfuvirtide) zijn duurder dan etravirine.

Budgetimpact versus protease-inhibitoren

Geneesmiddel	Verpakking	Publieks-prijs (€)	Dosis	RIZIVKost/dag (€)	Marktaandeel IMS MAT 10/08	Uitgaven vs etravirine
				* including booster		
ritonavir	336 x 100 mg	€ 291,29	1à2 x 100 mg (booster)	€ 0,87 à 1,73	-	
indinavir	360 x 200 mg 180 x 400 mg	€ 316,27 € 316,27	12 x 200 mg 6 x 400 mg	€ 10,54+ € 1,73 = € 12,27 € 10,54+ € 1,73 = € 12,27	0,5%	-19%
saquinavir	120 x 500 mg	€ 345,01	4 x 500 mg	€ 11,50+ € 1,73 = € 13,23	7%	-10%
fosamprenavir	60 X 700 mg	€ 366,42	2 x 700 mg	€ 12,21+ € 1,73 = € 13,94	18%	-4,5%
atazanavir	60 x 150 mg 60 x 200 mg	€ 408,37 € 408,37	2 x 150 mg 2 x 2.00 mg	€ 13,61+ € 0,87 = € 14,48 € 13,61+ € 0,87 = € 14,48	28%	-0,62%
lopi- navir/ritonavir	120 x (200 mg + 50 mg)	€ 434,37	4 x 200 mg + 200 mg	€ 14,48	38%	-0,62%
darunavir	120 x 300 mg	€ 732,93	4 x 300 mg	€ 24,43+ € 1,73 = € 26,16	7,5%	+44%
tipranavir	120 x 250 mg	€ 765,80	4 x 250 mg	€ 25,53+ € 3,46 = € 28,99	1%	+50%
etravirine	120 x 100 mg	€ 437,05	4 x 100 mg	€ 14,57		

Ondanks het feit dat raltegravir, maraviroc of enfuvirtide de meest logische alternatieven zijn voor etravirine, kan het in de praktijk ook voorkomen dat men in 2^{de} lijn een protease-inhibitor gebruikt. Uit bovenstaande tabel blijkt dat de 2 meest gebruikte PIs quasi gelijk zijn in prijs aan etravirine.

De introductie van Intelence[®] gaat gepaard met besparingen op het geneesmiddelenbudget.

C. 120 tabs verpakking voor chronische behandeling

Wij noteren de opmerking van de Commissie op pagina 16 dat een verpakking van 120 tabletten voor 30 dagen behandeling niet geschikt is voor een chronische behandeling. Nochtans zijn alle hiv-producten vandaag, Intelence[®] inbegrepen, enkel te verkrijgen in een verpakking voor 30 dagen.

D. Antwoord op de vragen gesteld door de Commissie

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-producten 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.

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.

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 verkieszen 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.

**Conclusie:**

Op basis van het bovenstaande stellen wij volgende aanpassing aan de terugbetalingsmodaliteiten voor:

Intelligence IV-xxxxxxx	
a) INTELENCE komt in aanmerking voor een vergoeding als zij wordt toegediend samen met andere antiretrovirale geneesmiddelen in de behandeling van rechthebbenden die geïnfecteerd zijn door het HIV-1 virus en die een aantal CD4-cellen vertonen kleiner of gelijk aan 500/mm ³ of minstens één keer hebben vertoond.	a) INTELENCE fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de bénéficiaires, infectés par le virus VIH-1 et présentant ou ayant présenté au moins une fois un taux de cellules CD4 inférieur ou égal à 500/mm ³ .
De vergoeding is toegestaan voor zover op basis van de analyse van therapeutische antecedenten en resultaten van een genotypische analyse, de rechthebbende zich bevindt in een toestand die gelijktijdig voldoet aan de twee volgende voorwaarden:	Le remboursement est accordé pour autant que, sur base de l'analyse des antécédents thérapeutiques et des résultats d'une analyse génotypique, le bénéficiaire se trouve dans une situation qui réponde simultanément aux deux conditions suivantes:
- virologisch falen of intolerantie aan minstens één antiretrovirale polytherapie	- échec virologique, ou intolérance, à au moins une polythérapie antirétrovirale
- met erbij: - of een virus met minstens één mutatie die geassocieerd wordt met resistentie tegen niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers - of een intolerantie aan NNRTIs	- avec en outre: - soit un virus avec au moins une mutation associée à une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse - soit une intolérance aux INNTIS
b) De bewijsstukken, die aantonen dat de voorwaarden onder a) vervuld zijn, dienen meegegeed te worden aan de adviserend-geneesheer (in het rapport beschreven in punt c) door de arts-specialist onder punt c) vermeld.	b) Les éléments de preuve, démontrant que les conditions figurant au point a) sont remplies, doivent être tenus à la disposition du médecin conseil par le médecin spécialiste visé au point c).
c) Op grond van een volledig klinisch verslag, gemotiveerd en opgesteld door een geneesheer-specialist in de inwendige geneeskunde of een kinderarts, reikt de adviserend geneesheer aan de rechthebbende de machtiging uit waarvan het model is vastgesteld onder "b" van bijlage III bij het koninklijk besluit van 21.12.2001 en waarvan de geldigheidsduur is beperkt tot maximum 12 maanden.	c) Sur base d'un rapport clinique complet et motivé, établi par un médecin spécialiste en médecine interne ou en pédiatrie, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'autorisation dont le modèle est fixé sous "b" de l'annexe III de l'arrêté royal du 21.12.2001 et dont la durée de validité est limitée à 12 mois maximum.
d) De machtiging voor vergoeding kan verlengd worden voor nieuwe periodes van maximum 12 maanden, telkens op basis van een verslag van de arts specialist hierboven vermeld, waarin de medische noodzaak tot voortzetten van de behandeling wordt aangetoond.	d) L'autorisation de remboursement peut être prolongée par périodes renouvelables de 12 mois maximum sur base chaque fois d'un rapport du médecin spécialiste visé ci-dessus, attestant de la nécessité médicale de la poursuite du traitement.

In de hoop van U een gunstig gevolg te mogen ontvangen.

Hoogachtend,