

BORNEM

**Betreft: Aanvraag tot opname in de terugbetaling in klasse 2B
Clobex® Shampoo 500 µg/g, 125 ml
Uw referte: 155-2182.1-LV-59389**

TEL. 03/897.19.00

TFX 03/897.19.19

Wij verwijzen naar uw schrijven dd. 06/09/2007 met referentie 155-2182.1-LV-59389 in verband met het beoordelingsrapport dag 60 opgesteld door de deskundige in samenspraak met de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen.

In bijlage vindt u in 8-voud onze antwoorden en toelichtingen op het beoordelingsrapport. Gelieve op te merken dat de brief van de Federale Overheidsdienst van Economie dd. 18/09/2007 met de toekenning van de verkoopprijs, werd toegevoegd als bijlage 1.

Hierbij willen wij graag opmerken dat het correspondentie-adres van Galderma zich op Gebouw 5 bevindt in plaats van Gebouw 2. Ons correspondentie-adres is:

Galderma Belgilux NV
Fountain Business Center Gebouw 5
Van Kerckhovenstraat 110 bus 205
2880 Bornem

Wij wensen u hiervan een goede ontvangst en staan steeds ter uwer beschikking voor bijkomende inlichtingen. Hopende op een gunstig advies verblijven wij,

Met de meeste hoogachting,

:

Aanvraag tot opname farmaceutische specialiteit klasse 2B

Clobex[®] Shampoo 500 µg/g, 125 ml

Dossier: 2182.1 - Evaluatierapport dag 60

Pagina 12. – Rubriek:

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid:

Dit betekent dat met de beschikbare verpakkingsgrootte van Clobex shampoo 15 tot 16 dagen kan behandeld worden (bij dagelijkse toepassing).

Commentaar:

► Wij wijzen erop dat met 1 flacon Clobex shampoo 125 ml **16 tot 17 dagen** kan behandeld worden, indien de hoeveelheid van 7.5 ml om de gehele hoofdhuid te behandelen wordt gebruikt. Bij navraag bij een aantal dermatologen blijkt dat niet iedereen 100 % aantasting van de hoofdhuid heeft en dus niet de hoeveelheid van 7.5 ml shampoo zal nodig hebben. Voor de meerderheid van de patiënten zal 1 flacon van Clobex shampoo 125 ml volstaan voor een behandeling van 4 weken.

Vragen aan de firma

1. De posologie aangegeven in de bijsluiters is in de praktijk moeilijk uit te voeren (gebruik van halve eetlepel shampoo). Is de firma van plan een maatdopje toe te voegen om dit te verhelpen?

De firma meent dat een maatdop niet aan de orde is, aangezien het aantal letsels de juiste hoeveelheid shampoo zal bepalen. Zoals in de bijsluiters vermeld, dient de patiënt de Clobex shampoo **rechtstreeks** op de letsels van de droge hoofdhuid aan te brengen en dus niet in een eventuele maatdop.

Belangrijk om weten is hoe men tot een halve eetlepel (7.5 ml) gekomen is:

Tijdens de registratieprocedure van Clobex Shampoo, was het eerste voorstel van posologie in de bijsluiters: **“een voldoende hoeveelheid Clobex shampoo aanbrengen om de letsels te bedekken.”** Echter 2 van de ‘Concerned Member States’, namelijk Duitsland en Spanje, hebben een indicatie gevraagd van deze voldoende hoeveelheid. In de fase 3 studies brachten de patiënten een voldoende hoeveelheid van Clobex shampoo rechtstreeks op de psoriasisletsels van de hoofdhuid aan. Op het einde van de studies werd bepaald (gewogen) hoeveel Clobex shampoo er verbruikt werd. Hieruit komt voort dat 7.5 ml ruim voldoende is om een volledig aangetaste hoofdhuid te behandelen, en indicatief komt dit overeen met de farmaceutische maat van een halve eetlepel.

Bij navraag bij een aantal dermatologen blijkt dat niet iedereen 100 % aantasting van de hoofdhuid heeft en dus niet de hoeveelheid van 7.5 ml/keer shampoo zal nodig hebben.

2. Kan de firma de assumptie van de vooropgestelde marktpenetratie (P.13) verklaren?

Deze marktpenetratie is volledig gebaseerd op onze relatie (als specialist in dermatologie) en overleg met dermatologen en de inschatting hoe zij zullen reageren op de terbeschikkingstelling van Clobex Shampoo. Vergelijking met andere Europese landen is moeilijk, aangezien Clobex Shampoo nog maar recent in enkele Europese landen is gelanceerd (Duitsland mei '07 en Nederland september '07).

Onze assumpties geven weer wat er zal gebeuren bij introductie van Clobex Shampoo. Wij verwachten een toename van het aantal eenheden (cfr onze voorgestelde stijgingen van 8% - 4% en 3% respectievelijk over de volgende drie jaren) van de totale scalp psoriasis markt (niettegenstaande in werkelijkheid een daling van 5% in 2006 vs 2005) rekening houdend met de betere galenische vorm van Clobex **Shampoo**. Momenteel zijn er een aantal patiënten met deze aandoening die niets gebruiken wegens ontgoocheling in bestaande therapieën. Deze mensen zullen geneigd zijn om een nieuw product bij henzelf uit te proberen als ze vernemen dat er iets nieuws is.

3. Heeft de contacttijd invloed op de bijwerkingen?

Bijwerkingen bij zeer sterk werkzame, topische corticosteroiden, zoals clobetasolpropionaat zijn beschreven. Deze veiligheidsproblemen, zoals verdunning van de huid, mogelijke onderdrukking van de Hypothalamus Hypofyse Bijnier-as (HHB-as) en oogveiligheid beperken het gebruik van zeer sterk werkzame, topische corticosteroiden. Clobex[®] Shampoo is een clobetasol formulering met korte contacttijd (15 minuten). **Deze korte contacttijd herleidt de systemische blootstelling tot een minimum en zorgt zo voor een beter veiligheidsprofiel dan de huidig beschikbare clobetasol-formuleringen, zij het met vergelijkbare doeltreffendheid.**

Het veiligheidsprofiel van Clobex shampoo werd specifiek onderzocht in de studie Andres et al 2006 (Study 2620), die ook in het ingediende terugbetalingsdossier en in het CTG rapport dag 60 (p 11) besproken werd.

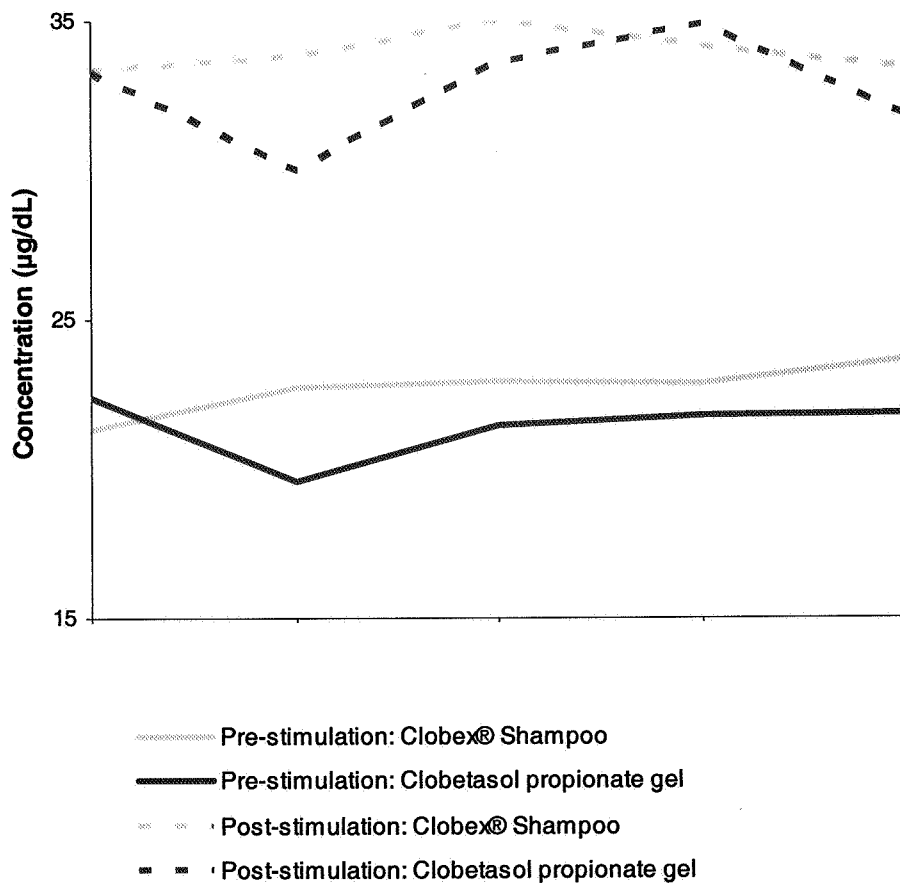
Deze studie (zie bijgevoegd overzicht) werd uitgevoerd om de veiligheid van de nieuwe formulering van clobetasolpropionaat 0.05%, Clobex[®] Shampoo (korte contacttijd clobetasolpropionaat) na te gaan versus clobetasolpropionaat 0.05% gel (niet-afwasbare formulering).

Phase III studies: Safety				
Andres Ph. et al. 2006	Single center, randomised, investigator-blinded, parallel study	n= 14 (Clobex shampoo) vs 12 (clobetasol gel)	HPA suppression Ocular tolerability	<ul style="list-style-type: none"> No subjects suffer from HPA suppression in Clobex group vs 2 in clobetasol propionate gel group Intra-ocular pressure changed little, and was acceptable, no statistically significant differences Decrease in skin thickness only in clobetasol propionate gel (p=0.025) TSS decrease in both treatment groups was the same
Study 2620	HPA/ocular safety study of Clobex Shampoo vs clobetasol gel (4 weeks)			

* HPA= hypothalamic-pituitary-adrenal axis TSS= Total Severity Score

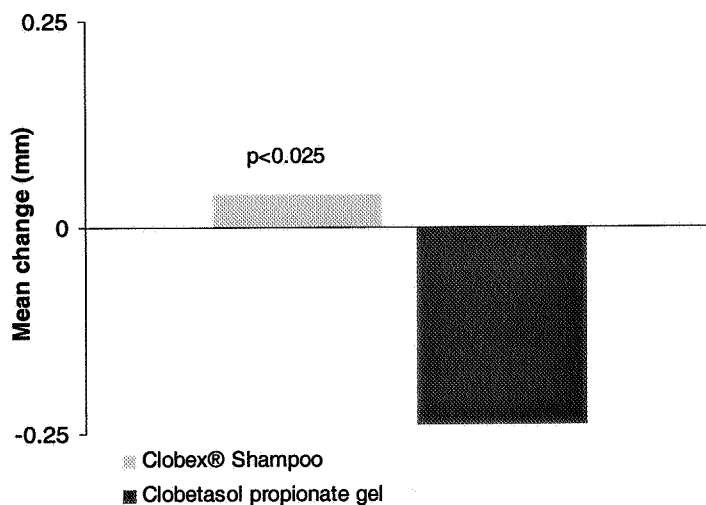
In deze studie werd onderdrukking van de HHB-as gedefinieerd als een prestimulatie cortisolspiegel onder de normwaarde (7 µg/dl) en als een poststimulatie piek lager dan 20 µg/dl. Men vond dat **2 van 12 patiënten (16%) in de groep met clobetasolpropionaat gel een HHB-as onderdrukking ondergingen, versus geen in de groep met Clobex[®] Shampoo.** Er kon op week 1 een significant verschil (p < 0,05) aangetoond worden ten gunste van de shampoo voor zowel de gemiddelde prestimulatie als poststimulatie cortisolspiegel. Op dat tijdstip veroorzaakte clobetasolpropionaat gel een daling van de prestimulatiespiegels, terwijl met Clobex[®] Shampoo geen daling waargenomen werd (figuur 11) (Andres et al, 2006).

Figuur 11. Least-squares mean concentration of pre- and post-stimulation serum cortisol



Zoals hierboven aangehaald wordt het voordeel van zeer sterk werkzame, topische corticosteroïden beperkt door hun problemen qua veiligheid, zoals verdunning van de huid. Eerdere studies wezen op huidatrofie na topische toepassing van zeer sterk werkzame corticosteroïden, waaronder clobetasolpropionaat. In deze gerandomiseerde, vergelijkende veiligheidsstudie **verminderde Clobex® Shampoo de huiddikte niet, terwijl clobetasolpropionaat gel de huiddikte verminderde met 0,25 mm**. Het verschil tussen beide behandelingen is statistisch significant ($p < 0,025$) (figuur 12) (Andres et al, 2006).

Figuur 12. Skin thickness after 4 weeks of treatment as compared to baseline



Conclusie: De Clobex shampoo met een korte contacttijd clobetasolpropionaat (15 minuten) beperkt de bijwerkingen van een behandeling met een zeer sterk werkzaam corticosteroid tot een absoluut minimum.

Referentie:

Andres P, Poncet M, Sidou F et al. Short-term assessment of clobetasol propionate 0.05% shampoo: hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, atrophogenicity, and ocular safety in subjects with scalp psoriasis. J Drugs Dermatol 2006; 5 (4): 328-332. → zie terugbetalingsdossier