

Diegem, 3 april 2009.

Aangetekend met bericht van ontvangst

Betreft: Viread 245 mg (1 flacon à 30 filmomhulde tabletten) - aanvraag tot opname voor terugbetaling voor een nieuwe indicatie: behandeling van chronische hepatitis B-infectie – Uw referte 155-2868-KM-70458

Hierbij melden wij u goede ontvangst van uw dag 60 beoordelingsrapport van 18 maart jl.

In deze brief wil ik een aantal belangrijke punten onder uw aandacht brengen ten aanzien van de wetenschappelijke als budgettaire impact evaluaties in het CTG beoordelingsrapport.

1. Wetenschappelijke evaluatie

Alhoewel het CTG de therapeutische waarde van Viread erkent en onderschrijft in deze nieuwe indicatie, ben ik zeer verrast dat er niet of nauwelijks wordt gerefereerd aan de nieuwste internationale HBV behandelrichtlijnen ontwikkeld door de European Association for the Study of the Liver (EASL) alsmede de conclusies en aanbevelingen van de CTG Virale Hepatitis werkgroep.

We hebben in de aanvraag tot opname voor terugbetaling van Viread verwezen naar de behandel-toetredingsdrempels die in de EASL richtlijnen zijn samengevat en die ook voorgesteld worden door de CTG werkgroep als zijnde de meest geschikte voor de behandeling van HBV in België.

Met betrekking tot de effectiviteit van Viread (tenofovir) vergeleken met Hepsera (adefovir) in studies 102 & 103, vinden we dat de CTG de volledige klinische impact van de gegevens onvoldoende erkent. De bevindingen geven een significant verschil in de virale suppressie van het HBV DNA in zowel HBeAg negatieve en HBeAg positieve patiënten populaties. In studie 102 (HBeAg-) hadden 93% van de met Viread behandelde patiënten ondetecteerbare HBV DNA na 48 weken, vergeleken met 63% met Hepsera. In studie 103 (HBeAg+) trad de virale suppressie bij 76% van de patiënten die met Viread waren behandeld tegen 13% van diegene die met Hepsera waren behandeld. Op week 48 had, in beide studies, een significant hogere proportie van de patiënten die Viread kregen het primaire eindpunt bereikt vergeleken met degenen die Hepsera kregen ($p < 0,001$).



Virale HBV DNA suppressie wordt algemeen beschouwd als een valide eindpunt, vooral met betrekking tot de lange termijn klinische prognose, en is een belangrijke aanwijzing voor de doeltreffendheid van de behandeling (EASL richtlijnen). De klinische relevantie van hogere HBV DNA virale suppressie wordt ondersteund door een statistische significant verschil in de gemiddelde Knodell Necroinflammatie Score na 48 weken en positieve trends in andere histologische parameters. Dit wijst aan dat de klinische uitkomst na een jaar duidelijk beter zal zijn in patiënten behandeld met Viread vergeleken met patiënten behandeld met Hepsera.

Tevens laat Viread betere resultaten zien dan Hepsera op wat volgens de EASL richtlijnen het optimale behandelingspunt is, namelijk HBsAg verlies. Studies laten een 3% HBsAg verlies na 48 weken in HBeAg+ patiënten behandeld met Viread versus 0% in patiënten behandeld met Hepsera. Er was een toename in HBsAg verlies na 96 weken tot 6%, zelfs in de groep patiënten die na 48 weken werden overgeschakeld van een behandeling met Hepsera naar Viread.

2. Budgettaire impact

Het CTG rapport geeft aan dat Gilead vergoeding aanvraagt voor Viread HBV in combinatie met Baraclude 1mg voor tweedelijnsbehandeling na Zeffix. Dit is onjuist want Gilead heeft vergoeding van Viread in deze combinatie niet aangevraagd.

Daarnaast willen we commentaar leveren op de analyse en berekeningen in het rapport, en vooral rondom het gebruik van peg-interferon (peg-IFN).

- Het rapport meldt dat Viread en peg-IFN voornamelijk op sequentiële wijze zullen worden ingezet. In paragraaf 3.1.3 van het rapport geeft het overzicht van de huidige HBV behandelingsmogelijkheden aan, dat peg-IFN ingezet kan worden in eerste lijn zoals ook Zeffix. Omdat op dit moment andere meer effectieve antivirale middelen, zoals Viread en Baraclude, in eerste lijn nog niet worden vergoed, is het gebruik van peg-IFN door behandelende artsen in België veel hoger dan in andere landen. Het gebruik van peg-IFN wordt in deze landen voornamelijk ingezet voor patiënten met bepaalde HBV genotypes. Daarom vinden wij dat het "hogere" gebruik van peg-IFN in België wel degelijk meegenomen moet worden in de budgettaire impact berekening in eerste lijn.
- Indien een HBV patiënt, gestart op peg-IFN, een antiviraal middel in tweedelijns nodig heeft, biedt Viread een kosteffectieve behandelingsoptie, aangezien het een besparing voor het RIZIV oplevert ten opzichte van Hepsera en Baraclude (N.B. Zeffix wordt door behandelende artsen niet meer gezien als een reëel alternatief voor patiënten)

In het budgettaire impact model in het CTG rapport worden de kosten van Viread toegevoegd in elke van de geschetste situaties zonder de kosten van Hepsera of Baraclude af te trekken. Dit vertekent ons inziens de potentiële besparingen voor het RIZIV.

Laten we naar alle geschetste situaties in detail kijken:

- 100 nieuwe patiënten startend met Viread
Gezien de huidige HBV incidentie in België van 1,5/100.000 (150 nieuwe HBV gevallen per jaar waarvan niet allen een behandeling nodig hebben), lijkt dit aantal nieuwe patiënten die met Viread behandeld zouden worden wat aan de hoge kant. Het is waarschijnlijk dat met een akkoord tot terugbetaling (en ervan uitgaande dat geen andere HBV middelen worden vergoed in eerste lijn) Viread een belangrijk markt aandeel in de eerste lijn zal krijgen. Hoewel de kosten per jaar van een behandeling van nieuwe

patiënten met Viread hoger liggen dan een behandeling met Zeffix, liggen de kosten voor Viread aanzienlijk lager dan die voor peg-IFN (respectievelijk € 5.175 vs. € 11.341 per jaar). Dit wordt in het Gilead budgettaire impact model meegenomen, en zou ook in overweging genomen moeten worden in punt 1 van de CTG budget impact berekeningen.

- 100 patiënten die switchen van Zeffix naar Viread
 Patiënten die starten met een Zeffix behandeling ontwikkelen snel resistentie (24% na 1 jaar, 38% na jaar 2, 49% na jaar 3, 67% na jaar 4 en 70% na jaar 5). Zeffix wordt daarom niet meer gezien als de beste behandeloptie voor HBV patiënten, zoals weergegeven in de meest recente EASL richtlijnen. Het is aannemelijk dat patiënten zullen switchen van Zeffix als het niet meer een effectieve behandeling biedt, of door resistentie of door onvoldoende virologische daling. Deze patiënten zullen switchen naar een duurdere behandeling met Hepsera of Baraclude 1mg als Viread niet vergoed zou zijn. Ons inziens zou het CTG moeten erkennen dat Viread in deze situatie een besparing biedt ten opzichte van deze middelen van € 1.070 per patient per jaar in plaats van de meerkosten te berekenen versus Zeffix van € 4.363. Na 96 weken zijn er geen gevallen van virologische resistentie geïdentificeerd met Viread.
- 100 patiënten behandeld in combinatie met Zeffix
 Mocht een arts Viread willen toevoegen aan een Zeffix behandeling, dan is dit waarschijnlijk in het geval van onvoldoende virologische daling met Zeffix alleen. Deze combinatie wordt ook omschreven in de EASL richtlijnen. Als Viread niet vergoed zou zijn, zouden artsen Hepsera toevoegen met een meerkost ten opzichte van Viread van € 1.070 per patient per jaar.
- 50 patiënten behandeld met Viread in combinatie met Baraclude 1mg in tweede lijn
 Zoals hierboven aangegeven heeft Gilead niet een vergoeding aangevraagd voor Viread in deze combinatie. Mocht een arts besluiten om een patiënt behandeld met Baraclude te switchen naar Viread, zou dit een besparing opleveren van €1070 per patient per jaar.
- 100 patiënten switchen van Hepsera naar Viread
 We zijn het eens met voorgestelde assumpties en de besparingsberekening van € 1.070 per patient per jaar.

Ons inziens zouden de berekeningen er dan als volgt uitzien:

- 1a. Uitgaande van geen peg-IFN in 1st lijn, en Viread wordt ingezet ipv Zeffix
 Additionele kosten voor het RIZIV van € 4.362 x 100 patiënten = € 436.175
- 1b. Uitgaande van Viread gebruik ipv Zeffix of peg-IFN in een 80/20 ratio
 Additionele kosten vs. Zeffix € 4.362 x 80 patiënten = € 348.940
 Besparing voor het RIZIV vs. peg-IFN € 6.165 x 20 patiënten = € 123.291
2. Besparing voor het RIZIV € 1.070 x 100 patiënten = € 107.000
3. Besparing voor het RIZIV € 1.070 x 100 patiënten = € 107.000
4. Besparing voor het RIZIV € 1.070 x 50 patiënten = € 53.500
5. Besparing voor het RIZIV € 1.070 x 100 patiënten = € 107.000

De totale impact voor het RIZIV van een akkoord tot terugbetaling zou als volgt zijn:

- Zonder Punt 1 = Totale besparing van € 374.500 per jaar
- Met Punt 1a = Additionele kosten van "slechts" € 61.675 per jaar
- Met Punt 1b = Totale besparing van € 148.851 per jaar

Gezien het bovenstaande ten aanzien van het CTG impact model resulteren deze berekeningen duidelijk in een andere conclusie dan die in het rapport. Daarnaast vinden we het belangrijk aan te geven dat we in ons budgettaire impact model mogelijk de patiënten dynamiek beter in kaart brengen en zodoende totale besparingen laten zien, die zeer zeker meer significant zijn dan enkel de besparingen van een switch van Hepsera naar Viread.

Ook willen we toevoegen dat we de besparingen gerelateerd aan het behandelen van co-geïnfecteerde HBV/HIV+ patiënten niet hebben meegenomen.

Hoewel het budgettaire model dat we voorstellen vast en zeker niet perfect is, gezien het feit dat accurate gegevens van het aantal behandelde HBV patiënten in België niet bestaan, blijven we overtuigd dat de terugbetaling van Viread aan de voorgestelde voorwaarden, duidelijke besparingen met zich meebrengt ten opzichte van andere antivirale middelen die beschikbaar zijn in tweedelijns (Hepsera en Baraclude) en ten opzichte van peg-IFN.

Onze redenering is gebaseerd op de klinische gegevens van Viread HBV, de recente HBV behandelrichtlijnen, en de markt dynamiek versus andere behandelingsopties eenmaal Viread goedgekeurd voor terugbetaling.

Onze klinische gegevens geven duidelijk aan dat Viread een potente en effectieve behandeling is voor HBV, gezien de hoge virologische suppressie van het HBV DNA, significante HBeAg verlies en seroconversie, de significante HBsAg verlies, een zeer goede resistentie (0% na 96 weken) en kruisresistentie profiel, en een goed veiligheidsprofiel (met meer dan 1.5miljoen patiënt behandelingsjaren in HIV en HBV).

De recente EASL HBV behandelingsrichtlijnen geven een duidelijke en sterke aanbeveling voor gebruik van Viread in de eerste lijn, gebaseerd op hoge kwaliteit studie data.

In conclusie, vinden we dat het CTG rapport nu slechts gedeeltelijk de voordelen van Viread weergeeft. Hoewel de effectiviteit en veiligheidprofiel van Viread moeilijk te negeren zijn, en Viread een zeer sterke optie biedt in eerste en verdere behandelingslijnen zoals ook ondersteunt door de EASL richtlijnen en het advies van de CTG Virale Hepatitis werkgroep, zijn we van mening dat de huidige CTG budget impact berekeningen het besluit proces van het RIZIV mogelijk negatief zullen beïnvloeden.

In afwachting van een spoedige afhandeling, groeten wij U,

Appendix – Additionele opmerkingen

In studies 102 & 103, there were similar inclusion criteria, except for the ones listed in bold below.

Study 102	Study 103
HBeAg (-) patients	HBeAg (+) patients
Age 18-69 years	Age 18-69 years
Compensated liver disease	Compensated liver disease
Lamivudine experienced or naïve	Treatment naïve
HBV DNA > 10⁵ copies/mL	HBV DNA >10⁶ copies/mL
ALT > 1x ULN and <10 x ULN	ALT > 2 x and < 10 x ULN
Knodell Necroinflammatory score ≥ 3	Knodell Necroinflammatory score ≥ 3
HIV-1, HDV, HCV seronegative	HIV-1, HDV, HCV seronegative

The note in the expert report with regards to protocol violations is only partially correct.

With regards to emtricitabine use there was no protocol violation, and it was not prior use of emtricitabine before study entry, but addition of emtricitabine during the study. The protocol allowed for centers to add emtricitabine (FTC) to ongoing Viread by week 72 in a combination therapy approach if the investigator felt there would be additional benefits. The actual number of patients receiving this in study 102 was 2 (out of 375 randomized and treated), and 28 in study 103 (out of 266 randomized and treated).

There was only one breach of study protocol, namely in study 103, where 8 patients were included who had prior lamivudine use.

CHARACTERISTIC	HBeAg (-) Study 102		HBeAg (+) Study 103	
	TDF (N=250)	ADV (N=125)	TDF (N=176)	ADV (N=90)
Mean Age (years)	44	43	34	34
Male	77%	78%	68%	71%
Mean HBV DNA (log10 copies/mL)	6.86	6.98	8.64	8.88
Mean Knodell Necroinflammatory Score	7.8	7.8	8.3	8.5
Viral Genotype				
A	12%	11%	24%	21%
B	9%	14%	15%	11%
C	12%	10%	25%	30%
D	64%	63%	32%	35%

*8 LAM experienced patients enrolled despite LAM-naïve inclusion criteria