

## Evaluatie van de commentaren en van het antwoord van de aanvrager op de door de CTG gestelde vragen in het D60 rapport

De firma heeft een aantal opmerkingen op het evaluatierapport dag 60 geformuleerd betreffende volgende punten :

### 3. Evaluatie

Volgens de firma vermeldt het evaluatierapport dat er geen reactie van de firma is gekomen op het gemotiveerd voorlopig voorstel van de Commissie.

De firma wenst dit te nuanceren. Ze heeft wel degelijk een reactie opgesteld, maar de brief is volgens de firma nooit aangekomen. Omdat er administratief geen andere mogelijkheid was, zag de firma zich verplicht een nieuwe aanvraag in te dienen.

#### *Commentaar :*

*Het evaluatierapport vermeldt dat er bij de eerste aanvraag geen reactie van de firma werd **ontvangen** op het gemotiveerd voorlopig voorstel van de Commissie.*

De firma is van mening dat de meerwaarde van Geltim voldoende wetenschappelijk is onderbouwd. Ze wenst daarom dat de voordelen van een "presentatie in gelvorm" en "zonder bewaarmiddel" duidelijk worden onderstreept op deze plaats in het rapport.

#### *Commentaar:*

*De voordelen van een "presentatie in gelvorm" en "zonder bewaarmiddel" worden verder besproken in het evaluatierapport. Wat de firma voorstelt is eigenlijk al een conclusie te verwoorden in de inleiding van het rapport.*

*In de motivering van het GVV werden sommige van deze voordelen verwerkt.*

### 3.2 Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep

De firma merkt op dat Geltim niet alleen de eerste maar vandaag ook de enige ooggel is die timolol 0,1% bevat zonder bewaarmiddel.

*Commentaar: Dit is inderdaad zo en dit werd opgenomen in de motivering van het GVV (therapeutische meerwaarde versus alternatieven)*

#### 3.3.1.1. Werkzaamheid

De firma merkt op dat in het evaluatierapport de vergelijkende studies met timolol 0,5% niet in overweging worden genomen o.a. omdat hierin geen bewaarmiddelen gebruikt werden. Volgens de firma spelen, voor de werkzaamheid van een product, deze bewaarmiddelen geen rol. De firma is van mening dat het uiterst belangrijk is aan te tonen dat een timolol 0,1% gel aan 1x/dag dezelfde doeltreffendheid heeft als timolol 0,5% oogdruppels aan 2x/dag (maw : 10x minder actief bestanddeel biedt toch dezelfde doeltreffendheid).

#### *Commentaar:*

*In het evaluatierapport dag 60 worden de publicaties, waarin de werkzaamheid van timolol 0,1% ooggel met bewaarmiddel wordt nagegaan versus timolol 0,5%, inderdaad niet uitgebreid besproken. Er wordt wel melding van gemaakt onder punten 3.2 en 3.3.1.1. van het evaluatierapport.*

*Echter, er bestaat op de markt reeds een timolol 0,1% gel (met bewaarmiddel) die terugbetaald wordt namelijk Nyogel. Nyogel is hier dan ook de referentie. In het aanvraag dossier werd tevens één studie toegevoegd die de werkzaamheid van Geltim vergelijkt versus Nyogel. Deze studie werd ook uitgebreid besproken in het evaluatierapport.*

### 3.3.1.2. Bijwerkingen

De firma merkt op dat in het evaluatierapport wordt aangegeven dat de vergelijkende studies met timolol 0,5% eveneens met bewaarmiddelen zijn gebeurd en derhalve als niet relevant werden beschouwd.

Ze verwijst naar de recente publicatie in Folia Pharmacotherapeutica 35 (oktober 2008) waar wordt gesteld: "Zowel de cardiovasculaire als de respiratoire effecten zijn dosisafhankelijk, en het is dan ook aangewezen de laagst doeltreffende dosis te gebruiken", naar aanleiding van een aantal verslagen van ernstige systemische bijwerkingen in de British Medical Journal.

Ze wenst dan ook te weerhouden dat timolol gel 0,1% aan 1x/dag minder systemische bijwerkingen veroorzaakt dan de klassieke timolol 0,5% oogdruppels aan 2x/dag.

#### Commentaar

*Er bestaat op de markt reeds een timolol 0,1% gel (met bewaarmiddel) die terugbetaald wordt namelijk Nyogel. Nyogel is hier dan ook de referentie. In het aanvraag dossier werd één studie toegevoegd die de werkzaamheid en veiligheid van Geltim vergelijkt versus Nyogel. Deze studie werd ook uitgebreid besproken in het evaluatierapport. De frequentie en aard van de systemische bijwerkingen in de Geltim groep was vergelijkbaar met de Nyogel groep.*

Verder merkt de firma op dat in het evaluatierapport de negatieve effecten van bewaarmiddelen worden erkend. Echter, de firma zou graag de positieve effecten van het gebruik van oogdruppels zonder bewaarmiddelen willen beschreven zien, met name dat ze minder lokale bijwerkingen veroorzaken, zoals allergische en toxische reacties, en droge ogen, en dat de chirurgische ingreep na ongeconserveerde medicamenteuze behandeling meer kans op slagen heeft, door de afwezigheid van het pro-inflammatoir effect.

#### Commentaar

*In de motivering onder "therapeutische meerwaarde versus alternatieven" werd dit bijgevoegd.*

### 3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

De firma merkt op dat de 1 maal daagse toediening de therapietrouw verbetert. Ze geeft aan dat de therapietrouw gepaard gaat met het aantal toedieningen per dag en dat deze verbetert door monotherapie, bij voorkeur 's morgens.

Ze verwijst naar een open studie (cross-over met 2 periodes van 6 weken behandeling) bij 202 patiënten met open kamerhoek glaucoom of oculaire hypertensie die de voorkeur van de patiënt naging voor timolol 0,5% 2x/dag of timolol gel 0,1% 1x/dag. Op het einde van de studie gaven 71% van de patiënten aan de gel te prefereren omwille van de éénmalige indruppeling per dag.

Verder geeft de firma aan dat de lagere dosering van het actief bestanddeel als voordeel heeft dat er minder risico is op systemische bijwerkingen, dat de afwezigheid van bewaarmiddel een betere lokale tolerantie biedt en dat de presentatie in unidoses de beste garantie biedt op het vlak van steriliteit.

De firma stelt voor een gratis verpakking van 1x30 ud aan te bieden aan nieuwe patiënten, zodat de tolerantie en doeltreffendheid kan worden uitgetest, in ruil voor de gevraagde basis van tegemoetkoming.

#### Commentaar:

*De verbetering van de therapietrouw omwille van een éénmaal daagse toediening geldt evenzeer voor Nyogel.*

*Het afleveren van een gratis verpakking aan nieuwe patiënten is praktisch niet controleerbaar. Bovendien wordt niet vermeld wat de publieksprijs van deze verpakking zou zijn en om hoeveel nieuwe patiënten het gaat, teneinde dit in de budgettaire impact te kunnen incalculeren.*

#### 3.4. Budgettaire impact

De firma zegt dat het evaluatierapport vermeldt dat de firma geen informatie verschaft over de budgettaire impact.

Ze geeft aan dat ze wel vermeldt dat het gebruik van dure prostaglandines kan uitgesteld worden. Ze geeft ook aan dat Xalatan, de marktleider in de prostaglandines, 54% duurder is dan de gevraagde basis van tegemoetkoming voor Geltim voor de OMIO verzekerden en 56% voor de actief verzekerden.

Volgens de firma werden 230.000 verpakkingen van prostaglandines verkocht (IMS juli 2007 – juli 2008). Indien Geltim het aantal met 5% kan doen dalen, dan heeft de firma een voordeel voor het Riziv berekend van 1.270.290 euro.

De firma wijst er ook op dat het gebruik van anti-glaucoom middelen zonder bewaarmiddel de slaagkans van de trabeculectomie verhogen. Het mislukken van deze chirurgie betekent een dubbele kost voor het Riziv : de kost voor de ingreep en het hervatten van de medicatie.

#### *Commentaar:*

*Volgens de firma kan door het gebruik van Geltim het gebruik van de duurdere prostaglandines worden uitgesteld.*

*Deze veronderstelling wordt niet gesteund door wetenschappelijke gegevens in het dossier. Bovendien veronderstelt de firma dan dat de prostaglandines steeds worden gebruikt in 2<sup>e</sup> lijn, wat in de praktijk niet het geval is. Daarenboven tonen klinische studies aan dat de werkzaamheid van prostaglandines in het dalen van IOP superieur is aan deze van timolol 0,5% 2x/dag.*

*Prostaglandines gebruiken als referentie voor de prijsbepaling is daarom niet correct.*