

AMGEN

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

R.I.Z.I.V. I.N.A.M.I.
05-03-2008
ONTVANGST / ENTRÉE

De Heer F. Arickx
Secretariaat van de Commissie
Tegemoetkoming Geneesmiddelen.
R.I.Z.I.V.
Dienst voor geneeskundige verzorging
Tervurenlaan, 211
1150 Brussel.

063198

Aangetekend met bewijs van ontvangst

Brussel, 5 maart 2008

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: 155-2391.1-KV-62769, 155-2391.2-KV-62770, 155-2391.3-KV-62771

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 14 februari 2008).

We wensen hierbij de rationale voor onze aanvraag tot wijziging van de vergoedingsmodaliteiten met betrekking tot het CaxP-product duidelijk te stellen, een update te geven van de lopend mortaliteitsstudie alsook een aantal opmerkingen te maken betreffende de budgettaire impact van deze wijziging van terugbetalingsvoorwaarden op het geneesmiddelenbudget. Tenslotte vragen wij een aantal concrete verbeteringen en aanvullingen in het beoordelingsrapport aan te brengen.

1. Rationale aanvraag tot wijziging van het CaxP-product criterium.

De enige reden waarom de huidige terugbetalingsvoorwaarden van Mimpara een CaxP-product van $> 60 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ inhoudt, is dat deze tijdens de initiële aanvraagprocedure in lijn werden gebracht met de toen geldende voorwaarden van Renagel (CaxP-product $> 60 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$). De analyses in onze initiële aanvraag waren echter allemaal gebaseerd op de grenswaarde van $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, zoals deze door de internationale K/DOQI richtlijnen wordt vooropgesteld.

In de algemene conclusie van het dag 60-beoordelingsrapport van Mimpara wordt bevestigd dat voor een CaxP waarde van 50-55 mg²/dl² het relatieve risico van dood lager is dan voor een waarde van 55-60 mg²/dl² of hoger.

Recent werden de terugbetalingsvoorwaarden van Renagel (sevelamer) gewijzigd; de voorwaarde met betrekking tot het CaxP-product werd daarbij verlaagd van 60 naar 55 mg²/dl².

Deze uitbreiding werd goedgekeurd op basis van het hetzelfde argument dat wij in onze huidige aanvraag aanhalen, namelijk het in lijn brengen van de voorwaarden met de K/DOQI richtwaarde voor CaxP-product. De beslissing van de minister vermeldt letterlijk "De firma vraagt de tegemoetkomingsvoorwaarden van Renagel uit te breiden naar hemodialysepatiënten met een CaxP-product > 55 mg²/dl² gebaseerd op K/DOQI richtlijn 6.5. Er zijn geen nieuwe klinische studies over werkzaamheid die argumenten leveren om de grenswaarde van CaxP-product naar beneden te trekken..."¹

In de studies met Mimpara (cinacalcet) werd duidelijk aangetoond dat significant meer patiënten de K/DOQI streefwaarden met Mimpara bereiken, ook voor de CaxP waarde van 50-55 mg²/dl² dan met de standaardbehandeling (bestaande uit vitamine D analogen met of zonder fosfaatbinders).²

Hoewel Mimpara over een ander werkingsmechanisme beschikt dan Renagel, wordt Mimpara ook bij patiënten met secundaire hyperparathyroïdie gebruikt en heeft het zijn werkzaamheid op de metabolische parameters (inclusief het CaxP-product) duidelijk aangetoond.

De aanpassing van de terugbetalingscriteria voor Renagel werd op basis van de internationale richtlijnen goedgekeurd, zonder nieuwe klinische studies.

Logischerwijze moeten voor een optimalere behandeling van deze patiënten de terugbetalingscriteria van Mimpara ook worden aangepast in lijn met de internationale richtlijnen.

2. Therapeutische waarde: mortaliteitstudie

Er wordt in de algemene conclusie van het beoordelingsrapport ook gewezen op het feit dat een daling van laboratoriumparameters echter geen direct bewijs vormt voor de doeltreffendheid van de behandeling en dat er voor Mimpara enkel post-hoc winst werd bewezen op het vlak van hospitalisatie voor cardiovasculaire aandoeningen, fracturen en parathyroïdectomieën.

Op dit moment loopt een grote fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie (EVOLVE) die het effect van Mimpara op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit evalueert bij SHPT dialysepatiënten. In totaal werden 3800 patiënten ingesloten (de recruteringsfase werd onlangs beëindigd). In België nemen hieraan een honderdtal patiënten verspreid over 13 centra deel. Deze studie is de eerste dubbelblinde, placebo-gecontroleerde en de grootste ooit prospectieve mortaliteitstudie bij deze patiëntengroep. De resultaten worden normaliter vanaf 2010 verwacht.³

We wensen daarbij ook op te merken dat tot op heden geen enkel ander geneesmiddel goedgekeurd en terugbetaald voor dezelfde indicatie een effect op de morbi-mortaliteit heeft aangetoond door middel van een prospectieve studie. Zo kon een 3 -jaar durende open label studie met 2103 patiënten geen overlevingsvoordeel aantonen voor sevelamer versus calciumbevattende fosfaatbinders.⁴

We verbinden er ons toe de CTG op de hoogte te houden van de resultaten van de lopende studie met Mimpara van zodra deze beschikbaar zijn.

3. Budgettaire impact voor het geneesmiddelenbudget wanneer CaxP-product criterium verlaagd wordt.

3.1. Budgetimpact zoals besproken in beoordelingsrapport:

Het dag 60-beoordelingsrapport vermeldt in sectie 3.4 (p19) de impact op het geneesmiddelenbudget zoals deze werd voorgesteld in het gemotiveerd definitief voorstel van de initiële aanvraag. Deze budgettaire impact houdt echter geen rekening met de verdere beperking van de terugbetalingsvoorwaarden die aan de minister werd voorgesteld en goedgekeurd, in het bijzonder de beperking van geldigheidsduur van de initiële terugbetaling voor Mimpara tot 4 maanden in plaats van 6 maanden.

De tabel op p19 moet dan ook vervangen worden door onderstaande tabel, zoals deze ook vermeld wordt in de beslissing van de minister van 13/12/2006.⁵:

	Secundaire hyperparathyroidie (miljoen Euro)	Parathyroidcarcinoom (miljoen Euro)	Totaal (miljoen Euro)
Jaar 1	1,41	0,14	1,55
Jaar 2	2,06	0,28	2,34
Jaar 3	2,5	0,3	2,8

3.2. Gemiddelde dosis

In de algemene conclusie van het beoordelingsrapport wordt opnieuw gewezen op de onzekerheid over de mogelijke budgetimpact indien de gemiddelde dagdosis hoger zou liggen dan deze die door ons wordt vooropgesteld, daarbij verwijzend naar de gemiddelde dosis die in de fase III studies (107 mg) werd waargenomen.

We wensen hierbij te bevestigen dat in de praktijk een gemiddelde dosis van 60 mg/dag een correcte schatting is. Daarvan getuigen:

- de gemiddelde doses waargenomen in fase 3b en observationele studies die de dagelijkse praktijk beter reflecteren dan de fase III studies (o.a. de Optima studie (56 mg)⁶, Echo studie (54 mg)⁷;
- de door het WHO vastgestelde DDD (60 mg);
- de relatieve verdeling per sterkte van het aantal effectieve verkochte verpakkingen. De huidige verkoop (zie tabel hieronder) van Mimpara bestaat respectievelijk uit 59% verpakkingen van 30 mg, 27% verpakkingen van 60 mg en slechts 14% verpakkingen

van 90 mg. Hieruit kan worden afgeleid dat meer dan waarschijnlijk, een overgrote meerderheid van de patiënten behandeld wordt met een dagelijkse dosis tussen 30 en 60 mg.

3.3. Budgettaire impact rekening houdend met de huidige verkoops cijfers

Het dag 60-rapport vermeldt dat Farmanetgegevens beschikbaar zijn voor een periode van zes maanden terugbetaling van Mimpara en dat het weinig zinvol is een budgettaire impact te berekenen ten opzichte van de reeds beschikbare verkoops cijfers. We zijn echter van mening dat deze cijfers wel degelijk een zeer duidelijk bewijs geven dat de werkelijke kost voor het RIZIV van Mimpara lager ligt dan initieel geschat.

Dit wordt nu bevestigd op basis van de werkelijke verkoops cijfers van een volledig jaar (1 maart 2007 – 29 februari 2008, zie onderstaande tabel); de gegevens tot 31 december 2007 werden reeds formeel aan het RIZIV doorgegeven naar aanleiding van de mededeling van verkochte hoeveelheden van 2007 (heffingen). Op basis van het aantal verkochte verpakkingen, bedraagt de werkelijke maximale kost voor het RIZIV 1,44 Mio Euro, en is dus effectief lager dan wat initieel geschat werd (1,55 Mio Euro).

	Verkochte verpakkingen ziekenhuis	RIZIV-kost op basis van *prijs	Verkochte verpakkingen groothandelaars	RIZIV-kost op basis van publieksprijs (50% Omnio)	TOTAAL
Mimpara 30 mg	175	33.519	2909	557.073	590.592
Mimpara 60 mg	111	38.582	1264	445.964	484.546
Mimpara 90 mg	113	55.480	614	307.650	363.131
TOTAAL					1.443.058

We stellen dan ook voor om in sectie “budget” van de algemene conclusie, meer de nadruk te leggen op het kleine aantal bijkomende patiënten dat in aanmerking zal komen voor terugbetaling van Mimpara bij wijziging van de CaxP-product terugbetalingsvoorwaarde. **De budgettaire impact van deze uitbreiding is op zich beperkt (114,000 Euro) en zal op basis van de huidige verkoops cijfers, in de praktijk geen aanleiding geven tot een verhoging van het geneesmiddelenbudget van Mimpara zoals initieel vooropgesteld.**

4. Voorstel tot wijzigingen in het beoordelingsrapport

- p16 onderaan “Andere studies” stellen wij voor de tekst als volgt te wijzigen (**nieuwe tekst in vet**) aangezien deze niet volledig correct worden omschreven:

Op dit moment loopt een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie die het effect van cinacalcet op de mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit zal evalueren. In totaal werden 3.800 patiënten ingesloten. De studieduur is 4 jaar.

De firma kondigt aan dat er een observationele studie lopende is bij dialysepatiënten. Hierbij worden 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 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).

- p19 "Tabel met budgettaire weerslag SHPT" (zie commentaar 2.1)

- p20 Therapeutische waarde – werkzaamheid/doeltreffendheid

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

- p 21 "Budget" (zie commentaar 2.3).

In de hoop op een verdere gunstige afhandeling verblijven we,

Met de meeste hoogachting,



Annie Hubert
Corporate and Regulatory Affairs Director

Bijlage : referenties

¹ RIZIV Beslissing Minister Renagel 01/06/2007, www.riziv.be

² Moe, S M., Chertow, G. M., et al. (2005). "Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl" *Kidney Int* 67(2):760-71.

³ Chertow, G. M., L. B. Pupim, et al. (2007). "Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview." *Clin J Am Soc Nephrol* 2(5): 898-905.

⁴ Suki, W. N., R. Zabaneh, et al. (2007). "Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients." *Kidney Int* 72(9): 1130-7

⁵ RIZIV Beslissing Minister Mimpara 13/12/2006, www.riziv.be

⁶ Messa, P., F. Macario, et al. (2008). "The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism." *Clin J Am Soc Nephrol* 3(1): 36-45

⁷ Amgen data on file