

EVALUATIE rapport dag 60**ASADISP 80 mg****60 dispergeerbare tabletten 80 mg**

oraal

B01AC06
acetylsalicylzuur**registratie**

Titul.: Merck Generics Belgium

Delegation of Power : -

reg.n°: 256 S 229 F 3

reg. datum: 15-12-2003 (valid.: 27-10-2007)

Procedure:

BE - abrégé - art. 2, 8° a (KB 03.07.1969)

1e streepje in wezen gelijkwaardig aan CARDIPHAR 80 mg, disp.tabl

contract.

MERCK GENERICS BELGIUM, Brusselsesteenweg 288, 3090 OVERIJSE

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

ASADISP 80 mg dispergeerbare tabletten

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

acetylsalicylzuur, 80 mg

1.3. galenische vorm

dispergeerbare tabletten

1.4. primaire verpakking

bliester

1.5. totaal volume in de verkoopverpakking

60 dispergeerbare tabletten

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

-

1.7. toedieningsweg

oraal

1.8. ATC code

B01AC06

Nieuwe ATC code	Advies vragen aan werkgroep « forfait »
-----------------	---

1.9. identiteit van de aanvrager

MERCK GENERICS BELGIUM
Brusselsesteenweg 288
3090 OVERIJSE

delegation of power: -

1.10. registratie

n° : 256 S 229 F 3

datum : 15-12-2003

uiterste geldigheidsdatum : 27-10-2007

statuut en gevolgde procedure :

BE - abrégé - art. 2, 8° a (KB 03.07.1969)

1e streepje in wezen gelijkwaardig aan CARDIPHAR 80 mg, disp.tabl

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum : 15-12-2003) :

Indicatie(s):

ASADISP 80 mg is aangewezen bij de volgende cardiovasculaire aandoeningen:

Behandeling:

Acute behandeling van myocardinfarct, van onstabiele angor, coronaire angioplastiek en van coronaire transplantatie.

Preventie:

a) Secundaire preventie na myocardinfarct, Transient Ischaemie Attacks (TIA) en ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) of andere cerebro-vasculaire accidenten, mits intercerebrale bloedingen zijn uitgesloten.

b) Primaire preventie: myocardinfarct bij sommige risicogroepen (erge atherosclerotische familiale antecedenten; diabetes; jicht; hypertensie; dyslipemieën).

Posologie en wijze van gebruik:

Er is veel onzekerheid over de duur en posologie.

Behandeling:

80 – 160 mg (1 – 2 tabletten) per dag, in geval van myocardinfarct en onstabiele angor, waarbij de eerste dosis hoger moet zijn (300 tot 600 mg).

Bij patiënten die een bypass-operatie hebben ondergaan: 320 mg (4 tabletten) per dag.

Preventie:

a) Secundaire preventie:

Bij secundaire preventie van het myocardinfarct: 80 – 160 mg (1-2 tabletten) per dag.

Secundaire preventie van transient ischaemie attacks (ITA) en ischemisch cerebrovasculair accident (CVA), mits intracerebrale bloedingen zijn uitgesloten: 80-160 mg (1-2 tabletten) per dag.

b) Primaire preventie:

80 mg (1 tablet) per dag of 160 mg (2 tabletten) om twee dagen. Dit geldt alleen voor risicopatiënten (erge atherosclerotische familiale antecedenten; diabetes, jicht, hypertensie, dyslipemieën).

Er dient als regel te worden uitgegaan van een langdurige behandeling.

Een vermindering van de dosis dient overwogen te worden in geval van nierinsufficiëntie (glomerulusfiltratie tussen 10 en 50 ml/min.). Niet toedienen in geval van glomerulusfiltratie beneden de 10 ml/min.

De tabletten zijn voorbehouden voor volwassenen.

Wijze van innemen:

Tabletten in een ruime hoeveelheid water uiteen laten vallen, goed omroeren en opdrinken.

Indien een snel effect gewenst is, verdient toediening op nuchtere maag of tenminste en half uur voor de maaltijd de voorkeur.

Bij chronisch gebruik van hoge doseringen of wanneer maag/darmklachten optreden, kan de inname geschieden tijdens of vlak na de maaltijd.

2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID

type specialiteit	Klasse 2		
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk I Code M: blanco G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : blanco		
Referentietrugbetaling	Niet van toepassing	-	
Vergoedingscategorie en – groep	B – xxx (nieuw)	I.9.xx Anticoagulantia en thrombolytica - acetylsalicylzuur	
basis van tegemoetkoming (EURO)	XXXXXXXXXX		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	XXXXX	Niet toegekend
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	XXXXX	Niet toegekend

3. Evaluatie

3.1 Toepassingsgebied

3.1.1. Toelichting over de ziekte

Behandeling :

Acute behandeling van myocardinfarct, van onstabiele angor, coronaire angioplastiek en van coronaire transplantatie.

Preventie :

a) Secundaire preventie na myocardinfarct, Transient Ischaemic Attacks (TIA) en ischemisch cerebrovasculair accident (CVA) of andere cerebro-vasculaire accidenten, mits intracerebrale bloedingen uitgesloten.

b) Primaire preventie van myocardinfarct bij sommige hoog risicogroepen.

3.1.2. Epidemiologische gegevens

Asadisp 80 mg zal vooral in de cardiovasculaire preventie gebruikt worden.

Het aantal patiënten die een "cardio-aspirine" nemen kan op ± 645.000 geschat worden. Deze schatting is gebaseerd op het aantal tabletten acetylsalicylzuur die in 2006 verkocht werden in het kader van cardiovasculaire preventie (zie 3.4. budgettaire impact).

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

Asadisp behoort tot de orale anti-aggregantia. Andere orale anti-aggregantia zijn : clopidogrel, ticlopidine, dipyridamol en de combinatie acetylsalicylzuur/dipyridamol.

3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze

Asadisp 80 mg remt de bloedplaatjesaggregatie door het inactiveren van de cyclo-oxygenase wat leidt tot de inhibitie van de synthese van het thromboxaan A₂ (TxA₂). TxA₂ stimuleert de plaatjesaggregatie, heeft een vaatvernauwend effect, veroorzaakt proliferatie van de gladde spiercellen en is proatherogeen.

Zoals iedere bereiding van acetylsalicylzuur oefent Asadisp 80 mg eveneens analgetische, anti-pyretische en anti-inflammatoire werkingen uit maar aan hogere doseringen.

Het aggregatieremmend effect van Asadisp 80 mg blijft tot 4 à 6 dagen na het stoppen van de behandeling voortduren (Bijsluiter).

Posologie Asadisp : zie 1.11

Asadisp 80 mg is beschikbaar onder de vorm van dispergeerbare tabletten. Oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten, net zoals 'enteric coated' en gebufferde preparaten verminderen het lokaal etsend effect voor de maagmucosa, versus klassieke acetylsalicylzuurpreparaten. Oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten verminderen niet de incidentie van gastro-intestinale bloedingen, aangezien deze worden toegeschreven aan systemische TxA₂ – inhibitie.

3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Acute behandeling van cardio-vasculaire accidenten :

Voor de efficaciteit van aspirine in de acute behandeling van cardio-vasculaire accidenten wordt vooral naar de Folia Pharmacotherapeutica van September 2002 gerefereerd :

Acute fase van het myocardinfarct en acute instabiele angor :

“Het gebruik van acetylsalicylzuur bij acuut myocardinfarct en acute instabiele angor blijft vooral gebaseerd op de resultaten van de ISIS-2 studie [zie Folia oktober en juni 1998]. Zoals in die Folia vermeld, zal men bij acuut myocardinfarct en acute instabiele angor - tenzij duidelijke contra-indicaties (b.v. gekende overgevoeligheid, gastroduodenaal ulcus) - zo snel mogelijk acetylsalicylzuur toedienen: op basis van de ISIS-2-studie wordt een eerste dosis van 160 mg binnen de 24 uur na de eerste symptomen toegediend, gevolgd door eenzelfde dagdosis gedurende één maand. Nadien wordt overgegaan tot secundaire preventie, dit volgens de ACCP-aanbevelingen gedurende onbepaalde termijn. De eerste dosis wordt bij voorkeur toegediend onder vorm van een preparaat waaruit acetylsalicylzuur snel wordt vrijgesteld (niet-maagsapresistent, b.v. kauwtablet). Er kan geopteerd worden voor een hogere eerste dosis (tot 300 mg), wat leidt tot een snelle volledige inhibitie van de tromboxaan-gemedieerde plaatjesaggregatie.”

Acute fase van het cerebrovasculair accident :

“Sedert de in 1994 gepubliceerde meta-analyse zijn er nieuwe gegevens beschikbaar gekomen over het nut van anti-aggregantia in de acute fase van het ischemisch cerebrovasculair accident. Er zijn momenteel 7 studies beschikbaar, waarvan volgende twee studies met acetylsalicylzuur bij in totaal ongeveer 40.000 patiënten de grootste zijn.

- *De International Stroke Trial (IST-studie) : 300 mg acetylsalicylzuur binnen de 48 uur, nadien een zelfde dagdosis gedurende 14 dagen (Lancet 349 : 1569-1581 (1997)).*
- *De Chinese Acute Stroke Trial (CAST-studie) : 160 mg acetylsalicylzuur binnen de 48 uur, nadien een zelfde dagdosis gedurende 4 weken (Lancet 349 : 1641-1649 (1997)).*

De auteurs van de meta-analyse berekenden dat door anti-aggregantia - in het bijzonder acetylsalicylzuur, gezien de meeste gegevens hierop betrekking hebben - het aantal ernstige vasculaire accidenten daalt met 9 per 1.000 patiënten behandeld gedurende gemiddeld 3 weken, en dit door een statistisch significante daling van het risico van niet-fataal cerebrovasculair accident en van cardiale sterfte. Het risico van hemorragisch cerebrovasculair accident is verhoogd, maar de globale risicoreductie van cerebrovasculair accident blijft gunstig: 5,4 minder cerebrovasculaire accidenten per 1.000 patiënten behandeld gedurende gemiddeld 3 weken. Ook het risico van majeure extracraniale bloedingen is verhoogd (ongeveer 3 bijkomende gevallen per 1.000 patiënten behandeld gedurende gemiddeld 3 weken), maar deze stijging werd vooral gezien wanneer acetylsalicylzuur gegeven werd samen met heparine.

Men dient er evenwel mee rekening te houden dat, zoals in een editoriaal bij de IST-studie werd opgemerkt, in de IST-studie geen statistisch significant voordeel kon worden aangetoond voor acetylsalicylzuur op het primair eindpunt van de studie, namelijk overlijden door eender welke oorzaak tijdens de behandeling, en overlijden of verlies van onafhankelijkheid 6 maanden na het accident. In de CAST-studie werd geen statistisch significant verschil gezien tussen de acetylsalicylzuurgroep en de placebogroep voor wat betreft overlijden of verlies van onafhankelijkheid bij ontslag uit het ziekenhuis.

In hun aanbevelingen stellen de auteurs van de meta-analyse dat er op dit ogenblik voldoende evidentie is om bij vermoeden van acuut ischemisch cerebrovasculair accident te overwegen om zo snel mogelijk acetylsalicylzuur te starten (volgens de IST-studie en de CAST-studie binnen de 48 uur); de auteurs stellen wel dat acetylsalicylzuur bij voorkeur pas gestart wordt na computertomografie (om hemorragisch cerebrovasculair accident uit te sluiten), tenzij dit tot onnodig tijdverlies zou leiden. Naar analogie met het gebruik van acetylsalicylzuur bij acuut myocardinfarct en acute instabiele angor, kan voor de eerste dosis acetylsalicylzuur geopteerd worden voor een dosis tot 300 mg.”

Drie recente studies hebben duidelijk het nut aangetoond van clopidogrel toe te voegen aan acetylsalicylzuur bij patiënten met een acuut coronair syndroom (CURE) of in geval van coronaire angioplastie (PCI-CURE) en CREDO. In de CURE studie was de daling van het risico van een cardiovasculair accident meer uitgesproken met de associatie van clopidogrel en acetylsalicylzuur dan met acetylsalicylzuur alleen, maar dit ten koste van een hoger bloedingsrisico. Op basis van de resultaten van deze studie wordt een terugbetaling van clopidogrel toegestaan voor een periode van 12 maanden aan patiënten met een acuut coronair syndroom (NSTEMI).

3.3.2. Primaire preventie :

Primaire preventie betreft patiënten die geen persoonlijke cardiovasculaire of cerebrovasculaire antecedenten hebben maar waarvan het cardiovasculaire risico ten minste 10% op 10 jaar bedraagt op de schaal van Framingham of ten minste 5% op 10 jaar op de SCORE model ofschoon dit laatste geen rekening houdt met diabetes.

De rol van acetylsalicylzuur in de primaire preventie werd bestudeerd bij ongeveer 58.000 patiënten (US Physicians' Health Study, Hot Study, Primary Prevention Project, British Doctors Trial, Thrombosis Prevention Trial).

Het voordeel van acetylsalicylzuur in het kader van de primaire preventie is duidelijk afhankelijk van het cardiovasculair risico van de patiënt. Acetylsalicylzuur zal 1 tot 4 myocardinfarcten vermijden indien het toegediend wordt gedurende 5 jaar aan 1000 patiënten met een laag risico op niet fatale coronaire accidenten op basis van de gegevens van Framingham (2% op 10 jaar). Maar er zullen ook 0 tot 2 cerebrovasculaire bloedingen en 2 tot 4 majeure gastrointestinale bloedingen plaatsvinden (risico/baten profiel = 0,75). Indien de patiënten een hoger cardiovasculair risico hebben (10% op 10 jaar), zullen tussen 6 en 20 coronaire accidenten kunnen vermeden worden (risico/baten profiel tussen 3 en 5).

Volgens de aanbevelingen van het ACCP (American College of Chest Physicians) is toediening van acetylsalicylzuur in primaire preventie gerechtvaardigd bij personen ouder dan 50 jaar met één of meerdere risicofactoren zoals roken, hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie en familiale antecedenten van myocardinfarct, tenzij er een contra-indicatie is voor acetylsalicylzuur.

3.3.3. Secundaire preventie :

De voordelen van acetylsalicylzuur in de preventie van morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met reeds bestaand cardiovasculair of cerebrovasculair lijden zijn goed gedocumenteerd. Toediening van acetylsalicylzuur bij deze patiënten zal de incidentie van cardiovasculaire evenementen met gemiddeld 20 tot 25 % verlagen. Dit betekent dat 36 ernstige vasculaire accidenten vermeden worden door 1000 patiënten gedurende 30 maanden te behandelen met acetylsalicylzuur. Bij andere patiënten met een verhoogd risico (stabiele angor, angioplastie of revascularisatiechirurgie, perifeer arterieel vaatlijden, hemodialyse, diabetes, carotisatheromatose) zijn de voordelen vergelijkbaar.

Bij de interpretatie van deze voordelen moet men rekening houden met de vastgestelde nadelen van acetylsalicylzuur. Zo zullen jaarlijks 1 tot 2 patiënten op 1000 een ernstige gastrointestinale bloeding vertonen. Dit risico kan verminderd worden met het toedienen van een protonpomp-inhibitor. Het risico van een cerebrovasculaire bloeding is wat kleiner : 1 patiënt op 1000 behandeld gedurende 3 jaar.

Het effect van acetylsalicylzuur in een dosis van 325 mg/dag werd met clopidogrel vergeleken in de CAPRIE studie. In deze studie werden patiënten met antecedenten van myocardinfarct, CVA of perifeer arterieel vaatlijden opgenomen. De resultaten tonen dat 5 vasculaire accidenten kunnen elk jaar vermeden worden indien bij 1000 patiënten acetylsalicylzuur door clopidogrel zou vervangen worden (24 accidenten/jaar met acetylsalicylzuur en 19/jaar met clopidogrel). Het risico van gastrointestinale bloedingen was kleiner met clopidogrel. Een studie heeft aangetoond dat dit voordeel van clopidogrel op de incidentie van gastrointestinale bloedingen verdwijnt wanneer lagere dosissen van acetylsalicylzuur gebruikt worden (75 – 150 mg/dag) in associatie met een protonpomp-inhibitor.

Ondanks gunstige resultaten van clopidogrel in de CAPRIE studie, is acetylsalicylzuur de eerste keuze in de secundaire preventie van cardiovasculaire accidenten. Wegens farmaco-economische argumenten is clopidogrel een alternatief wanneer acetylsalicylzuur niet verdragen wordt of onvoldoende doeltreffend is.

De vraag of de associatie van een ander anti-aggregans met acetylsalicylzuur een voordeel biedt werd in recente studies onderzocht.

De resultaten van de CHARISMA studie hebben aangetoond dat de associatie van clopidogrel met acetylsalicylzuur (75 tot 162 mg/dag) niet doeltreffender was dan acetylsalicylzuur alleen voor wat betreft het risico voor myocardinfarct, cerebrovasculair accident en cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met ofwel een bewezen

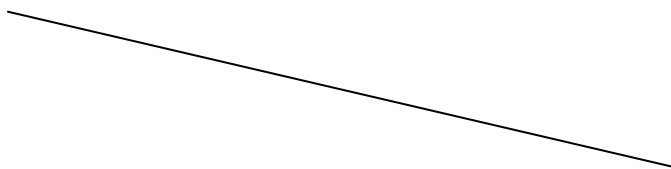
cardiovasculaire aandoening, ofwel meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Een subgroep analyse (waarvan de relevantie in vraag gesteld wordt) heeft een gunstig effect kunnen aantonen van de associatie bij patiënten met vastgestelde atherothrombose (secundaire preventie) maar niet bij diegenen met alleen risicofactoren. De incidentie van bloedingen was hoger in de clopidogrelgroep.

In de ESPRIT studie was de associatie van acetylsalicylzuur (30 tot 325 mg/dag) met dipyridamol doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen bij patiënten met antecedenten van een recent ischemisch cerebrovasculair accident.

3.3.4. De dosis acetylsalicylzuur in de primaire en secundaire preventie :

Zelfs met een lage aanbevolen dosis acetylsalicylzuur, is de exacte waarde hiervan niet gedefinieerd. Volgens de Amerikaanse en Europese richtlijnen ligt de aanbevolen dosis tussen 75 en 150 - 160 mg/dag. Hogere dosissen zijn niet doeltreffender en verhogen het risico van bloedingen.

In een recente publicatie in de JAMA, hebben de auteurs 2415 publicaties geselecteerd en daarvan werden 113 artikels geëvalueerd. Ze komen tot de conclusie dat acetylsalicylzuurdosissen hoger dan 75 tot 81 mg/dag niet wenselijk zijn in het kader van cardiovasculaire preventie :



3.4. Budgettaire impact

Indien het RIZIV Asadisp 80 mg zou vergoeden, kunnen de jaarlijkse besparingen voor het RIZIV op **3.392.445 euro** geschat worden en voor de patiënt op 10.463.014 euro.

4. Algemene conclusie

De aanvrager wenst een terugbetaling van Asadisp 80 mg ; heden is geen enkel acetylsalicylzuurpreparaat vergoedbaar.

Het dossier bevat publicaties en aanbevelingen die het gebruik van acetylsalicylzuur in de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen alsook in de acute behandeling van cardio-vasculaire accidenten ondersteunen. De beschikbare gegevens bevestigen dat een dagelijkse dosis van 80 mg adequaat is in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

De budgettaire gevolgen kunnen voor het RIZIV en voor de patiënt gunstig zijn in de veronderstelling dat het aantal voorschriften van Plavix zou dalen.

Referenties :

AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke. Circulation 2002 ; 106 ; 388-391
The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy : Evidence-Based Guidelines. Chest 2004 ; 126 (Suppl): 163S – 696S
Antithrombotic Trialists Collaboration, BMJ 2002 ; 324 : 71 – 86
The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004 ; 25 : 166 - 181
CURE, N Engl J Med 2001 ; 345 (7) ; 494-502
PCI-CURE, Lancet 2001 ; 358 ; 527 – 533
CREDO, JAMA 2002 ; 288 ; 2411 – 20
N Engl J Med 2005 ; 352 : 238-44
CAPRIE, Lancet 1996 ; 348 : 1329 – 39
CHARISMA, N Engl J Med 2006 ; 354
ESPRIT, Lancet 2006 ; 367 : 1665 – 73
JAMA, 2007 ; 297, 2018-2024
Folia Pharmacotheapeutica, September 2002 en Februari 2004
Rev Med Brux 2004 ; 25 : 525 – 30. Les antiagrégants plaquettaires en 2005

Dit rapport werd opgesteld rekeninghoudend met de Interne Kwaliteitsprocedure; een tweede lezing door een onafhankelijke interne deskundige was van toepassing voor dit rapport.
--