# EVALUATIE rapport dag 60

| |
|---|
| **AVANDAMET 2/1000 MG filmomhulde tabletten**<br>**AVANDAMET 4/1000 MG filmomhulde tabletten**<br><br>**56 filmomhulde tabletten 2 mg + 1000 mg**<br>**56 filmomhulde tabletten 4 mg + 1000 mg** |
| oraal<br><br>A10BD03<br>rosiglitazon + metformine |

**registratie**

Titul.: Glaxo Smithkline
Delegation of Power : -

reg.n°: EU/1/03/258/009
EU/1/03/258/012
reg. datum: 02-09-2004 (valid.: )

**Procedure:**
EU - central - compl.
-

**contract.**

GLAXO SMITHKLINE, rue du Tilleul 13, 1332 GENVAL

## 1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

AVANDAMET 2/1000 MG filmomhulde tabletten
AVANDAMET 4/1000 MG filmomhulde tabletten

1.2. werkzame bestanddelen

rosiglitazon + metformine, 2 mg + 1000 mg
rosiglitazon + metformine, 4 mg + 1000 mg

1.3. galenische vorm

filmomhulde tablet

1.4. primaire verpakking

opaque blisterverpakking

1.5. totaal volume in de verkoopsverpakking

56 filmomhulde tabletten

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

| Specialiteit | Verpakking | Vergoedbaar | Vergoedingsvoorwaarden |
|---|---|---|---|
| AVANDAMET 1/500 MG | 112 filmomhulde tabletten | JA<br>(tot 01.08.2007) | Hoofdstuk IV - § 3160000 |
| AVANDAMET 2/500 MG | 112 filmomhulde tabletten | JA<br>(tot 01-08-2007) | Hoofdstuk IV - § 3160000 |

1.7. toedieningsweg

oraal

1.8. ATC code

A10BD03

1.9. identiteit van de aanvrager

CTG

1.10. registratie
n° : EU/1/03/258/009
EU/1/03/258/012
datum : 02-09-2004
statuut en gevolgde procedure :
EU - central - compl.
-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter :

**Indicatie**

AVANDAMET is bestemd voor behandeling van patiënten met type 2 diabetes mellitus, vooral patiënten met overgewicht bij wie, ondanks een behandeling met hun maximaal getolereerde dosering metformine, de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht.

**Posologie en wijze van toediening**

Voor de verschillende doseringsschema's zijn AVANDAMET tabletten verkrijgbaar in meerdere, verschillende sterktes.

De gebruikelijke startdosering AVANDAMET is 4 mg/dag rosiglitazon plus 2000 mg/dag metforminehydrochloride (deze dosering kan worden bereikt met twee tabletten AVANDAMET 1mg/500mg tweemaal daags, of met één tablet AVANDAMET 2mg/1000mg tweemaal daags).

Rosiglitazon kan na 8 weken worden verhoogd tot 8 mg/dag als een betere regulering van de bloedglucosespiegel vereist is. De maximale aanbevolen dagelijkse dosering van AVANDAMET is 8 mg rosiglitazon plus 2000 mg metforminehydrochloride (deze dosering kan bereikt worden met twee tabletten AVANDAMET 2mg/500mg tweemaal daags, of met één tablet AVANDAMET 4mg/1000mg, tweemaal daags).
Titratie van de dosering rosiglitazon (toegevoegd aan de optimale dosering metformine) kan overwogen worden voordat de patiënt naar AVANDAMET overschakelt.
Indien klinisch relevant, kan een directe overschakeling van metformine monotherapie naar AVANDAMET worden overwogen.

Door AVANDAMET met of net na de maaltijd in te nemen kunnen gastro-intestinale klachten die samenhangen met metformine worden verminderd.

<u>Ouderen</u>
Omdat metformine uitgescheiden wordt via de nier en oudere patiënten een neiging naar een verminderde nierfunctie hebben, dient de nierfunctie van oudere patiënten die AVANDAMET gebruiken regelmatig gevolgd te worden, (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

<u>Patiënten met nierinsufficiëntie</u>
AVANDAMET dient niet te worden gebruikt bij patiënten met nierfalen of nierinsufficiëntie, bijvoorbeeld serumcreatinine niveau's > 135 umol/1 bij mannen en > 110 umol/1 bij vrouwen en/of creatinineklaring < 70 ml/min (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

<u>Kinderen en adolescenten</u>
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van rosiglitazon bij patiënten jonger dan 18 jaar en daarom wordt het gebruik van AVANDAMET bij deze leeftijdgroep niet aanbevolen.

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

### 2.1 Voorstel van de Commissie

Overeenkomstig de bepalingen van artikels 38 en volgende van het KB van 21.12.2001, neemt de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen het initiatief om de vergoedingsmodaliteiten, in dit geval het aanvraagformulier Bijlage A (Model e) aan te passen. aangezien Avandamet 1/500 en 2/500 uit de handel werd genomen en niet meer vergoed wordt vanaf 01/08/2007.

### 2.2. Synthese

| WIJZIGING IN DE VERGOEDBAARHEID |
|---|

| | |
|---|---|
| type specialiteit | Klasse 2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Vergoedingsvoorwaarden | Hoofdstuk IV, § 316 (aanpassing Bijlage A: Model aanvraagformulier)<br>Code M: neen<br>Open officina, *, **<br>Tariferingseenheid: per filmomhulde tablet<br>Tariferingsschijf: Niet van toepassing | | |
| Referentieterugbetaling | Neen | - | |
| Vergoedingscategorie en – groep | A - 75 | Hypoglycemiërende geneesmiddelen behorende tot de groep : combinatie van een thiazolidinedione en een biguanide | |
| basis van tegemoetkoming (EURO) | Ongewijzigd | | |
| | | Bedrijf | ECONOM |
| ter informatie | verkoopprijs publiek (EURO) | Niet van toepassing | Ongewijzigd |
| | verkoopprijs buiten bedrijf (EURO) | Niet van toepassing | Ongewijzigd |

**Paragraaf 3160000 (ongewijzigd)**

a) De specialiteit wordt slechts vergoed in categorie A als ze wordt gebruikt bij rechthebbenden vanaf 18 jaar met een onvoldoende gecontroleerde diabetes type 2, voor zover de patient een voorafgaande vergoeding van Avandia voor minstens 4 maanden heeft genoten in combinatie met metformine en volgens de voorwaarden van § 216 en dat zijn geglycosileerd hemoglobine (HbA1c) niet hoger is dan 150 % van de bovenste grens van de normale waarde van het betrokken laboratorium.

Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale posologie van 4 mg rosiglitazon per dag, ofwel 8mg per dag in geval van onvoldoende respons aan een voorafgaande vergoedbare behandeling van minstens 8 weken behandeling met rosiglitazon 4mg, door AVANDIA (in combinatie met metformine) of door AVANDAMET.

b) De vergoeding kan niet toegestaan worden bij zwangerschap, noch bij patiënten met concomitante behandeling met insuline of de specialiteit ACTOS of AVANDIA of bitherapie met metformine en een hypoglycemiërend sulfamide, ofwel met hartfalen of een voorgeschiedenis van hartfalen, of waarbij de serum-spiegel van hepatisch alanine amino-transferase (ALAT) hoger is dan 2, 5 maal de normale bovenste waarde van het betrokken laboratorium.

**Paragraphe 3160000 (inchangé)**

a) La spécialité fait l'objet d'un remboursement en catégorie A si elle est utilisée chez des bénéficiaires âgés de 18 ans au moins, atteints d'un diabète de type 2, pour autant que le patient ait déjà bénéficié pendant au moins 4 mois d'un remboursement de la spécialité AVANDIA en association avec la metformine sur base des conditions du § 216, et que son taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ne soit pas supérieur à 150% de la limite supérieure de la valeur normale pour le laboratoire concerné.

Le nombre de conditionnements remboursables tiendra compte d'une posologie maximale en rosiglitazone de 4mg par jour, ou de 8 mg par jour lorsqu'un traitement antérieur remboursé d'au moins 8 semaines avec 4 mg par jour de rosiglitazone, par AVANDIA (en association avec la metformine) ou par AVANDAMET, a donné une réponse insuffisante.

b) Le remboursement ne peut être accordé ni à une femme enceinte, ni à un patient qui reçoit un traitement concomitant avec de l'insuline ou avec la spécialité ACTOS ou AVANDIA, ou avec une bithérapie associant la metformine à un sulfamidé hypoglycémiant, ou qui présente des antécédents d'insuffisance cardiaque, ou chez lequel le taux sérique d'alanine amino-transférase hépatique (ALAT) dépasse le niveau correspondant à 2,5 fois la valeur supérieure normale du laboratoire

concerné.

c) De machtiging tot vergoeding wordt afgeleverd door de adviserend geneesheer op basis van een aanvraagformulier, waarvan het model is vastgesteld in bijlage A van deze paragraaf en waarop de behandelende geneesheer de posologie vermeldt, evenals het aantal verpakkingen en de gewenste dosis, en waarop hij, door zijn handtekening te plaatsen en het vakje aan te kruisen dat overeenstemt met de criteria voorzien onder punt a) hierboven of onder punt e) hierna, attesteert dat de betrokken patiënt aan de voorwaarden voldoet en zich in geen enkele situatie bevindt, beschreven onder punt b), waarvoor de vergoedbaarheid niet wordt toegestaan. De behandelende geneesheer moet de bewijsstukken die aantonen dat de betrokken patient zich op het moment van de aanvraag in de geattesteerde toestand bevindt, ter beschikking houden van de adviserend geneesheer.

c) L'autorisation de remboursement sera délivrée par le médecin-conseil sur base d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe sur lequel le médecin traitant mentionne la posologie ainsi que le nombre de conditionnements et le dosage souhaités, et, en apposant sa signature et en cochant la case correspondant aux critères prévus au point a) ci-dessus, et, le cas échéant aux critères prévus au point e) ci-dessous, atteste que le patient concerné remplit les conditions prévues et n'est dans aucune des situations d'incompatibilité de remboursement mentionnées au point b). Le médecin traitant doit tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait au moment de la demande dans la situation attestée.

d) Op basis van een aanvraagformulier, vermeld onder bijlage A van deze paragraaf, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende geneesheer, levert de adviserend geneesheer aan de rechthebbende het attest uit, vastgesteld onder "e" van bijlage III van dit besluit, en waarvan het aantal vergoedbare verpakkingen is beperkt in functie van de posologie voorzien voor elk van de onder het punt a) voorziene situatie en waarvan de geldigheidsduur is beperkt tot maximum 6 maanden.

d) Sur base du formulaire dont un modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin traitant, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III du présent arrêté, dont le nombre de conditionnements remboursables est limité en fonction de la posologie prévue pour chaque situation visée au point a) et dont la durée de validité est limitée à une période maximale de 6 mois.

e) Nadien, of ten vroegste 4 maanden na het begin van de voorgaande machtiging indien de posologie moest verhoogd worden tot 8 mg per dag volgens de voorwaarden bedoeld onder 2de alinea van het punt a) hiervoor, kunnen deze machtigingen tot vergoeding worden verlengd voor nieuwe perioden van maximum 6 maanden, telkens op basis van een aanvraagformulier vermeld onder bijlage A van deze paragraaf,, ondertekend en behoorlijk ingevuld door de behandelende geneesheer die meer bepaald attesteert dat nog steeds wordt voldaan aan de voorwaarden vermeld onder punt b) en dat het geglycosileerde hemoglobine (HbA1c) geen hoger niveau heeft dan 150 % van de normale bovenste waarde van het betrokken laboratorium.

e) A terme, ou au plus tôt 4 mois après la précédente autorisation lorsque la posologie a dû être augmentée à 8 mg par jour suivant les conditions visées au 2ème alinéa du point a) ci-dessus, ces autorisations de remboursement peuvent être prolongées, pour de nouvelles périodes de 6 mois maximum sur base chaque fois d'un formulaire de demande dont le modèle figure à l'annexe A du présent paragraphe, signé et dûment complété par le médecin traitant qui atteste notamment que les conditions mentionnées au point b) restent rencontrées et que le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ne dépasse pas le niveau correspondant à 150 % de la valeur normale supérieure du laboratoire.

**Bijlage A : model van aanvraagformulier (wijziging)**

Aanvraagformulier tot vergoeding van de specialiteit AVANDAMET (§ 316 van Hoofdstuk IV van het K.B. van 21 december 2001)

**I - Identificatie rechthebbende (naam, voornaam, aansluitingsnummer) :**

**II - ☐ Eerste aanvraag :**

Ik, ondertekende, dokter in de geneeskunde, verklaar dat de hierboven vermelde patiënt ten minste 18 jaar oud is, aan een diabetes type 2 lijdt en zich in geen enkele toestand bevindt die onverenigbaar is met de vergoeding van AVANDAMET (zwangerschap, concomitante behandeling met insuline, of met de specialiteit ACTOS of AVANDIA, of bitherapie met metformine en een hypoglykemiërend sulfamide, voorgeschiedenis van hartfalen, serum-speigel van ALAT hoger dan 2, 5 maal de maximale waarde).

Zoals deze patient een voorafgaande vergoeding van AVANDIA voor minstens 4 maanden heeft genoten in combinatie met metformine volgens de voorwaarden van § 216 en dat zijn geglycosileerd hemoglobine (HbA1c) niet hoger is dan 150 % van de bovenste grens van de normale waarde van het betrokken laboratorium. Ik attesteer dat de patiënt de voorwaarden vervuld om gedurende een periode van 6 maanden de vergoeding voor de specialiteit AVANDAMET te verkrijgen. Ik houd de bewijsstukken waaruit blijkt dat mijn patiënt zich in de verklaarde toestand bevindt, ter beschikking van de adviserend geneesheer.

Op basis van deze elementen, vraag ik voor mijn patiënt de vergoeding van de verpakkingen waarvan het aantal en de dosering die voor de behandeling nodig zijn, hieronder vermeld staan in punt IV.

**III - □ Aanvraag tot verlenging:**

Ik, ondertekende, dokter in de geneeskunde, verklaar dat de hierboven vermelde patiënt een verlenging voor de vergoeding eerder toegekend voor de specialiteit AVANDAMET moet ontvangen voor een periode van 6 maanden. Inderdaad, deze patiënt bevindt zich in geen enkele toestand die onverenigbaar is met de vergoeding van AVANDAMET (zwangerschap, concomitante behandeling met insuline, of met de specialiteit ACTOS of AVANDIA, of bitherapie met metformine en een hypoglykemiërend sulfamide, voorgeschiedenis van hartfalen, serum-speigel van ALAT hoger dan 2, 5 maal de maximale waarde) en dat zijn geglycosileerd hemoglobine (HbA1c) niet hoger is dan 150 % van de bovenste grens van de normale waarde van het betrokken laboratorium. Ik houd de bewijsstukken waaruit blijkt dat mijn patiënt zich in de verklaarde toestand bevindt, ter beschikking van de adviserend geneesheer.

Op basis van deze elementen, vraag ik voor mijn patiënt de vergoeding van de verpakkingen waarvan het aantal en de dosering die voor de behandeling nodig zijn, hieronder vermeld staan in punt IV.

**IV - Behandeling waarvoor de vergoeding wordt gevraagd:**

~~1. Behandeling gedurende maximaal 6 maanden met AVANDAMET, zijnde 4 mg rosiglitazone per dag.~~

~~□ Vergoeding van 7 verpakkingen AVANDAMET 1/500 mg x 112~~

~~2. Behandeling gedurende maximaal 6 maanden met AVANDAMET, zijnde 8 mg rosiglitazone per dag in geval van onvoldoende respons aan een voorafgaande vergoedbare behandeling van minstens 8 weken met 4 mg rosiglitazone per dag, door AVANDIA (in associatie met metformine) of door AVANDAMET:~~

~~□ Vergoeding van 7 verpakkingen AVANDAMET 2/500 mg x 112~~

1. Behandeling gedurende maximaal 6 maanden met AVANDAMET, zijnde 4 mg rosiglitazone per dag.

□ Vergoeding van 7 verpakkingen AVANDAMET 2/1000 mg x 56

2. Behandeling gedurende maximaal 6 maanden met AVANDAMET, zijnde 8 mg rosiglitazone per dag in geval van onvoldoende respons aan een voorafgaande vergoedbare behandeling van minstens 8 weken met 4 mg rosiglitazone per dag, door AVANDIA (in associatie met metformine) of door AVANDAMET:

□ Vergoeding van 7 verpakkingen AVANDAMET 4/1000 mg x 56

**V - Identificatie van de geneesheer (naam, voornaam, adres, RIZIVnr):**

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

DATUM: □□-□□-□□□□

(STEMPEL) ……. HANDTEKENING

**Annexe A : modèle du formulaire de demande (modifié)**
Formulaire de demande de remboursement de la spécialité AVANDAMET (§ 316 du chapitre IV de l'AR du 21 décembre 2001)

**I - Identification du bénéficiaire (nom, prénom, n° d'affiliation) :**

**II - ☐ Première demande :**

Je soussigné, docteur en médecine, certifie que le patient mentionné ci-dessus est âgé d'au moins 18 ans, est atteint d'un diabète de type 2, et n'est dans aucune des situations d'incompatibilité de remboursement de l'AVANDAMET (grossesse, traitement concomitant avec l'insuline, ou avec la spécialité ACTOS ou AVANDIA, ou avec une bithérapie associant la metformine à un sulfamidé hypoglycémiant, antécédents d'insuffisance cardiaque, taux sérique d'ALAT supérieur à 2,5 fois la valeur maximum).

Comme ce patient a déjà bénéficié auparavant pendant au moins 4 mois du remboursement de la spécialité AVANDIA en association avec la metformine sur base des conditions du § 216, et que son taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'est pas supérieur à 150% de la limite supérieure de la valeur normale pour le laboratoire concerné, j'atteste que ce patient remplit les conditions pour recevoir pendant une période de 6 mois le remboursement de la spécialité AVANDAMET. Je tiens à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que mon patient se trouve dans la situation attestée.

Sur base de ces éléments, je sollicite pour mon patient le remboursement des conditionnements dont le nombre et le dosage nécessaires au traitement sont mentionnés ci-dessous au point IV.

**III - ☐ Demande de prolongation:**

Je soussigné, docteur en médecine, certifie que le patient mentionné ci-dessus nécessite de recevoir pendant une période de 6 mois la prolongation du remboursement précédemment accordé pour la spécialité AVANDAMET. En effet, ce patient n'est dans aucune des situations d'incompatibilité de remboursement de l'AVANDAMET (grossesse, traitement concomitant avec l'insuline ou avec la spécialité ACTOS ou AVANDIA, ou avec une bithérapie associant la metformine à un sulfamidé hypoglycémiant, antécédents d'insuffisance cardiaque, taux sérique d'ALAT supérieur à 2,5 fois la valeur maximum) et son taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) n'atteint pas un niveau correspondant à 150 % de la valeur normale supérieure du laboratoire concerné. Je tiens à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que mon patient se trouve dans la situation attestée.

Sur base de ces éléments, je sollicite pour mon patient le remboursement des conditionnements dont le nombre et le dosage nécessaires au traitement sont mentionnés ci-dessous au point IV.

**IV - Traitement dont le remboursement est demandé :**

~~1. Traitement durant une période de 6 mois avec AVANDAMET, à raison de 4mg de rosiglitazone par jour :~~

~~☐ Remboursement de 7 conditionnements d'AVANDAMET 1/500 mg x 112;~~

~~2. Traitement durant une période de 6 mois avec AVANDAMET, à raison de 8 mg par jour de rosiglitazone, en cas de réponse insuffisante à un traitement antérieur remboursé d'au moins 8 semaines avec 4 mg par jour de rosiglitazone, par AVANDIA (en association avec la metformine) ou par AVANDAMET :~~

~~☐ Remboursement de 7 conditionnements d'AVANDAMET 2/500 mg x 112;~~

1. Traitement durant une période de 6 mois avec AVANDAMET, à raison de 4mg de rosiglitazone par jour :

   ☐ Remboursement de 7 conditionnements d'AVANDAMET 2/1000 mg x 56;

2. Traitement durant une période de 6 mois avec AVANDAMET, à raison de 8 mg par jour de rosiglitazone, en cas de réponse insuffisante à un traitement antérieur remboursé d'au moins 8 semaines avec 4 mg par jour de rosiglitazone, par AVANDIA (en association avec la metformine) ou par AVANDAMET :

   ☐ Remboursement de 7 conditionnements d'AVANDAMET 4/1000 mg x 56;

**V - Identification du médecin traitant (nom, prénom, adresse, n° INAMI) :**

☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

DATE: ☐☐-☐☐-☐☐☐☐

(CACHET) …….. SIGNATURE

## 3. Evaluatie

Dit dossier betreft een wijziging van de vergoedingsmodaliteiten van de specialiteit AVANDAMET.
De aanpassing van het model van het aanvraagformulier (bijlage A van de reglementeringstekst Paragraaf 3160000 voor AVANDAMET) noodzaakt geen nieuwe evaluatie (therapeutische waarde en plaats in de medische praktijk) aangezien het hier enkel een technische wijziging betreft wegens toepasbaarheidsredenen in de praktijk.
De wijziging zal geen budgettaire impact met zich meebrengen

De CTG betreurt het uitblijven van de grote verpakkingen, aangezien het hier een typisch chronische therapie betreft.