

EVALUATIE rapport dag 60**NANOGAM 50 mg/ml oplossing voor intraveneuze infusie**

20 ml

50 ml

100 ml

200 ml

400 ml

intraveneus

J06BA02

humaan proteïne

registratie

Titul.: Sanquin

Delegation of Power : C.A.F. - D.C.F.

reg.n°: 3041 IE 1 F12 - 3041 IE 2 F12 - 3041 IE 3 F12 - 3041 IE 4 F12 - 3041 IE 5 F12

reg. datum: 08-05-2006 (valid.: 01-12-2009)

Procedure:

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

contract.

C.A.F.-D.C.F. CVBA-SCRL, de Tyraslaan 109, 1120 BRUSSEL

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

NANOGAM 50 mg/ml oplossing voor intraveneuze infusie

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

humaan proteïne, 50 mg/ml

1.3. galenische vorm

oplossing voor intraveneuze infusie

1.4. primaire verpakking

flacon

1.5. totaal volume in de verkoopsverpakking

20 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 400 ml oplossing voor intraveneuze infusie

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

-

1.7. toedieningsweg

intraveneus

1.8. ATC code

J06BA02

Bestaande ATC code	ATC code die buiten forfait valt
--------------------	----------------------------------

1.9. identiteit van de aanvrager

C.A.F. - D.C.F.
de Tyraslaan 109
1120 BRUSSEL

delegation of power: C.A.F. - D.C.F.

1.10. registratie

n° : 3041 IE 1 F12 - 3041 IE 2 F12 - 3041 IE 3 F12 - 3041 IE 4 F12 - 3041 IE 5 F12

datum : 08-05-2006

uiterste geldigheidsdatum : 01-12-2009

statuut en gevolgde procedure :

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum : 08-05-2006) :

Indicatie(s):

Substitutietherapie bij:

Primaire immuundeficiëntie-syndromen zoals:

- aangeboren agammaglobulinemie en hypogammaglobulinemie
- gewone variabele immuundeficiëntie
- ernstige gecombineerde immuundeficiëntie
- syndroom van Wiskott-Aldrich

Myeloom of chronische lymfatische leukemie met ernstige secundaire hypogammaglobulinemie en herhaaldelijke infecties.

Kinderen met aangeboren AIDS en recidiverende infecties

Immuunmodulatie

Idiopatische Trombocytopenische Purpura (ITP), bij kinderen en volwassenen met een hoog risico op bloedingen of voorafgaand aan chirurgische ingrijpen ter correctie van het aantal bloedplaatjes

Syndroom van Guillain-Barré

Ziekte van Kawasaki

Allogene beenmergtransplantatie

Posologie en wijze van toediening :

De dosis en het doseerschema zijn afhankelijk van de indicatie.

Bij substitutietherapie kan het nodig zijn de dosering voor iedere patiënt te individualiseren, afhankelijk van de farmacokinetische en klinische respons. De volgende doseerschema's worden gegeven als richtlijn:

Substitutietherapie bij primaire immuundeficiëntie-syndromen

Met het doseerschema moeten dalspiegels (gemeten vlak voor de volgende infusie) van ten minste 4-6 g/l bereikt worden. Na het starten van de behandeling duurt het drie tot zes maanden voordat een evenwicht ontstaat. De aanbevolen aanvangsdosis is 0,4-0,8 g/kg, gevolgd door ten minste 0,2 g/kg iedere drie weken.

De dosis benodigd om een dalspiegel te verkrijgen van 6 g/l is ongeveer 0,2-0,8 g/kg/maand. Het doseerinterval, na het bereiken van een 'steady state', varieert van twee tot vier weken.

Dalspiegels moeten gemeten worden, om op geleide daarvan de dosis en het doseerinterval aan te passen.

Substitutietherapie bij myeloom of chronische lymfatische leukemie met ernstige secundaire hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties; substitutietherapie bij kinderen met AIDS en recidiverende infecties

De aanbevolen dosis is 0,2-0,4 g/kg elke drie tot vier weken.

Idiopatische trombocytopenische purpura

Voor de behandeling van een acute episode, 0,8-1 g/kg op dag één, zonodig binnen drie dagen herhalen, óf gedurende twee tot vijf dagen 0,4 g/kg per dag. In geval van een terugval kan de behandeling herhaald worden.

Syndroom van Guillain-Barré

Gedurende 5 tot 7 dagen 0,4 g/kg/dag.

De ervaring bij kinderen is beperkt.

Ziekte van Kawasaki

Een éénmalige dosis van 2,0 g/kg. Patiënten moeten tegelijkertijd behandeld worden met acetylsalicyzuur

Allogene beenmergtransplantatie

Humaan normaal immunoglobuline kan gebruikt worden als onderdeel van het conditioneringsprogramma en na de transplantatie.

Voor de behandeling van infecties ter profylaxe van graft versus host disease moet de dosering individueel vastgesteld worden. De begindosering is normaliter 0,5 g/kg/week, te beginnen 7 dagen voor transplantatie en continuerend tot drie maanden na transplantatie.

Wanneer er een blijvend tekort is in de productie van antistoffen, wordt een dosering van 0,5 g/kg/maand aanbevolen totdat het gehalte aan antistoffen weer normaal is.

De aanbevolen doseringen worden samengevat in de volgende tabel:

Indicatie	Dosis	Frequentie van toedienen
Substitutietherapie bij primaire immuundeficiëntie	Begindosis: 0,4-0,8 g/kg Daarna: 0,2-0,8 g/kg	Iedere 2-4 weken, om een IgG dalspiegel van ten minste 4-6 g/l te bereiken
Substitutietherapie bij secundaire immuundeficiëntie	0,2-0,4 g/kg	Iedere 3-4 weken, om een IgG dalspiegel van ten minste 4-6 g/l te bereiken
Kinderen met AIDS	0,2-0,4 g/kg	Iedere 3-4 weken
Immuunmodulatie: Idiopathische trombocytopenische purpura	0,8-0,10 g/kg of 0,4 g/kg/dag	Op dag één eventueel binnen 3 dagen eenmalig herhalen Gedurende 2-5 dagen
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg/dag	Gedurende 5-7 dagen; bij een terugval na een initiële respons, behandeling herhalen
Ziekte van Kawasaki	2,0 g/kg	In één dosis, gecombineerd met acetylsalicylzuur
Allogene beenmergtransplantatie:		
- behandeling van infecties en ter profylaxe van Graft versus host disease	0,5 g/kg	Elke week, vanaf 7 dagen vóór tot 3 maanden na transplantatie
- blijvend tekort aan productie van antistoffen	0,5 g/kg	Elke maand, tot dat het gehalte antistoffen weer normaal is

Wijze van toediening

Humaan normaal immunoglobuline moet intraveneus geïnfundeerd worden met een initiële snelheid van 0,5 ml/kg/uur gedurende 20 minuten. Bij een goede tolerantie kan de snelheid van toediening geleidelijk worden verhoogd tot 1,0 ml/kg/uur en, nadat 20 ml zonder problemen zijn toegediend, tot een maximum van 3,0 ml/kg/uur gedurende de rest van de infusie. In volwassen patiënten die regelmatig Nanogam toegediend krijgen, kan de infusiesnelheid verhoogd worden tot maximaal 7,0 ml/kg/uur.

Voor de toediening van grote hoeveelheden Nanogam, kan een Ethyl Vinyl Acetaat-zak gebruikt worden.

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

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID

type specialiteit	Klasse 2B		
Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk IV, nieuwe § Code M: blanco G, C: niet van toepassing * ** , Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : blanco		
Referentietrugbetaling	neen	-	
Vergoedingscategorie en – groep	A - 21	VII.10.1 de niet-specifieke intraveneuze immunoglobulines.	
basis van tegemoetkoming (EURO)	Zie tabel		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	-	-
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	Zie tabel	Zie tabel

	Bedrijf		ECONOM
	basis van tegemoetkoming ** (EURO)	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)
NANOGAM 50 mg/ml 20 ml	63,40	59,81	59,81
NANOGAM 50 mg/ml 50 ml	127,67	120,44	120,44
NANOGAM 50 mg/ml 100 ml	213,00	200,94	200,94
NANOGAM 50 mg/ml 200 ml	405,06	382,13	382,13
NANOGAM 50 mg/ml 400 ml	810,12	764,26	764,26

Hoofdstuk IV, nieuwe §

NANOGAM is vergoedbaar indien aangetoond wordt dat het product in één van de volgende indicaties is aangewend:

1. Primaire immuundeficiëntiesyndromen:

a) Aangeboren of verworven agammaglobulinemie of hypogammaglobulinemie waarbij, ofwel het totale IgG-gehalte ofwel het IgG₂- of IgG₃-gehalte, lager is dan de normwaarde van het laboratorium. Deze waarde moet berekend worden als twee standaardafwijkingen onder het meetkundig gemiddelde van leeftijdsgekoppelde controles, of 95% bedragen van het betrouwbaarheidsinterval van een aan de leeftijd gekoppelde controlepopulatie. Die hypogammaglobulinemie moet tot gevolg hebben gehad dat ernstige recidiverende of chronische bacteriële infecties zijn opgetreden waarvoor een herhaalde antibioticatherapie noodzakelijk was. De vergoeding wordt geweigerd als de hypogammaglobulinemie of de IgG₂/IgG₃-deficiëntie te wijten is aan een chronische behandeling met corticosteroïden (per os of parenteraal) bij CARA of als de hypogammaglobulinemie het gevolg is aan verlies via de darm of de urine;

b) congenitale antipolysaccharide antistofdeficiëntie die tot gevolg heeft dat recidiverende infecties zijn opgetreden waarvoor een herhaalde antibioticatherapie noodzakelijk was. Deze deficiëntie moet gedocumenteerd zijn door het falen van de antilichaamproductie na pneumococcenvaccinatie;

2. Myeloom en CLL met ernstige secundaire hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties;

3. ter behandeling van kinderen die niet ouder zijn dan 13 jaar en lijden aan AIDS;

4. idiopatische trombocytopenische purpura:

- bij kinderen;
- bij volwassenen met een hoog risico op bloedingen of die wachten op een nakende heelkundige ingreep;

5. syndroom van Guillain-Barré bij patiënten met één van de volgende symptomen:

- progressieve paresie (de patiënt kan niet meer dan 10 meter onafhankelijk lopen);
- aanwijzingen van een respiratoire aandoening (klinische observatie of aangetoond door meting van de vitale capaciteit aan het bed van de patiënt);
- tekens van bucco-faryngeale paresie.

6. ziekte van Kawasaki;

7. preventie van infecties bij patiënten die een allogene beenmergtransplantatie ondergaan;

3. Evaluatie

Aanvraag tot terugbetaling van Nanogam 50 mg/ml, oplossing voor intraveneuze infusie, verpakkingen van 20, 50, 100, 200 en 400ml.

3.1 Toepassingsgebied

Substitutietherapie

- a) Primaire immunodeficiëntie syndromen :
 - aangeboren agammaglobulinemie en hypogammaglobulinemie.
 - gewone variabele immunodeficiënties.
 - ernstige gecombineerde immunodeficiënties.
 - Wiskott Aldrich syndroom.
- b) Ernstige secundaire hypogammaglobulinemie bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) en multipel myeloom met herhaaldelijke infecties
- c) Kinderen met aangeboren AIDS en recidiverende infecties.

Immunomodulatie

Idiopathische Thrombocytopenische Purpura (ITP) bij volwassenen en kinderen, met een hoog risico op bloeding of voorafgaand aan chirurgische ingrepen, ter correctie van het aantal bloedplaatjes.
Acute inflammatoire polyneuropathie (Guillain-Barré Syndroom).
Ziekte van Kawasaki.

Allogene beenmergtransplantatie

3.1.1. Toelichting over de ziekte

a) Primaire immunodeficiëntieziekten :

Onder primaire immunodeficiëntieziekten (PID) worden verschillende soorten aangeboren immunodeficiënties verstaan, waarbij in de meeste gevallen het lichaam geen of onvoldoende antistoffen kan vormen ter bestrijding van infecties. Deze deficiënties zijn zeldzaam.

Indien deze ziekten niet in een vroeg stadium gediagnosticeerd en adequaat behandeld worden, kunnen die de levenskwaliteit en de levensverwachting van de patiënt in ernstige mate beïnvloeden. Patiënten tonen een typisch beeld van chronische en recidiverende infecties, ongewoon ernstige ziektebeelden en onvolledig herstel of onvoldoende reactie op de gangbare behandeling van infecties.

b) Secundaire immunodeficiëntieziekten :

Secundaire immunodeficiëntie (SID) is een verworven immunodeficiëntie die door een aantal aandoeningen kan worden veroorzaakt, zoals maligniteiten, vooral van het hematopoëtische en lymforeticulaire systeem, stofwisselingsziekten, ondervoeding, brandwonden, ernstige infecties, blootstelling aan straling of orgaantransplantaties of AIDS.

c) Immunomodulatie :

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is een autoimmuunstoornis die zich kenmerkt door de vorming van autoantistoffen tegen glycoproteïne (GP)-complexen op de membraan van de trombocyten. Dit leidt tot destructie van de bloedplaatjes in het macrofagensysteem via binding aan de Fc-gammareceptoren. De plaatjeswaarden zijn bepalend voor de behandeling van ITP. Bij bloedplaatjeswaarden hoger dan $50 \times 10^9/l$ is de patiënt in principe buiten gevaar. Bij waarden lager dan $20 - 30 \times 10^9/l$ is er sprake van ernstige ITP en is het risico op bloedingen erg hoog. Bij patiënten met plaatjeswaarden die persistent onder de 10×10^9 tot $20 \times 10^9/l$ blijven wordt het risico op een intracraniale haemorrhagie en overlijden geschat op 5 tot 10 %.

De oorzaak van de autoimmune reactie is meestal onduidelijk, hoewel het bij kinderen vaak volgt op een virale infectie. Ongeveer 50 % van de patiënten met acute ITP herstellen volledig binnen de 1ste maand; 85 % herstellen spontaan binnen de 6 maanden. Echter, bij 10 tot 20 % van de patiënten gaat de acute vorm van de ziekte over in de chronische vorm. Bij kinderen manifesteert ITP zich vooral in de acute vorm en geneest in de meeste gevallen spontaan na 1 tot 2 maanden.

Secundaire ITP bij HIV-infectie kan voorkomen in elk stadium van de HIV infectie. Ondanks heel lage plaatjesconcentraties lijden volwassen patiënten zelden aan ernstige en oncontroleerbare bloedingen. Bij kinderen kunnen deze bloedingen echter prominent en vaak levensbedreigend zijn.

Het Guillain-Barré syndroom (GBS) is een neuromusculaire aandoening die wordt gekenmerkt door een zich snel ontwikkelende ascenderende spierzwakte. De ernst van de ziekte varieert sterk, van nauwelijks merkbare spierzwakte en gevoelsstoornissen tot een vrijwel volledige verlamming. Veel mensen herstellen nagenoeg volledig, al kan dit maanden en soms enkele jaren duren. Een belangrijk gedeelte van de patiënten blijft restverschijnselen houden. Chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) is de chronische vorm van GBS. Deze aandoening verschilt in een aantal opzichten van het GBS, onder meer in het tempo waarin de symptomen zich voordoen en de duur van de ziekte. GBS is een ontstekingsziekte van de perifere zenuwen. Niet alleen de bewegingszenuwen, maar ook de gevoelszenuwen kunnen worden aangetast.

GBS is een auto-immunreactie waarbij het isolatiemateriaal van de zenuw (myeline) en soms ook het ingesloten geleidende deel (axon) wordt aangetast. De oorzaak voor deze auto-immunreactie is onbekend. Ongeveer 70% van de gevallen doet zich voor kort na een infectie, zoals een keelontsteking of diarree.

De Ziekte van Kawasaki of Kawasaki-syndroom (KS) is een acute, met koorts gepaard gaande, in het algemeen zelflimiterende multisysteem-vasculitis met een onbekende etiologie. KS is een vrij zeldzame ziekte die vooral kinderen jonger dan 5 jaar treft. De gemiddelde leeftijd is 2 jaar. De ziekte werd pas in 1967 voor het eerst beschreven door de Japanse arts Tomisaku Kawasaki en wordt gekenmerkt door een veralgemeende ontsteking van de bloedvaten, van de huid, de ogen, longen, lymfeknopen en gewrichten. Het kan ook leiden tot een aantasting van de kransslagaders, een aneurysma en in sommige gevallen tot een dodelijke hartaanval.

d) Allogene beenmergtransplantatie

Bij verschillende types kanker kan er worden overgegaan tot een allogene beenmergtransplantatie na een intensieve radiotherapie en/of chemotherapie waarbij het beenmerg wordt vernietigd. Onderzoek heeft namelijk uitgewezen dat allogene beenmergtransplantaties kunnen ingrijpen op het verloop van de ziekte. Ze kunnen leiden tot een vrij lange volledige remissie, maar jammer genoeg is het risico tot complicaties (infecties en graft-versus-host ziekte) wel groter dan bij de autologe transplantaties.

3.1.2. Epidemiologische gegevens

a) Immunodeficiëntiesyndromen

De Wereldgezondheidsorganisatie erkent ongeveer 70 primaire immunodeficiëntieziekten. Sommige van deze ziekten zijn echter relatief frequent, bijvoorbeeld selectieve IgA-deficiëntie (1/400 mensen) andere komen veel minder voor met een frequentie van 1/10 000 tot 1/100 000.

Gegevens uit de Verenigde Staten leren ons dat 1 op 500 mensen lijdt aan primaire immunodeficiëntie en dat polyvalente immunoglobulines nodig zijn bij ongeveer 1 per 10.000 mensen.

In 2002 meldde een studie van het Erasmusziekenhuis dat 60 PID patiënten in België gevolgd werden door deze multicenter studiegroep. Het is moeilijk het aantal patiënten te schatten die niet worden opgenomen in deze cijfers.

De incidentie van multipel myeloom (MM) kan geschat worden op 4/100.000/jaar en die van CLL op 20/1.000.000 bij mannen en 10/1.000.000 bij vrouwen. In België zouden er ongeveer 1500 MM patiënten zijn, van wie 20-25% behandeld worden met IVIG, wat overeenkomt met 300-375 patiënten. Voor CLL zouden in België 10% van de CLL-patiënten behandeld worden met immunoglobulines.

b) Immunomodulatie

ITP komt voor bij alle leeftijden en ethnische groepen hoewel er toch onderlinge verschillen kunnen bestaan. De "Platelets Disorder Support Association" (= PDSA) spreekt over ongeveer 100 nieuwe gevallen/jaar op 1.000.000 mensen (of 0,01 %) waarbij de helft van de nieuwe gevallen kinderen zijn. Volwassenen: Chronische ITP bij volwassenen heeft in de VS een incidentie van 58 tot 66 nieuwe gevallen per één miljoen inwoners per jaar (5,8 tot 6,6 per 100 000) met een gelijkaardige incidentie in het Verenigd Koninkrijk. Volgens de ITP Support Association in het VK zijn er jaarlijks 450 geregistreerde nieuwe gevallen.

Kinderen: De incidentie van ITP bij kinderen ligt tussen 4,0 en 5,3 per 100 000.

GBS wordt aanzien als een zeldzame aandoening met een incidentie van jaarlijks ongeveer 1 tot 3 gevallen per 100.000. In Nederland worden jaarlijks 150 tot 300 mensen door GBS getroffen.

Het Kawasaki syndroom (KS) komt hoofdzakelijk voor bij kinderen tussen de leeftijd van 6 maanden en 2 jaar. KS komt zelden voor bij kinderen jonger dan 3 maanden of ouder dan 8 jaar. Hoewel KS voorkomt bij alle rassen treft deze ziekte vooral Aziaten. Elk jaar lijden in de VS ongeveer 15/100.000 kinderen jonger

dan 5 jaar aan KS. In Japan bedraagt de incidentie 1/1.000 kinderen; er zijn jaarlijks ongeveer 6.000 nieuwe gevallen. De aandoening komt vaker voor bij jongens waarbij de verhouding jongens: meisjes ongeveer 3:2 bedraagt.

c) Allogene beenmergtransplantatie

Het gebruik van immunoglobulines is gerelateerd aan het aantal allogene beenmergtransplantaties die jaarlijks worden uitgevoerd. Er zijn er in 2003, 544 uitgevoerd in België. Het aantal betrokken patiënten voor een behandeling met IVIG is moeilijk in te schatten.

Gezien de verschillende indicaties en de zeldzaamheid van de aandoeningen is het moeilijk om het aantal patiënten precies in te schatten. Anderzijds is de prevalentie van deze verschillende aandoeningen vrij stabiel en het op de markt brengen van een nieuw preparaat in deze indicaties zal heel waarschijnlijk geen invloed hebben op het aantal potentiële patiënten maar een verschuiving geven binnen de verschillende producten die beschikbaar zijn. Toch moet opgemerkt worden dat deze markt steeds jaarlijks een groei kent, dit betekent dat als het aantal potentiële patiënten stabiel zou moeten zijn dat het aantal behandelde patiënten steeds aan het groeien is.

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

De volgende intraveneuze immunoglobulines (IVIG) zijn reeds beschikbaar: Gammagard S/D, Multigam, Octagam en Sandoglobuline. Subcuvia en Vivaglobin zijn beschikbaar voor subcutaan gebruik.

De IVIG-preparaten zijn terugbetaald voor:

- primaire immuundeficiëntiesyndromen,
- myeloom en CLL met ernstige secundaire hypogammaglobulinemie en recidiverende infecties,
- AIDS bij kinderen niet ouder dan 13 jaar,
- idiopathische thrombocytopenische purpura,
- syndroom van Guillain-Barré,
- ziekte van Kawasaki
- preventie van infecties bij allogene beenmergtransplantatie.

Bijkomende terugbetaalde indicaties voor sommige preparaten zijn:

- streptokokken toxische shock syndroom,
- ernstige multifocale motorneuropathie
- ernstige chronische inflammatoire demyeliserende neuropathie.

Voor de volledige terugbetalingmodaliteiten verwijzen we naar hoofdstuk IV voor elk van de IV en SC preparaten.

Nanogam is klaar voor intraveneuze toediening en vraagt geen bereiding op dienst of in apotheek. Volgens de aanvrager bevat Nanogam lage titers van IgA. Patiënten die naast een IgG-deficiëntie ook een IgA-deficiëntie hebben, worden best behandeld met IVIG specialiteiten die een lage hoeveelheid Ig A bevatten wegens infusiereacties. Nanogam dient bewaard te worden bij 2-8°C (in de koelkast). Binnen de houdbaarheidstermijn kan het product maximaal 6 maanden bewaard worden bij een temperatuur van 25°C of lager (niet opnieuw in de koelkast plaatsen).

Veiligheid: drie gevalideerde virusinactiverende stappen, nanofiltratie op 15 nm samen met een pepsine/pH4,4 behandeling en Solvent Detergent behandeling.

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

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen: immunoglobulinen, normaal humaan, voor intravasculaire toediening.

ATC-code: J06BA02

Humane normale immunoglobulines bevatten voornamelijk functioneel intacte immunoglobuline G (IgG) met een breed spectrum aan antilichamen tegen infectieuze agentia.

Humaan immunoglobuline bevat de IgG-antilichamen die aanwezig zijn in de normale populatie. Adequate doses van humane immunoglobulines kunnen te lage immunoglobuline G-niveaus herstellen tot het normale bereik. Het werkingsmechanisme bij andere indicaties dan vervangingstherapie is niet volledig verklaard, maar omvat onder meer immunomodulaire effecten.

Posologie en behandelingsduur

De aanbevolen doseringen worden vermeld in onderstaande tabel.

Tabel 1 : Aanbevolen doseringen

Indicatie	Dosis	Frequentie van injecties
Vervangingstherapie bij primaire immunodeficiëntie	- begindosis: 0,4 - 0,8 g/kg LG - vervolgens: 0,2 - 0,8 g/kg LG	om de 2 - 4 weken om een IgG-dalconcentratie te bereiken van ten minste 4 - 6 g/l
Vervangingstherapie bij secundaire immunodeficiëntie	0,2 - 0,4 g/kg LG	om de 3 - 4 weken om een IgG-dalconcentratie te bereiken van ten minste 4 - 6 g/l
Kinderen met aids	0,2-0,4 g/kg LG	om de 3 - 4 weken
Immunomodulatie:		
Idiopathische trombocytopenische purpura	0,8 - 1 g/kg LG of 0,4 g/kg LG/dag	op dag 1, eventueel eenmaal binnen 3 dagen herhaald 2 - 5 dagen lang
Syndroom van Guillain-Barré	0,4 g/kg LG/dag	3 - 7 dagen lang
Ziekte van Kawasaki	2 g/kg LG	in één dosis, samen met acetylsalicylzuur
Allogene beenmergtransplantatie:		
- behandeling van infecties en profylaxe van graft-versus-hostziekte	0,5 g/kg LG	elke week vanaf dag -7 tot maximaal 3 maanden na transplantatie
- persisterend tekort aan productie van antilichamen	0,5 g/kg LG	iedere maand tot gehalten aan antilichamen weer normaal zijn

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

- **kritische analyse (aard, type, kwaliteit) van de studies waarop de werkzaamheid is gebaseerd**

De voorgestelde indicaties zijn op de "Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration" gebaseerd (5CPMP/BPWG/859/95 rev.1).

Twee klinische studies werden gemaakt volgens de "Note for Guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration" (CPMP/BPWG/388/95 rev.1) om de registratie te ondersteunen.

- De eerste studie werd ontwikkeld om de kinetiek, de werkzaamheid en de veiligheid te onderzoeken bij patiënten met hypogammaglobulinemie.
- De tweede studie werd gedaan bij volwassen patiënten met chronische idiopathische trombocytopenische purpura (ITP). De resultaten van deze studies werden met de gepubliceerde resultaten vergeleken.

- **Resultaten van de belangrijkste studies**

Studie in PID

Het gaat om een open, multicentrische, niet gecontroleerde studie bij 18 patiënten met primaire a- of hypogammaglobulinemie die gestabiliseerd zijn onder behandeling met IVIG. De patiënten werden behandeld met Nanogam en opgevolgd gedurende 6 maanden. Gedurende de studie kregen de 18

patiënten 158 infusies van Nanogam. Er werden 25 infecties gerapporteerd. De meeste infecties waren licht (56,5%) tot matig (30,4%) van ernst. Er werden 4 ernstige infecties vermeld waarvan 2 sinusitis, een upper respiratory tract infection en een ernstige subcutis infectie van de eerste vinger. Deze resultaten zijn in overeenstemming met de gepubliceerde literatuur.

Studie in ITP

Het gaat om een open, multicentrische, niet gecontroleerde studie bij 24 patiënten opgevolgd gedurende een korte periode (14 dagen) voor een acute fase van een chronische ITP (ongeveer $20 \times 10^9/L$ plaatjes en hoge risico op bloedingen of chirurgische ingreep). 83 % van de patiënten werden beschouwd als responders ($\geq 50 \times 10^9/L$) en toonde deze respons in de week na toediening van Nanogam. Van de 21 patiënten die geen hoge dosissen corticoïden tegelijkertijd kregen hadden 12 patiënten steeds meer dan $50 \times 10^9/L$ plaatjes op dag 14 (laatste dag van de studie). Wat betreft de bloedingen ondervonden 2 patiënten epistaxis, er was geen nood om bijkomende IVIG perfusies en geen transfusienood. Deze resultaten zijn in overeenstemming met de gepubliceerde literatuur.

3.3.1.2. Bijwerkingen

Bijwerkingen zoals rillingen, hoofdpijn, koorts, braken, allergische reacties, misselijkheid, gewrichtspijn, lage bloeddruk en matige rugpijn komen nu en dan voor. Deze komen ook voor bij andere IVIG.

Immunoglobulinen kunnen in zeldzame gevallen een daling van de bloeddruk veroorzaken en in geïsoleerde gevallen anafylactische shock, zelfs als de patiënt geen overgevoeligheid heeft vertoond bij een vorige toediening. Bij gebruik van humaan normale immunoglobuline zijn gevallen waargenomen van reversibele aseptische meningitis, reversibele hemolytische anemie/hemolyse, voorbijgaande stijgingen van de levertransaminasen en nefrotoxiciteit. Zeer zelden: trombo-embolische reacties zoals myocardinfarct, beroerte, longembolie en diepe veneuze trombose.

3.3.1.3. Toepasbaarheid

De toediening van immunoglobulines kan de doeltreffendheid van verzwakte levende vaccins verminderen. Bij het interpreteren van serologische testresultaten dient rekening te worden gehouden met het feit dat de tijdelijke stijging van passief overgedragen antistoffen na immunoglobuline-injecties kunnen resulteren in vals positieve testresultaten.

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

De verpakkingen zijn adequaat. De verpakking van 20 g voor IVIG preparaten is nieuw in België. Nanogam is klaar voor intraveneuze toediening en vraagt geen bereiding op dienst of in apotheek.

3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

Graad 3B (2 open-label, prospectieve, niet-gecontroleerde studies)
Voldoet aan de laatste CHMP richtlijnen voor immunoglobulines.

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

Nanogam is sinds juni 2005 beschikbaar in Finland en in Nederland sinds september 2005. Er zijn geen andere gegevens in het dossier.

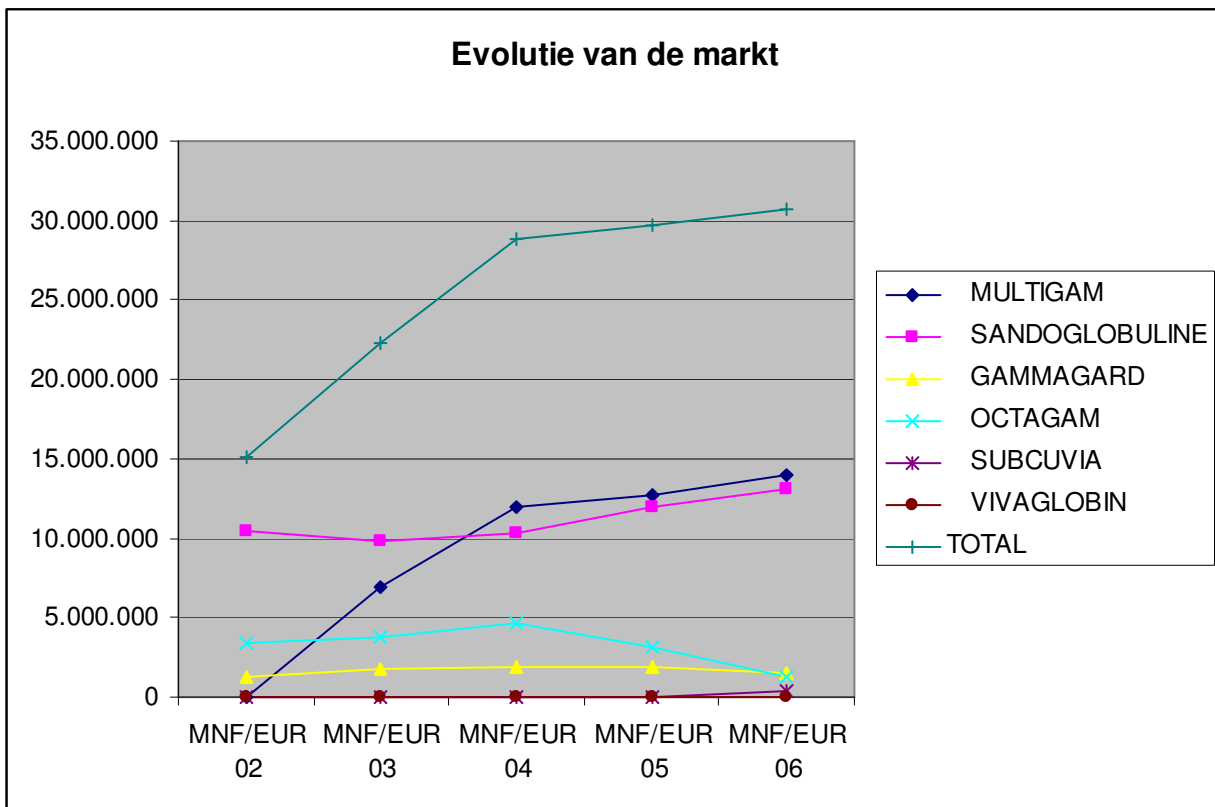
3.4. Budgettaire impact

- Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

Volgens de aanvrager zal de aanvraag principieel geen budgettaire impact hebben aangezien andere intraveneuze immunoglobulinen reeds terugbetaald worden in dezelfde indicaties die standaard zijn voor IVIG. De voorgestelde terugbetaling zal enkel bijdragen tot een veilige en voorspelbare bevoorrading van de vraag aan immunoglobulinen en België.

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

De Belgische markt van de immunoglobulines is de laatste 5 jaar verdubbeld: van 15 miljoen € naar 30 miljoen €.



Tabel 2 : Vergelijking van de prijs (**) van de verschillende specialiteiten beschikbaar op de Belgische markt

Specialiteit	Doseringen (in gr per verpakking)	Prijs **	Prijs**/gr
Nanogam	1	63,40	63,40
	2,5	127,67	51,07
	5	213,00	42,6
	10	405,06	40,51
	20	810,12	40,51
Vivaglobin	1,6	65,15	40,72
Subcuvia	0,8	32,57	40,71
	1,6	65,15	40,72
Sandoglobuline	1	47,87	47,87
	3	135,82	45,27
	6	239,41	39,90
Multigam	1	46,40	46,40
	2,5	103,44	41,38
	5	194,95	38,99
	10	383,92	38,39
Gammargard SD	2,5	115,51	46,20
	5	207,9	41,58
	10	391,76	39,18
Octagam	2,5	113,20	45,28
	5	203,74	40,75
	10	383,92	38,39

De gevraagde meerkost van Nanogam ten opzichte van Multigam is + 5,5%, bij vergelijking van de grote verpakkingen van 5 -10-20 gr. Deze grote verpakkingen zijn ook het vaakst gebruikt.

Als de andere beschikbare immunoglobulines dezelfde prijsverhoging aanvragen betekent dit een meerkost van ongeveer 1,65 miljoen Euro.

4. Algemene conclusie

Aanvraag tot terugbetaling van Nanogam 50 mg/ml, oplossing voor intraveneuze infusie, verpakkingen van 20, 50, 100, 200 en 400ml. Nanogam zou een 7^{de} polyvalente immunoglobuline preparaat zijn op de Belgische markt.

- Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)

Werkzaamheid/Doeltreffendheid

Vergelijkbaar met de andere immunoglobulines beschikbaar op de Belgische markt, op basis van twee cohorte-studies.

Bijwerkingen

Vergelijkbaar met de andere immunoglobulines beschikbaar op de Belgische markt.

Toepasbaarheid

Vergelijkbaar met de andere immunoglobulines beschikbaar op de Belgische markt.

Gebruiksvriendelijkheid

De verpakkingen zijn adequaat. De verpakking van 20 g voor IVIG preparaten is nieuw is België.

- Budget

Een meerkost van ongeveer 5,5% t.o.v. Multigam wordt aangevraagd (op basis van de grote verpakkingen).

Als de andere beschikbare immunoglobulines dezelfde prijsverhoging aanvragen betekent dit een meer kost van ongeveer 1,65 miljoen Euro, en dit op een omzet die de laatste 5 jaar verdubbeld is, tot 30 M euro.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. Wetenschappelijke bijsluiter Nanogam
2. Core SPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). CPMP/BPWG/859/95 rev. 1
3. Note for guidance on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). CPMP/BPWG/859/95 rev. 1
4. Registration dossier Nanogam . Module 2.5

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