

EVALUATIE rapport dag 60

Estivan Iyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik 30 lyophilisaat voor oraal gebruik 20 mg

oraal

R06AX22
ebastine**registratie**

Titul.: Almirall N.V.
Delegation of Power : /reg.n°: 152 IS 355 F 11
reg. datum: 22-05-2006 (valid.: 28-02-2010)**Procedure:**

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

contract.

ALMIRALL, Business & Media Park Medialaan 32 b 4, 1800 VILVOORDE

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik

1.2. werkzaam bestanddeel

ebastine, 20 mg

1.3. galenische vorm

lyophilisaat voor oraal gebruik

1.4. primaire verpakking

Eenheidsdosisaluminiumstrips bestaande uit een meerlagige film en een afdekkfolie

1.5. totaal volume in de verkoopsverpakking

30 lyophilisaat voor oraal gebruik

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

Specialiteit	Verpakking	Vergoedbaar	Vergoedingsvoorwaarden
Estivan Lyo 20 mg	20 lyophilisaat	Ja	Hoofdstuk I , Cs
Estivan 10 mg	20 filmomhulde tabletten	Ja	Hoofdstuk I , Cs
Estivan 10 mg	40 filmomhulde tabletten	Ja	Hoofdstuk I , Cs
Estivan 20 mg	20 filmomhulde tabletten	Ja	Hoofdstuk I , Cs

1.7. toedieningsweg

oraal

1.8. ATC code

R06AX22

Bestaande ATC code	ATC code binnen het forfait
--------------------	-----------------------------

1.9. identiteit van de aanvrager

AIIMIRALL
Business & Media Park Medialaan 32 b 4
1800 VILVOORDE

delegation of power: /

1.10. registratie

n° : 152 IS 355 F 11

datum : 22/5/2006

uiterste geldigheidsdatum : 28/2/2010

statuut en gevolgde procedure :

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum : 22-05-2006) :

Indicatie(s):

Lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg:

Symptomatische behandeling van:

- seizoensgebonden allergische rhinitis, al dan niet geassocieerd met allergische conjunctivitis.
- idiopathische chronische urticaria.

Lyophilisaat voor oraal gebruik van 20 mg:

Symptomatische behandeling van ernstige vormen van seizoensgebonden allergische rhinitis, al dan niet geassocieerd met allergische conjunctivitis.

Dosering en wijze van gebruik:

De schadeloosheid en doeltreffendheid van ebastine bij kinderen van minder dan 12 jaar, werden niet bepaald.

Allergische rhinitis

Meestal volstaat één inname van één dosis lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg 's morgens.

Bij ernstige vormen van deze aandoening mag de dosis opgedreven worden naar 20 mg per dag. Deze dosis kan worden toegediend door één inname van twee doses lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg of door inname van één dosis lyophilisaat voor oraal gebruik van 20 mg.

Idiopathische chronische urticaria

1 dosis lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg per dag.

Estivan Lyo mag zowel tijdens als buiten de maaltijden ingenomen worden.

Estivan Lyo mag niet gecombineerd worden met andere antihistaminica. De aanbevolen dosis mag niet overschreden worden.

Specifieke patiëntengroepen

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of met lichte tot matige leverinsufficiëntie moet de dosis niet worden aangepast.

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mag de dosis van 10 mg niet overschreden worden.

Estivan Lyo is enkel voorbehouden voor volwassenen en kinderen boven de 12 jaar.

Wijze van toediening

De dosis Estivan Lyo lyophilisaat voor oraal gebruik wordt op de tong gelegd, waar het product meteen oplost. Er is geen water of andere vloeistof nodig om de dosis in te slikken.

De strip moet vlak voor gebruik zorgvuldig met droge handen worden opengetrokken en de dosis lyophilisaat voor oraal gebruik moet worden verwijderd zonder het product te pletten. De dosis moet meteen na het openen van de strip worden genomen.

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

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID			
type specialiteit	Klasse 2A		
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk I Code M: blanco G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf: blanco		
Referentierterugbetaling	Neen	Referentie : -	
Vergoedingscategorie en – groep	Cs - 7	IV.2.2 : Geneesmiddelen in verband met het zenuwstelsel : bestemd voor orale of rectale toediening	
basis van tegemoetkoming (EURO)	27,01		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	27,01	Niet toegekend
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	15,8573	Niet toegekend

3. Evaluatie

Het dossier betreft een aanvraag (in klasse 2) tot inschrijving op de lijst van vergoedbare specialiteiten van een grotere verpakking (30 doses) van Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat. Momenteel wordt een verpakking van Estivan Lyo 20 mg 20 doses vergoed.

Estivan is ook op de markt en terugbetaalbaar onder de vorm van tabletten : Estivan 10 mg 20 co, Estivan 10 mg 40 co en Estivan 20 mg 20 co.

3.1 Toepassingsgebied

3.1.1. Toelichting over de ziekte

Allergische rhinitis (AR) is een hypersensibiliteitsreactie op allergenen. De ziekte kan seizoensgebonden voorkomen (SAR), veroorzaakt door pollenallergenen van grassen en bomen, of gedurende het ganse jaar, veroorzaakt door allergenen thuis of op het werk [1,2]. AR brengt onaangename symptomen met zich mee zoals niezen, neus- en oogjeuk, waterige neusloop en neusverstopping. Daarnaast kunnen ook hoofdpijn en verminderde reuk optreden [1,2].

Patiënten met seizoensgebonden allergische rhinitis hebben een belangrijke co-morbiditeit. Inderdaad kan SAR geassocieerd zijn met asthma, sinusitis, otitis media, neuspoliepen, respiratoire infecties en zelfs orthodontische malocclusies. Bovendien brengt SAR fysische, psychologische en sociale beperkingen met zich mee. Uit enquêtes blijkt dat naast lokale symptomen patiënten ook lijden aan systemische symptomen, verstoring van de slaap, beperkingen van activiteiten en emotionele en praktische problemen. Hierdoor worden dagelijkse activiteiten en prestaties op het werk of op school gelimiteerd en wordt de kwaliteit van het leven verminderd [1,2].

3.1.2. Epidemiologische gegevens

Allergische rhinitis (AR) is een veel voorkomend ziektebeeld dat 10% tot 20 % van de Westerse bevolking treft [1]. Gegevens van de Gezondheidsenquête van 2001 geven voor allergische aandoeningen een prevalentie van 14% aan [3]. Hiervan kan voor België een aantal van ongeveer 1 miljoen mensen met een allergische rhinitis afgeleid worden.

Een Europese studie uit 2004 [4] geeft aan dat de prevalentie van allergische rhinitis in België 28,5% (95% CI 24,5% - 32,5%) bedraagt, wat de hoogste waarde is van alle geëvalueerde Europese landen.

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

Allergische rhinitis:

De behandeling bestaat in het vermijden, indien mogelijk, van de allergenen. Geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling zijn: intranasale corticoïden, kortwerkende decongestiva, orale of topische H1-receptorantagonisten, intranasaal cromoglycaat of immunotherapie.

In een consensusstekst van de European Academy of Allergy and Clinical Immunology [2] wordt de plaats van de verschillende behandelingsmogelijkheden bepaald.

- Bij de matige vormen van allergische rhinitis en in geval van frequente symptomen, vooral wanneer de neusverstopping het hoofdsymptoom is, nemen de intranasale corticoïden de eerste plaats in bij de behandeling. Orale antihistaminica zijn effectief in het bestrijden van jeuk, neusloop en niezen, maar hebben geen effect op de verstopping.
- Bij de lichte vormen van allergische rhinitis en wanneer er nevenwerkingen van intranasale corticoïden optreden zoals neusbloedingen, hebben de orale of nasale antihistaminica een plaats als enige therapie.
- Bij de zware vormen van allergische rhinitis worden intranasale corticoïden gecombineerd met antihistaminica. Wegens hun nevenwerkingsprofiel zijn de eerste generatie antihistaminica verlaten, maar ook de tweede generatie antihistaminica kunnen vooral bij het overschrijden van de aanbevolen dosis sedatie veroorzaken.

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

Werkingsmechanisme

Estivan Lyo bevat ebastine, een actief bestanddeel dat behoort tot de klasse van de H1-antihistaminica (ATC-code: R06 AX22)

Ebastine zorgt voor een snelle en duurzame inhibitie van de effecten geïnduceerd door histamine. Zij oefent een duurzame en sterke selectieve antagonistische werking uit en opzichte van H1-antihistamine receptoren, en heeft geen centrale noch anticholinergische effecten.

Na orale toediening wordt ebastine snel geabsorbeerd en ondergaat een sterk first-pass metabolisme. De ebastine wordt haast volledig omgezet in carebastine, de belangrijkste farmacologisch actieve zure metaboliet [5].

Plaats in de farmacotherapeutische groep:

Momenteel zijn er een twintigtal H1-antihistaminica beschikbaar. Men onderscheidt eerste en tweede generatie antihistaminica.

De eerste generatie antihistaminica overschrijden de bloed-hersenbarrière, met als gevolg een verminderde neurotransmitterwerking van histamine. Dit verklaart de voornaamste nevenwerking van deze antihistaminica, namelijk slaperigheid.

De tweede generatie antihistaminica geven deze nevenwerking minder althans wanneer zij gebruikt worden aan de voorgeschreven dosis. Ebastine is een tweede generatie antihistaminicum [6].

H1-antihistaminica op de markt zijn onder andere Aeries, Claritine en generieken van loratadine, Reactine en generieken van cetirizine, Zyrtec, Xyzall, Fenistil, Mizollen, Phenergan,...

Estivan Lyo 20 mg is reeds beschikbaar op de Belgische markt en terugbetaalbaar in een verpakking van 20 doses. De aanvraag betreft een grotere verpakking namelijk 30 doses.

Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat is niet beschikbaar op de Belgische markt, wat gezien de aanbevolen posologie volgens de bijsluiter (zie verder) als een gemis kan worden beschouwd.

Voorgestelde posologie en toedieningswijze

Voor allergische rhinitis volstaat meestal één inname van één dosis lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg 's morgens. Bij ernstige vormen van deze aandoening mag de dosis opgedreven worden naar 20 mg per dag. Deze dosis kan worden toegediend door één inname van twee doses lyophilisaat voor oraal gebruik van 10 mg of door inname van één dosis lyophilisaat voor oraal gebruik van 20 mg [5].

Estivan Lyo mag zowel tijdens als buiten de maaltijden ingenomen worden en is enkel voorbehouden voor volwassenen en kinderen boven de 12 jaar.

De dosis Estivan Lyo lyophilisaat voor oraal gebruik wordt op de tong gelegd, waar het product meteen oplost. Er is geen water of andere vloeistof nodig om de dosis in te slikken.

Estivan Lyo mag niet gecombineerd worden met andere antihistaminica. De aanbevolen dosis mag niet overschreden worden.

Gezien het een symptomatische behandeling betreft is de duur van behandeling in de bijsluiter niet gepreciseerd.

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

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

3.3.1.1. Werkzaamheid

Het dossier betreft een aanvraag tot inschrijving op de lijst van vergoedbare specialiteiten van een grotere verpakking (30 doses) van Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat.

Momenteel wordt een verpakking van Estivan Lyo 20 mg 20 doses vergoed.

Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat is niet beschikbaar op de Belgische markt, wat gezien de aanbevolen posologie volgens de bijsluiter als een gemis kan worden beschouwd.

De firma heeft nochtans een aanvraag tot terugbetaling voor Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat ingediend (april 2005), maar heeft het dossier na het gemotiveerd voorlopig voorstel van de Commissie (met een lagere basis van tegemoetkoming dan initieel door de firma gevraagd) het dossier teruggetrokken.

De firma heeft in huidig dossier geen studies bijgevoegd.

De werkzaamheid wordt niet beïnvloed door de grootte van de verpakking.

3.3.1.2. Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen in de klinische studies waren hoofdpijn, droge mond en slaperigheid, evenwel vergelijkbaar met placebo [5].

Andere, minder vaak gerapporteerde effecten omvatten : faryngitis, abdominale pijn, dyspespie, asthenie, epistaxis, rhinitis, sinusitis, misselijkheid en slapeloosheid.

3.3.1.3. Toepasbaarheid

Estivan Lyo is gecontra-indiceerd bij overgevoeligheid voor ebastine of voor een van de hulpstoffen.

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie mag de dosis van 10 mg niet overschreden worden.

Voorzichtigheid is geboden (zoals bij de meeste antihistaminica) bij de toediening van ebastine aan patiënten die één van de volgende aandoeningen vertonen : verlenging van het QT-interval, hypokaliëmie, behandeling met een geneesmiddel dat het QT-interval kan verlengen of het enzymatische systeem CYP3A4 kan inhiberen, zoals antimycotica van de azol-groep en antibiotica van de macroliden groep [5].

Gezien Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik 2 mg aspartaam per dosis bevat, kan Estivan Lyo niet gebruikt worden bij patiënten met phenylketonurie, in tegenstelling tot filmomhulde tabletten waar er geen aspartaam aanwezig is.

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

Estivan Lyo lyophilisaat voor oraal gebruik dient op de tong te worden gelegd, waar het product meteen oplost. Er is geen water of andere vloeistof nodig om de dosis in te slikken.

Volgens de firma wordt de duur van de behandeling bij seizoensgebonden allergie bepaald door de duur dat de allergenen voorkomen in de natuur. De firma geeft aan dat de gemiddelde duur van een seizoensgebonden allergie 2 maanden is, waardoor de patiënt minstens 3-maal een arts zal moeten raadplegen. De introductie op de markt van een verpakking van 30 doses zal dit volgens de firma terugbrengen tot 1 keer per maand of gemiddeld 2 keer per seizoen.

Echter, bij patiënten met gekende seizoensgebonden allergie zal de arts meerdere voorschriften ineens afleveren waardoor een extra bezoek aan de arts in de meeste gevallen niet nodig zal zijn.

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

De firma deelt mee dat Estivan 10 mg filmomhulde tabletten in België sinds 1996 geregistreerd is en sinds 1997 gecommmercialiseerd.

Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik in verpakkingen van 20 doses wordt sinds begin 2006 in België gecommmercialiseerd.

3.4. Budgettaire impact

- Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

Product	Kost RIZIV/verpakking	Kost RIZIV/tablet
Estivan 20 mg 20co	€ 8.25	€ 0.4126
Estivan Lyo 20 mg 20 doses	€ 7.22	€ 0.3608
Estivan Lyo 20 mg 30 doses	€ 10.80	€ 0.3601

De firma verwacht niet dat in totaal meer tabletten zullen verkocht worden bij de introductie van Estivan 20 mg lyophilisaat voor oraal gebruik in een verpakking van 30 doses. Uitgaande van de hypothese dat de helft van het gebruik (uitgedrukt in aantal tabletten) van zowel de filmomhulde tabletten als van het lyophilisaat voor oraal gebruik zou overschakelen naar verpakkingen van 30 doses, zou dit volgens de firma voor de periode 06/2007 tot 05/2008 een besparing van ongeveer 33.000 euro met zich hebben meegebracht. Volgens de firma mag dit cijfer lineair geëxtrapoleerd worden, maar moet wel rekening worden gehouden met het feit dat de seizoensgebonden allergie sterk afhankelijk is van de weersomstandigheden.

- Opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma

De vergoedingsbasis, kost voor de patiënt en voor het Riziv voor de verschillende vormen van Estivan Lyo worden weergegeven in onderstaande tabel :

	BT/verpakking (euro)	Kost patiënt/verpakking (euro)	Kost Riziv/verpakking (euro)	Per 2 maanden	
				Kost patiënt (euro)	Kost Riziv (euro)
Estivan Lyo 20 mg 20 doses	18,04	10,82	7,22	10,82x3=32,46	7,22x3=21,66
Estivan Lyo 20 mg 30 doses	27,01	16,21	10,804	16,21x2=32,42	10,804x2=21,608

BT = Basis tegemoetkoming

De kost voor het Riziv en voor de patiënt bij introductie van Estivan Lyo 20 mg 30 doses zijn vergelijkbaar met deze van Estivan Lyo 20 mg 20 doses wanneer rekening wordt gehouden met een duur van 2 maanden voor een seizoensgebonden allergie (zoals aangegeven door de firma).

IMS gegevens tonen echter dat de verkoop van Estivan en Estivan Lyo piekt van half maart tot half juli (4 maanden). De kost voor het Riziv en voor de patiënt is voor een duur van 4 maanden seizoensgebonden allergie bij introductie van Estivan Lyo 20 mg 30 doses eveneens vergelijkbaar met deze van Estivan Lyo 20 mg 20 doses.

De markt van de H1-antihistaminica groeit nog steeds elk jaar en bedroeg in 2006 meer dan 43 miljoen euro, oplopend in 2007 tot meer dan 46 miljoen euro (IMS gegevens). De meest verkopende producten zijn in dalende volgorde Xyzall, Cetirizine generieken, Aeries en Zyrtec.

Estivan had in 2007 een aandeel van 8,7 % van de totale verkoopskost (meer dan 4 miljoen euro). Hiervan bedroeg het aandeel van de 10 mg 20 tabletten vorm 6%, van de 10 mg 40 tabletten 19 %, van de 20 mg 20 tabletten 34% en van de Lyo 20 mg 20 doses vorm 41% .

Alhoewel de bijsluiter aangeeft dat voor de behandeling van allergische rhinitis meestal één inname van 10mg ebastine volstaat en dat bij ernstige vormen de dosis mag opgedreven worden naar 20 mg per dag, tonen praktijk gegevens dat voornamelijk de 20 mg vormen worden gebruikt.

4. Algemene conclusie

Het dossier betreft een aanvraag (in klasse 2) tot inschrijving op de lijst van vergoedbare specialiteiten van een grotere verpakking (30 doses) van Estivan Lyo 20 mg lyophilisaat. Momenteel wordt een verpakking van Estivan Lyo 20 mg 20 doses vergoed.

Estivan is ook op de markt en terugbetaalbaar onder de vorm van tabletten : Estivan 10 mg 20 co, Estivan 10 mg 40 co en Estivan 20 mg 20 co.

- Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)

Werkzaamheid/Doeltreffendheid

De werkzaamheid wordt niet beïnvloed door de grootte van de verpakking.

Bijwerkingen, Toepasbaarheid en Gebruiksvriendelijkheid

Onveranderd, wordt niet beïnvloed door de grootte van de verpakking.

- Therapeutische meerwaarde versus alternatieven

Estivan Lyo bevat ebastine, dat een tweede generatie antihistaminicum is.

Estivan Lyo 20 mg is reeds beschikbaar op de Belgische markt en terugbetaalbaar in een verpakking van 20 doses. De aanvraag betreft een grotere verpakking namelijk 30 doses.

Estivan Lyo 10 mg lyophilisaat is niet beschikbaar op de Belgische markt, wat gezien de aanbevolen posologie volgens de bijsluiter als een gemis kan worden beschouwd.

- Budget

De kost voor het Riziv en voor de patiënt bij introductie van Estivan Lyo 20 mg 30 doses zijn vergelijkbaar met deze van Estivan Lyo 20 mg 20 doses wanneer rekening wordt gehouden met een duur van 2 maanden voor een seizoensgebonden allergie (zoals aangegeven door de firma) of van 4 maanden (praktijk gegevens IMS).

De markt van de H1-antihistaminica groeit nog steeds elk jaar en bedroeg in 2006 meer dan 43 miljoen euro, oplopend in 2007 tot meer dan 46 miljoen euro (IMS gegevens). De meest verkopende producten zijn in dalende volgorde Xyzall, Cetirizine generieken, Aeries en Zyrtec.

Estivan had in 2007 een aandeel van 8,7 % van de totale verkoopskost (meer dan 4 miljoen euro). Hiervan bedroeg het aandeel van de 10 mg 20 tabletten vorm 6%, van de 10 mg 40 tabletten 19 %, van de 20 mg 20 tabletten 34% en van de Lyo 20 mg 20 doses vorm 41% .

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

- [1] Allergy, 2nd Edition, Holgate, Church, Lichstenstein
- [2] Van Cauwenberge et al., Allergy 2000; 55: 116-134
- [3] Enquête de Santé 2001, IPH/EPI Reports nr 2002 – 25
- [4] Bauchau V et al. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-764.
- [5] Wetenschappelijke bijsluiter Estivan Lyo, februari 2005.
- [6] Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2005