

Dossier: 2733.1 tot 3 van 3

EVALUATIE rapport dag 60**RUPATALL 10 mg****30 tabletten****50 tabletten****100 tabletten**

oraal

R06AX28
rupatadine fumarate**registratie**Titul.: J.Uriach & CIA
Delegation of Power : Nycomedreg.n°: 8506 IE 1 F 3
reg. datum: 12/11/2007 (valid.: 12/12/2010)**Procedure:**

BE - compl. - KB 03.07.1969

-

contract.

NYCOMED BELGIUM, Gentsesteenweg 615, 1080 BRUSSEL

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

RUPATALL 10 mg tabletten

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

rupatadine fumarate, 10 mg

1.3. galenische vorm

tabletten

1.4. primaire verpakking

PVC/PVDC/Alu blister

1.5. totaal volume in de verkoopverpakking

30 tabletten
50 tabletten
100 tabletten

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

-

1.7. toedieningsweg

oraal

1.8. ATC code

R06AX28

Nieuwe ATC code	Advies vragen aan werkgroep « forfait »
-----------------	---

1.9. identiteit van de aanvrager

NYCOMED BELGIUM
Gentsesteenweg 615
1080 BRUSSEL

delegation of power: Van Essche

1.10. registratie

n° : 8506 IE 1 F 3
datum : 12/11/2007
uiterste geldigheidsdatum : 12/12/2010
statuut en gevolgde procedure :
BE - compl. - KB 03.07.1969

-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter (datum: 12/11/2007):

Indicaties:

Symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische idiopatische urticaria bij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar oud).

Dosering en wijze van toediening:

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)

De aanbevolen dosis bedraagt 10 mg (één tablet) eenmaal per dag, met of zonder voedsel.

Bejaarden

Rupatadine moet bij bejaarden met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.

Pediatrische patiënten

Rupatadine 10 mg Tabletten wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Aangezien er geen klinische ervaring is bij patiënten met beschadigde nier- of leverfuncties, is het gebruik van rupatadine 10 mg Tabletten momenteel niet aanbevolen bij deze patiënten.

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

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID

type specialiteit	Klasse 2 B
-------------------	------------

Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk I Code M: neen G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf : blanco		
Referentierugbetaling	Neen	Referentie : -	
Vergoedingscategorie en – groep	Cs - 7	IV.2.2 H1-Antihistaminica: bestemd voor orale of rectale toediening.	
basis van tegemoetkoming (EURO)	Zie tabel		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	Zie tabel	Niet toegekend
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	-	Niet toegekend

	basis van tegemoetkoming (EURO)	Bedrijf verkoopprijs publiek (EURO)
RUPATALL 10 mg 30 tabletten	17,04	17,04
RUPATALL 10 mg 50 tabletten	25,52	25,52
RUPATALL 10 mg 100 tabletten	37,44	37,44

3. Evaluatie

Het dossier betreft een tweede aanvraag tot opname van Rupatall 10 mg tabletten op de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten.

Het eerste dossier werd onder de naam Alergoliber ingediend en was beperkt tot een verpakking van 30 tabletten. Het dossier kreeg een positief advies van de CTG maar de terugbetaling werd niet toegekend door de Staatssecretaris tot wiens bevoegdheid Begroting. Het huidige dossier betreft de verpakkingen van 30, 50 en 100 tabletten.

Het tweede dossier voorgelegd door de firma aan de CTG is identiek aan het eerste met uitzondering van de budgettaire berekening.

Het rapport dag 60 is bijna identiek aan het eerste rapport met uitzondering van de budgettaire impact en de beschrijving van een additioneel klinische studie die in juli 2008 gepubliceerd werd.

3.1 Toepassingsgebied

Rupatall (Rupatadine) is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van:

- allergische rhinitis (AR)
- chronische idiopatische urticaria

3.1.1. Toelichting over de ziekte

Allergische rhinitis is een aandoening gekenmerkt door niezen, neusverstopping, oog- en neuspruritus en waterige neusloop. AR is het gevolg van een erfelijke predispositie om IgE te produceren en een herhaalde blootstelling aan aëroallergenen ter hoogte van het neusslijmvlies die een sensibilisatie induceren.

De allergische reactie kan in twee fasen verdeeld worden:

- Een vroeg antwoord: de mastcellen dringen door het epithelium en herkennen de allergenen aanwezig in het neusslijmvlies. De mastcellen bevrijden verschillende mediators van hun korreltjes zoals histamine, tryptase, chymase, kininogenase, heparin en andere enzymen; ze scheiden *de novo* andere mediators af zoals prostaglandines en leukotrienes. Dit leidt tot vaatlekkage, slijmvliesoedeem, neusloop en verstopping.
- Een late fase: de mediators, bevrijd door de mastcellen, vergemakkelijken de adhesie van de leukocyten op de endotheelcellen. Cytokines zoals IL-5 vergemakkelijken de infiltratie van het slijmvlies met eosinofielen, neutrofielen, basofielen, lymfocyten en macrofagen.

Een nieuwe classificatie van de AR werd voorgesteld in 2001 door ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on Asthma) (1). In deze classificatie wordt er niet meer gesproken van seizoen en niet-seizoensgebonden AR aangezien dit wereldwijd niet toepasbaar is.

Tabel 1: Classificatie van allergische rhinitis volgens ARIA

Intermitterend	< 4 dagen, per week of < 4 weken per jaar
Persisterend	> 4 dagen per week of > 4 weken per jaar
Mild	Geen van de volgende symptomen aanwezig: Slaaponderbreking Beperking van dagelijkse activiteiten Invloed op werk of school Andere zeer storende symptomen
Matig/Ernstig	Eén van de volgende symptomen aanwezig: Slaaponderbreking Beperking van dagelijkse activiteiten Invloed op werk of school Andere zeer storende symptomen

AR gaat gepaard met een hoge co-morbiditeit zoals astma, sinusitis, middenoorontsteking, respiratoire infecties, neuspoliepen en zelfs orthodontische malocclusies. AR heeft een grote impact op de levenskwaliteit en de productiviteit op school en op het werk.

Chronische idiopatische urticaria (CIU) wordt gedefinieerd als dagelijks of bijna dagelijks voorkomen van verspreid, heftig jeukende, kortdurende papels en dit gedurende minstens 6 weken. De individuele papels verdwijnen binnen 4 tot 24-36 uren. Het kan soms geassocieerd worden met angiooedeem. De aandoening heeft een variabel verloop met spontane remissies en recidieven gedurende vele jaren.

CIU is geassocieerd met een aspecifieke degranulatie van de mastcellen aanwezig in de derma. Histamine, bevrijd uit de mastcellen en de basofielen, bindt zich aan de H1 receptoren en induceert symptomen zoals papels, pruritus en oedeem.

De etiologie van de aandoening is niet allergisch. CIU kan gepaard gaan met urticaria te wijten aan fysische agentia zoals druk, zonnebestraling, koude of water.

De ziekte is, in 30-50 % van de gevallen, verbonden met een auto-immuun proces: er wordt aangetoond dat ongeveer één derde van de patiënten met CIU functionele auto-antistoffen hebben van IgE en van FcεRI (high affinity IgE receptor).

3.1.2. Epidemiologische gegevens

Allergische rhinitis is een frequente aandoening die 10 tot 25 % van de wereldbevolking treft (2). De prevalentie van de aandoening is, over de laatste decade, gestegen. Een recente Europese studie (2001-2002) heeft aangetoond dat de prevalentie van allergische rhinitis in België 29 % is (3). Ongeveer één derde van de patiënten lijdt aan een persisterende AR en twee derde aan een intermitterende AR.

Chronische idiopatische urticaria betreft 0.1 - 3 % van de populatie in Europa en de VS (4). De prevalentie lijkt hetzelfde te zijn in de verschillende populaties en is ongeveer 0.5 %. Er zijn geen specifieke Belgische gegevens beschikbaar.

3.1.3. Huidige therapeutische mogelijkheden en therapeutische en sociale behoeften

Allergische rhinitis

De behandeling bestaat in

- het vermijden, indien mogelijk, van de allergenen
- medicamenteuze behandeling
- immunothérapie

Verschillende geneesmiddelen, zoals lokale corticosteroïden, kortwerkende decongestiva, orale of topische H1-antihistaminica, intranasaal cromonen en leukotrienerceptorantagonisten zijn beschikbaar.

Een aantal aanbevelingen werden de laatste jaren gepubliceerd en de meesten stellen dezelfde richtlijnen voor (ARIA (1); Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Arsten voor Longziekten en Tuberculose (5); European Academy of Allergy and Clinical Immunology (6)).

Volgens deze aanbevelingen zijn de twee eerstelijnsbehandelingen de orale H1-antihistaminica en de lokale corticosteroïden. De keuze is gebaseerd op de kenmerken van de AR (zie tabel hieronder).

Tabel 2: ARIA aanbevelingen

Allergische rhinitis	Eerste keuze behandeling
Matig/ Ernstig Persisterend	Lokale corticosteroïden
Mild Persisterend	Lokale corticosteroïden of orale H1 antihistaminica
Matig/ Ernstig Intermitterend	Lokale corticosteroïden of orale H1 antihistaminica
Mild Intermitterend	H1 antihistaminica

De orale H1-receptorantagonisten werken wel op de symptomen van pruritus, niezen en waterige neusloop maar zijn minder doeltreffend voor neusverstopping.

Als neusverstopping het hoofdsymptoom is, kan meer verwacht worden van andere medicatie, in het bijzonder, lokale corticosteroïden.

De andere beschikbare medicaties hebben, in vergelijking met H1-antihistaminica en intranasale corticosteroïden, geen voordeel. Vaak zijn ze minder effectief.

- Decongestiva zijn α -adrenerge agonisten en werken door vaatvernauwing. Ze kunnen voor een korte periode gegeven worden (<10 dagen) om ernstige vormen van neuscongestie te bestrijden.
- Cromonen zijn zeldzaam geïndiceerd voor de behandeling van AR bij volwassenen. Eén van de enige indicaties is zwangerschap.
- Leukotrieen-receptor antagonisten zijn minder effectief dan intranasale corticosteroïden in de behandeling van AR.

Voor wat betreft de H1-antihistaminica, wordt de eerste generatie verlaten wegens hun nevenwerkingen, in het bijzonder de sedatieve en de anticholinergische effecten.

Chronische idiopatische urticaria

De H1-anti-histaminica van de tweede generatie zijn de eerste keuze en de enige eerstelijnsbehandeling van CIU. Ze zijn doeltreffend op het oedeem en de pruritus.

Als de behandeling mislukt, dient men eerst, in monotherapie, een ander H1-antihistaminicum van dezelfde klasse te proberen.

Indien dit nog steeds niet werkt, zal een eerste generatie H1-antihistaminicum geassocieerd worden met één van de tweede generatie (bitherapie).

Andere behandelingen zoals doxepine, antileucotrienen, systemische corticosteroïden of cyclosporine hebben geen plaats volgens de aanbevelingen van de "Société Française de Dermatologie" (7).

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

3.2.1 Werkingsmechanisme

Rupatall (Rupatadine) is een H1-antihistaminicum van de tweede generatie.

Naast zijn H1-antihistaminica eigenschappen is Rupatall ook een antagonist van de PAF-receptoren.

ATC code R06AX28

Rupatadine zorgt voor een snelle en langdurige inhibitie van de effecten geïnduceerd door histamine. Zij oefent een duurzame en sterke selectieve antagonistische werking uit ten opzichte van de perifere H1-antihistamine receptoren, en heeft geen centrale noch anticholinergische effecten. Sommige van de metabolieten (desloratadine en haar gehydroxyleerde metabolieten) vertonen antihistamine activiteit en kunnen gedeeltelijk bijdragen tot de algemene werkzaamheid van het geneesmiddel.

Rupatadine vertoont ook een PAF (platelet-activating factor) antagonist effect. PAF is een andere mediator inhouden in de allergische reactie. PAF induceert vaatverwijding en doet de vaatpermeabiliteit toenemen. Het kan dus aan het optreden van rhinorrhoea en neusverstopping bijdragen. Het blokkeren van de PAF receptoren zou het anti H1 effect kunnen versterken.

3.2.2 Plaats in de farmacotherapeutische groep

Momenteel zijn er ongeveer 16 verschillende H1-antihistaminica beschikbaar op de Belgische markt. Men onderscheidt de eerste en tweede generatie antihistaminica.

De eerste generatie antihistaminica overschrijden de bloed-hersenbarrière; ze blokkeren de H1 receptoren in de CZS met als gevolg een verminderde neurotransmitterwerking van histamine en verschillende nevenwerkingen zoals slaperigheid, geheugenstoornissen...Eerste generatie H1-antihistaminica hebben ook antimuscarinerge effecten die verantwoordelijk kunnen zijn voor droge ogen, droge mond, mydriasis, tachycardia, constipatie en urine retentie.

De tweede generatie antihistaminica geven deze nevenwerking minder, althans wanneer zij gebruikt worden aan de voorgeschreven dosis.

Tweede generatie H1-antihistaminica op de markt zijn Claritine en generieken van loratadine, Aeries (desloratadine), Zyrtec en generieken van cetirizine, Xyzall (levocetirizine), Estivan (ebastine), Mizollen (mizolastine) en Telfast (fexofenadine).

Tabel 3: PK-PD vergelijking tussen tweede generatie H1-antihistaminica

	Tmax (h)	t_½ (h)	CYP3A metab	Effect op QTc	Dosering aanpassing als	Posologie
Cetirizine	1.0±0.5	6.5_10	neen	neen	Lever- en nierinsufficiëntie	10 mg/ dag
Loratadine	1.2±0.3	7.8±4.2	ja	neen	leverinsufficiëntie	10 mg/ dag
Desloratadine	1_3	27	ja	neen	nierinsufficiëntie	5mg/ dag
Levocetirizine	0.8±0.5	7±1.5	neen	neen	nierinsufficiëntie	5mg/ dag
Ebastine	2.6±5.7	10.3±19.3	ja	ja	-	10_20 mg/ dag
Fexofenadine	2.6	14.4	neen	neen	-	120_ 180 mg/dag
Mizolastine	1.5	12.9	ja	ja	-	10 mg/ dag
Rupatadine	0.75	5.9	ja	neen	Geen gegevens beschikbaar	10 mg/ dag

3.2.3 Voorgestelde posologie

Volwassenen en jongeren (≥12 jaar)

De aanbevolen dosis bedraagt 10 mg (één tablet) eenmaal per dag, met of zonder voedsel.

Pediatrische patiënten

Rupatadine 10 mg tablet wordt niet aanbevolen voor kinderen onder de leeftijd van 12 jaar omdat er geen informatie beschikbaar is over de veiligheid en de doeltreffendheid van het geneesmiddel in deze populatie.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Het gebruik van rupatadine wordt momenteel niet aanbevolen bij deze populatie aangezien er geen ervaring bij deze patiënten bestaat.

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

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

Het dossier van Rupatall bevat de samenvatting van:

- 8 klinische studies bij seizoensgebonden allergische rhinitis:
 - 2 dosisbepalende studies
 - 5 comparatieve, gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde studies
 - 1 crossover, dubbelblinde, gerandomiseerde, challenge studie
 Publicaties zijn beschikbaar voor 4 studies en een abstract voor een vijfde studie.
- 5 klinische studies bij non-seizoensgebonden allergische rhinitis: dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Een publicatie beschikbaar.
- 2 klinische studies bij chronische idiopatische urticaria:
 - 1 dosisbepalende studie
 - 1 comparatieve, gerandomiseerde, gecontroleerde dubbelblinde studie
 Publicaties zijn beschikbaar voor beide studies.

Uitgezonderd de dosisbepalende studies, betreffen deze studies de doeltreffendheid en de veiligheid van rupatadine in vergelijking met placebo en verschillende andere H1-antihistaminica.

3.3.1.1. Werkzaamheid

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

Tabel 4: Studies beschrijving

Studie	Indicatie	Behandeling	Dosering	Aantal patiënten	Studieduur
RD477/21212 (8)	SAR	Rupatadine vs placebo	10mg, 20mg	139 (54, 35, 50)	2 weken
RD477/22115	SAR	Rupatadine vs placebo	2.5, 5, 10, 20 mg	395	2 weken
UR/FC97/III-01 (9)	SAR	Rupatadine vs Ebastine vs placebo	10 mg	250	2 weken
UR/FC97/III-03 (10)	SAR	Rupatadine vs cetirizine	10 mg	249	2 weken
UR/FC97/III-04 (11)	SAR	Rupatadine vs loratadine	10 mg, 20 mg, 10 mg	339	2 weken
UR/FC98/III-04	SAR	Rupatadine vs loratadine	10 mg, 20 mg	258	2 weken
4 weken	SAR	Rupatadine vs desloratadine vs placebo	10 mg, 5 mg	?	4 weken
IC04RUP/II/02 (12)	SAR	Rupatadine vs placebo	10 mg	45	8 dagen x2
UR/FC98/III-01	PAR	Rupatadine vs loratadine vs placebo	10 mg, 20 mg, 10 mg	283 (73, 71, 70 en 69)	28 dagen
UR/FC98/III-02	PAR	Rupatadine vs ebastine vs placebo	10 mg	219 (73, 70 en 69)	28 dagen
UR/FC98/III-02	PAR	Rupatadine vs cetirizine vs placebo	10 en 20 mg, 10 mg	269	28 dagen
IC01RUP/IV/02	PAR	Rupatadine vs placebo	10 mg	320	28 dagen
IC02RUP/II/02 (13)	CIU	Rupatadine vs placebo	5, 10 en 20 mg	283	4 weken
IC010RUP/3/04 (14)	CIU		10, 20 mg	334 (112, 109 en 113)	6 weken
Fantin (15)	PAR	Rupatadine vs cetirizine vs placebo	10 mg, 10 mg	543 (185, 175 en 183)	12 weken

Alleen de studies die gepubliceerd werden, zullen besproken worden.

- **comparator(en) en rechtvaardiging van de keuze en de gebruikte doseringen (in functie van de Belgische situatie)**

De werkzaamheid en veiligheid van rupatadine wordt vergeleken met placebo en met vaak gebruikte H1-antihistaminica.

De dosering van rupatadine is gebaseerd op de resultaten van 3 dosisbepalende studies (2 in AR en een in CIU); de dosering van de comparatoren is de klassieke voorgeschreven dosering voor deze geneesmiddelen.

- **Bestudeerde populatie en doelgroep**

- Allergische rhinitis: patiënten van 12 tot 65 jaar, met seizoensgebonden allergische rhinitis gedurende tenminste 2 jaren en uitsluitend veroorzaakt door pollen. Ze moesten in acute fase van de ziekte zijn en een positieve huid prik test hebben.
- Allergische rhinitis: patiënten ouder dan 12 jaar, met persisterende allergische rhinitis (PAR), een basale i6TSS (instantaneous Total symptom score) ≥ 45 , een neusobstructie score ≤ 12 en een algemeen PAR score ≥ 2 (moderate).
- Chronische idiopatische urticaria: patiënten van 12 tot 65 jaar met tenminste 6 weken geschiedenis van CIU en een matig pruritus (≥ 2 score voor meer dan 3 dagen per week).

- **Weerhouden werkzaamheidscriteria**

- Allergische rhinitis:

Primair eindpunt: mTDSS (mean Total Daily Symptom Score): deze score was gebaseerd op de subjectieve evaluatie van elk rhinitis verschijnsel (neusloop, niezen, verstopping, jeuk) bij de patiënt 's morgens en 's avonds. De score was het totaal van de 4 noteringen volgens de volgende voorschriften:

Score 0: geen symptomen

Score 1: toevallige milde symptomen

Score 2: milde, regelmatige, uitputtende symptomen

Score 3: ernstige, doorlopende symptomen, die de dagelijkse activiteiten beperken en/of de slaap onderbreken

- PAR

Primair eindpunt: gemiddelde verandering van i6TSS na 12 weken in vergelijking met basale score. Deze score was gebaseerd op de subjectieve evaluatie van 6 verschijnselen (neusloop, niezen, neusverstopping, neusjeuk, ogenpruritus en roodheid). Elk verschijnsel was geschat op een schaal van 0 tot 4 (geen symptoom tot zeer ernstig). De individuele scores waren opgeteld om de i6TSS te bereiken.

- Chronische idiopatische urticaria:

Primair eindpunt: MPS (mean pruritus severity score). De score werd 's morgens en 's avonds) gemeten bij de patiënten op een dagboek volgens de ernst van de pruritus:

Score 0: geen pruritus

Score 1: mild, niet lastig

Score 2: matig, lastig of irriterend

Score 3: ernstig, zeer irriterend, slaaponderbreking, beperking van dagelijkse activiteiten

Score 4: zeer ernstig, vereist onderzoek door een arts.

- **Resultaten van de belangrijkste studies**

Allergische rhinitis

De verschillende studies uitgevoerd met Rupatall geven aan dat:

- De doeltreffendheid van Rupatall 10mg en 20 mg groter is dan placebo in AR.
- Er geen groot verschil is in werkzaamheid tussen 10 en 20 mg Rupatall in AR
- De doeltreffendheid van Rupatall 10 mg in seizoensgebonden AR vergelijkbaar is met de doeltreffendheid van cetirizine 10 mg en loratadine 10 mg. De doeltreffendheid van Rupatall 10 mg in seizoensgebonden AR is lichtjes beter dan deze van 10 mg ebastine.

PAR

De vermindering van basale i6TSS was 47,8 % in de rupatadine groep, 44,7 % in de cetirizine groep en 38,8 % in de placebo groep. Het verschil was statistisch significant tussen rupatadine en placebo ($p = 0,008$) maar niet tussen cetirizine en placebo. Het begin van actie van rupatadine werd binnen de eerste 24 uren van de behandeling geobserveerd.

Chronische idiopatische urticaria

De doeltreffendheid van Rupatall 10mg en 20 mg is groter dan placebo in CIU. Er werd een daling van 57,5% in de MPS ten opzichte van de baseline score (10mg groep) opgemerkt, in vergelijking met een daling van 44,9% in de placebogroep.

3.3.1.2. Bijwerkingen

- Voornaamste bijwerkingen van de specialiteit

De voornaamste bijwerkingen geobserveerd gedurende de verschillende klinische studies waren vergelijkbaar met de bijwerkingen al gekend en gezien met andere H1-antihistaminica.

De volgende bijwerkingen waren vaker gezien met Rupatall dan placebo:

- Slaperigheid (9.6%)
- Asthenie (2.1%)
- Droge mond (0.8%)

Rupatall heeft geen effect op de QTc zoals de andere tweede generatie H1-antihistaminica. Het werd getest tot een dosis van 100mg.

Voor een volledige lijst van de ongewenste effecten, zie bijsluiter.

3.3.1.3. Toepasbaarheid

- Gebruiksbeperkingen van de specialiteit (contra-indicaties, interacties, bijzondere voorzorgen, etc.)

Er zijn geen gegevens betreffende de veiligheid en de doeltreffendheid bij patiënten onder de leeftijd van 12 jaar. Er is geen klinische ervaring beschikbaar bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

De gelijktijdige toediening van Rupatall en pompelmoes is gecontra-indiceerd omdat de plasmaconcentratie van rupatadine 3,5 maal hoger wordt.

De gelijktijdige toediening van Rupatall en ketokonazole of erythromycine moet voorzichtig zijn gezien de systemische blootstelling van de verschillende producten verhoogd wordt.

De gelijktijdige toediening van Rupatall 20 mg en alcohol moet voorzichtig zijn gezien alcohol de negatieve effecten verhoogd.

- Gebruiksbeperkingen van de huidige referentie therapie

Niet van toepassing.

3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

Rupatall wordt één maal per dag oraal toegediend.

In vergelijking met het eerste dossier worden grote verpakkingen van 50 en 100 tabletten voorgesteld.

Deze verpakkingen bieden financiële en praktische voordelen voor aandoeningen die of chronisch zijn (urticaria) of gewoonlijk symptomatisch gedurende enkele weken/ maanden per jaar zijn (AR).

3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

Niveau II

De registratie van Rupatall in de indicatie symptomatische behandeling van allergische rhinitis steunt op 6 dubbelblinde gerandomiseerde studies versus placebo en versus actieve comparatoren. De mean Total Daily Symptom Score (mTDSS) was significant beter in de rupatadine groepen dan in de placebo groepen en was vergelijkbaar in de rupatadine groepen en de andere gebruikte H1-antihistaminica. Een dubbelblinde gerandomiseerde studie heeft aangetoond dat rupatadine de ziektesymptomen van PAR beter verlicht dan placebo na 12 weken; het verschil was niet statistisch significant tussen cetirizine en placebo.

De registratie van Rupatall in de indicatie symptomatische behandeling van chronische idiopathische urticaria steunt op een dubbelblinde gerandomiseerde studie versus placebo. De mean pruritus severity score (MPS) was significant beter in de rupatadine groep in vergelijking met de placebo groep.

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

Het dossier van de firma bevat het verslag van 3 fase IV studies bij patiënten met niet seizoengebonden AR. Gegevens zijn beschikbaar in de vorm van een poster en abstracts en zullen dus hier niet behandeld worden. Ze tonen aan dat rupatadine, in vergelijking met een placebo, doeltreffend is, goed verdragen wordt en vergelijkbaar is met cetirizine.

Rupatall is beschikbaar en terugbetaald in Spanje en Griekenland.

3.4. Budgettaire impact

- Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

Voor wat betreft de budgettaire impact, doet de firma de volgende veronderstellingen:

- Rupatall zal geen invloed hebben op de totale markt van de antihistaminica die gedurende de laatste jaren gegroeid is (6 % in 2005, 6,9% in 2006 en 9,4% in 2007).
- Het gebruik van Rupatall zal verschuivingen in het relatieve marktaandeel van de andere H1-antihistaminica teweeg brengen, in het bijzonder Xyzall., Aerius, Estivan, Cetirizine EG en Zyrtec.

Op basis van marktanalyses in België en ervaringen in het buitenland (lancering van rupatadine in Spanje) verwacht de firma dat 50 tot 60 % van de veranderende voorschriften zal leiden tot een voorschrift van Rupatall, wat overeenkomt met 1.728.230 tot 2.073.876 tabletten van Rupatall.

In de huidige omstandigheden (geen verschuiving), stelt deze 50 of 60 % de volgende kost voor het RIZIV voor:

- 50%: 395.655 €
- 60 %: 474.785 €

Tabel 7: Rupatadine equivalent

Verschuiving	Aantal voorschriften Rupatall (N tabletten)		
	30 tabletten (53%)	50 tabletten (23.5%)	100 tabletten (23.5%)
50% (=1.728.230 tabl.)	17.906	7.941	7.940
Totaal [(1)+(2)+(3)]	Aantal tabletten		
=1.728.230 tabl.	537.180 (1)	397.050 (2)	794.000 (3)

Verschuiving	Aantal voorschriften Rupatall (N tabletten)		
	30 tabletten (53%)	50 tabletten (23.5%)	100 tabletten (23.5%)
60% (=2.073.870 tabl.)	21.489	9.528	9.528
Totaal [(1)+(2)+(3)]	Aantal tabletten		
= 2.073.870 tabl.	644.670 (1)	476.400 (2)	952.800 (3)

De inschrijving van Rupatall zou dus een besparing van 73.617 € tot 88.339 € voor het RIZIV kunnen betekenen.

Tabel 8: Potentiële RIZIV besparing

	omschakeling		RIZIV bijdrage/tabl	Kosten voor RIZIV	
	50%	60%		50%	60%
Rupatall (30)	537.180	644.670	0.227	121.940	146.340
Rupatall (50)	397.050	476.400	0.204	80.998	97.186
Rupatall (100)	794.000	952.800	0.150	119.100	142.920
Subtotaal (B)	1.728.230	2.073.870		322.038	386.446
Vershil [(A)-(B)] (€)				73.617	88.339

De firma beschouwt dat het budgettaire impact waarschijnlijk gunstiger zal zijn. Deze assumptie is gebaseerd op de veronderstelling dat de belangrijkste verschuivingen van voorschriften de meeste recente en kostelijke antihistaminica zullen betreffen. De firma vergelijkt de prijs per tablet van de verschillende meest recente antihistaminica en Rupatall, in een verpakking van 100 tabletten, die het goedkoopst is.

Tabel 9: Prijsvergelijking antihistaminica

Product	Verpakking	Publiek prijs (€)		Publiek prijs/ tablet (€)	Bijdrage RIZIV per tablet (€)
Xyzall	20	11,90	4,76	0,595	0.238
	40	21,75	8,7	0,544	0.218
Aerius	30	17,85	7,14	0,595	0.238
	50	27,20	10,88	0,544	0.218
Cetirizine EG	20	7,0	2,8	0,35	0.14
	50	16,0	6,4	0,32	0.128
Zyrtec	20	9,99	4	0,33	0.2
	40	12,8	5,12	0,33	0.128
Estivan	20	11,28	4,51	0,564	0.226
	40	20,63	8,25	0,516	0.206
	20	18,04	7,22	0,902	0.361
	20	20,63	8,25	1,032	0.413
Rupatall	30	17,04 (aangevraagd)	6,82	0,568	0.227
	50	25,52 (aangevraagd)	10,21	0,51	0.204
	100	37,44 (aangevraagd)	14,98	0,374	0.15

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

Het is moeilijk de potentiële verschuiving van voorschriften tussen antihistaminica te becijferen. De veranderingen van respectievelijk 6 en 10 % voor Aerius en Estivan Lyo zijn waarschijnlijk overschat nu dat verpakkingen van respectievelijk 50 en 30 tabletten beschikbaar zijn of zullen zijn.

Bovendien heeft eerdere ervaring met andere recente antihistaminica ons aangetoond dat de introductie van een nieuw product gewoonlijk vooral ten koste van oudere moleculen gebeurt.

Rupatall blijft, per tablet, duurder dan Cetirizine EG en Zyrtec voor een vergelijkbare doeltreffendheid. Een studie heeft niettemin aangetoond dat Rupatall beter is dan cetirizine om de symptomen van persisterende allergische rhinitis te verlichten.

Een budgettaire besparing kan niettemin verwacht worden maar zal waarschijnlijk minder belangrijk zijn dat de schatting van de firma.

4. Algemene conclusie

1. Rupatall is een orale selectieve histamine H1-receptorantagonist die eveneens PAF antagonistische eigenschappen vertoont.
2. Het is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van allergische rhinitis en chronische idiopatische urticaria.
3. Uit klinische studies blijkt dat de doeltreffendheid en veiligheid van rupatadine vergelijkbaar is met andere H1-antihistaminica van de tweede generatie beschikbaar in België. Een studie heeft een klein voordeel van Rupatall tegenover cetirizine aangetoond voor de behandeling van persisterende allergische rhinitis.
4. Rupatall heeft geen effect op de cardiale veiligheid.
5. Voor wat betreft de budgettaire impact kan, op basis van een verschuiving van de voorschriften van andere H1 antihistaminica naar Rupatall en gezien Rupatall in grote verpakkingen goedkoper is dan de meerderheid van de H1-antihistaminica, een kleine besparing voor het RIZIV verwacht worden.

5. Referenties waarop de evaluatie steunt

1. Bousquet J et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl.5): S147-S337
2. Salib RJ et al. Allergic rhinitis: past, present and the future. *Clin Otolaryngol* 2003; 291-293.
3. Bauchau V et al. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004; 24: 758-764
4. Negro-Alvarez JM et al. Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol Immunopathol* 2001; 29:129-132
5. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, vastgesteld tijdens de lendenvergadering van 6 oktober 2006 *
6. Van Cauwenberge et al., *Allergy* 2000; 55: 116-134 *Hematol.* 2004 Feb;79(2):205. *
7. Société Française de Dermatologie. Conférence de consensus de prise en charge de l'urticaire chronique. Janvier 2003. *
8. Izquierdol et al. A dose ranging study of rupatadine fumarate in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55 Suppl 63):275
9. Guadano E et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study: *Allergy* (2004)59:766-771
10. Martínez-Cóccera C et al. Rupatadine 10 mg and cetirizine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind parallel study. *J. Invest. Allergol.clin. Immunol.*(2005)15:22-29
11. Saint-Martin F et al. A randomized, double-blind, parallel group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Invest. Allergol.clin. Immunol.*(2004)14:34-40
12. Stuebener P et al. Effects of rupatadine vs placebo on allergen induced symptoms in patients exposed to aeroallergens in the Vienna Challenge Chamber. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96:37-44
13. Dubertet L et al. Once daily rupatadine improves the symptoms of chronic idiopathic urticaria : a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Eur J Dermatol.* 2007;17:223-228
14. Gimenez-Arnau A et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria : a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Allergy* 2007;62:539-546
15. Fantin S et al: " A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis"; *Allergy* 2008 Jul; 63(7):924-31; *

* Referenties met een asterisk komen niet van de aanvragende firma

6. Vragen aan de firma (facultatief)

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