

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

Op 5 maart 2008 antwoordt de firma op het evaluatierapport dag 60, ontvangen op 15 februari 2008.

1. Rationale aanvraag tot wijziging van het Ca x P product criterium

De enige reden waarom de huidige terugbetalingsvoorwaarden van Mimpara een Ca x P-product van > 60 mg²/dl² inhoudt, is dat deze tijdens de initiële aanvraagprocedure in lijn werden gebracht met de toen geldende voorwaarden voor Renagel (Ca x P-product > 60 mg²/dl²).

Logischerwijze moeten voor een optimalere behandeling van de patiënten met secundaire hyperparathyroïdie de terugbetalingscriteria van Mimpara ook worden aangepast (zoals deze van renagel) in lijn met de internationale richtlijnen.

2. Therapeutische waarde: mortaliteitstudie

De firma bevestigt dat, zoals voor andere geneesmiddelen goedgekeurd en terugbetaald voor dezelfde indicatie, Mimpara geen effect op de morbi-mortaliteit door middel van een prospectieve studie heeft aangetoond. Er is een fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde lopende studie (EVOLVE) waarvan de resultaten normaliter vanaf 2010 verwacht zijn.

3. Budgettaire impact voor het geneesmiddelenbudget wanneer Ca x P-product criterium verlaagd wordt

3.1. Budgetimpact zoals besproken in het beoordelingsrapport

De firma brengt ons op de hoogte dat, na de redactie van het definitieve vroegere rapport van Mimpara (CTG 1673) door het CTG, een andere budgetimpact werd berekend met de beperking van geldigheidsduur van de initiële terugbetaling voor Mimpara tot 4 maanden in plaats van 6 maanden. De gecorrigeerde cijfers zijn

Budget impact SHPT		Cost first 6 months	Cost next 6 months	Total (€)	correctie met een initiële terugbetaling tot 4 maanden
Year 1	Incident dialysis patients	0.00	397.851,36	1.581.726,29	1.410.000
	Prevalent dialysis patients	623.092,07	560.782,86		
Year 2	Incident dialysis patients	0.00	634,538.49	2.423.338,71	2.060.000
	Prevalent dialysis patients	894.400,11	894.400,11		
Year 3	Incident dialysis patients	0.00	793.620,17	2.919.017,71	2.500.000
	Prevalent dialysis patients	1.062.698,77	1.062.698,7		

3.2. Gemiddelde dosis

De firma wenst te bevestigen dat in de praktijk een gemiddelde dosis van 60 mg/dag een correcte schatting is. De huidige verkoop van Mimpara bestaat respectievelijk uit 59% verpakkingen van 30 mg, 27% verpakkingen van 60 mg en slechts 14% verpakkingen van 90 mg. Hieruit wordt door de firma afgeleid dat meer dan waarschijnlijk, een overgrote meerderheid van de patiënten behandeld wordt met een dagelijkse dosis tussen 30 en 60 mg.

Commentaar van het CTG

In het rapport D60 verwijst men naar de gemiddelde dosis die in de fase III -studies (107 mg) gebruikt was. Het is wel met deze gemiddelde dosis dat Mimpara gunstige resultaten geeft in studies.

3.3. Budgettaire impact rekening houdende met de huidige verkoopcijfers

Op basis van de werkelijke verkoopcijfers vanaf 1 maart 2007 tot 29 februari 2008, berekent de firma een RIZIV-kost op basis van de publieksprijs en 50% OMNIO, van 1.443.058euro (voor Mimpara 30, 60 en 90mg).

De budgettaire impact van de uitbreiding (30 à 35 patiënten meer per jaar) zou ongeveer 114.000 euro bedragen.

4. Voorstel tot wijzigingen in het beoordelingsrapport

ANDERE STUDIES

De firma kondigt aan dat er een observationele studie lopende is bij dialysepatiënten. Hierbij werden gegevens uit de klinische praktijk verzameld voor de periode van 6 maanden vóór tot 12 maanden na de start van de behandeling met Mimpara (EVOLVE ECHO studie).

De firma geeft ook resultaten van een andere deze klinische observationele studie; de volledige publicatie hiervan ontbreekt echter (data on file, poster, abstract: ECHO-studie).

De firma meldt tevens dat er in België een retro/prospectieve, observationele studie is opgestart (ECHO-B studie).

De firma kondigt ook aan dat er een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie is die het effect van cinacalcet op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zal evalueren met een totaal van 3.800 patiënten en met een voorziene duur van 4 jaar.

Therapeutische waarde – werkzaamheid/doeltreffendheid

Patiënten met nierinsufficiëntie en PTHi > 800 werden geëxcludeerd of waren ondervertegenwoordigd in de besproken studies, behalve in één studie (LINDBERG 2005). In de fase III-studies waren ernstige, niet-gecontroleerde patiënten oververtegenwoordigd (28% had initieel een iPTH>800) terwijl dit in de praktijk minder dan 10% is. In deze studie bereikte 10% van de patiënten met een initiële PTHi>800 pg/l de streefwaarde ≤ 250 pg/ml en 38% heeft een vermindering van PTHi $\geq 50\%$. De werkzaamheid van cinacalcet bij patiënten met baseline iPTH waarden >800pg/ml is opmerkelijk, aangezien deze patiënten vaak refractair zijn voor de behandeling.

Commentaar van het CTG

1. De paragraaf in het rapport van het CTG ging over “de besproken studies” in het rapport.
2. In de OPTIMA studie (Messa 2008, 552 patiënten) zijn de inclusiecriteria duidelijk beschreven o.a. een iPTH < 800 pg/ml
3. In de studie van Block (Block 2004, 741 patiënten) vermeldt het protocol: “no more than 20 percent of the study population could have parathyroid hormone levels exceeding 800 pg per milliliter”. In deze studie is, bij patiënten met een initieel iPTH>800 pg/ml, de likelihood om een iPTH<250pg/ml te bereiken 9,3 (95%BI 1,2 tot 70,1).
4. In zijn synthese-publicatie schrijft Cunningham (Cunningham 2005): In 2 of the phase 3 trials ... the number of subjects with intact PTH > 800 pg/ml was limited to no more than 20% (similar to the percentage observed in the general dialysis population)”.
5. In de studie van Lindberg (Lindberg 2005, 395 patiënten) heeft 35 % van de patiënten een iPTH>800pg/ml. In deze studie bereikte 10% van de patiënten met een initiële PTHi>800 pg/l, de streefwaarde ≤ 250 pg/ml en 38% heeft een vermindering van PTHi met $\geq 50\%$.
6. Het woord “ondervertegenwoordigd” vraagt meer uitleg:
 - in de studie van Messa zijn patiënten met iPTH >800pg/ml uitgesloten; deze studie leert ons dus niets over de doeltreffendheid van Mimpara voor deze patiënten (vandaar het gebruik van “ondervertegenwoordigd”)
 - in de studie van Block is het exacte percentage geïnccludeerde patiënten met iPTH>800pg/ml niet bekend; het betrouwbaarheidsinterval voor de cijfers die de auteurs geven voor deze subgroep, is onvoldoende precies omwille van o.m. het kleine aantal patiënten (vandaar het gebruik van “ondervertegenwoordigd” om een voldoende statistische precisie en zeker een klinische relevantie te bekomen)
 - in de studie van Lindberg (Lindberg 2005) is er van de totale populatie van dialysepatiënten, wel een hoger percentage patiënten met iPTH> 800pg/ml (35%) (we kunnen van een “overtegenwoordiging” spreken op vlak van prevalentie in de studie); toch zijn de resultaten beperkt in verhouding met de doelwaarden die bereikt worden. Dit gebeurt echter (nog meer ?) met andere behandelingen.
 - voor deze subgroep van patiënten (iPTH>800pg/ml) zijn er in deze studies globaal gezien wel te weinig gegevens beschikbaar om resultaten te bekomen die voldoende statistische significant en voldoende klinisch relevant zijn. Vandaar het gebruik van “ondervertegenwoordigd” wat inderdaad tot verwarring kan leiden.