

**Betreft: Aanvraag tot wijziging van de voorwaarden voor tegemoetkoming van de farmaceutische specialiteit Mimpara (cinacalcet), 30 mg, 60 mg en 90 mg, filmomhulde tabletten
EU Registratienummers EU/1/04/292/002,006 en 010**

Uw referte: 155-2701.1 tot 3-GN-67349

Geachte,

Hierbij sturen wij u onze commentaren op het evaluatierapport dag 60 opgesteld door de deskundige(n) in samenspraak met de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (uw brief van 22 Oktober 2008).

Hieronder vindt u het antwoord op de facultatieve vragen die werden gesteld in het evaluatierapport. Daarnaast vragen we een aantal concrete verbeteringen en aanvullingen in het beoordelingsrapport aan te brengen. Tenslotte wensen we ook te reageren op de opmerking betreffende het vertrouwelijke karakter van een aantal gegevens in het evaluatierapport.

1. Antwoorden op de vragen gesteld in het beoordelingsrapport

Vraag 1. Zou de firma kunnen uitleggen hoe de prevalentie van refractaire PHPT was berekend als ook het aantal Belgische patiënten?

In opdracht van Amgen voerde de Mattson Jack Group in 2003 een onderzoek naar de epidemiologie van PHPT in Europa. Daarbij werd de prevalentie van refractaire PHPT geschat in Frankrijk, Duitsland, Italië, Spanje. Zoals toegelicht in ons dossier, kan de groep van refractaire PHPT patiënten opgesplitst worden in twee subgroepen, namelijk



s.a. Amgen n.v.
Avenue Ariane, 5, Arianelaan
Bruxelles, 1200, Brussel
Tel. 32-(0)2-775.27.11
Fax 32-(0)2-775.27.75

patiënten bij wie een parathyroïdectomie faalde en patiënten gecontra-indiceerd voor een chirurgische ingreep.

De prevalentie van patiënten bij wie een parathyroïdectomie faalde werd berekend door het jaarlijkse aantal parathyroïdectomieën te vermenigvuldigen met het percentage van patiënten die zich op om het even welk moment aanbieden voor een heroperatie. Op basis van gepoolde data van Scandinavië, de VS, Australië en Nieuw-Zeeland (^{1,2,3,4,5}) berekenden zij dat jaarlijks 3.0 parathyroïdectomieën per 100.000 inwoners worden uitgevoerd. De proportie patiënten die zich op een bepaald moment aanbieden voor een heroperatie is gebaseerd op gepoolde gegevens van Australië en de US (^{6,7,8,9}). Uitgaande dat een eerste chirurgische ingreep in 95% van de gevallen succesvol is (^{10,11}) en dat de ziekte ook na langere tijd na operatie terug kan optreden, schatte de Mattson Jack Group de proportie patiënten die zich aanbieden voor een heroperatie op 6% van alle parathyroïdectomieën die worden uitgevoerd. Deze formule toegepast op de Belgische volwassen populatie ($8,76 \times 10^6$) geeft een totaal van ongeveer 15 patiënten per jaar.

De prevalentie van patiënten gecontra-indiceerd voor een chirurgische ingreep werd berekend volgens de formule:

“jaarlijkse aantal parathyroïdectomieën (PTX) x proportie patiënten gecontra-indiceerd voor chirurgie voor elke uitgevoerde parathyroïdectomie x 2”.

De proportie patiënten gecontra-indiceerd voor chirurgie wordt geschat op 3 procent (i.e. voor elke 33 PTX uitgevoerd, is er één patiënt gecontra-indiceerd). Dit percentage is gebaseerd op enerzijds een Amerikaanse survey uitgevoerd door Sosa¹² waaruit bleek dat 5% van de symptomatische PHPT patiënten geen ingreep ondergaat (aangezien er geen enkele twijfel bestaat over de noodzaak van PTX bij symptomatische patiënten werd dit percentage gebruikt voor een schatting van patiënten gecontra-indiceerd voor PTX) en anderzijds uit discussies met internationale en België experts die dit percentage lager inschatten. De factor 2 is de veronderstelde gemiddelde levensduur van een PHPT patiënt gecontra-indiceerd voor PTX. Gezien deze patiënten gecontra-indiceerd zijn, mag immers verondersteld worden dat deze patiënten in een zeer slechte gezondheidstoestand verkeren met een lage levensverwachting. Indien een significante verbetering in hun gezondheidstoestand zou optreden, dan komen deze patiënten in aanmerking voor een parathyroïdectomie.

Uitgaande van 320 PTX per jaar in België en het gegeven dat voor elke 33 PTX één patiënt gecontra-indiceerd is voor chirurgie, wordt volgens de hierboven vermelde formule deze groep op 20 patiënten geschat.

We hebben deze schattingen uitgebreid bediscussieerd met internationale maar voornamelijk Belgische experts. Op basis van hun eigen patiëntenpopulatie gingen ze akkoord met de percentages die werden toegepast. Over het algemeen bevestigden ze dat slechts een zeer kleine fractie van de PHPT populatie die een operatie dienen te ondergaan chirurgisch niet behandelbaar is.



s.a. Amgen n.v.
Avenue Ariane, 5, Arianelaan
Bruxelles, 1200, Brussel
Tel. 32-(0)2-775.27.11
Fax 32-(0)2-775.27.75

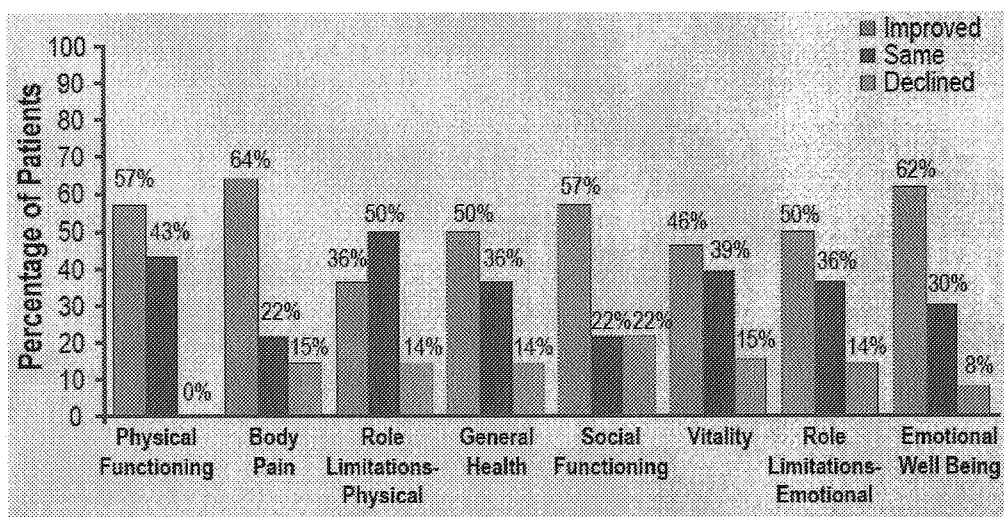
Vraag 2. De klinische gegevens beschikbaar in het dossier geven geen informatie over de klinische effecten van de behandeling met cinacalcet. Een aantal patiënten waren behandeld gedurende ongeveer 5 jaar. Wat waren de resultaten van klinische eindpunten zoals cardiovasculair effecten, nefrolithiasis, fracturen...enz? Waren deze parameters gevolgd?

Het effect van cinacalcet op klinische eindpunten zoals cardiovasculaire effecten, nefrolithiasis, fracturen en andere werden niet bestudeerd in prospectieve studies. Gezien de zeer beperkte patiëntenpopulatie (vergelijkbaar met een weesgeneesmiddel indicatie) zou dergelijke studie onmogelijk zijn: de studieduur en het aantal patiënten moeten aanzienlijk hoog zijn om een effect op klinische eindpunten te kunnen aantonen.

Echter, het primaire eindpunt van studie 20000204 en van de geïntegreerde analyse van de andere studies (nl. de verlaging van ≥ 1 mg/dl ten opzichte van de baseline serumcalciumconcentraties) werd gekozen na overleg met onafhankelijke, internationale experts die van mening waren dat een dergelijke daling in serumcalciumconcentratie leidt tot een daling in het voorkomen en de ernst van PHPT symptomen. De werkzaamheid van cinacalcet werd daarbij duidelijk bewezen.

De impact van een behandeling met cinacalcet op de functionele status van de patiënt werd geëvalueerd in studie 20000204. Ondanks de kleine patiëntenpopulatie werd aan de hand van de Medical Outcomes Study (MOS) SF-36 en MOS Cognitive Functioning Scale ten opzichte van de baseline, klinisch significante verbeteringen waargenomen in fysisch en sociaal functioneren, lichaamspijn, algemene gezondheid, vitaliteit en emotioneel welzijn. (zie fig 1)¹³

Fig1. Percentage patiënten met verhoogde/verlaagde HRQoL ten opzichte van de baseline waarden (N=17)





s.a. Amgen n.v.
Avenue Ariane, 5, Arianelaan
Bruxelles, 1200, Brussel
Tel. 32-(0)2-775.27.11
Fax 32-(0)2-775.27.75

Vraag 3. Kan de firma een onderscheid maken tussen de patiënten die een parathyroïdectomie niet wensen en deze bij wie de parathyroïdectomie gecontra-indiceerd is? Is het mogelijk deze twee groepen in België te becijferen?

Het is niet mogelijk een duidelijk onderscheid te maken tussen patiënten bij wie een parathyroïdectomie gecontra-indiceerd is en patiënten die geen parathyroïdectomie wensen te ondergaan.

We schatten echter dat de proportie patiënten die een parathyroïdectomie niet wensen te ondergaan zeer klein is. Het betreft immers een eerder eenvoudige chirurgische ingreep (vaak in poliklinische setting of maximum 1 nacht hospitalisatie, korte herstelperiode), met weinig kans op complicaties en een zeer hoge kans op slagen. Ook het feit dat 75 tot 100 % van de patiënten bij wie een eerste operatie niet succesvol was, toch kiest voor een tweede ingreep toont duidelijk aan dat over het algemeen deze patiënten akkoord gaan een chirurgische ingreep te ondergaan.

2. Correcties en aanvullingen in het beoordelingsrapport:

In het evaluatierapport wordt een nieuwe berekening van de budgettaire impact uitgevoerd. Daarbij wordt rekening gehouden met volgende parameters:

- Gemiddelde dosis: 120 mg (2 x 60 mg tablet); kost 12,791 € x 2 per dag of 9.337,43 € per jaar;
- Aantal patiënten: 35;
- Mimpara opname: 70 % (jaar 1, 2 en 3);
- 12 % van de patiënten verlengt de behandeling niet na 6 maanden.

Op basis van deze parameters bedraagt de budgettaire impact **215.000 €** en niet 224.100 € zoals vermeld in het evaluatierapport.

Detail van de berekening volgens de parameters voorgesteld door CTG:

Voor de eerste zes maanden bedraagt de totale kost:

$$9.337,43 \text{ €/2} \times 35 \text{ patiënten} \times 70 \% \text{ marktpenetratie} = \underline{114.384 \text{ €}}$$

Voor de tweede zes maanden bedraagt de totale kost:

$$9.337,43 \text{ €/2} \times 35 \text{ patiënten} \times 70 \% \text{ marktpenetratie} \times 88\% \text{ response rate} = \underline{100.657 \text{ €}}$$

Wij vermoeden dat het bedrag 224.100 € overeenkomt met volgende berekening:
[9.337,43 x 35 patiënten x 70 % marktpenetratie] – [9.337,43/2] = 224.098 €. Op deze manier wordt slechts rekening gehouden met de stopzetting van behandeling



s.a. Amgen n.v.
Avenue Ariane, 5, Arianelaan
Bruxelles, 1200, Brussel
Tel. 32-(0)2-775.27.11
Fax 32-(0)2-775.27.75

bij één patiënt en niet bij 12% van de totale PHPT populatie die in aanmerking zal komen voor terugbetaling.

De tabel dient dus op volgende manier te worden aangepast:

	Jaar 1 (€)	Jaar 2 (€)	Jaar 3 (€)
RIZIV kost	224.100	224.100	224.100
	215.000	215.000	215.000

3. Vertrouwelijk karakter van een aantal gegevens in het evaluatierapport:

In het evaluatierapport wordt volgende opmerking gemaakt: De aanvrager beschouwt verschillende secties van het dossier als vertrouwelijk, in het bijzonder gegevens die verschillende klinische studies betreffen. De CTG kan deze gegevens niet beschouwen als vertrouwelijk. Ze zijn inderdaad geanalyseerd in de EPAR en ze werden gepubliceerd als posters en/ of abstracts. De budgettaire berekening is ook niet beschouwd als vertrouwelijk.

De resultaten van drie klinische studies (20000204, 990160 en 2000159) werden tot op heden nog niet gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift. In het terugbetalingdossier werd elke studie gedetailleerd beschreven op basis van de interne studierapporten. Het terugbetalingsdossier bevat dus méér gegevens dan wat publiek werd gemaakt onder de vorm van abstract/posters en de EPAR.

Zo worden bijvoorbeeld de individuele resultaten van studie 20000159 niet besproken in de EPAR en geeft de abstract van Peacock¹⁴ enkel interim resultaten van deze studie. Ook voor studies 20000204 en 990160 bevat het dag 60 rapport een aantal resultaten die niet vermeld worden in de EPAR of de beschikbare posters en abstracts. We hebben deze specifieke gegevens gemarkeerd in evaluatierapport (bijlage 1).

Omdat deze studies het voorwerp zullen uitmaken van een publicatie in een peer-reviewed tijdschrift dringen wij aan om de gegevens die nog niet publiek werden gemaakt (in het blauw gemarkeerd) als confidencieel te beschouwen en om zich te beperken tot gegevens vermeld in de EPAR, posters en abstracts voor de publicatie van het dag 60 rapport en andere gerelateerde documenten.



s.a. Amgen n.v.
Avenue Ariane, 5, Arianelaan
Bruxelles, 1200, Brussel
Tel. 32-(0)2-775.27.11
Fax 32-(0)2-775.27.75

In de hoop op een verdere gunstige afhandeling verblijven wij,

Met de meeste hoogachting,

Bijlage :

1. Dag 60 rapport met voorstel tot wijziging en vertrouwelijke gegevens in het blauw gemarkeerd.
2. Referenties die geen deel uitmaakten van het initiële aanvraagdossier.

-
- ¹ Mollerup, C. L., Bollerslev, J., et al. (1994). "Primary hyperparathyroidism: incidence and clinical and biochemical characteristics. A demographic study." *Eur J Surg* 160(9): 485-9.
 - ² Melton, L. J., 3rd (1991). "Epidemiology of primary hyperparathyroidism." *J Bone Miner Res* 6 Suppl 2: S25-30; discussion S31-2.
 - ³ Nottingham, J. M., Brown, J. J., et al. (1993). "Bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism." *Am Surg* 59(2): 115-9.
 - ⁴ Flint, R. S., Harman, C. R., et al. (2002). "Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery." *ANZ J Surg* 72(3): 200-3.
 - ⁵ Sywak, M. S., Robinson, B. G., et al. (2002). "Increase in presentations and procedure rates for hyperparathyroidism in Northern Sydney and New South Wales." *Med J Aust* 177(5): 246-9.
 - ⁶ Gauger, P. G., Reeve, T. S., et al. (1999). "Endoscopically assisted, minimally invasive parathyroidectomy." *Br J Surg* 86(12): 1563-6.
 - ⁷ Salti, G. I., Fedorak, I., et al. (1992). "Continuing evolution in the operative management of primary hyperparathyroidism." *Arch Surg* 127(7): 831-6; discussion 836-7.
 - ⁸ Lafferty, F. W. and Hubay, C. A. (1989). "Primary hyperparathyroidism. A review of the long-term surgical and nonsurgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment." *Arch Intern Med* 149(4): 789-96.
 - ⁹ Boggs, J. E., Irvin, G. L., 3rd, et al. (1999). "The evolution of parathyroidectomy failures." *Surgery* 126(6): 998-1002; discussion 1002-3.
 - ¹⁰ Chow, C. C., Chan, W. B., et al. (2003). "Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism." *J Clin Endocrinol Metab* 88(2): 581-7.
 - ¹¹ Weber, T., Keller, M., et al. (2007). "Effect of parathyroidectomy on quality of life and neuropsychological symptoms in primary hyperparathyroidism." *World J Surg* 31(6): 1202-9.
 - ¹² Sosa, J. A., Powe, N. R., et al. (1998). "Profile of a clinical practice: Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons." *J Clin Endocrinol Metab* 83(8): 2658-65.



s.a. Amgen n.v.
Avenue Ariane, 5, Arianelaan
Bruxelles, 1200, Brussel

Tel. 32 (0) 2775 2711
Fax 32 (0) 2775 2717

Shoback D, et al (2008) "Impact of Cinacalcet Treatment on Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Patients with Primary Hyperparathyroidism (PHPT) Who Have Failed Parathyroidectomy (PTX) or in Whom PTX is Contraindicated. ECE 2008.

¹⁴ Peacock M, Scumpia S, et al (2004). « Long-term control of primary hyperparathyroidism with cinacalcet HCl (AMG073) ». ASMBR Abstract



s.a. Amgen n.v.
Avenue Ariane, 5, Arianelaan
Bruxelles, 1200, Brussel
Tel. 32-(0)2-775.27.11
Fax 32-(0)2-775.27.75

BIJLAGE 1 : Dag 60 rapport met voorstel tot wijziging en vertrouwelijke gegevens in het blauw gemarkeerd.