

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

Op 7 april 2008 antwoordde de firma op rapport dag 60, dat ze had ontvangen op 20 maart 2008.

### 1. Reacties op het rapport

- p.10 : punt 3.3.1.3 : Toepasbaarheid

Hier meldt de expert dat een belangrijke hoeveelheid tabletten dient ingenomen te worden: gemiddeld 8\*800mg. De voorgestelde hoeveelheid is gebaseerd op de DDD van het product van 6.4 g per dag. Deze waarde ligt hoger dan de geregistreerde posologie van maximaal 3 maal 2 tabletten per dag. Bovendien zijn de Belgische terugbetalingscriteria zo opgesteld dat Renagel niet in monotherapie kan gebruikt worden, een deel van de dosis wordt vervangen door aanvullend calciumzouten. Als men de spreiding van de gebruikte verpakkingen per patiënt beschouwt op p.12 van het dossier, ziet men dat slechts 0.8% van de patiënten deze DDD gebruikt.

Tot bijna 70% van de patiënten gebruikt maximaal 6 verpakkingen per jaar, wat overeenkomt met ongeveer 3 tabletten per dag.

De firma vraagt de expert en de commissie bij titel "toepasbaarheid" een commentaar toe te voegen die de geregistreerde dosis en de dagelijkse praktijk weerspiegelt.

#### 3.3.1.3 : Toepasbaarheid

Volgens de DDD dient een belangrijke hoeveelheid tabletten ingenomen te worden: tot 8\*800mg. Volgens de bijsluiter dienen 1 tot 2 tabletten driemaal daags ingenomen te worden. Beide posologiën zijn bij gebruik in monotherapie.

In de praktijk in België is het aantal tabletten dat ingenomen wordt per dag veel minder, tot bijna 70% van de patiënten neemt maximaal 3 tabletten per dag in. Dit doordat de specialiteit steeds dient ingenomen te worden, geassocieerd met dieetmaatregelen en het voorschrijven van calciumzouten.

- p.11 : Opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma:

De expert merkt op dat de firma de kost van de hogere dosering (DDD) Fosrenol vergelijkt met de kost voor Renagel.

De firma heeft niet de DDD waarden vergeleken, maar de doseringen zoals vermeld in de bijsluiter van de 2 geneesmiddelen, immers dit zijn de maximale doseringen die kunnen toegepast worden. De verdeling van het aantal verpakkingen zoals vermeld in het rapport op p.12 toont aan dat de dosering zoals vermeld in de bijsluiter nog te hoog is in vergelijking met het reële gebruik van Renagel. De budgettaire impact wordt normaal gezien bepaald door de realiteit.

Bij bevraging van een aantal specialisten in Belgische ziekenhuizen, werd de posologie van ongeveer 3 tabletten Renagel per dag bevestigd; tevens werd gemeld dat de posologie van Fosrenol ook 3 tabletten is.

### Commentaar van de CTG

1. De bijsluiter spreekt niet van een "geregistreerde posologie van maximaal 3 maal 2 tabletten per dag".

"Bij patiënten die geen fosfaatbinders gebruiken wordt de dosering individueel bepaald op basis van het serumfosfaatgehalte, zoals aangegeven in de onderstaande tabel:

Serumfosfaatgehalte bij patiënten die geen fosfaatbinders gebruiken	Aanvangsdosis Renagel 800 mg tabletten
1,76 - 2,42 mmol/l (5,5-7,5 mg/dl)	driemaal daags 1 tablet
> 2,42 mmol/l (>7,5 mg/dl)	driemaal daags 2 tabletten

De dosering kan variëren van 1 tot 5 -tabletten van 800 mg per maaltijd. De gemiddelde feitelijke dagelijkse dosis die wordt gebruikt in de chronische fase van een 1 jaar durend klinisch onderzoek bedroeg 7 gram sevelamer.

2. De terugbetalingscriteria laten een monotherapie toe indien nodig (hypercalcemie).

3. De spreiding van het aantal terugbetaalde verpakkingen die men ziet in de Farmanetgegevens zegt niets over de gebruikte dosis. Een (zeer) beperkt aantal verpakkingen per patiënt betekent inderdaad vaker dat de behandeling wordt stopgezet (te veel pillen per dag moet nemen, product te duur) zoals bevestigd door een universitaire dienst nefrologie.

Kost voor Renagel 800 mg

**PP= 202.25€, 180 co en 3 tabletten per dag:**

**Cat B RIZIV 75% = 3.15€ per dag of 1149.75€ op jaarbasis**

**Cat B RIZIV 85% = 3.22€ per dag of 1175.3€ op jaarbasis**

Zelfs wanneer men rekening houdt met de maximale bijsluitervoorwaarden, 6 tabletten per dag, komt men nog uit op een besparing met Renagel ten opzichte van Fosrenol.

Kost voor Renagel 800 mg

PP= 202.25€, 180 co en 6 tabletten per dag:

Cat B RIZIV 75% = 6.29€ per dag of 2296.46€ op jaarbasis

Cat B RIZIV 85% = 6.44€ per dag of 2352.42€ op jaarbasis

De firma vraagt expert en commissie voor de budgetberekening het gemiddelde aantal tabletten per dag te beschouwen, wat voor 2006 overeenkomt met ongeveer 3 (2.7) tabletten per dag of maximaal met de geregistreerde dosis.

In beide gevallen is een behandeling met Renagel goedkoper dan met Fosrenol en zal de terugbetaling van Renagel in deze indicatie een besparing betekenen voor het RIZIVbudget.

Commentaar van de CTG

De CTG vergeleek de DDD's van Fosrenol en Sevelamer.

Vergelijkbare doses vergelijken is inderdaad de enige goede vergelijking.

Voor de "maximale bijsluitervoorwaarden": zie het antwoord hierboven.

➤ p.13 Algemene conclusie

De firma vraagt expert en commissie de punten "toepasbaarheid" en "Budget" aan te passen aan de realiteit, zoals beschreven hierboven.

Commentaar van de CTG

Zie antwoorden hierboven.

## **2. Antwoorden op de vragen**

1. De CTG vraagt of de firma kan uitleggen waarom meer dan 50% van de patiënten op 1 jaar minder dan 5 verpakkingen van Renagel gebruikten (normaliter 16 verpakkingen per jaar voor een dosis van 8\*800 mg per dag)

De expert meldt in het rapport dat Renagel een tweede lijnsbehandeling is voor patiënten die het Ca\*P product niet onder controle krijgen. Deze patiënten kunnen volgens de nationale terugbetalingscriteria Renagel terugbetaald krijgen mits gecombineerd met een aangepast dieet en het voorschrijven van calciumzouten. Dit verklaart waarom de dosis van de bijsluiter hoger is dan de toegediende: immers de calciumzouten hebben ook nog effect voor de controle van de hyperfosfatemie. België is het enige land waar een combinatietherapie met calciumzouten is opgelegd. Wanneer het verbruik per patiënt in de andere Europese landen wordt beschouwd, kan

de firma vaststellen dat de gebruikte dosis in die landen veel meer de posologie van de bijsluiter benadert omdat daar geen combinatie met calciumzouten wordt opgelegd.

2. De CTG vraagt welke de verhouding is tussen het gebruik van sevelamer in monotherapie en het gebruik van sevelamer met calciumzouten bij patiënten met een Ca\*P product > dan 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>

De exacte verhouding is niet gekend door de firma, aangezien zij geen inzicht heeft in patiëntengegevens.

De firma probeert wel een logisch verband te leggen tussen de gegevens van het rapport betreffende het aantal gebruikte verpakkingen, de bijsluiterteksten en de terugbetalingscriteria.

Volgens de terugbetalingscriteria, kan Renagel terugbetaald worden in het kader van een optimale behandeling, waarin dieetmaatregelen en het voorschrijven van calciumzouten niet toelaten het Ca\*P product lager dan 55mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> te houden.

Hieruit kan men afleiden dat bij de start van de therapie alle patiënten een Ca\*P product hebben dat hoger is dan 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>.

Door de combinatie met calciumzouten, is men in staat de toegediende dosis Renagel te verminderen en in de meeste gevallen zelfs te halveren ten opzichte van de geregistreerde dosis.

#### Commentaren van de CTG

1. De terugbetalingscriteria laten een monotherapie toe indien nodig (hypercalcemie). Een combinatietherapie is niet verplicht, maar wel dikwijls nodig volgens een expert-nefroloog: "sevelamer in monotherapie bij normale calcemie (en dus hoog CaP product door hyperfosfatemie) leidt tot hypocalcemie. In de studies kregen daarom ongeveer één derde calcium bij. Wat dat in de praktijk betekent, weet ik niet. Monotherapie heeft in mijn ogen enkel zin bij hypercalcemie (omdat dan calciumsupplementen uit den boze zijn)."

2. Op de vraag "waarom meer dan 50% van de patiënten op 1 jaar minder dan 5 verpakkingen van Renagel gebruikte (normaliter 16 verpakkingen per jaar voor een dosis van 8\*800 mg per dag)" antwoordde deze expert-nefroloog: "voor vele patiënten is 8 pillen per dag van het goede te veel. Bovendien is het product duur. Het gevolg is dat velen vroegtijdig stoppen."

#### Ter informatie:

En bref: chélateurs du phosphate dérivés du sévéamer (The Medical Letter 2008;30(6):21 – 20 mars 2008)

Selon le fabricant, le Renvela (carbonate de sévéamer) va remplacer le Renagel car il a été constaté que ce dernier pouvait induire ou exacerber une acidose métabolique chez les patients dialysés.