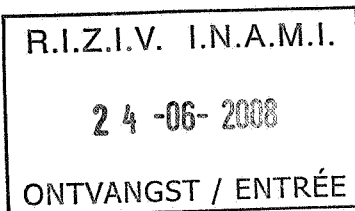


Pfizer N.V. - S.A.
Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine
B-1050 Elsene - Ixelles (Brussels)
Tel. : +32 (0)2 554 62 11
Fax : +32 (0)2 554 66 60



Worldwide Pharmaceutical Operations

Brussel, 20 juni 2008



065519

R.I.Z.I.V.
T.a.v. Mr F. Arickx
Tervurenlaan 211

1150 BRUSSEL

AANGETEKEND
met bericht van ontvangst

Verantwoordelijke : Kristien Massaer – kristien.massaer@pfizer.com
Tel: 02 554 66 77 - Fax: 02 554 66 91
U/Ref.: 155-2501.1 tot 4-KV-65218

Betreft: TOVIAZ 4 mg en 8 mg met verlengde afgifte
4 mg x 28 tabletten
4 mg x 84 tabletten
8 mg x 28 tabletten
8 mg x 84 tabletten

Aanvraag tot vergoedbaarheid - Antwoord Dag 60 rapport CTG

Geachte Heer Arickx,

Aan de hand van dit schrijven hebben wij het genoegen u de antwoorden te zenden op het rapport dag 60 van Toviaz 4mg en 8mg dat wij mochten ontvangen op 5 juni.

1. Zijn de sleutelstudies Chapple en Nitti non-inferiority studies? De publicaties vermelden dit niet.

Deze twee studies zijn geen non-inferiority studies, doelstelling van de studies is om superioriteit van de actieve behandelingen (feso 4 mg, feso 8 mg, tolterodine ER 4 mg) versus placebo aan te tonen.



In de studie van Chapple werden patiënten 1:1:1:1 gerandomiseerd naar één van de vier behandelingsarmen, nl. placebo, tolterodine ER 4 mg, fesoterodine 4 mg of fesoterodine 8 mg. Op het einde van de studie na 12 weken, vertoonden de patiënten behandeld met feso 4 mg en feso 8 mg significante en klinisch relevante verbeteringen versus placebo voor wat het primair en co-primair eindpunt en de meeste secundaire eindpunten betreft. Tolterodine ER (active control) resulteerde ook in significante verbetering versus placebo voor wat de meeste doeltreffendheidseindpunten betreft; dit bevestigt de sensitiviteit van het studie design.

In de studie van Nitti werden patiënten 1:1:1 gerandomiseerd naar placebo, feso 4 mg of feso 8 mg. Er werd een statistisch significante en klinische relevante verbetering opgetekend voor de feso-groepen versus placebo voor het primaire en co-primaire eindpunt.

2. Welke waren in deze studies de domeinen van levenskwaliteit volgens de King's Health Questionnaire?

Het objectief van de King's Health Questionnaire is om de impact van incontinentie op het fysieke en emotionele welbevinden van de patiënt te evalueren.

De KHQ vraagt de patiënten om de impact van een symptoom te scoren op een schaal van 0 tot 100, waarbij 0=beste outcome/antwoord en 100=slechste outcome/resultaat. Deze questionnaire omvat 9 domeinen: *general health perceptions, impact on life, role limitations, physical limitations, social limitations, personal relationships, emotions, sleep/energy and incontinence severity.*

Deze questionnaire omvat 33 items; inclusief de *symptom severity scale*, welke in deze studies niet werd gevraagd. Een voorbeeld van een vraag is "*Tast uw blaasprobleem uw slaap aan? Zorgt uw blaasprobleem ervoor dat u zich uitgeput en moe voelt?*"

Veranderingen in KHQ domein score van minimum 5 punten of meer zijn klinisch relevant voor de patiënt.

De KHQ werd reeds in vele OAB studies gebruikt, zoals in tolterodine studies, en met solifenacine en darifenacine. Er bestaan meer dan 30 linguïstisch gevalideerde vertalingen van, waardoor deze vragenlijst makkelijk gebruikt kan worden in grote multinationale studies.

Een post-hoc analyse die recent gepubliceerd werd (Kelleher et al, 2008) heeft de effecten van de behandeling op HRQoL bestudeerd. Het gaat hier om een gepoolde analyse van de data van de twee placebo-gecontroleerde studies, nl. van Chapple en Nitti, recent gepubliceerd (*Kelleher C et al, Impact of fesoterodine on quality of life: pooled data from two randomized trials – 2008 BJU International .102 , 56 – 61.*)

Deze gepoolde analyse, gepubliceerd door Kelleher, bevat duidelijk de statistische vergelijking voor wat betreft de KHQ domeinen (zie tabel 2 hieronder). De feso 8 mg groep had statistisch significante verbeteringen versus placebo voor 8 van de 9 KHQ domeinen. Feso 4 mg en tolterodine ER resulteerden in statistisch significante verbeteringen in zeven van de negen KHQ domeinen. Feso 8 mg gaf betere resultaten dan 4 mg voor twee domeinen; nl. emoties en ernst van de symptomen ($P < 0.05$). Ook hier werd inderdaad een verbetering opgetekend in de placebo groep, maar absoluut minder uitgesproken dan in de feso 4 mg en 8 mg behandelingsgroepen.

Deze studie beschrijft ook de resultaten van de International Consultation on Incontinence Questionnaire–Short Form (ICIQ-SF). Van deze vragenlijst bestaan 27 linguïstisch gevalideerde vertalingen. De ICIQ-SF bestaat uit 3 items die de impact van frequent urineren, urine lekkage op het dagelijkse leven van de patiënt evalueren; de scores gaan van 0 (weinig last) tot 21 (maximale last).

Baseline scores voor de ICIQ-SF, die de impact van frequent urineren en urine lekkage op het dagelijkse leven evalueert, was 10 – 12 punten op de 21-punten schaal.

In de groepen behandeld met een actieve behandeling werd een significante verbetering gerapporteerd voor de ICIQ-SF score vs placebo ($P < 0.001$); er waren geen statistisch significante verschillen tussen de verschillende actieve behandelingen.

Het is duidelijk omschreven in het domein van overactieve blaas dat er een placebo-effect bestaat (*Schagen van Leeuwen JH, Castro R, Busse M, Bemelmans BL. The placebo effect in the pharmacologic treatment of patients with lower urinary tract symptoms. Eur Urol 2006;50:440-53.*).

Omwille van het ‘trainingseffect’ van het verplicht invullen van de dagboeken, treedt er ook in de placebo groep een verbetering op. Er is echter een duidelijke meerwaarde van de actieve behandelingen.

Het is dus niet correct om te concluderen dat het placebo-effect hier doorweegt.

TABLE 2 HRQoL summary – KHQ and ICIQ-SF mean changes from baseline

Characteristic	Placebo	Tolterodine-ER 4 mg	Fesoterodine, mg	
			4	8
HRQoL				
Mean change from baseline to end of treatment				
No. of patients	545	283	532	543
KHQ (range at baseline)				
Severity/Coping (47–49)	-7.4	-12.4†	-11.3†	-13.7††
Emotions (41–52)	-9.1	-14.2†	-12.4†	-15.3††
Role Limitations (60–65)	-12.5	-21.5†	-18.5†	-21.4†
Physical Limitations (58–62)	-11.4	-18.8†	-17.2†	-19.6†
Social Limitations (63–68)	-7.9	-13.2†	-11.6†	-13.6†
Sleep/Energy (53–56)	-7.8	-12.7†	-10.7†	-12.3†
Personal Relationship (30–34)	-5.9	-10.0	-7.8	-9.6†
Incontinence Impact (77)	-14.2	-22.7†	-19.6†	-22.5†
General Health Perception (28–35)	-2.4	-1.9	-2.9	-2.6
ICIQ-SF (10–12)	-2.2	-3.9†	-3.6†	-4.15†

†P < 0.01 vs placebo; ††P < 0.05 vs Fesoterodine 4 mg.

3. Waren de verschillen in optreden van droge mond in de studie Chapple statistisch significant en klinisch relevant?

Tabel 4 in de studie van Chapple geeft een overzicht van alle nevenwerkingen die opgetekend werden in 2% of meer van de patiënten.

Droge mond trad op in 7%, 17%, 22% en 34% van de patiënten behandeld met placebo, tolterodine ER 4 mg, fesoterodine 4 mg, fesoterodine 8 mg.

De frequentie van droge mond is hoger in de groep van patiënten die fesoterodine 8 mg namen. Statistische significantie werd niet vermeld. We dienen hier op te merken dat ook in de feso 8 mg groep de droge mond meestal geklasseerd werd als 'mild' of 'moderate'. Slechts 3% van de patiënten behandeld met fesoterodine 8 mg rapporteerden ernstige droge mond (Khullar et al, 2008).

Slechts 1 patiënt in tolterodine ER 4 mg en 1 patiënt met fesoterodine 8 mg stopte de studie omwille van een droge mond (Chapple et al, 2007).

Het verschil tussen de tolterodine ER 4 mg en fesoterodine 4 mg groep, nl. 17% versus 22% is onvoldoende uitgesproken om hieruit een klinisch relevant verschil te concluderen. Als we deze klinische relevantie trachten te objectiveren en kijken naar de patiënten die zich terugtrokken uit de studie omwille van droge mond, zien we dat er in de tolterodine ER 4 mg groep één patiënt zijn deelname heeft stopgezet om deze reden, idem voor één patiënt in de fesoterodine 8 mg groep.

In de studie van Nitti trad droge mond op bij 7%, 16% en 36% van de patiënten behandeld met placebo, feso 4 mg en feso 8 mg en werd in de grote meerderheid van de gevallen geklasseerd als 'mild' of 'moderate'. Als we kijken naar de stopzettingen in de studie omwille van droge mond (klinische relevantie), gaat het hier om 1% van de feso 4 mg patiënten en 2% van de feso 8 mg patiënten.

De dosis-afhankelijke stijging in droge mond is goed gekend in de groep van de antimuscarinica. De bijsluiter van Emselex vermeldt bv. het optreden van droge mond bij 20,2 % van de patiënten behandeld met de 7,5 mg dosering en bij 35% behandeld met 15 mg.



Extra opmerking van de firma met betrekking tot het evaluatie rapport dag 60.
Pagina 10 : neurogene blaas als exclusiecriteria

Het is logisch en budgettair meest aangewezen om rekening te houden met de bestaande terugbetalingsvoorwaarden van Detrusitol Retard, Emselex en Vesicare, welke gebaseerd waren op de specifieke terugbetalingsvoorwaarden voor oxybutinine (Bf). Ondanks het feit dat oxybutinine nooit aparte gecontroleerde studies in subpopulaties uitvoerde, werd de terugbetaling door het RIZIV beperkt tot specifieke subpopulaties in "Bf". Deze subgroepen blijken in de klinische praktijk het meest zinvol en beperken de terugbetaling tot de meest ernstige vormen.

Daarnaast, volgens onze gegevens, heeft Vesicare patiënten met neurogene blaas ook uitgesloten in hun klinische studies (*Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al. Randomized, double-blind placebo and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. BJU Int 2004; 93: 303-10*) en waren er voor Emselex evenmin specifieke gegevens over patiënten met een neurogene blaas beschikbaar.

Met de meeste hoogachting,

Rudy De Cock
Director Customer Relations
Pricing & Reimbursement Authorities

Kristien Massaer
Manager Customer Relations
Pricing & Reimbursement Authorities



Referenties

Kelleher C et al, Impact of fesoterodine on quality of life: pooled data from two randomized trials – 2008 BJU International .102 , 56 – 61.

Schagen van Leeuwen JH, Castro R, Busse M, Bemelmans BL. The placebo effect in the pharmacologic treatment of patients with lower urinary tract symptoms. Eur Urol 2006;50:440-53.

Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S et al. Randomized, double-blind placebo and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. BJU Int 2004; 93: 303-10