

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum

13 augustus 2012

Ons kenmerk

ZA/2012090759

Behandeld door

M. van der Graaff

Doorkiesnummer

(020) 797 88 92

Onderwerp

Pakketadvies ranibizumab (Lucentis®) bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Geachte mevrouw Schippers,

Het CVZ adviseert u om het geneesmiddel ranibizumab (Lucentis®) per 1 januari 2015 te verwijderen uit het verzekerde pakket bij de indicatie neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD), tenzij er voor deze datum overtuigend (level B) bewijs beschikbaar komt dat ranibizumab (Lucentis®) een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. een vergelijkende behandeling bij patiënten die onvoldoende reageren op bevacizumab (Avastin®) en/of die daarvoor overgevoelig zijn of er bijwerkingen van ondervinden, die het staken van de therapie noodzakelijk maken.

Het CVZ heeft daarbij de adviezen van de Commissie Farmaceutische Hulp CFH (een wetenschappelijke weging) en de Advies Commissie Pakket ACP (een maatschappelijke weging) betrokken.

De afwegingen hierbij zijn de volgende.

Deze beoordeling door de CFH is begonnen als een zogenaamde t=4 herbeoordeling in het kader van de Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Sinds 1 januari 2012 bestaat deze Beleidsregel echter niet meer. CVZ heeft daarom besloten om de beoordeling af te ronden in het kader van haar bevoegdheden bij de pakketadvisering. De CFH heeft een farmacotherapeutisch gelijke waarde vastgesteld van ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®). Tevens heeft de CFH vastgesteld dat er ongeveer een factor 10 verschil in kosten is tussen het duurste product ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®).

De ACP heeft getoetst op de vier pakketcriteria effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. De ACP heeft er daarbij op gewezen dat de beroepsgroep, het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, ranibizumab (Lucentis®) de facto als een tweedelijnsbehandeling ziet en dat ook wil gaan vastleggen in een richtlijn.

Tevens heeft de ACP meegenomen dat een eventuele uitsluiting van ranibizumab (Lucentis®) uit het verzekerde pakket patiënten niet zou duperen vanwege de beschikbaarheid van andere behandelmogelijkheden. Tegenover de aanzienlijk hogere kosten van ranibizumab (Lucentis®) staat geen relevant verschil in effectiviteit en veiligheid ten opzichte van bevacizumab (Avastin®). Het verschil in uitgaven vertegenwoordigt een aanzienlijk bedrag dat beter ergens anders in de zorg kan worden ingezet. Daarmee is duidelijk niet voldaan aan het criterium kosteneffectiviteit. In de bijlage vindt u de rapporten van de CFH en de ACP.

Het CVZ heeft de conclusies van de CFH en de ACP overgenomen. In lijn met deze conclusies heeft CVZ de voorwaarden voor het eventueel handhaven van ranibizumab (Lucentis®) in het pakket nader geformuleerd, zoals in de aanhef beschreven.

In de komende maanden zal het CVZ in overleg met belanghebbende partijen nadere afspraken maken over de randvoorwaarden en de tijdlijnen die met het in dit advies genoemde onderzoek zijn gemoeid. Het is echter aan relevante partijen om met een goed onderzoeksvoorstel te komen en een studie op te zetten om de therapeutische waarde van ranibizumab (Lucentis®) als tweedelijnsbehandeling (ten opzichte van een vergelijkende behandeling) te bepalen bij patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben, die het staken van de therapie noodzakelijk maken. Indien de gepubliceerde resultaten van deze studie als voldoende worden beoordeeld door de CFH, dan zal CVZ adviseren om ranibizumab (Lucentis®) als tweedelijnsbehandeling in het te verzekeren pakket te handhaven.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

**Advies ranibizumab (Lucentis®) bij de
indicatie ‘neovasculaire
leeftijdsgebonden maculadegeneratie’
Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH**

Op 13 augustus 2012 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<i>Volgnummer</i>	2012018671
<i>Afdeling</i>	ZORG-ZA
<i>Auteur</i>	mw. dr. H. Schelleman

Inhoud:

pag.

1	Samenvatting
3	1. Inleiding
3	1.a. Aanleiding voor advies
3	1.b. Beoordelingskader
3	1.b.1. Vier pakketprincipes
4	1.b.2. Beoordelingsfases
4	1.c. Leeswijzer
5	2. Relevante wet- en regelgeving
5	2.a. Te verzekeren risico's en prestaties
5	2.a.1. Geneeskundige zorg
5	2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk
6	3. Assessment
6	3.a. Noodzakelijkheid
6	3.a.1. Inleiding
6	3.a.2. Ernst van de ziekte (ziektelast)
6	3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren
7	3.b. Effectiviteit
7	3.b.1. Inleiding
8	3.b.2. Resultaten en conclusies
9	3.c. Kosteneffectiviteit
9	3.c.1. Inleiding
9	3.c.2. Resultaten en conclusies
11	3.d. Uitvoerbaarheid
11	3.d.1. Inleiding
11	3.d.2. De elementen
12	4. Appraisal
12	4.a. Advies
12	4.a.1. De pakketcriteria
14	4.a.2. Weging criteria
14	4.a.3. Overwegingen met invloed op de weging
16	5. Voorlopige conclusie CVZ
16	5.a. Reactie bestuurlijke consultatie
17	5.b. Advies ACP
20	6. Eindoordeel CVZ
21	Literatuurlijst

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport ranibizumab (Lucentis®)
2. Feitelijk kostenbeslag ranibizumab (Lucentis®)
3. Rapport uitkomstenonderzoek ranibizumab (Lucentis®)
4. Reacties belanghebbende partijen

Samenvatting

Onderwerp rapport	In dit rapport wordt de vraag beantwoord of ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' van de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw) dient te worden uitgesloten, dan wel de aanspraak beperkt of gehandhaafd dient te worden.
Weging vier pakketcriteria	Het advies van het CVZ is gebaseerd op een weging van de vier pakketcriteria, namelijk 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'. Het CVZ is tot de volgende conclusies gekomen:
Noodzakelijkheid	<ul style="list-style-type: none">• De ziektelast varieert tussen de 0,17 en 0,60 (afhankelijk van het stadium van de ziekte). De ernst van de ziekte en de kosten van de behandeling rechtvaardigt een beroep op collectief gefinancierde zorg. Op grond van het bovenstaande, rechtvaardigt de ziekte in beginsel een claim op de solidariteit.
Effectiviteit	<ul style="list-style-type: none">• Ranibizumab (Lucentis®) heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine (Visudyne®) en ten opzichte van pegaptanib (Macugen®) en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de off-label toepassing van bevacizumab (Avastin®). Ranibizumab (Lucentis®) is dus bewezen effectief bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De effectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) is gelijkwaardig aan die van bevacizumab (Avastin®) en er zijn onvoldoende aanwijzingen voor verschillen in veiligheid.
Kosteneffectiviteit	<ul style="list-style-type: none">• De kosteneffectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) ten opzichte van bevacizumab (Avastin®) is onvoldoende onderbouwd. Het is daardoor onmogelijk om een eenduidige, sluitende uitspraak te doen of de verhouding tussen de kosten en baten acceptabel is. Aangezien bevacizumab (Avastin®) een gelijkwaardige effectiviteit heeft en aanzienlijk minder kost, is het inzetten van ranibizumab (Lucentis®) bij alle patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie hoogstwaarschijnlijk niet kosteneffectief.
Uitvoerbaarheid	<ul style="list-style-type: none">• Indien ranibizumab (Lucentis®) wordt uitgesloten van het te verzekeren pakket is een gelijkwaardig alternatief aanwezig. Bevacizumab (Avastin®) wordt op dit moment al veelvuldig off-label toegepast bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Het uitsluiten van ranibizumab (Lucentis®) van de te verzekeren prestaties als eerstelijnsbehandeling nu of later is haalbaar en houdbaar.
Advies ACP	De ACP adviseert om ranibizumab (Lucentis®) voorlopig uit te sluiten van het te verzekeren pakket, omdat dit de patiënten niet zou duperen en de financiële middelen beter elders kunnen worden ingezet. Via additionele financiering, buiten

het basispakket om, moet een studie opgezet worden om de therapeutische waarde van ranibizumab (Lucentis®) te bepalen bij patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben. De belangrijkste reden hiervoor is dat de researchvraag of ranibizumab (Lucentis®) effectief is als tweedelijnsbehandeling nog niet is beantwoord. Het beantwoorden van deze vraag is primair de verantwoordelijkheid van de registratiehouder en dient niet met de inzet van publieke middelen te geschieden.

Advies CVZ

Het CVZ volgt het advies van de ACP, met uitzondering van het advies om buiten het basispakket om een studie te bekostigen. Het CVZ vindt dit geen taak van de overheid. Het advies aan de minister luidt als volgt: sluit ranibizumab (Lucentis®) per 1 januari 2015 uit van het te verzekeren pakket, tenzij er voor deze datum overtuigend (level B) bewijs beschikbaar komt dat ranibizumab (Lucentis®) effectief is als tweedelijnsbehandeling bij patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding voor advies

Beleidsregel	De aanleiding voor dit advies is dat het oorspronkelijk de bedoeling was dat het CVZ uitsluitel zou geven over de continuering van de voorlopige opname van ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie 'neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie' in de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) beleidsregel dure geneesmiddelen. De
Advies CFH	Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft in het herbeoordelingsrapport geadviseerd over de farmacotherapeutische waarde ¹ , het feitelijk kostenbeslag ² , en het uitkomstenonderzoek ³ . Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens in het herbeoordelingsrapport aangewend dienen te worden voor pakketadvisering in het kader van de
Overgaan tot pakketadvies	voorwaardelijke pakkettoelating. In dit rapport heeft het CVZ beoordeeld of ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' van de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw) dient te worden uitgesloten, dan wel de aanspraak beperkt of gehandhaafd dient te worden.
Uitsluiten, beperken of handhaven	

In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de procedurele stappen met betrekking tot dit advies.

1.b. Beoordelingskader

Geneesmiddelen vallen onder verschillende artikelen van het Besluit zorgverzekering. Voor ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' geldt dat het valt onder artikel 2.4 van het Besluit Zorgverzekering (Bzv), namelijk geneeskundige zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden.

Open omschrijving	De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg (artikel 2.4, Bzv) is open omschreven.
--------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

Dit betekent dat een zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch-specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

1.b.1. Vier pakketprincipes

Criteria voor uitsluiten van het pakket of beperken aanspraak	Aan de hand van de weging van de vier pakketprincipes wordt bepaald of een geneesmiddel, dat op zich voldoet aan bovenstaande wettelijke criteria, dient te worden uitgesloten van het verzekerde pakket, dan wel de aanspraak beperkt of gehandhaafd dient te worden. De vier pakketprincipes zijn: 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit' (dat overeenkomt met de wettelijke term 'stand van de wetenschap en de praktijk'),
----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

‘kosteneffectiviteit’ en ‘uitvoerbaarheid’.

1.b.2. Beoordelingsfasen

Wetenschappelijke toetsing (assessment)	Het CVZ is eerst gestart met de wetenschappelijke toetsing (assessment). Tijdens deze fase is zoveel mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens verzameld over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag en kosteneffectiviteit. Basis hiervoor is het dossier dat is ingediend voor de continuering van plaatsing op de beleidsregel van de NZa. Na het verzamelen van de gegevens, is de onafhankelijke Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) om advies gevraagd. De CFH heeft de ziektelast ¹ , therapeutische waarde ¹ , feitelijke kosten van ranibizumab ² , de kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing van ranibizumab (Lucentis®) in de dagelijkse praktijk ³ beoordeeld. Vast onderdeel van de totstandkoming van het herbeoordelingsrapport van de CFH is een externe inhoudelijke raadpleging van belanghebbende partijen (o.a. fabrikant, beroepsgroep, patiëntenvereniging en zorgverzekeraar).
CFH	
Raadpleging belanghebbende partijen	
Maatschappelijke toetsing (appraisal)	Zodra de CFH haar definitieve advies heeft vastgesteld, wordt gestart met de maatschappelijke toetsing (appraisal) door de adviescommissie pakket (ACP). Vast onderdeel van de totstandkoming van het advies is een externe raadpleging van belanghebbende partijen (zie pagina 16). Na het verwerken van de reacties van de belanghebbende partijen die tijdig zijn binnengekomen, wordt het rapport voorgelegd aan de ACP.
Raadpleging belanghebbende partijen	
Advies ACP	De ACP baseert zijn advies o.a. op de conclusies van de CFH en de additionele relevante informatie die door het CVZ verzameld is in kader van de toetsing of toepassing van het geneesmiddel in het belang van de volksgezondheid is. ⁴ De ACP komt tot een oordeel door alle vier pakketcriteria gezamenlijk te wegen.
Weging van alle pakketcriteria	
Definitief advies CVZ	Op basis van de gegevens in dit rapport en het advies van de ACP brengt de Raad van bestuur van het CVZ tenslotte een definitief advies uit aan de minister van VWS.

1.c. Leeswijzer

Leeswijzer	Het rapport is als volgt opgebouwd. De relevante wet- en regelgeving is uitgeschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 vat het CVZ de wetenschappelijke toetsing samen (assessment). Hoofdstuk 4 beschrijft de maatschappelijke weging van de pakketcriteria in samenhang (appraisal). In hoofdstuk 5 staat de voorlopige conclusie van het CVZ, de reacties uit de bestuurlijke consultatie en het advies van de ACP. Het eindoordeel van het CVZ staat beschreven in hoofdstuk 6.
-------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2. Relevante wet- en regelgeving

De vergoeding van geneesmiddelen is in de Zorgverzekeringswet (Zvw) geregeld. Ranibizumab (Lucentis®) is een behandeling die onder verantwoordelijkheid van een medisch specialist plaatsvindt. In dit hoofdstuk volgt een uitleg van dit wettelijk kader.

2.a. Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

2.a.1. Geneeskundige zorg

Zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (artikel 2.4, lid 1, Bzv). Ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' valt onder de noemer 'zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden'.

2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Bzv. Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten¹.

¹ "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg" geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen

3. Assessment

In dit hoofdstuk worden de conclusies van het advies van de CFH samengevat. De CFH spreekt zich voornamelijk uit over de ziektelast¹, effectiviteit¹, kostenbeslag², kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing³. Andere bestanddelen uit het assessment zijn door het CVZ in kaart gebracht. Dit geldt voor de informatie over de pakketcriteria ‘noodzakelijkheid’ en ‘uitvoerbaarheid’.

Wetenschappelijke toetsing op t=4 (herbeoordeling)

De wetenschappelijke toetsing (assessment) is een herbeoordeling, want ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie ‘neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie’ is al in 2007 (t=0) beoordeeld door de CFH voor voorlopige opname op de beleidsregel dure geneesmiddelen. Toen zijn echter niet alle vier de pakketcriteria getoetst. De huidige toetsing beschrijft de stand van zaken vier jaar na toelating op de beleidsregel (t=4).

3.a. Noodzakelijkheid

3.a.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe ‘noodzakelijkheid’ wordt bekeken of de ziekte of benodigde zorg een claim op de solidariteit rechtvaardigt, gegeven de culturele context.⁵ Bij de beoordeling van ‘noodzakelijkheid’ gaat het om twee verschillende aspecten. Op de eerste plaats gaat het om de ernst van de ziekte (of te wel de ziektelast). Bij het berekenen van de ziektelast wordt bekeken of de ernst van de ziekte een beroep op collectieve zorg rechtvaardigt. Op de tweede plaats gaat het om de noodzaak om een behandeling ook daadwerkelijk te verzekeren. Voor het bepalen of zorg noodzakelijk te verzekeren is, wordt onderzocht of het maatschappelijk gezien nodig is of aangewezen is om een zorginterventie te verzekeren.⁵

3.a.2. Ernst van de ziekte (ziektelast)

Neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie is de belangrijkste oorzaak van ernstige visuele beperkingen bij ouderen.⁶ Dagelijkse handelingen zoals autorijden, lezen en het herkennen van gezichten wordt meestal erg bemoeilijkt. De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. De ‘disability weights’ voor ernstig verlies van gezichtsscherpte (incl. blindheid) bij leeftijdsgerelateerde oogziekten is 0,43 in de studie van Mathers et al.⁷ In de GBD studie van de WHO zijn de ‘disability weights’ voor matige gezichtsscherpte 0,17 (2004) en voor blindheid 0,60 (1990).⁸

Ziektelast

3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren

Zorgverzekering

Ranibizumab (Lucentis®) valt onder de te verzekeren prestaties

als instrument	‘geneeskundige zorg, zoals medisch specialisten plegen te bieden’. De kosten van een behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie zijn over het algemeen structureel en niet voorzienbaar. Verder hebben patiënten over het algemeen verschillende co-morbiditeiten die ook zorgkosten teweeg brengen. Daarbij zijn er voor een individuele patiënt geen relevante besparingen die opwegen tegen de kosten van een behandeling (zoals bijvoorbeeld bij stoppen met roken interventies).
Kosten ranibizumab	De apotheekinkoopprijs (AIP) van ranibizumab (Lucentis®; 10 mg/ml) per flacon is €963,05. ² De gemiddelde kosten per patiënt liggen tussen de €3.000 en €5.400 per behandeljaar. ² De gemiddelde kosten zijn dermate hoog dat de behandeling in aanmerking komt voor collectieve verzekering. Het is niet aannemelijk dat het collectief verzekeren van een behandeling voor deze indicatie belangrijke (gewenste of ongewenste) gedragsveranderingen tot gevolg heeft.
Collectief verzekeren	

3.b. Effectiviteit

3.b.1. Inleiding

Stand van wetenschap en praktijk

Bij het pakketprincipe ‘effectiviteit’ wordt bekeken of het geneesmiddel doet wat er in de breedste zin van wordt verwacht.⁵ Om te voldoen aan het criterium ‘stand van wetenschap en praktijk’ dient het te beoordelen geneesmiddel gelijkwaardig te zijn aan, of meerwaarde te hebben ten opzichte van, de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling. Zowel de gunstige als de ongunstige effecten worden in deze afweging betrokken.⁹ Wordt op basis van de beoordeelde gegevens de conclusie therapeutische ‘gelijkwaarde’ of ‘meerwaarde’ getrokken, dan betreft het zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Conclusie t=0: meerwaarde en gelijke waarde

De eindconclusie op t=0 was dat ranibizumab (Lucentis®) toepasbaar is bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Door de grotere effectiviteit en de toegenomen kwaliteit van leven heeft ranibizumab (Lucentis®) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine (Visudyne®) en de behandeling met pegaptanib (Macugen®). Op basis van een indirecte vergelijking zijn ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®) gelijkwaardig. Ranibizumab (Lucentis®) voldeed dus aan het wettelijke criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’⁹.

In het farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport van de CFH¹ is beoordeeld of ranibizumab (Lucentis®) nog steeds voldoet aan het wettelijke criterium ‘stand van de wetenschap en praktijk’⁹.

3.b.2. Resultaten en conclusies

Geregistreeerde behandelingen t=4	Ranibizumab (Lucentis®) en pegaptanib (Macugen®) zijn geregistreerd voor de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Fotodynamische therapie met verteporfine (Visudyne®) is alleen geregistreerd voor de behandeling van patiënten met klassieke subfoveale neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De behandeling met pegaptanib (Macugen®) en fotodynamische therapie met verteporfine (Visudyne®) worden nauwelijks in Nederland toegepast en zijn minder relevant voor de beoordeling op t=4. Bevacizumab (Avastin®) is verwant aan ranibizumab (Lucentis®). In Nederland worden op dit moment meer patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie behandeld met een intravitreale injectie met bevacizumab (Avastin®) dan met een intravitreale injectie met ranibizumab (Lucentis®). ²
Niet geregistreeerde (off-label) behandeling	Bevacizumab (Avastin®) is echter niet geregistreerd voor de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' en is ontwikkeld voor intraveneus gebruik. Voor de intravitreale toediening van bevacizumab (Avastin®) dient in de apotheek een injectie met 1,25 mg bevacizumab (Avastin®) bereid te worden (compounding).
Resultaten assessmet t=4	De resultaten uit placebogecontroleerde studies laten zien dat de behandeling met ranibizumab (Lucentis®) effectiever is dan die met fotodynamische therapie met verteporfine (Visudyne®) en de behandeling met pegaptanib (Macugen®). De resultaten van een recent uitgevoerde direct vergelijkend klinisch onderzoek laten zien ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®) even effectief waren met betrekking tot verbetering van de gezichtsscherpte. De meest voorkomende bijwerkingen van ranibizumab (Lucentis®), pegaptanib (Macugen®) en bevacizumab (Avastin®) zijn oculaire bijwerkingen. Er zijn geen klinisch relevante verschillen met betrekking tot de bijwerkingen ten opzichte van verteporfine (Visudyne®). Op basis van de resultaten van klinische onderzoeken en observationele studies zijn er onvoldoende aanwijzingen voor verschillen tussen bijwerkingprofielen bij intravitreaal gebruik van ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®).
Conclusie t=4: resultaten ondersteunen conclusie t=0	De resultaten uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken, observationele studies en het uitkomstenonderzoek die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4 ondersteunen de eindconclusie van de beoordeling op t=0. Verder is in een direct vergelijkend klinisch onderzoek aangetoond dat er geen verschil is tussen ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®) met betrekking tot gunstige en ongunstige effecten.
Eindconclusie therapeutische	Bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab (Lucentis®) een

waarde	therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine (Visudyne®) en ten opzichte van pegaptanib (Macugen®). Bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab (Lucentis®) een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab (Avastin®).
Te verzekeren zorg	Ranibizumab (Lucentis®) is dus nog steeds effectief en hiermee te verzekeren zorg bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie'.

3.c. Kosteneffectiviteit

3.c.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe 'kosteneffectiviteit' wordt bekeken of de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel zijn.⁵ De kosteneffectiviteit van een geneesmiddel is de indruk van de efficiëntie van het gebruik van een geneesmiddel bij een specifieke indicatie, in een bepaald doseringschema, in een specifieke patiëntenpopulatie in vergelijking tot de standaard- of gebruikelijke behandeling op dat moment.¹⁰ In het rapport uitkomstenonderzoek van de CFH³ is beoordeeld of de kosteneffectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) valide is vastgesteld.

3.c.2. Resultaten en conclusies

Doel	Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' de kosteneffectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vast te stellen.
Opzet uitkomstenonderzoek	In het uitkomstenonderzoek (HELIOS) is de effectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) in de Nederlandse dagelijkse praktijk bij patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie onderzocht. In dit onderzoek zijn geen gegevens verzameld over de effectiviteit van de veelvuldig in Nederland gebruikte behandeling bevacizumab (Avastin®). Deze vergelijking was echter wel op t=0 geëist door het CVZ, omdat in Nederland bevacizumab (Avastin®) ook toen al werd gebruikt bij patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie.
Resultaten uitkomstenonderzoek	Uit de gegevens van het uitkomstenonderzoek blijkt dat ranibizumab (Lucentis®) effectief is in de Nederlandse dagelijkse praktijk. In de economische evaluatie is aangenomen dat het risico op een herseninfarct en het risico op sterfte sterker verhoogd is tijdens de behandeling met intravitreale injecties met bevacizumab (Avastin®) dan tijdens de behandeling met intravitreale injecties met ranibizumab (Lucentis®). Volgens de CFH zijn voor het verschil in bijwerkingen echter onvoldoende wetenschappelijke bewijzen. ¹
Beperkingen economische evaluatie	Andere beperkingen van de economische evaluatie zijn dat er

geen vergelijking is gemaakt tussen ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®) op basis van onderzoeksgegevens die afkomstig zijn uit de Nederlandse dagelijkse praktijk en dat de opbouw van de kosten (voornamelijk zorggebruik) niet transparant is.

Geen eenduidige, sluitende uitspraak

Vanwege de beperkingen van het uitkomstenonderzoek is het onmogelijk om een eenduidige, sluitende uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie'. Er zijn dus geen (representatieve) gegevens over de kosten per "quality adjusted life year" (QALY) in de Nederlandse dagelijkse praktijk.

Kosten/QALY onbekend

Onvoldoende onderbouwd

Het oordeel van de CFH is dat de kosteneffectiviteit van ranibizumab onvoldoende is onderbouwd.

3.d. Uitvoerbaarheid

3.d.1. Inleiding

Bij het pakketprincipe 'uitvoerbaarheid' wordt bekeken of het nu of later haalbaar en houdbaar is om het geneesmiddel te verwijderen uit het verzekerde pakket, dan wel de aanspraak te beperken. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: draagvlak, gevolgen voor zorgconsumptie, organisatie van de zorg, juridische problemen en budgetimpact.

3.d.2. De elementen

Consultatie belanghebbende partijen

De beroepsgroep heeft te kennen gegeven zich te kunnen vinden in het oordeel van de CFH dat bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie ranibizumab (Lucentis®) een gelijke therapeutische waarde heeft als bevacizumab (Avastin®). De fabrikant van ranibizumab (Lucentis®) en de patiëntenvereniging kunnen zich echter niet vinden in het oordeel van de CFH. De patiëntenvereniging vindt dat er twijfels zijn gerezen over de veiligheid van (het niet voor deze indicatie geregistreerde) bevacizumab (Avastin®). De fabrikant vindt dat de gelijkwaardigheid van bevacizumab (Avastin®) aan ranibizumab (Lucentis®), zowel qua effectiviteit als veiligheid, nog niet kan worden vastgesteld. De fabrikant maakt verder bezwaar tegen de vergelijking met een niet voor deze indicatie geregistreerd geneesmiddel. Het vergelijken van de therapeutische waarde van een geregistreerd geneesmiddel ten opzichte van een niet voor de indicatie geregistreerd (off-label) geneesmiddel heeft het CVZ echter in het verleden al vaker gedaan.

Vergelijking niet geregistreerd geneesmiddel

Draagvlak

Alle drie de geraadpleegde partijen hebben verder aangegeven dat ranibizumab (Lucentis®) beschikbaar moet blijven. De beroepsgroep stelt wel voor om de aanspraak te beperken tot

patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben.

Beperken van het gebruik

Het beperken van het gebruik van ranibizumab (Lucentis®) is via behandelaars en zorgverzekeraars mogelijk. Dit mede doordat bevacizumab (Avastin®) op dit moment al veelvuldig wordt gebruikt bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

Indicatie en administratie

Een andere optie voor het beperken van het gebruik van ranibizumab (Lucentis®) is door het geneesmiddel uit te sluiten van het te verzekeren pakket. Indien voor deze optie gekozen wordt, dan dient er een aanpassing van het Besluit zorgverzekering plaats te vinden. Indien nodig, kan gekozen worden voor een overgangstermijn ('uitsluitpregeling').

Ingangsdatum

Organisatie van de zorg

De behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie met intravitreale injecties wordt alleen in de 2^{de} lijn (ziekenhuizen, oogklinieken) toegepast. Ranibizumab (Lucentis®) is speciaal ontwikkeld voor intravitreaal gebruik, terwijl bevacizumab (Avastin®) niet speciaal is ontwikkeld voor intravitreale toepassing. Aangezien een intravitreale injectie met 1,25 mg bevacizumab (Avastin®) in een apotheek bereid moet worden (compounding), zal er bij sommige zorgaanbieders een organisatorische aanpassing nodig zijn als ranibizumab (Lucentis®) uitgesloten wordt van de te verzekeren prestaties.

Gevolgen voor zorgconsumptie

De verwachting is dat het verwijderen van ranibizumab (Lucentis®) van het te verzekeren pakket er voor zal zorgen dat dit zal leiden tot (meer) gebruik van bevacizumab (Avastin®). De verwachting is dat dit een gunstig effect zal hebben op de budgetimpact.

Budgetimpact

In 2010 was de omzet van ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie gelijk aan een bedrag tussen de €11,9 en €14,1 miljoen.

Tabel 1 Omzetgegevens ranibizumab (Lucentis®)

Periode	Jaar	Omzet ziekenhuizen * €1.000	Nacalculatie netto inkoopkosten NZa * €1.000
t=0	2007	464	750
t=1	2008	2.353	3.625
t=2	2009	5.304	7.875
t=3	2010	11.902	14.125
t=4	2011	nog niet bekend	nog niet bekend

De totale (maatschappelijke) zorgkosten van de behandeling van (onbehandelde) patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie zijn niet bekend.

4. Appraisal

Gewogen oordeel	De wetenschappelijke toetsing (assessment) heeft duidelijke uitspraken over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag en kosteneffectiviteit opgeleverd. In dit hoofdstuk geeft het CVZ een gewogen oordeel over ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie', door de vier pakketcriteria in samenhang te interpreteren.
Vraag	De maatschappelijke toetsing (appraisal) zal een antwoord geven op de volgende vraag: <ul style="list-style-type: none">• Adviseert het CVZ aan de minister van VWS om ranibizumab (Lucentis®) uit het verzekerde pakket te verwijderen, dan wel de aanspraak te beperken of te handhaven?

4.a. Advies

4.a.1. De pakketcriteria

Noodzakelijkheid	<p>De ziektelast van 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' ligt tussen de 0,17 en 0,60, op een schaal van 0 ('helemaal geen nadelige gevolgen') tot 1 ('zeer ernstige nadelige gevolgen'). Voor alle ziektestadia (incl. blindheid) zal een schatting van de ziektelast van 0,43 hoogstwaarschijnlijk realistisch zijn.</p> <p>De gemiddelde (structurele) kosten per responderende patiënt bedragen tussen de €3.000 en €5.400 per behandeljaar. Een dergelijk bedrag is te hoog voor een individu en dus komt de behandeling met ranibizumab (Lucentis®) in aanmerking voor collectieve verzekering. Dit is mede omdat de kosten niet vooraf te voorzien zijn en er geen relevante besparingen optreden die opwegen tegen de kosten als gevolg van de behandeling.</p>
Conclusie noodzakelijkheid	Op grond van het bovenstaande, rechtvaardigt de ziekte in beginsel een claim op de solidariteit.
Effectiviteit	Ranibizumab (Lucentis®) is bij de geïndiceerde patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie effectiever dan pegaptanib (Macugen®) en laserfotocoagulatie met verteporfine (Visudyne®). Beide geneesmiddelen worden echter nauwelijks meer toegepast in Nederland. Op grond van directe vergelijkingen is de therapeutische waarde gelijk aan die van bevacizumab (Avastin®).
Conclusie effectiviteit	Ranibizumab (Lucentis®) is bewezen effectief bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De effectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) is gelijkwaardig aan die van bevacizumab (Avastin®) en er zijn onvoldoende aanwijzingen voor verschillen in veiligheid.

<i>Kosteneffectiviteit</i>	De CFH heeft geconcludeerd dat de kosteneffectiviteit onvoldoende is onderbouwd. De gegevens die gebruikt zijn in de economische evaluatie zijn onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd. Dit betekent dat de informatie van onvoldoende kwaliteit is om betrouwbare uitspraken te doen over de kosten per QALY van ranibizumab (Lucentis®) ten opzichte van bevacizumab (Avastin®).
<i>Conclusie kosteneffectiviteit</i>	Het is niet mogelijk om een eenduidige, sluitende uitspraak te doen of de verhouding tussen de kosten en baten acceptabel is.
<i>Uitvoerbaarheid</i>	De CFH is tot de conclusie gekomen dat ranibizumab (Lucentis®) een gelijke therapeutische waarde heeft als bevacizumab (Avastin®). Er is dus een gelijkwaardig alternatief als de minister van VWS besluit om ranibizumab (Lucentis®) van de te verzekeren prestaties uit te sluiten.
<i>Budgetimpact</i>	Als het gebruik op ranibizumab (Lucentis®) beperkt wordt, dan is de verwachting dat het een gunstig effect zal hebben op de kosten van een behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Dit vanwege het feit dat de kosten van ranibizumab (Lucentis®) ongeveer het tienvoudige zijn van bevacizumab (Avastin®). ¹¹
<i>Draagvlak</i>	Het uitsluiten van ranibizumab (Lucentis®) van de te verzekeren prestaties riep weerstand op bij belanghebbende partijen. De beroepsgroep pleit voor het beschikbaar houden van ranibizumab (Lucentis®) voor patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben. De voorkeur voor ranibizumab (Lucentis®) als tweedelijnsbehandeling zal worden vastgelegd in een richtlijn die begin 2013 aan hun leden wordt voorgelegd. Het is echter nog niet aangetoond dat ranibizumab (Lucentis®) een effectief alternatief is voor patiënten die onvoldoende reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben.
<i>Gepast gebruik</i>	Op dit moment wordt bevacizumab (Avastin®) al veelvuldig gebruikt bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. In beginsel hebben behandelaars en zorgverzekeraars voldoende mogelijkheden om het gebruik van ranibizumab (Lucentis®) te beperken. Er zijn echter aanwijzingen dat meer patiënten in zelfstandige behandelcentra (ZBC's) dan in ziekenhuizen ranibizumab (Lucentis®) als eerstelijnsbehandeling krijgen.
<i>Organisatie en administratieve belasting</i>	Indien ranibizumab (Lucentis®) wordt uitgesloten van het te verzekeren pakket, dan is een organisatorische aanpassing bij sommige zorgaanbieders noodzakelijk. Bevacizumab (Avastin®) is namelijk niet speciaal ontwikkeld voor intravitreale toepassing. Een intravitreale injectie met 1,25 mg bevacizumab (Avastin®) dient in een apotheek bereid te

worden. Niet alle zorgaanbieders zullen de mogelijkheid hebben om in hun eigen laboratorium een intravitreale injectie met bevacizumab (Avastin®) te bereiden. Echter, deze problemen zullen niet onoverkoombaar zijn. Ook wordt er geen al te grote administratieve belasting verwacht bij de zorgverzekeraars en is er geen complexe aanpassing van de wet- en regelgeving vereist.

Juridische gevolgen Bevacizumab (Avastin®) is niet geregistreerd voor de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie'. Off-label gebruik van geneesmiddel is onder een aantal voorwaarden aanvaardbaar en soms zelfs gewenst. Indien de minister besluit om ranibizumab (Lucentis®) van het te verzekeren pakket te sluiten, dan heeft een patiënt met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie geen keuze meer binnen het verzekerde pakket. Gaat er iets mis bij de off-label toepassing van bevacizumab (Avastin®), dan kan de patiënt de arts of fabrikant van bevacizumab (Avastin®) voor de ontstane schade aansprakelijk stellen. Het CVZ verwacht dat de fabrikant van bevacizumab (Avastin®) het standpunt zal uitdragen dat het product niet off-label dient te worden toegepast en deze handelswijze in een eventueel volgende civiele aansprakelijkheidsprocedure zal gebruiken om een mogelijke aansprakelijkheid af te wenden. Het is aan de rechter om te beoordelen of in deze situatie aansprakelijkheid daadwerkelijk aan de orde is. Er is op dit moment geen jurisprudentie over de civiele aansprakelijkheid van een fabrikant bij off-label toepassing.

**Conclusie
uitvoerbaarheid**

Op grond van het bovenstaande, is het uitsluiten van ranibizumab (Lucentis®) van de te verzekeren prestaties als eerstelijnsbehandeling nu of later haalbaar en houdbaar.

4.a.2. Weging criteria

**Drempel
kosteneffectiviteit**

In meerdere publicaties is een verband gelegd tussen ernst van een aandoening en de mate van acceptatie over de hoogte van de kosten van een behandeling. Het CVZ en de Raad van Volksgezondheid & Zorg (RVZ) hebben voorgesteld een variabele drempel voor kosteneffectiviteit (de maximale kosten per QALY) te introduceren die afhankelijk is van de ziektelast.

**Geen gegevens over
max. acceptabele
kosten per QALY**

Toepassing van de drempel van kosteneffectiviteit op ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' is helaas niet mogelijk, omdat er geen betrouwbare gegevens zijn over de kosten per QALY in de Nederlandse dagelijkse praktijk. Het is daardoor niet mogelijk om op grond van het theoretische kader voor ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' de maximaal acceptabele kosten per QALY vast te stellen.

4.a.3. Overwegingen met invloed op de weging

Weging van de pakketcriteria

Er zijn een aantal overwegingen die invloed uitoefenen op de vraag of ranibizumab (Lucentis®) uit het verzekerde pakket verwijderd dient te worden, dan wel de aanspraak beperkt of gehandhaafd dient te worden. Aangezien er geen gegevens zijn over de kosteneffectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) ten opzichte van bevacizumab (Avastin®) zullen deze overwegingen van algemene aard zijn.

Alternatieve behandeling

De CFH is tot de conclusie gekomen dat bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie ranibizumab (Lucentis®) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van de off-label toepassing van bevacizumab (Avastin®). Dit betekent dus dat er een alternatieve behandeling voor handen is. Het uitsluiten van ranibizumab (Lucentis®) als eerstelijnsbehandeling uit het te verzekeren pakket zal patiënten dus niet duperen. Hierbij dient te worden opgemerkt dat op dit moment al meer patiënten worden behandeld met bevacizumab (Avastin®) dan met ranibizumab (Lucentis®).²

Ranibizumab relatief duur

Ranibizumab (Lucentis®) is verder relatief duur, aangezien de kosten van bevacizumab (Avastin®) ongeveer een tiende van de kosten van ranibizumab (Lucentis®) bedragen. Aangezien bevacizumab (Avastin®) een gelijkwaardige effectiviteit heeft en minder kost, is het inzetten van ranibizumab (Lucentis®) bij alle patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie hoogstwaarschijnlijk niet kosteneffectief. De financiële middelen zouden elders ingezet kunnen worden.

Tweedelijnsbehandeling

De beroepsgroep heeft het gebruik van ranibizumab (Lucentis®) beperkt. Zij willen ranibizumab (Lucentis®) beschikbaar houden als reservemiddel voor patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben. Deze voorkeur zal ook een plek krijgen in een richtlijn die begin 2013 aan hun leden wordt voorgelegd. Er is echter nog geen wetenschappelijk bewijs dat ranibizumab (Lucentis®) effectief is als tweedelijnsbehandeling bij patiënten die bevacizumab (Avastin®) niet verdragen of waarbij het niet voldoende werkzaam is. Verder zijn er aanwijzingen dat meer patiënten in ZBC's dan in ziekenhuizen ranibizumab (Lucentis®) als eerstelijnsbehandeling krijgen.

5. Voorlopige conclusie CVZ

Aanspraak handhaven

Het concept advies van het CVZ was dat de aanspraak op ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' gehandhaafd kon worden, omdat bevacizumab (Avastin®) op dit moment al veelvuldig wordt gebruikt bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Al hoewel voor de toepassing van ranibizumab (Lucentis®) bij patiënten die niet uitkomen met bevacizumab (Avastin®) onvoldoende bewijs in de literatuur aanwezig is, pleit de beroepsgroep voor het beschikbaar houden van ranibizumab (Lucentis®) voor patiënten die onvoldoende reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben. Naar verwachting kunnen behandelaars en zorgverzekeraars zelf toezien op het beperken van het gebruik van ranibizumab (Lucentis®).

Rol behandelaars en zorgverzekeraars

5.a. Reactie bestuurlijke consultatie

Voor de bestuurlijke raadpleging is het conceptrapport voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), de Nederlandse koepel van innovatieve farmaceutische industrie (Nefarma) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Naast bovenstaande partijen is het conceptrapport voorgelegd aan de fabrikant van ranibizumab (Novartis), het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) en de Maculadegeneratie Vereniging Nederland. Drie partijen hebben gereageerd.

MaculaDegeneratie (MD) Vereniging Nederland

De MD Vereniging is het eens met het concept advies van het CVZ om de vergoeding van ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie te handhaven. Wel maken zij bezwaar tegen het feit dat ranibizumab (Lucentis®) uitsluitend als een soort tweede keus beschikbaar zal worden. Het CVZ vindt dat, indien de therapeutische waarde van een geneesmiddel gelijk is aan die van een ander geneesmiddel, de voorkeur geven mag worden aan het geneesmiddel dat het meest kosteneffectief is. Het CVZ beïnvloedt hiermee niet de keuzevrijheid van de patiënt of de verplichting van de behandelaar om een patiënt goed voor te lichten.

Novartis

Novartis is het niet eens met de keuze om ranibizumab (Lucentis®) te vergelijken met een niet geregistreerde toepassing (off-label) van bevacizumab (Avastin®). Het CVZ stelt dat al in 2007 de CFH ranibizumab (Lucentis®) indirect vergeleken heeft met bevacizumab (Avastin®), aangezien beide geneesmiddelen werden gebruikt in de Nederlandse dagelijkse praktijk. De gekozen lijn is derhalve niet nieuw en inmiddels bestendig. In 2008 heeft mr. G.R.J. de Groot in zijn rapport

aan de NVZ geschreven dat de niet-geregistreerde (off-label) behandeling met bevacizumab (Avastin®) bij neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie als verantwoorde zorg kan worden aangemerkt.

NOG

Het NOG zou graag zien dat ranibizumab (Lucentis®) beschikbaar blijft voor die gevallen waarin bevacizumab (Avastin®) niet of onvoldoende werkt.

5.b. Advies ACP

De CVZ rapportage ten behoeve van de appraisal van ranibizumab (Lucentis®) is aan de orde geweest tijdens de vergaderingen van 11 mei 2012 en 22 juni 2012. Hieronder volgen puntsgewijs een korte weergave van de bespreking en het daaraan gekoppelde advies van de ACP.

Discussie ACP

De ACP staat voor de keuze of ranibizumab (Lucentis®) voor neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie in het pakket kan blijven of niet. Uitgangspunt hierbij is de weging van de pakketcriteria. Kan ranibizumab (Lucentis®) op basis hiervan al dan niet een onderdeel blijven van de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden?

- De ACP is voor een goede behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie en voor beheersing van de zorgkosten.
- Ranibizumab (Lucentis®) en bevacizumab (Avastin®) zijn gelijkwaardig qua effectiviteit en er zijn onvoldoende aanwijzingen voor verschillen in veiligheid. De onderbouwing van de kosteneffectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) ontbreekt, omdat de registratiehouder die niet heeft ingediend. Ranibizumab (Lucentis®) is vele malen duurder dan bevacizumab (Avastin®). Daarmee is al op het eerste gezicht waarschijnlijk dat de kosteneffectiviteit van ranibizumab (Lucentis®) onvoldoende is. Bevacizumab (Avastin®) is echter niet geregistreerd voor de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' en is niet speciaal ontwikkeld voor intravitreale toepassing.
- De ACP neemt nota van het feit dat de beroepsgroep bevacizumab (Avastin®) ziet als eerste keus en dat deze preferentie een plek krijgt in een richtlijn die begin 2013 aan hun leden wordt voorgelegd. De beroepsgroep handelt ook op deze wijze. Hiervoor heeft de ACP grote waardering. Ranibizumab (Lucentis®) wordt door de beroepsgroep gezien als de eerste keuze na het falen van bevacizumab (Avastin®). Er is echter nog geen wetenschappelijk bewijs dat bij patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of die daarvan bijwerkingen hebben, ranibizumab (Lucentis®) wel werkzaam is.
- De ACP stelt vast dat de beroepsgroep haar verantwoordelijkheid heeft genomen en het gebruik van ranibizumab (Lucentis®) al beperkt heeft.

- Één van de leden spreekt de voorkeur uit om het gebruik van ranibizumab (Lucentis®) over te laten aan de behandelaren en zorgverzekeraars en de mogelijkheid open te laten voor prijsonderhandelingen. Het lid vindt dit consistent met eerder beleid dat het CVZ gevoerd heeft (bv. bij de HIV geneesmiddelen) en de vraag naar evidence (bv. langdurend fysiotherapie bij chronische aandoeningen). Daarbij heeft ook meegewogen dat een registratieautoriteit, namelijk Zweden, de voorkeur heeft uitgesproken voor ranibizumab (Lucentis®) boven bevacizumab (Avastin®) vanwege redenen van veiligheid en registratie.
- De ACP stelt vast dat financiering van een geneesmiddel in het pakket in beginsel niet aan de orde moet zijn als er onopgeloste vragen zijn over de (kosten)effectiviteit van het product. Het is niet de bedoeling dat het genereren van researchvragen die primair de verantwoordelijkheid zijn van de registratiehouder, met inzet van publieke middelen geschiedt.

ACP

De ACP adviseert het volgende: ranibizumab (Lucentis®) kan voorlopig uitgesloten worden uit het te verzekeren pakket, omdat dit patiënten niet zou duperen en de financiële middelen beter elders kunnen worden ingezet. Het is van belang dat het CVZ kan uitleggen aan verzekerden die zelf niet ziek zijn waarom hun verzekeringspremies zo hoog zijn. Via additionele financiering, buiten het basispakket om, moet een studie opgezet worden om de therapeutische waarde van ranibizumab (Lucentis®) te bepalen bij patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben. De volgende randvoorwaarden zijn hier van belang: alle patiënten die behandeld worden met ranibizumab (Lucentis®) dienen deel te nemen aan de studie en een realistische datum dient te worden vastgesteld waarop de resultaten beschikbaar moeten zijn. Indien aangetoond wordt dat ranibizumab (Lucentis®) als tweedelijnsbehandeling effectief is, dan zou deze vorm van behandeling weer uit het basispakket vergoed moeten worden.

Signalen naar VWS

De ACP wil verder de volgende drie signalen afgeven aan VWS:

- Er aanwijzingen dat meer patiënten in ZBCs dan in ziekenhuizen ranibizumab (Lucentis®) als eerstelijnsbehandeling krijgen. Daarom wil de ACP VWS verzoeken om te bezien of de bekostiging van ranibizumab (Lucentis®) hierop moet worden aangepast, om de financiële prikkels op een juiste wijze te laten werken.
- De fabrikant van bevacizumab (Avastin®) staat op het standpunt dat het product niet off-label toegepast dient te worden. Naar verwachting zal de fabrikant die handelswijze in een eventueel volgende civiele aansprakelijkheidsprocedure gebruiken om een mogelijke aansprakelijkheid af te wenden.

- Het publiek belang is niet gediend met de huidige situatie waarin uitsluitend registratiehouders een geneesmiddel of een toepassing daarvan kunnen registreren. Daarom wil de ACP VWS verzoeken om de mogelijkheden voor bredere registratiemogelijkheden voor andere partijen te verkennen en waar mogelijk actief te bevorderen, ook in EU verband.

6. Eindoordeel CVZ

Advies

Het CVZ adviseert aan de minister van VWS om ranibizumab (Lucentis®) per 1 januari 2015 uit te sluiten van het te verzekeren pakket, tenzij er voor deze datum overtuigend (level B) bewijs beschikbaar komt dat ranibizumab (Lucentis®) effectief is als tweedelijnsbehandeling bij patiënten die niet goed reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben. Het CVZ volgt hiermee het advies van de ACP, met uitzondering van het advies om buiten het basispakket om een studie te bekostigen om de therapeutische waarde van ranibizumab (Lucentis®) als tweedelijnsbehandeling te bepalen. Het CVZ vindt dit geen taak voor de overheid en wil de prikkel voor het totstandbrengen van dit onderzoek bij partijen laten. Om een dergelijk onderzoek in de komende jaren wel mogelijk te maken, heeft het CVZ besloten om te adviseren om ranibizumab (Lucentis®) niet onmiddellijk uit te sluiten. Het is aan de partijen om met een goed onderzoeksvoorstel te komen en een studie op te zetten om de therapeutische waarde van ranibizumab (Lucentis®) als tweedelijnsbehandeling te bepalen. Verder ondersteunt het CVZ de door de ACP geformuleerde randvoorwaarden en signalen naar VWS van harte.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp

Literatuurlijst

- ¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ² College voor zorgverzekeringen. Feitelijk kostenbeslag ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie 'leeftijdsgebonden maculadegeneratie'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ³ College voor zorgverzekeringen. Rapport uitkomstenonderzoek ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ⁴ College voor zorgverzekeringen. Procedure herbeoordeling intramurale geneesmiddelen. Diemen, 2010. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ⁵ College voor zorgverzekeringen. Pakketbeheer in de praktijk 2. Diemen, 2009. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ⁶ The Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration guidelines for management. London, 2009. Beschikbaar via: www.rcophth.ac.uk.
- ⁷ Mathers, C; Vos, T; Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- ⁸ World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf
- ⁹ College voor zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹⁰ College voor zorgverzekeringen. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.cvz.nl.
- ¹¹ P. Knoester. Recht en geld bij Avastin en Lucentis. PW 2009. Beschikbaar via <http://www.pw.nl>.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen'

Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)'

Voor opname op de beleidsregel Dure geneesmiddelen in 2007 (tijdstip t=0) is ranibizumab destijds beoordeeld voor de indicatie 'de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)'. In de beleidsregel staat vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitsel moet geven over de continuering van de opname. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van ranibizumab t.o.v. vergelijkende behandeling(en) vereist. Dit kunnen gegevens zijn van nieuwe, gerandomiseerde, klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's en observationele onderzoeken (o.a. 'uitkomstenonderzoek'), die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4.

Geneesmiddel. Ranibizumab 10 mg/ml in oplossing voor intravitreale injectie. Elke injectieflacon bevat 2,3 mg ranibizumab in 0,23 ml oplossing.

Geregistreerde indicatie. "de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)"

Dosering. De aanbevolen dosis is 0,5 mg per intravitreale injectie (0,05 ml). Ranibizumab wordt maandelijks toegediend als enkelvoudige intravitreale injectie.

De behandeling met ranibizumab wordt gestart met een oplaadfase van één injectie per maand gedurende drie opeenvolgende maanden, gevolgd door een onderhoudsfase waarin patiënten iedere maand moeten worden gecontroleerd op gezichtsscherpte of door andere criteria zoals aanwezigheid van intra- of subretinaal vocht op optische coherentie tomografie (OCT). Als de patiënt een verlies van meer dan vijf letters gezichtsscherpte (ETDRS of het equivalent van één Snellen-regel) ervaart, dan moet ranibizumab worden toegediend. Het interval tussen twee doseringen dient ten minste één maand te zijn.

Werkingsmechanisme. Ranibizumab is een gehumaniseerd monoclonaal antilichaamfragment dat bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor type A (VEGF-A). Het bindt met hoge affiniteit aan de VEGF-A isovormen en voorkomt daardoor dat VEGF-A zich bindt aan de receptoren VEGFR-1 en VEGFR-2. De binding van VEGF-A aan deze receptoren leidt zowel tot endotheliale celproliferatie en neovascularisatie als tot vasculaire lekkage. Hiervan wordt gedacht dat ze allemaal bijdragen aan de progressie van neovasculaire LMD.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. De behandeling met ranibizumab is effectiever dan die met fotodynamische therapie met verteporfine of die met pegaptanib. Data van een direct vergelijkend klinisch onderzoek toonde aan dat de gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte niet statistisch significant verschilde tussen ranibizumab en bevacizumab.

Ongunstige effecten. De meest voorkomende bijwerkingen van ranibizumab, pegaptanib en bevacizumab zijn oculaire bijwerkingen. Er zijn geen klinisch relevante verschillen t.o.v. verteporfine. Op basis van klinische onderzoeken en observationele studies zijn er onvoldoende aanwijzingen voor verschillen tussen bijwerkingprofielen bij intravitreaal gebruik van ranibizumab en bevacizumab.

Ervaring. Er is voldoende ervaring met ranibizumab en bevacizumab. Fotodynamische therapie met verteporfine en intravitreale injecties met pegaptanib worden tegenwoordig nauwelijks toegepast.

Toepasbaarheid. Ranibizumab is even breed toepasbaar als pegaptanib en bevacizumab bij patiënten met LMD. Verteporfine is minder breed toepasbaar.

Gebruiksgemak. Er zijn verschillen tussen het gebruiksgemak met ranibizumab (herbehandeling indien nodig; max. twaalf behandelingen per jaar) en verteporfine (herbehandeling indien nodig; max. vier behandelingen per jaar) en pegaptanib (vast doseringschema; negen behandelingen per jaar). Er is geen geregistreerd behandelprotocol voor de intravitreale toediening van bevacizumab.

Eindconclusie therapeutische waarde. De eindconclusie op t=0 was dat ranibizumab toepasbaar was bij de behandeling van minimale klassieke, overwegend klassieke en occulte choroïdale LMD. Door de grotere effectiviteit en de toegenomen kwaliteit van leven heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en de behandeling met pegaptanib. Op basis van een indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig. De resultaten van klinische onderzoeken, observationele studies en het uitkomstenonderzoek die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4 ondersteunen de eindconclusie van de beoordeling op t=0. Verder is in een direct vergelijkend klinisch onderzoek aangetoond dat er geen verschil is tussen ranibizumab en bevacizumab m.b.t. de verbetering van de gezichtsscherpte en bijwerkingen.

Bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en ten opzichte van pegaptanib.

Bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

Leeftijdsggebonden maculadegeneratie (LMD) is een degeneratieve afwijking van het centrale deel van de retina: de macula lutea. LMD omvat twee verschillende vormen, namelijk de droge (~90%) en de natte (neovasculaire; ~10%) vorm. Bij patiënten met neovasculaire LMD neemt het gezichtsvermogen veel sneller af dan bij patiënten met de droge vorm.

Bij neovasculaire LMD groeien nieuwe "abnormale" bloedvaten vanuit de choroidea door de membraan van Bruch heen waarna ze uiteindelijk onder de fotoreceptoren (kegeltjes) terecht kunnen komen.¹ Doordat deze bloedvaten vocht, vet of bloed kunnen lekken, kunnen de fotoreceptoren beschadigd raken. Één van de mediators van angiogenese is waarschijnlijk de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF-A).² Met behulp van fluorescentieangiografie (FAG) aangevuld met optische coherentie tomografie (OCT) kan de locatie, type, grootte en mate van choroïdale neovascularisatie bepaald worden. De locatie wordt op basis van de plek van de nieuwe neovasculaire membranen onderverdeeld in: subfoveaal (direct onder de foveale avasculaire zone), juxtafoveaal (1 tot 199 µm van de foveale avasculaire zone) of extrafoveaal (minstens 200 µm van de foveale avasculaire zone).³ Verder kan men een onderscheid maken tussen wel en niet duidelijk gemarkeerde gebieden.⁴ Bij occulte choroïdale neovascularisatie is er geen duidelijk aangetast gebied waarneembaar. Bij klassieke choroïdale neovascularisatie wordt het aangetaste gebied door de optredende fluorescentie duidelijk gemarkeerd. Hierbij wordt weer een onderscheid gemaakt tussen overwegend klassieke laesies (bevat klassiek component van minstens 50% van het gehele laesiegebied) en minimale klassieke laesies (bevat klassiek component van minder dan 50% van het gehele laesiegebied).

Leeftijd, roken en bepaalde genetische mutaties zijn risicofactoren voor het ontstaan van LMD.³

Symptomen.

Meestal is het eerste symptoom van neovasculaire LMD metamorfopsie (beeldvertekening), d.w.z. rechte lijnen worden krom.⁴ Verder kunnen fotoreceptoren in het netvlies beschadigd raken door het lekken van bloed en vocht uit de nieuwe bloedvaten. Dit leidt doorgaans tot progressieve vermindering van het scherp zien.

Prevalentie/incidentie.

De incidentie van neovasculaire LMD is ~1,1 per 1.000 persoonsjaren (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,7-1,5) bij Nederlanders 55 jaar en ouder.⁵ De incidentie van neovasculaire LMD neemt sterk toe met de leeftijd, namelijk van ~0 per 1.000 persoonsjaren bij Nederlanders 55-59 jaar tot ~3,9 per 1.000 persoonsjaren bij Nederlanders 80 jaar en ouder. Elk opéénvolgend jaar na de diagnose van unilaterale neovasculaire LMD, wordt bij ongeveer 15% van de patiënten bilaterale neovasculaire LMD vastgesteld.⁴

Ernst.

LMD is de belangrijkste oorzaak van ernstige visuele beperkingen bij ouderen.³ Dagelijkse handelingen zoals autorijden, lezen en het herkennen van gezichten wordt meestal erg bemoeilijkt. Het percentage patiënten dat geclassificeerd wordt als zeer slechtziend (Snellen equivalent 20/200) stijgt na de diagnose van neovasculaire LMD snel, namelijk van ~20% naar ~76% drie jaar na de diagnose.⁶ Na de diagnose van bilaterale neovasculaire LMD is meestal binnen enkele maanden sprake van functionele blindheid.⁴

De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. De 'disability weights' voor ernstig verlies van gezichtsscherpte (incl. blindheid) bij leeftijdsgelateerde oogziekten is 0,43 in de studie van Mathers et al.⁷ In de GBD studie van de WHO zijn de 'disability weights' voor matig gezichtsscherpte 0,17 (2004) en voor blindheid 0,60 (1990).⁸

Behandeling.

LMD kan niet curatief worden behandeld. Vroege detectie, diagnose en behandeling van choroïdale neovascularisatie zijn essentieel voor het maximale behoud van gezichtsscherpte, ter minimalisering van het risico op blindheid en voor de bescherming van de kwaliteit van leven van de patiënt.¹

Met behulp van laser kunnen de nieuwe "abnormale" bloedvaten dichtgeschroeid worden en daarmee kan de voortgang van het ziekteproces worden vertraagd. Als de bloedvaten te dicht bij het centrum van de retina liggen, kunnen met een laserbehandeling de fotoreceptoren beschadigd

worden. Daarom kan alleen bij patiënten met zichtbare, extrafoveale neovasculaire LMD laserbehandelingen worden uitgevoerd (ca. 10% van het aantal patiënten met neovasculaire LMD).^{3,9} Patiënten met extrafoveale neovasculaire LMD verloren vijf jaar na de start van laserbehandelingen gemiddeld 26 ETDRS letters (5,2 regels)ⁱ t.o.v. de uitgangswaarde. Echter, onbehandeld patiënten hadden een groter verlies van de gezichtsscherpte, namelijk gemiddeld 36 ETDRS letters t.o.v. de uitgangswaarde.¹⁰

Bij patiënten met klassieke subfoveale neovasculaire LMD kan fotodynamische therapie met verteporfine (Visudyne®) worden toegepast. In 2007 heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de indicatie voor behandeling van occulte subfoveale choroïdale neovascularisatie met bewijs van recente of voortgaande progressie van de ziekte teruggetrokken vanwege onvoldoende aangetoonde werkzaamheid in een post-marketing onderzoek.¹¹ Een behandeling met verteporfine mag max. vier keer per jaar gegeven worden.¹² Andere behandelingsmethode die kunnen worden toegepast zijn: ranibizumab, pegaptanib en off-label bevacizumab (in de oogheelkundige dosering). Ranibizumab en pegaptanib zijn geregistreerd voor de behandeling van patiënten met neovasculaire LMD. Ranibizumab dient gestart te worden met een oplaadfase van één injectie per maand gedurende drie opeenvolgende maanden, gevolgd door een onderhoudsfase waarin een injectie gegeven kan worden indien nodig.¹³ Pegaptanib dient eens per zes weken te worden toegediend door intravitreale injectie.¹⁴ Het wordt in de praktijk echter erg weinig toegepast. Bevacizumab is verwant aan ranibizumab en wordt vaak off-label toegepast bij patiënten met LMD. Het is echter alleen geregistreerd voor de intraveneuze behandeling van verschillende vormen van kanker. Aan patiënten met kanker wordt een veel hogere dosis bevacizumab toegediend dan bij patiënten met LMD. In tegenstelling tot bevacizumab, bevat ranibizumab niet het Fc domein en is speciaal ontwikkeld voor intravitreaal gebruik. Voor de intravitreale toediening van bevacizumab dient in de apotheek een injectie met 1,25 mg bevacizumab bereid te worden (compounding). Omgerekend naar het molecuulgewicht is de dosering van 1,25 mg bevacizumab equivalent aan 0,5 mg ranibizumab.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling.

Op t=0 werd ranibizumab vergeleken met fotodynamische therapie met verteporfine, pegaptanib en bevacizumab.⁹

Tussen t=0 en t=4 zijn geen nieuwe Nederlandse richtlijnen gepubliceerd. Daarom blijven de vergelijkende behandelingen in dit herbeoordelingsrapport hetzelfde als bij t=0.

2b Verantwoording literatuuronderzoek.

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 8 juli 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: ranibizumab, lucentis, (age-related macular degeneration*), bevacizumab, avastin, verteporfin, visudyne, pegaptanib en macugen.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt. De studies die zijn meegenomen bij de beoordeling op t=0 staan beschreven in tabel 1a. In tabel 1b en 1c staan de studies die na de t=0 beoordeling zijn gepubliceerd.

In dit herbeoordelingsrapport zal de farmacotherapeutische waarde opnieuw bepaald worden en zal het worden afgezet tegen de bepaling op t=0. Om een vergelijking te maken is een korte samenvatting van de t=0 beoordeling gegeven in paragraaf drie. In tegenstelling tot het rapport op t=0,⁹ worden in dit herbeoordelingsrapport alleen de resultaten met de dosering van 0,5 mg ranibizumab (de geregistreerde dosering) besproken.

ⁱ In internationale studies wordt de gezichtsscherpte gemeten met de ETDRS-letterkaart (een algemeen geaccepteerde test). Deze kaart bevat 5 letters per regel. Per 3 regels wordt de minimale hoek van de resolutie verdubbeld. De gezichtsscherpte wordt gebaseerd op het totaal aantal correcte letters. Een normaalziend oog ziet 1,0 (Snellen equivalent = 20/20; ~ ETDRS letter score = 85). Sommige ogen zien meer dan normaal, bijvoorbeeld 1,25 (Snellen equivalent 20/16; ~ ETDRS letter score = 90). Een oog dat minder ziet dan normaal ziet < 1 (bv. Snellen equivalent 20/40; ~ ETDRS letter score = 70). In Nederland wordt normaliter de gezichtsscherpte bepaald met de zogenaamde Snellen-letterkaart. Met behulp van de letterkaart wordt de gezichtsscherpte berekend door de afstand van de letterkaart tot de patiënt in meters te delen door de afstand waarop een normaalziend oog de letter nog zou herkennen.

Tabel 1a. Klinische studies die waren betrokken in de beoordeling op t=0

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaat	stat. analyse (ITT /PE)	Kans op bias
		aan-tal	kenmerken					
Rosenfeld, 2006 ¹⁵	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III, MARINA (A2)	716	minimaal klassieke of occulte CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,3 mg) - ranibizumab (0,5 mg) - placebo injectie	12 mnd en 24 mnd	- % patiënten met verlies van < 15 letters (na 12 mnd)	ITT	- de arts die de injectie toediende was niet geblindeerd; de arts die de patiënt evalueerde was wel geblindeerd
Brown, 2006 ¹⁶	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III, ANCHOR (A2)	423	overwegend klassieke CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,3 mg) + sham laser + placebo IV - ranibizumab (0,5 mg) + sham laser + placebo IV - fotodynamische therapie met verteporfine + placebo injectie	12 mnd	- % patiënten met verlies van < 15 letters	ITT	- de arts die de injectie toediende was niet geblindeerd; de arts die de patiënt evalueerde was wel geblindeerd
Regillo ^a , 2008 ¹⁷	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III, PIER (A2)	184	alle vormen van CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,3 mg) - ranibizumab (0,5 mg) - placebo injectie	12 mnd	- gemiddelde verandering in gezichts-scherpte	ITT	- de arts die de injectie toediende was niet geblindeerd; de arts die de patiënt evalueerde was wel geblindeerd
Heier, 2006 ¹⁸	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek, fase I/II, FOCUS (B)	162	overwegend klassieke CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,5 mg) + fotodynamische therapie met verteporfine - placebo injectie + fotodynamische therapie met verteporfine	12 mnd	- % patiënten met verlies van < 15 letters	ITT	- behandelende arts was niet geblindeerd
Fung, 2007 ¹⁹	niet-gerandomiseerd open label klinisch onderzoek, PrONTO (C)	40	alle vormen van CNV; 70-20 jaar; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,5 mg)	12 mnd	- aantal injecties - verandering CRT - gemiddelde verandering in gezichts-scherpte	ITT	- geen placebo groep - 1 center
Gragoudas, 2004 ²⁰	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III, VISION (A2)	1186	alle vormen van CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- pegaptanib (0,3 mg) - pegaptanib (1,0 mg) - pegaptanib (3,0 mg) - placebo injectie	54 wk	- % patiënten met verlies van < 15 letters	ITT	- de arts die de injectie toediende was niet geblindeerd; de arts die de patiënt evalueerde was wel geblindeerd

^a In het t=0 rapport was de data uit het EMA assessment rapport beschreven. In dit herbeoordelingsrapport is de data uit het artikel beschreven.

CNV = choroïdale neovascularisatie; CRT = dikte centrale retina (gemeten met optische coherentie tomografie)

Tabel 1b. Nieuwe klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling op t=4

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeksopzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten aant</i>	<i>kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-up-duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaat</i>	<i>stat. analyse (ITT /PP)</i>	<i>Kans op bias</i>
Brown, 2009 ²¹	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, ANCHOR (A2)	423	overwegend klassieke CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,3 mg) + sham laser + placebo IV - ranibizumab (0,5 mg) + sham laser + placebo IV - fotodynamische therapie met verteporfine + placebo injectie	24 mnd	- % patiënten met verlies van < 15 letters	ITT	- de arts die de injectie toediende was niet geblindeerd; de arts die de patiënt evalueerde was wel geblindeerd
Abraham, 2010 ²²	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, PIER (A2)	184	alle vormen van CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,3 mg) - ranibizumab (0,5 mg) - placebo injectie	24 mnd	- gemiddelde verandering in gezichtscherpte	ITT	- de arts die de injectie toediende was niet geblindeerd; de arts die de patiënt evalueerde was wel geblindeerd
Boyer, 2009 ²³	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek, SAILOR (B)	2378	alle vormen van CNV; 70-20 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,3 mg) - ranibizumab (0,5 mg)	12 mnd	- bijwerkingen	ITT	- artsen niet geblindeerd
Boyer, 2009 ²³	niet-gerandomiseerd open label klinisch onderzoek, SAILOR (C)	1922	alle vormen van CNV; 70-20 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,5 mg)	12 mnd	- bijwerkingen	ITT	- geen placebo groep
studie rapportage ^a , 2011 ²⁴	niet-gerandomiseerd open label klinisch onderzoek, HORIZON (B)	853	alle vormen van CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,5 mg) - switchers naar ranibizumab (0,5 mg) - onbehandeld	0 – 48 mnd	- bijwerkingen	ITT / PP ^b	- geen placebo groep
Snoeijer, 2010 ²⁵	prospectief cohort onderzoek, HELIOS (C)	243	alle vormen van CNV	- ranibizumab (0,5 mg)	12 mnd	- uitkomsten m.b.t. de gezichtscherpte	PP	- geen placebo groep
Curtis, 2010 ²⁶	retrospectief cohort onderzoek (B)	146.942	LMD	- ranibizumab - bevacizumab - fotodynamische therapie - pegaptanib	2 jaar	- MI - herseninfarct - sterfte - bloedingen	-	- geen blinding - niet gerandomiseerd
Carneiro, 2011 ²⁷	retrospectief medisch status onderzoek (B)	378	LMD	- ranibizumab - bevacizumab	-	- tromboembolische complicaties	-	- geen blinding - niet gerandomiseerd
CATT research group, 2011 ²⁸	gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek, CATT (B)	1208	alle vormen van CNV; 80-25 letters; ≥ 50 jaar	- ranibizumab (0,5 mg) - bevacizumab (1,25 mg)	1 jaar	- gemiddelde verandering in gezichtscherpte	ITT	- medewerkers die de injectie-spuut vulden en aan de behandelende arts gaven waren niet geblindeerd
Tufail, 2010 ²⁹	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, ABC (A2)	131	alle vormen van CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- bevacizumab (1,25 mg) - standaard behandeling (verteporfine, pegaptanib of placebo)	54 wk	- % patiënten met winst van ≥ 15 letters	ITT	de arts die de behandeling toediende was niet geblindeerd; de arts die de patiënt

Chakravarthy ^c , 2006 ³⁰	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, VISION (A2)	1053	alle vormen van CNV; 70-25 letters; ≥ 50 jaar	- pegaptanib (0,3 mg) - pegaptanib (1,0 mg) - pegaptanib (3,0 mg) - placebo injectie + geen behandeling	48-102 wk	- % patiënten met verlies van < 15 letters	ITT	evalueerde was wel geblindeerd - in week 54 zorgde re-randomisatie voor een onbalans in de uitgangswaarde
------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	------	-----------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	--------------------------------------------	-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

^a Twee jaar durende extensie studie van de MARINA, ANCHOR en FOCUS onderzoeken.

^b Bij de gunstige effecten was de analyse PP en bij de ongunstige effecten ITT

^c Deze studie was ook in het rapport op t=0 beschreven. In dit rapport zijn de data gebruikt voor een indirecte vergelijking.

CNV = choroidale neovascularisatie; LMD = neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Schmidt-Erfurth, 2011 ³¹ EXCITE	minder patiënten met 0,5 mg behandeld dan in de studie van Boyer et al. ²³
Holz, 2011 ³² SUSTAIN	er kan geen onderscheid gemaakt worden tussen het effect van de twee doseringen (0,3 en 0,5 mg)
Lalwani, 2009 ³³ PRONTO	niet gerandomiseerd klinisch onderzoek; 1 centrum
Tano, 2010 ³⁴ EXTEND I	kleine open label studie (n=76) met patiënten uit Japan
Baros-Peireira, in press ³⁵	niet de gemiddelde verandering van de VEGF-concentraties was per patiënt 28 dagen na de derde intravitreale injectie t.o.v. de uitgangswaarde (Δ); geen vermelding of patiënten met lage VEGF-concentraties (of een grote afname in de VEGF-concentratie) een groter risico hadden op bijwerkingen

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Assesment report for Lucentis ^{®36}	EMA, Londen

3. Therapeutische waarde op t=0: samenvatting studies en conclusies

3a Samenvatting van de belangrijkste resultaten van de studies die betrokken waren bij de beoordeling op t=0

Patiënten met minimale klassieke of occulte choroidale neovascularisatie (injectie eens in de maand)

Opzet: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (MARINA) werden patiënten met subfoveale choroidale neovasculaire (occulte, minimale klassieke) LMD geïncludeerd.¹⁵ In totaal had ~53% van de patiënten een uitgangswaarde van de gezichtsscherpte van ≥ 55 ETDRS letters (Snellen equivalent 20/80).

Tabel 4. Gunstige effecten van ranibizumab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met minimaal klassiek of occulte choroidale neovascularisatie, na 1 jaar en 2 jaar behandelen¹⁵

	1 jaar (primaire uitkomst)			2 jaar		
	ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	placebo injectie (n = 238)	p	ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	placebo injectie (n = 238)	p
primaire uitkomstmaat						
verlies van < 15 letters (%)	94,6	62,2	<0,001	90,0	52,9	<0,001
secundaire uitkomstmaten						
verandering gezichtsscherpte (gemiddeld aantal letters)	7,2	-10,4	<0,001	6,6	-14,9	<0,001
winst van ≥ 15 letters (%)	33,8	5,0	<0,001	33,3	3,8	<0,001
gezichtsscherpte ≤ 35 letters (Snellen equivalent 20/200)			<0,001			<0,001
uitgangswaarde (%)	12,9	13,4		12,9	13,4	
na 12 maanden behandelen (%)	11,7	42,9		15,0	47,9	

Patiënten met overwegend klassieke choroïdale neovascularisatie (injectie eens in de maand)

Opzet: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (ANCHOR) werden patiënten met subfoveale choroïdale neovasculaire (>95% overwegend klassiek) LMD geïncludeerd.¹⁶ De gemiddelde uitgangswaarde gezichtsscherpte was ~46 ETDRS letters (Snellen equivalent ± 20/125). In totaal kregen patiënten gemiddeld 11,2 injecties met ranibizumab en 2,8 intraveneuze toedieningen met verteporfine.

Tabel 5. Gunstige effecten van ranibizumab en verteporfine in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met overwegend klassieke choroïdale neovascularisatie, na 12 maanden behandelen¹⁶

	ranibizumab 0,5 mg (n = 140)	verteporfine (n = 143)	p
primaire uitkomstmaat			
verlies van < 15 letters (%)	96,4	64,3	<0,001
secundaire uitkomstmaten			
verandering gezichtsscherpte (gemiddeld aantal letters)	11,3	-9,5	<0,001
winst van ≥ 15 letters (%)	40,3	5,6	<0,001
gezichtsscherpte ≤ 35 letters			<0,001
uitgangswaarde (%)	23,0	32,2	
na 12 maanden behandelen (%)	16,4	60,1	

Patiënten met choroïdale neovascularisatie en de vergelijking met pegaptanib en met bevacizumab

Opzet studie ranibizumab: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (PIER) werden patiënten met subfoveale choroïdale neovasculaire (occulte, minimale klassieke, overwegend klassieke) LMD geïncludeerd.¹⁷ In deze studie werd een injectie met ranibizumab gegeven op dag 0, maand 1, maand 2 en vervolgens elke 3 maanden. Ongeveer 80% van de patiënten had occult of minimaal klassieke laesies. De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte was ~55 ETDRS letters. In totaal kreeg ≥ 85% van de patiënten 6 injecties met ranibizumab.

Opzet studie pegaptanib: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (VISION) werden patiënten met subfoveale choroïdale neovasculaire (occulte, minimale klassieke, overwegend klassieke) LMD geïncludeerd.²⁰ De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte was 53 ETDRS letters. In totaal kregen patiënten gemiddeld 8,5 injecties met pegaptanib.

Tabel 6. Gunstige effecten van ranibizumab en pegaptanib in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 1 jaar¹⁷ en 54 weken²⁰ behandelen

	ranibizumab (1 jaar)			pegaptanib (54 weken)		
	ranibizumab 0,5 mg (n = 61)	placebo injectie (n = 63)	p	pegaptanib 0,3 mg (n = 294)	placebo injectie (n = 296)	p
primaire uitkomstmaat^a						
verandering gezichtsscherpte (gemiddeld aantal letters)	-0,2	-16,3	<0,0001	~ -8	~ -15	<0,002
verlies van < 15 letters (%)	90,2	49,2	<0,0001	70	55	<0,001
secundaire uitkomstmaten						
winst van ≥ 15 letters (%)	13,1	9,5	geen data	6	2	<0,001
gezichtsscherpte ≤ 35 letters			0,0001			
uitgangswaarde (%)	16,4	15,9				
na ~12 maanden behandelen (%)	24,6	52,4		38	56	<0,001

^aIn de studie van Regillo et al.¹⁷ was verandering gezichtsscherpte de primaire uitkomstmaat en in de studie van Gragoudas et al.²⁰ was het verlies van < 15 letters de primaire uitkomstmaat.

Resultaten bevacizumab: Op t=0 waren er geen gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd waarin het effect van bevacizumab werd geëvalueerd.⁹ Wel waren er data van prospectieve en (voornamelijk) retrospectieve studies bij ongeveer 1.000 patiënten beschreven. Bij een vervolgduur van meestal drie tot vier maanden leidde de intravitreale toediening van bevacizumab bij de meeste patiënten tot een snelle en relatief duurzame verbetering van het gezichtsscherpte en een

afname van de oedematische verdikking van de retina. Vaatlekkage nam hierbij sterk af of verdween in het geheel.⁹

3b Conclusies uit het t=0 rapport

Gunstige effecten. Door de maandelijkse intravitreale toediening van 0,5 mg ranibizumab neemt bij de meeste patiënten met minimaal klassieke, overwegend klassieke of occulte choroïdale neovasculaire LMD de gezichtsscherpte niet verder af. Ook wordt de groei van de laesie en de mate van vaatlekkage tot staan gebracht. Bij 30 tot 40% van alle patiënten treedt een klinisch relevante verbetering van de gezichtsscherpte op van meer dan vijf letters. Het effect komt vooral gedurende de eerste drie maanden van de behandeling tot stand. De met ranibizumab tot stand gebrachte verbeteringen blijven behouden als tijdens de onderhoudsfase maandelijks wordt behandeld. Wanneer de behandel frequentie wordt teruggebracht tot éénmaal per drie maanden verdwijnen de verbeteringen geleidelijk. Gegevens over een behandelperiode langer dan twee jaar zijn nog niet bekend. Gegevens over een behandeling met het in de 1B-tekst aanbevolen doseringsschema waarbij het middel na drie opeenvolgende, maandelijks toegediende doses, alleen wordt toegediend bij een terugval van de gezichtsscherpte, zijn nog maar in beperkte mate gepubliceerd. De behandeling met ranibizumab leidt tot een algemene en klinische relevante verbetering van de kwaliteit van leven.

Ranibizumab is het eerste voor de behandeling van LMD geregistreerde geneesmiddel waarmee de afname van het gezichtsvermogen tot staan wordt gebracht of zelfs kan worden verbeterd, en het onderliggende neovascularisatieproces in de retina en choroïdea wordt gestabiliseerd. Door behandeling met fotodynamische therapie met verteporfine of pegaptanib kan de afname van de gezichtsscherpte en de neovascularisatie slechts worden vertraagd. De behandeling met ranibizumab is daarom effectiever dan die met fotodynamische therapie of met pegaptanib. Door het ontbreken van vergelijkend onderzoek is het niet duidelijk in hoeverre de effectiviteit van een behandeling met bevacizumab (1,25-2,5 mg per injectie) overeenkomt met die van ranibizumab. Op de korte termijn lijkt het resultaat van de behandeling met bevacizumab echter vergelijkbaar te zijn met dat van ranibizumab. Daarbij is bevacizumab effectiever dan fotodynamische therapie met verteporfine of pegaptanib.

Ongunstige effecten. De belangrijkste bijwerkingen van ranibizumab zijn door de injectieprocedure veroorzaakte, doorgaans tijdelijke oogproblemen zoals oogpijn, subconjunctivale bloedingen, een verhoogde intraoculaire druk, endoftalmitis en verschillende vormen van irritatie. Dit geldt ook voor bevacizumab en pegaptanib. Verteporfine veroorzaakt minder oculaire bijwerkingen dan ranibizumab en waarschijnlijk ook minder dan pegaptanib en bevacizumab. De intraveneuze toediening van verteporfine geeft daarentegen vaak aanleiding tot het optreden van systemische bijwerkingen. Bij het gebruik van ranibizumab is het risico op trombo-embolische reacties mogelijk verhoogd. Het is niet duidelijk in hoeverre dit ook geldt voor bevacizumab. Wat betreft bijwerkingen lijken intravitreaal toegediend bevacizumab en ranibizumab voornamelijk overeenkomstig te zijn.

Ervaring. De met ranibizumab opgedane ervaring is beperkt.

Toepasbaarheid. Geen conclusie.

Gebruiksgemak. Geen conclusie.

Eindconclusie therapeutische waarde. Ranibizumab is toepasbaar bij de behandeling van minimaal klassieke, overwegend klassieke en occulte choroïdale neovasculaire LMD. Door de grotere effectiviteit en de toegenomen kwaliteit van leven heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en de behandeling met pegaptanib. Op basis van een indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig.

4. Therapeutische waarde op t=4: vergelijking data nieuwe studies t.o.v. t=0 studies

De therapeutische waarde van ranibizumab op t=0 en t=4 zijn beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4a Gunstige effecten

Uitkomstmaten.

Volgens het 'EMA assessment report for Lucentis®³⁶ waren de primaire uitkomstmaten:

- het percentage patiënten met een verlies van minder dan 15 letters (< 3 ETDRS regels) na twaalf maanden t.o.v. de uitgangswaarde^{15,16}
- de gemiddelde verandering van de gezichtsscherpte (aantal letters) na twaalf maanden t.o.v. de uitgangswaarde¹⁷

Secundaire uitkomstmaten waren volgens de EMA³⁶:

- het percentage patiënten met een winst van 15 letters of meer (≥ 3 ETDRS regels) na twaalf maanden t.o.v. de uitgangswaarde
- het percentage patiënten met een gezichtsscherpte ≤ 35 letters (Snellen equivalent 20/200) na twaalf maanden
- kwaliteit van leven; gemeten met de National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)
- de grootte van het gebied met choroïdale neovascularisatie en de mate van vaatlekkage (gemeten met fluorescentieangiografie) t.o.v. de uitgangswaarde

Exploratieve uitkomstmaten waren volgens de EMA³⁶ tijd tot het verlies van ≥ 3 ETDRS regels, percentage van patiënten met een verlies van < 30 letters (< 6 ETDRS regels) en overige uitkomstmaten (o.a. OCT metingen en contrast sensitiviteit metingen).

Tussen t=0 en t=4 zijn geen nieuwe EMA richtlijnen gepubliceerd m.b.t. belangrijke uitkomstmaten bij patiënten met neovasculaire LMD. Daarom blijven de primaire, secundaire en exploratieve uitkomstmaten in dit herbeoordelingsrapport dezelfde als bij t=0. In tegenstelling tot het rapport op t=0,⁹ worden in dit herbeoordelingsrapport alleen de resultaten van de primaire en secundaire uitkomstmaten besproken.

Evidentie.

Patiënten met overwegend klassieke choroïdale neovascularisatie (injectie ranibizumab eens in de maand): data na 2 jaar behandelen

Opzet: De primaire uitkomstmaat in de direct vergelijkende ANCHOR studie was het percentage patiënten met een verlies van minder dan 15 letters na twaalf maanden behandelen. Het percentage patiënten met een verlies van minder dan 15 ETDRS letters na vierentwintig maanden behandelen was een secundaire uitkomstmaat. Na het bekend worden van de resultaten van de gunstige effecten na 12 maanden behandelen, werd een verandering in het protocol doorgevoerd. De verandering in het protocol was dat patiënten in de verteporfine-arm injecties met 0,3 mg ranibizumab mochten krijgen i.p.v. placebo injecties.

Tabel 7. Gunstige effecten van ranibizumab en verteporfine, bij patiënten met overwegend klassieke choroïdale neovascularisatie, na 24 maanden behandelen²¹

	ranibizumab 0,5 mg (n = 140)	verteporfine (n = 143)	p
secundaire uitkomstmaten			
verlies van < 15 letters (%)	89,9	65,7	<0,001
verandering gezichtsscherpte (gemiddeld aantal letters \pm SD)	10,7 \pm 16,5	-9,8 \pm 17,6	<0,001
winst van ≥ 15 letters (%)	41,0	6,3	<0,001
gezichtsscherpte ≤ 35 letters			<0,001
uitgangswaarde (%)	23,0	32,2	
na 24 maanden behandelen (%)	20,0	60,8	
verandering in grootte gebied met klassieke CNV (gemiddeld optische disk gebied \pm SD)	-0,72 \pm 1,12	0,41 \pm 2,30	<0,001
mate van vaatlekkage (gemiddeld optische disk gebied \pm SD)	-2,37 \pm 2,14	-0,78 \pm 3,44	<0,001

CNV = choroïdale neovascularisatie; SD = standaard deviatie

Resultaten: In totaal werden 116 patiënten (83%) in de ranibizumab-arm en 110 patiënten (77%) in de fotodynamische therapie met verteporfine-arm gedurende de volledige twee jaar behandeld. Patiënten in de ranibizumab-arm kregen gemiddeld 21,3 injecties. Patiënten in de verteporfine-arm kregen gemiddeld 3,8 behandelingen. Vanaf de achttiende maand werden aan 50 van de 143 patiënten in de verteporfine-arm 0,3 mg ranibizumab i.p.v. placebo toegediend (gemiddeld 3,3 injecties).

Het percentage van patiënten met verlies van < 15 letter in de ranibizumab-arm was na vierentwintig maanden behandelen (90%) iets lager dan na twaalf maanden behandelen (96%). Het percentage bleef wel statistisch significant hoger t.o.v. het percentage in de verteporfine-arm (24 mnd=66%). Ook de andere uitkomstmaten waren na vierentwintig maanden behandelen (tabel 7) overeenkomstig met de resultaten na twaalf maanden behandelen (tabel 5) en waren statistisch significant beter dan verteporfine.

Patiënten met choroïdale neovascularisatie en de vergelijking met pegaptanib en bevacizumab

Indirecte vergelijking ranibizumab (injectie op dag 0, maand 1 en maand 2 en daarna injectie eens per 3 maanden) versus pegaptanib (injectie eens per 6 weken): data na ~2 jaar behandelen

Opzet studie ranibizumab: De primaire uitkomstmaat in de placebogecontroleerde PIER studie was de gemiddelde verandering van de gezichtsscherpte na twaalf maanden behandelen.²² Nadat de resultaten van twaalf maanden behandelen met ranibizumab van twee studies bekend waren^{15,16}, werden veranderingen in het protocol doorgevoerd. Na twaalf maanden behandelen mochten toen patiënten in de placebo-arm injecties met 0,5 mg ranibizumab krijgen i.p.v. placebo injecties. Verder mocht bij patiënten met bilaterale neovasculaire LMD het tweede oog ook behandeld worden. Een andere verandering in het protocol was dat vanaf de 19^{de} maand maandelijks (i.p.v. elke drie maanden) injecties met ranibizumab mochten worden toegediend.

Resultaten studie met ranibizumab: In totaal werden in de PIER studie 54 patiënten (89%) in de ranibizumab-arm en 46 patiënten (73%) in de placebo-arm gedurende de volledige twee jaar behandeld. Het is onbekend hoeveel injecties in totaal werden toegediend gedurende de twee studie jaren. Vanaf de veertiende maand werden aan 39 van de 63 patiënten in de placebo-arm 0,5 mg ranibizumab toegediend (gemiddeld 4,1 injecties).

De gemiddelde verandering in de ranibizumab-arm was na vierentwintig maanden behandelen -2,3 letters en dat was gemiddeld iets slechter dan na twaalf maanden behandelen (-0,2 letters). Het effect bleef echter statistisch significant beter dan met placebo. Ook de andere uitkomstmaten lijken iets slechter na vierentwintig maanden behandelen (tabel 8) dan na twaalf maanden behandelen (tabel 6). Ondanks dat patiënten in de placebo-arm overschakelde van placebo naar ranibizumab was ranibizumab statistisch significant beter dan placebo bij bijna alle uitkomstmaten (tabel 8).

Tabel 8. Gunstige effecten van ranibizumab en pegaptanib in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 2 jaar²² en 102 weken³⁰ behandelen

	<u>ranibizumab (2 jaar)</u>			<u>pegaptanib (102 weken)</u>		
	<i>ranibizumab 0,5 mg</i>	<i>placebo injectie</i>	<i>p</i>	<i>pegaptanib 0,3 mg</i>	<i>placebo injectie + geen behandeling</i>	<i>p</i>
	<i>(n = 61)</i>	<i>(n = 63)</i>		<i>(n = 133)</i>	<i>(n = 107)</i>	
<u>secundaire uitkomstmaten</u>						
verandering gezichtsscherpte (gemiddeld aantal letters ± SD)	-2,3 ± 14,4	-21,4 ± 21,8	<0,0001	-5,9 ± 1,3	-11,2 ± 1,5	0,001
verlies van < 15 letters (%)	82,0	41,3	≤0,0002	geen data	geen data	geen data
winst van ≥ 15 letters (%)	8,2	4,8	>0,05	geen data	geen data	geen data
gezichtsscherpte ≤ 35 letters uitgangswaarde (%)	16,4	15,9	≤0,0002	17	13	geen data
na ~24 maanden behandelen (%)	27,9	55,6		35	55	geen data
verandering in grootte gebied met CNV (gemiddeld optische disk gebied ^b ± SD)	0,64 ± 2,16	1,90 ± 2,46	0,002	geen data	geen data	geen data
mate van vaatlekkage (gemiddeld optische disk gebied ^a)	-1,22 ± 2,74	-0,78 ± 4,13	0,20	geen data	geen data	geen data

^a Eén optische disk gebied = 2,54 mm² op basis van een optische disk diameter van 1,8 mm.

SD = standaard deviatie

Opzet studie pegaptanib: De primaire uitkomstmaat in de placebogecontroleerde VISION studie was het percentage patiënten met een verlies van minder dan 15 ETDRS letters (3 regels) na vierenvijftig weken behandelen.³⁰ Na vierenvijftig weken behandelen werden de patiënten opnieuw gerandomiseerd. Van deze studie zijn alleen de data van patiënten die gedurende twee jaar met pegaptanib werden behandeld (n=133) en patiënten die gedurende twee jaar met placebo of

tijdens het eerste jaar placebo en daarna geen behandeling kregen (n=107) beschreven in dit rapport.

Resultaten studie met pegaptanib: In totaal werden in de *VISION* studie 114 patiënten (86%) in de pegaptanib-arm en 99 patiënten (93%) in de placebo-arm gedurende twee jaar gevolgd. Door de randomisatie voor de start van het tweede behandeljaar ontstond een onbalans m.b.t. de uitgangswaarde tussen de studie-armen (bv. het percentage patiënten met een gezichtsscherpte \leq 35 letters was 17% in de pegaptanib-arm en 13% in de placebo/onbehandelde-arm). Er werden gemiddeld 7 injecties met pegaptanib gegeven gedurende het tweede studiejaar (max. was 8 injecties).

De gemiddelde verandering in de pegaptanib-arm was na vierentwintig maanden behandelen -5,9 letters (tabel 8) en dit was gemiddeld 1,4 letters minder dan na twaalf maanden behandelen (-4,5 letters). Het effect bleef statistisch significant beter in vergelijking met de placebo/onbehandelde-arm (24 mnd=-11 letters; tabel 8).

Indirecte vergelijking: Ook na vierentwintig maanden behandelen bleef het effect op de verandering van de gezichtsscherpte groter met ranibizumab t.o.v. placebo ($\Delta \sim 19$ letters) dan met pegaptanib t.o.v. placebo/onbehandeld ($\Delta \sim 5$ letters). Dit was ondanks het feit dat patiënten in de placebo-arm van de *PIER* studie overschakelde van placebo naar 0,5 mg ranibizumab gedurende het tweede studiejaar.

Directe vergelijking ranibizumab versus bevacizumab: data na 1 jaar behandelen

Opzet: In een gerandomiseerd, enkelblind, non-inferioriteitsonderzoek (*CATT*) werd de effectiviteit van ranibizumab vergeleken met bevacizumab.²⁸ De non-inferioriteit margin was vijf letters. Het onderzoek had vier behandel-armen, namelijk maandelijkse injecties met ranibizumab, maandelijkse injecties met bevacizumab, injecties met ranibizumab indien nodig (pro re nata (p.r.n.)) en injecties met bevacizumab indien mogelijk (p.r.n.). Artsen die de patiënten evalueerden tijdens de vervolgonderzoeken waren geblindeerd. Deze artsen bepaalden ook of herbehandeling nodig was voor patiënten die ingedeeld waren in een arm met een p.r.n. doseringsschema. Tot herbehandeling mocht worden overgegaan indien er bewijs was dat de ziekte weer actief was (bv. vocht op de OCT). In totaal werden 1185 patiënten (22% overwegend klassieke, 13% minimale klassieke, 46% occulte choroïdale, 19% overig) geïnccludeerd die twee jaar lang behandeld zouden worden. Op dit moment zijn alleen de resultaten van het eerste studiejaar bekend.

Tabel 9. Gunstige effecten van ranibizumab en bevacizumab, bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 1 jaar behandeling²⁸

	injectie elke maand			injectie indien nodig (p.r.n)		
	ranibizumab 0,5 mg (n = 301)	bevacizumab 1,25 mg (n = 286)	bevacizumab versus ranibizumab ^a (95% BI)	ranibizumab 0,5 mg (n = 298)	bevacizumab 1,25 mg (n = 300)	bevacizumab versus ranibizumab ^a (95% BI)
primaire uitkomstmaat						
verandering gezichtsscherpte (gemiddeld aantal letters \pm SE)	8,5 \pm 0,8	8,0 \pm 1,0	-0,5 (-3,9 — 2,9)	6,8 \pm 0,8	5,9 \pm 1,0	-0,8 (-4,1 — 2,4)
secundaire uitkomstmaten						
winst van \geq 15 letters (%)	34,2	31,3	geen data	24,9	28,0	geen data
winst van 5-14 letters (%)	31,7	37,0	geen data	36,1	33,2	geen data
winst of verlies van 0-4 letters (%)	21,8	18,9	geen data	26,3	21,8	geen data
verlies van 5-14 letters (%)	6,7	6,8	geen data	8,1	8,5	geen data
verlies van \geq 15 letters (%)	5,6	6,0	geen data	4,6	8,5	geen data
gezichtsscherpte \leq 35 letters uitgangswaarde (%)	8,3	7,3	geen data	5,4	6,7	geen data
na 12 maanden (%)	6,3	6,8	geen data	6,0	8,5	geen data
grootte van de laesies (gemiddeld optische disk gebied \pm SD)	0,0 \pm 2,1	0,1 \pm 1,9	geen data	0,2 \pm 2,5	0,5 \pm 2,6	geen data
dikte centrale fovea (gemiddelde in μ m \pm SE)	-196 \pm 11	-164 \pm 11	geen data	-168 \pm 11	-152 \pm 11	geen data
aantal injecties (gemiddeld \pm SD)	11,7 \pm 1,5	11,9 \pm 1,2	geen data	6,9 \pm 3,0 ^b	7,7 \pm 3,5 ^b	geen data

^a Ranibizumab is de referentie groep; negatieve waarde = positiever voor ranibizumab

^b Significant verschil (p=0,003)

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaard deviatie; SE = standaard error

Resultaten: De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte was ~61 letters. De verandering in de gezichtsscherpte was niet statistisch significant verschillend tussen de toediening van maandelijkse injectie met ranibizumab (8,5 letters) versus maandelijkse injecties met bevacizumab (8,0 letters; [tabel 9](#)).

Ook met het p.r.n. doseringsschema waren er geen statistisch significant verschillen tussen ranibizumab en bevacizumab ([tabel 9](#)). Er werden wel minder injecties met ranibizumab gegeven dan met bevacizumab ($p=0,003$). In tegenstelling tot bij ranibizumab waar de maandelijks toediening beter was, kon geen conclusie worden getrokken of de maandelijks toediening van bevacizumab gelijk of beter was dan de p.r.n. toediening van bevacizumab.

Verder was er tussen de 4-armen een statistisch significant m.b.t. de afname van de dikte van de centrale fovea ($p=0,03$), de verandering van de grootte van de laesies t.o.v. de uitgangswaarde ($p=0,047$), het aantal OCT metingen waarop vloeistof gedetecteerd werd ($p<0,001$) en de aanwezigheid van lekkage op de angiogram ($p<0,001$). Beide geneesmiddelen kunnen de hoeveelheid vocht onder de retina verminderen (na 4 weken was er geen vocht bij 27,5% van de patiënten in de ranibizumab-arm en bij 17,3% van de patiënten in de bevacizumab-arm).

Indirecte vergelijking ranibizumab versus bevacizumab: data na 54 weken behandelen

Opzet: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (ABC) werden patiënten met subfoveale choroïdale neovasculaire LMD geïncludeerd.²⁹ In de standaardbehandeling-arm kregen patiënten met overwegend klassieke choroïdale neovascularisatie fotodynamische therapie met verteporfine en patiënten met minimale klassieke of occulte choroïdale neovascularisatie pegaptanib of placebo. Patiënten in de bevacizumab-arm kregen een injectie op dag 0, week 6, week 12 en vervolgens elke 6 weken indien nodig (p.r.n. doseringsschema). Tot herbehandeling mocht worden overgegaan indien vocht op de OCT, nieuwe bloedingen of nieuwe klassieke choroïdale neovascularisatie werd ontdekt of als een patiënt 5 of meer letters verloor én nieuw intraretinaal vocht werd ontdekt. Ongeveer 76% van de patiënten had occulte of minimaal klassieke laesies. De primaire uitkomstmaat in de studie was het percentage patiënten met een winst van 15 of meer letters na 54 weken behandelen.

Tabel 10. Gunstige effecten van bevacizumab en standaard behandeling in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 54 weken behandelen²⁹

	bevacizumab 1,25 mg (n = 65)	standaard- behandeling (n = 66)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
winst van ≥ 15 letters (%)	32	3	<0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
verandering gezichtsscherpte (gemiddeld aantal letters)	7,0	-9,4	<0,001
winst van ≥ 10 letters (%)	46	8	<0,001
verlies van < 15 letters (%)	91	67	<0,001

Resultaten: De mediane uitgangswaarde van de gezichtsscherpte was ~52 ETDRS letters. In totaal, kregen patiënten in de bevacizumab-arm gemiddeld 7,1 injecties (range 3-9). In de standaard-arm kregen patiënten met minimale klassieke of occulte choroïdale neovascularisatie gemiddeld 8,9 injecties met pegaptanib (range 6-9) en 7,3 injecties met placebo (range 3-9) en patiënten met overwegend klassieke choroïdale neovascularisatie kregen gemiddeld 3,2 behandelingen met verteporfine (range 2-5) en 2,5 behandelingen met placebo (range 1-5).

Het percentage van patiënten met een winst van 15 of meer letters was hoger in de bevacizumab-arm dan in de standaardbehandeling-arm ([tabel 10](#)). Het gemiddelde verschil van 29% is overeenkomstig of iets hoger dan in de studies met ranibizumab ([tabel 4-6](#)). Het gemiddelde verschil in de verandering van de gezichtsscherpte (16,4 letters) was overeenkomstig of iets lager dan in de studies met ranibizumab ([tabel 4-6](#)). Het gemiddelde verschil in het aantal patiënten met een verlies van 15 letters (24%) lijkt lager dan in de studies met ranibizumab ([tabel 4-6](#)).

Patiënten met choroïdale neovascularisatie: effect van ranibizumab volgens 1B-tekst, langdurig behandelen en uitkomstenonderzoek

Effect van ranibizumab na 1 jaar behandelen met de in de 1B-tekst aanbevolen doseringsschema

Opzet: In de SAILOR studie werden de gunstige effecten (secundaire uitkomstmaat) van ranibizumab 0,5 mg onderzocht bij patiënten die niet eerder behandeld waren voor LMD (n=490) en patiënten die al eerder behandeld waren voor LMD (n=719).²³ In totaal werden 1209 patiënten

(~31% overwegend klassieke, ~22% minimale klassieke, ~45% occulte choroïdale CNV) één jaar lang met ranibizumab 0,5 mg behandeld. De behandeling met ranibizumab werd gestart met een oplaadfase van één injectie per maand gedurende drie opeenvolgende maanden, gevolgd door een onderhoudsfase waarin een injectie werd gegeven indien nodig. In de onderhoudsfase werd een injectie gegeven op geleide van de gezichtsscherpte (verlies > 5 letters) en/of de dikte centrale fovea (> 100 µm). Dit laatste week af van wat beschreven is in de 1B-tekst waarin wordt aanbevolen om ranibizumab alleen toe te dienen als de gezichtsscherpte met meer dan vijf letters achteruit gaat.

Tabel 11. Gunstige effecten van ranibizumab in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 1 jaar behandelen²³

	<i>ranibizumab (0,5 mg) en niet eerder behandeld (n = 490)</i>	<i>ranibizumab (0,5 mg) en eerder behandeld (n = 719)</i>
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
verandering gezichtsscherpte t.o.v. uitgangswaarde (gemiddeld aantal letters)		
na 3 maanden	7,0	5,8
na 12 maanden	2,3	2,3
winst van ≥ 15 letters (%)		
na 3 maanden	20,1	18,6
na 12 maanden	19,3	16,5

Resultaten: De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte was ~50 letters en er werden gemiddeld 4,6 injecties met ranibizumab gegeven. Tijdens de eerste drie maandelijkse injecties werd een gemiddelde winst van 5,8 en 7 letters geboekt (tabel 10). Na drie maanden verminderde de winst naar 2,3 letters door de lagere frequentie van injecties. Het percentage van patiënten die een winst behaalde van ≥ 15 letters bleef stabiel gedurende de behandelperiode.

Effect van ranibizumab na 3 of 4 jaar behandelen

Opzet: In de extensiestudie *HORIZON* deden zo'n 70% van de patiënten van de *MARINA*, *ANCHOR* en *FOCUS* studies mee.²⁴ In totaal werden 600 patiënten (37% overwegend klassiek, 26% minimaal klassiek, 37% occult choroïdaal) geïnccludeerd die twee jaar lang met ranibizumab behandeld werden (uitgangswaarde gezichtsscherpte 52 letters) en 63 patiënten (54% overwegend klassieke, 16% minimale klassieke, 30% occulte choroïdale CNV) die niet met ranibizumab behandeld werden (uitgangswaarde gezichtsscherpte 49 letters). Patiënten die in de extensiestudie niet met ranibizumab behandeld werden (geen ranibizumab-arm), hadden tijdens het eerste en tweede studiejaar injecties met placebo of behandeling fotodynamische therapie met verteporfine gehad. In deze studie werd als secundaire uitkomstmaat gekeken naar de gemiddelde verandering van de gezichtsscherpte na 4 jaar behandelen met ranibizumab t.o.v. uitgangswaarde. Herbehandeling met ranibizumab vond tijdens de extensiestudie plaats als volgens de behandelde arts ziekteprogressie was opgetreden.

Resultaten: In de extensiestudie (derde en vierde studiejaar) werden minder injecties met ranibizumab gegeven (6,4 injecties) dan tijdens het eerste en tweede studiejaar (~21 injecties). De gemiddelde winst na vier jaar behandelen met ranibizumab was 2,0 letters (tabel 11). Patiënten in de geen ranibizumab-arm verloren gemiddeld 6,8 letters (tabel 11). Ook het percentage van patiënten met een winst van ≥ 15 letters was hoger in de ranibizumab-arm dan in de geen ranibizumab-arm. Het effect van ranibizumab blijft dus ook na vier jaar behandelen beter in de ranibizumab-arm dan in de geen ranibizumab-arm.

Tabel 12. Gunstige effecten van ranibizumab en placebo/verteporfine in gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 4 jaar behandelen²⁴

	ranibizumab 0,5 mg (n = 600)	geen ranibizumab ^a (n = 63)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>		
verandering gezichtsscherpte t.o.v. uitgangswaarde		
na 4 jaar (gemiddeld aantal letters (95% BI))	2,0 (0,2 – 3,8)	-6,8 (-13,5 – 0,0)
verlies van < 15 letters (% (95% BI))	83,5% (79,8 - 87,2)	77,8% (62,1 - 93,5)
winst van ≥ 15 letters (%)	25,8% (21,4 - 30,1)	3,7% (0,0 - 10,8)
gezichtsscherpte ≤ 35 letters		
uitgangswaarde (%)	17,0%	22,2%
na 4 jaar behandelen (%)	25,3% (21,0 - 29,7)	44,4% (25,7 - 63,2)

^a Patiënten die in de eerdere trial placebo of fotodynamische therapie met verteporfine kregen

BI = betrouwbaarheidsinterval

Uitkomstenonderzoek: effect van ranibizumab na 1 jaar behandelen

Methodie: In een prospectief, observationeel, openlabel, multicenter (n=13) onderzoek (*HELIOS*) werd het effect van ranibizumab bij 243 Nederlandse patiënten met LMD geëvalueerd. De primaire uitkomstmaten waren visus gerelateerde uitkomsten na twee jaar behandelen met ranibizumab 0,5 mg. In totaal zijn 233 patiënten behandeld (59% vrouw, gemiddelde leeftijd 78, uitgangswaarde gezichtsscherpte = 46 letters) met één baseline bezoek en ten minste één vervolg bezoek. Van de 233 patiënten had 18% overwegend klassieke, 17% minimale klassieke en 62% occulte choroïdale neovascularisatie. De locatie was bij 81% van de patiënten subfoveaal, 14% juxtafoveaal en 6% extrafoveaal. Vijfenvertig patiënten hadden bilaterale LMD bij het baseline onderzoek en hiervan werden 8 patiënten behandeld aan twee ogen. Negenenvertig patiënten werden aan twee ogen behandeld gedurende de follow-up. De beslissing om te starten met de (her)behandeling met ranibizumab werd genomen door de behandelend arts en was gebaseerd op “best clinical judgement”.

Tijdens het baseline bezoek (dag 0) en vervolgbezoeken noteerde de behandelende arts de status van de ziekte, behandelingen (inclusief criteria herbehandeling) en bijwerkingen. Om het effect van de behandeling met ranibizumab te kunnen meten, werden data verzameld voor de analyse op dag 0, maand 3, maand 6, maand 12, maand 18 en maand 24 (de studie bezoeken). Als tussen opeenvolgende behandelingen meer dan 200 dagen zat, werd een patiënt geëxcludeerd van de analyse, omdat werd aangenomen dat de data onbetrouwbaar waren. In totaal werden twintig patiënten geëxcludeerd gedurende het eerste studiejaar vanwege deze reden.

Tabel 13. Gunstige effecten van ranibizumab bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 2 jaar behandelen²⁵

	ranibizumab 0,5 mg (n = 233)
<i>primaire uitkomstmaten</i>	
verandering gezichtsscherpte t.o.v. uitgangswaarde ^a (gemiddeld aantal letters ± SD)	
na 3 maanden	4,6 ± 14,9
na 6 maanden	3,0 ± 18,1
na 12 maanden	4,4 ± 19,6
na 18 maanden	3,2 ± 22,1
na 24 maanden	1,0 ± 20,4
winst van > 15 letters (%); na 24 maanden	17,1%
winst van 1-15 letter(s) (%); na 24 maanden	32,2%
verlies van 0-15 letters (%); na 24 maanden	30,3%
verlies van > 15 letters (%); na 24 maanden	20,4%
gezichtsscherpte ≤ 35 letters	
uitgangswaarde (%)	22,5%
na 24 maanden (%)	26,3%
kwaliteit van leven (VFQ-25 score ± SD)	
uitgangswaarde	69,4 ± 22,3
na 24 maanden	66,0 ± 23,8

^a Na 3 maanden = 216 patiënten; na 6 maanden = 203 patiënten; na 12 maanden = 183 patiënten; na 18 maanden = 168 patiënten en na 24 maanden = 152 patiënten

Resultaten: Gemiddeld kregen patiënten 5,3 injecties (mediaan=5; range 1-14) in het studie oog. Het gemiddelde aantal injecties in het tweede aangedane oog was 3,2 (mediaan=3,0; range 1-7). Het gemiddelde aantal injecties na 24 maanden behandelen in het studie oog was 7,8 en in het tweede aangedane oog 2,9 (data exclusief stoppers). Na twaalf maanden behandelen nam de gemiddelde gezichtsscherpte in het studie oog toe met 4,4 letters (p<0,01) en na 24 maanden behandelen met 1,0 letters t.o.v. de uitgangswaarde (p = onbekend) (tabel 12). Verder nam na 24

maanden behandelen de gezichtsscherpte met > 15 letters toe bij 17% van de patiënten en nam de gezichtsscherpte toe met ≥ 1 letter bij 32% van de patiënten (tabel 12). Het percentage van patiënten met een gezichtsscherpte ≤ 35 letters varieerde gedurende de studie tussen 21- 26%. Er was verder behoud van kwaliteit van leven.

Extrapolatie.

Het is onduidelijk hoe lang een patiënt met LMD behandeld moet worden. Data van de *HORIZON* lieten zien dat patiënten die vier jaar lang behandeld werden met ranibizumab minder verlies van de gezichtsscherpte hadden dan onbehandeld patiënten. Dit betekent hoogstwaarschijnlijk dat er een groep patiënten is die na vier jaar behandelen nog steeds baat heeft bij de behandeling. In een editorial werd gesuggereerd dat patiënten mogelijk levenslang met ranibizumab behandeld moeten worden.³⁷ De beroepsgroep schat dat 50% van de patiënten 5 jaar na de start van de behandeling nog behandeld wordt.

Discussie.

De studies die gepubliceerd zijn na de goedkeuring van de EMA zijn kwalitatief slechter dan de fase III studies die beschreven zijn in het rapport op t=0 (o.a. waren de studies primair ontworpen om bijwerkingen te detecteren).

Ranibizumab was effectiever dan placebo en fotodynamische therapie met verteporfine, ondanks het feit dat tijdens de follow-up patiënten in de placebo-arm overschakelde van placebo naar ranibizumab.

In de direct vergelijkende studie *CATT* werd er met hetzelfde aantal injecties geen statistisch significant verschil gevonden m.b.t. de gezichtsscherpte (de primaire uitkomstmaat) tussen ranibizumab en bevacizumab.²⁸ Ook met het p.r.n. doseringsschema was de verandering van de gezichtsscherpte niet statistisch significant verschillend. Echter, patiënten in de bevacizumab-arm kregen gemiddeld 0,8 injecties meer dan patiënten in de ranibizumab-arm gedurende het eerste studiejaar. Een mogelijke verklaring voor dit verschil zou kunnen zijn dat bevacizumab een minder lange behandelingsduur heeft in een subgroep van patiënten.³⁸

Conclusie.

De behandeling met ranibizumab is effectiever dan die met fotodynamische therapie met verteporfine of die met pegaptanib. Data van een direct vergelijkende klinisch onderzoek toonde aan dat de gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte niet statistisch significant verschilde tussen ranibizumab en bevacizumab.

4b Ongunstige effecten

Evidentie.

Ongunstige effecten van ranibizumab

Bijwerkingen die gezien zijn tijdens klinische onderzoeken kunnen zowel veroorzaakt zijn door de injectieprocedure als door het toegediende geneesmiddel. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij de behandeling met ranibizumab waren: nasofaryngitis, hoofdpijn, oogpijn- en bloedingen, intraoculaire ontstekingen, oogirritatie, gevoel van vreemde deeltjes in het oog, toegenomen tranenvloed, droog oog, oculaire hyperaemie, visuele stoornissen, loslating van het glasvocht, verhoogde intraoculaire druk. Ernstige bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de procedure zijn endoftalmitis (0,1-1%), regmatogene retinale loslating (1-10%), retinale scheur (1-10%) en cataract (1-10%).

De data van de niet placebo-gecontroleerde studie met het grootste aantal patiënten (*SAILOR*) komen overeen met de bijwerkingen die beschreven staan in de 1B-tekst.¹³ In totaal stierf 2,4% van de patiënten die behandeld werden met 0,5 mg ranibizumab.²³ Ernstige athero-trombotische gebeurtenissen kwamen voor bij 2,2% van de patiënten die behandeld werden met 0,5 mg ranibizumab. De frequentie van ernstige oculaire bijwerkingen waren: endoftalmitis = 0,2% en retinale bloedingen = 0,5%. De overige ernstige oculaire bijwerkingen kwamen bij minder dan 0,1% van de patiënten voor.

Immunogeniciteit. In de *MARINA* studie werden perifere antilichamen gevonden bij ongeveer 6% van de met ranibizumab behandelde patiënten (controle 1%).⁹ In de *ANCHOR* studie werd in het serum immunoreactiviteit bij 8,2% van de patiënten na vierentwintig maanden behandelen aangetoond (bij één patiënt echter al voor de behandeling).²¹ Patiënten die met ranibizumab

behandeld werden en waarbij immunoreactiviteit in het serum was aangetoond (voor of tijdens de behandeling), hadden een hogere incidentie van intraoculaire inflammatie.²¹ Er werd geen aantoonbare relatie gevonden tussen immunoreactiviteit en non-oculaire gebeurtenissen.²¹

Uitkomstenonderzoek (HELIOS). Vierentwintig patiënten (9,9%) stopten met de behandeling met ranibizumab vanwege onvoldoende effect (n=7), fibrositis (=8) of een visus van < 35 letters (Snellen equivalent 20/200; n=9). Het is onbekend hoeveel patiënten in totaal stopten met de behandeling vanwege bijwerkingen.

In totaal rapporteerde 45 patiënten (18,5%) een bijwerking. Elf van deze bijwerkingen werden geclassificeerd als gerelateerd aan de behandeling met ranibizumab. Eenendertig patiënten (12,8%) rapporteerde een oculaire bijwerking en 16 patiënten (6,6%) een niet-oculaire bijwerking. Voor het grootste deel komen de bijwerkingen overeen met die beschreven staan in de 1B-tekst. Achttien patiënten (7,4%) overleden gedurende de follow-up. Één van deze patiënten werd behandeld aan beide ogen.

Vergelijking met fotodynamische therapie met verteporfine

De meest gemelde bijwerkingen van verteporfine zijn reacties op de injectieplaats en vermindering van het gezichtsvermogen (1-10%).¹² Netvliesloslatingen, intravitreale bloedingen en retinale bloedingen komen soms voor (0,1-1%).¹²

In de direct vergelijkende *ANCHOR* studie veroorzaakte ranibizumab vaker intraoculaire ontstekingen dan verteporfine tijdens het eerste (10,2% vs. 2,8%) en het tweede behandeljaar (17,1% vs. 3,5%).^{16,21} Tijdens het tweede behandeljaar was de frequentie van ernstige oculaire bijwerkingen (ranibizumab 9,3% vs. verteporfine 7,7%) en niet-oculaire bijwerkingen ongeveer gelijk.²¹

Vergelijking met pegaptanib

Evenals bij ranibizumab leiden intravitreale injecties met pegaptanib zeer vaak tot doorgaans tijdelijke oogproblemen en dan met name oogpijn, intraoculaire ontstekingen, verhoogde intraoculaire druk, visuele stoornissen en troebelingen in het glasvocht.¹⁴ Ernstige bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de procedure zijn endoftalmitis (1-10%), regmatogene retinale loslating (1-0,1%) en retinale scheur (1-0,1%). Gevallen van anafylaxie/anafylactoïde reacties zijn gemeld bij patiënten binnen enkele uren na de toediening van pegaptanib samen met diverse geneesmiddelen die worden toegediend als onderdeel van de voorbereiding op de injectieprocedure.

Vergelijking met bevacizumab

In de SmPC van bevacizumab staan de volgende bijwerkingen vermeld bij het niet door de EMA goedgekeurde gebruik in het oog: infectieuze endoftalmitis, intraoculaire ontsteking zoals steriele endoftalmitis, uveïtis en vitritis, loslaten van het netvlies, scheurtje in het retina pigmentepitheel, toegenomen intraoculaire druk, intraoculaire bloedingen, zoals glasvochtbloedingen of netvliesbloedingen, conjunctivale bloeding.³⁹ Een aantal van deze bijwerkingen was ernstig.³⁹

In de direct vergelijkende *CATT* studie werden de ongunstige effecten van ranibizumab vergeleken met die van bevacizumab.²⁸ Er werd geen dosis response relatie gevonden. Vanwege deze reden zijn de data van met het maandelijkse dosering en p.r.n. schema bij elkaar weergegeven in tabel 13.

Het aantal oculaire bijwerkingen was vergelijkbaar tussen ranibizumab (1914 injecties; 35,1%) en bevacizumab (1895 injecties; 34,4%). Cataract of gerelateerde ziekte werd vermeld bij 20 van de 5449 injecties (0,36%) met ranibizumab en bij 14 van de 5508 injecties met bevacizumab (0,25%). Verder was er geen statistisch significant verschil tussen de twee middelen en de kans op endoftalmitis of pseudoendoftalmitis (tabel 13). Het risico op atherotrombotische gebeurtenissen lijkt gelijk tussen de twee geneesmiddelen (tabel 13). Patiënten die behandeld waren met bevacizumab hadden wel een hoger risico op één of meer systemische bijwerkingen (1,29; 95% BI: 1,01-1,66) t.o.v. patiënten die behandeld waren met ranibizumab. Echter, geen 'Medical Dictionary for Regulatory Affairs' (MedDRA) systeem klasse kon het verschil tussen de twee geneesmiddelen verklaren. Het verschil in risico was het grootste voor ziekenhuis opname voor infecties (bv. pneumonia, urineweginfecties) en gastro-intestinale problemen (bv. bloedingen, misselijkheid en overgeven).

Tabel 14. Ongunstige effecten van ranibizumab en bevacizumab, bij patiënten met choroïdale neovascularisatie, na 1 jaar behandeling²⁸

	<i>Maandelijks injecties en injecties indien nodig</i>		
	<i>ranibizumab</i>	<i>bevacizumab</i>	<i>p</i>
	<i>0,5 mg</i>	<i>1,25 mg</i>	
	<i>(n = 599)</i>	<i>(n = 586)</i>	
sterfte	9 (1,50%)	15 (2,56%)	0,22
atherotrombotische gebeurtenis	13 (2,17%)	14 (2,39%)	0,85
niet fatale myocardinfarct	5 (0,83%)	3 (0,51%)	0,73
niet fatale herseninfarct	4 (0,67%)	4 (0,68%)	1,00
sterfte door hart- en vaatziekten	4 (0,67%)	7 (1,19%)	0,38
veneus trombotische gebeurtenis	2 (0,33%)	5 (0,85%)	0,28
transiënt ischemische aanval (TIA)	3 (0,50%)	3 (0,51%)	1,00
hypertensie	0 (0,00%)	2 (0,34%)	0,24
≥ 1 ernstige systemische gebeurtenis	114 (19,03%)	141 (24,06%)	0,04
MedDRA systeem klasse			
cardiovasculair	22 (3,67%)	29 (4,95%)	0,32
infectie	18 (3,01%)	29 (4,95%)	0,10
zenuwstelsel	18 (3,01%)	18 (3,07%)	1,00
letsel	15 (2,50%)	20 (3,41%)	0,39
goedaardige of kwaadaardige neoplasma	17 (2,84%)	14 (2,39%)	0,71
chirurgische of medische procedure	8 (1,34%)	14 (2,39%)	0,20
gastro-intestinaal	5 (0,83%)	15 (2,56%)	0,02
overige klassen	34 (5,68%)	54 (9,22%)	0,03
endoftalmitis	2 (0,33%)	4 (0,68%)	0,45
pseudoendoftalmitis	1 (0,17%)	0 (0,00%)	1,00

MedDRA = 'Medical Dictionary for Regulatory Affairs'

In twee observationele studies werd een statistisch verlaagd risico op een trombo-embolische complicatie²⁷ of herseninfarct²⁶ gevonden bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. bevacizumab. In beide studies was de incidentie van arteriële trombo-embolische gebeurtenissen of complicaties laag. De studie van *Curtis et al.* is een retrospectief cohort onderzoek waarin 146,942 Medicare patiënten met een claim voor LMD werden bestudeerd (2005-2006). In totaal werden 19,026 patiënten behandeld met ranibizumab, 38,173 met bevacizumab, 36,942 met pegaptanib en 52,256 met verteporfine. In studie van *Curtis et al.* was de gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor een herseninfarct bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. bevacizumab 0,81 (95% BI: 0,68-0,98).²⁶ Echter, na exclusie van artsen die alleen ranibizumab of bevacizumab voorschreven, was het verschil niet meer statistisch significant (HR=0,87; 95% BI: 0,61-1,24). Het verschil in het risico op sterfte was niet statistisch significant (HR=0,90; 95% BI: 0,79-1,02; en na exclusie van artsen die alleen ranibizumab of bevacizumab voorschreven HR=1,10; 95% BI: 0,85-1,41). De studie van *Carneiro et al.* is een retrospectief status onderzoek bij 378 patiënten die tenminste 1 injectie met ranibizumab of bevacizumab kregen. In de studie van *Carneiro et al.* was de gecorrigeerde odds ratio 10,16 (95% BI: 2,80-36,93) voor atherotrombotische complicaties bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. bevacizumab.²⁷ Echter, het aantal trombo-embolische complicaties in de *Carneiro et al.* (n=15) was lager dan in de *CATT* trial (n=27)²⁸ waarin geen associatie werd gevonden en deze studie had dus minder power om een associatie te vinden dan de *CATT* trial.

Extrapolatie.

Er is geen studie gepubliceerd waarin de veiligheid van VEGF-remmers is geëvalueerd bij patiënten die aan twee ogen worden behandeld voor LMD. Als bilaterale behandeling tegelijkertijd wordt toegepast, kan dit leiden tot een verhoogde systemische blootstelling, waardoor het risico op systemische bijwerkingen hoger kan zijn.¹³ Het is daarom onduidelijk of data van de patiënten die aan één oog behandeld werden, geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met bilaterale LMD.

Discussie.

De meest voorkomende bijwerkingen van ranibizumab zijn oculaire bijwerkingen, zoals oogpijn, visuele stoornis, conjunctivale bloedingen.¹³ Dit geldt ook voor bevacizumab²⁸ en pegaptanib¹². Er is geen gepubliceerd onderzoek waarin is geëvalueerd of het starten van een behandeling met ranibizumab een effectieve behandelingstrategie is bij patiënten die bijwerkingen kregen van bevacizumab. Het risico op systemische bijwerkingen met verteporfine kan verlaagd worden als preventieve maatregelen worden genomen (bv. door bescherming van de huid en ogen).

Theoretisch zou ranibizumab als het uit het oog lekt minder systemische bijwerkingen kunnen veroorzaken, omdat het een lagere halfwaardetijd heeft dan bevacizumab.³⁷ In een direct

vergelijkend onderzoek hadden patiënten die behandeld waren met bevacizumab een relatief klein verhoogd risico (HR=1,29) op één of meer ernstige systemische bijwerkingen t.o.v. patiënten die ranibizumab toegediend kregen. Volgens de auteurs van de *CATT* studie kan het verschil verklaard worden door een echt verschil in risico, een (ongecorrigeerde) onbalans in uitgangswaarde of door toeval.²⁸ Als in de studie gecorrigeerd zou zijn voor 'multiple testing' (bv. met een Bonferroni correctie) zou het resultaat niet langer significant zijn geweest. Ook kon geen van de MedDRA systeem klassen het verschil tussen de twee geneesmiddelen verklaren. Volgens de auteurs en één editorial waren de additionele ongunstige systemische gebeurtenissen verdeeld over meerdere verschillende MedDRA systeem klassen, waarvan verscheidende niet eerder geïdentificeerd zijn in klinische trials met de intraveneuze toediening van bevacizumab.³⁸ Echter, dit laatste wordt bestreden in een andere editorial.⁴⁰

De gerandomiseerde klinische onderzoeken met ranibizumab en bevacizumab waren niet groot genoeg om zeldzame en ernstige bijwerkingen te detecteren. Om dit soort bijwerkingen te detecteren zijn observationele studies nodig. In de observationele studie van *Curtis et al.*²⁶ werd o.a. een statistisch verlaagd risico op een herseninfarct gevonden bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. fotodynamische therapie. Voor het gevonden beschermende effect met ranibizumab t.o.v. fotodynamische therapie in de studie van *Curtis et al.*²⁶ zijn echter geen a priori argumenten te vinden.⁴¹ De eindconclusie van Curtis en collega's was dat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op sterfte, myocardininfarct, bloedingen of herseninfarcten bij behandeling met intravitreale injecties met ranibizumab of bevacizumab.²⁶ De eindconclusie van de andere observationele studie was dat de data alleen suggereren dat de frequentie van nieuwe arteriële trombo-embolische complicaties hoger zijn bij patiënten die behandeld zijn met bevacizumab dan patiënten die behandeld zijn met ranibizumab.²⁷ Er zijn dus onvoldoende aanwijzingen voor een verschil in risico op trombo-embolische complicaties of gebeurtenissen tussen bevacizumab en ranibizumab.

Conclusie.

De meest voorkomende bijwerkingen van ranibizumab, pegaptanib en bevacizumab zijn oculaire bijwerkingen. Er zijn geen klinisch relevante verschillen t.o.v. verteporfine. Op basis van klinische onderzoeken en observationele studies zijn er onvoldoende aanwijzingen voor verschillen tussen bijwerkingprofielen bij intravitreaal gebruik van ranibizumab en bevacizumab.

4c1 Ervaring

Tabel 15. Ervaring met ranibizumab en vergeleken behandelingen*

	<i>ranibizumab</i>	<i>verteporfine</i>	<i>pegaptanib</i>	<i>bevacizumab</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			X (2005)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X (2006)			X (2004)
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (1999)		

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Discussie. Fotodynamische therapie met verteporfine wordt tegenwoordig nauwelijks toegepast, maar het heeft volgens de beroepsgroep een plaats bij sommige subtypen van LMD (bv. polypoidale choroidale vasculopathie).

Conclusie. Er is voldoende ervaring met ranibizumab en bevacizumab. Fotodynamische therapie met verteporfine en intravitreale injecties met pegaptanib worden tegenwoordig nauwelijks toegepast.

4c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Ranibizumab en pegaptanib zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve of vermoedelijke oculaire of perioculaire infecties.^{13,14} Verder mag ranibizumab niet worden toegediend aan patiënten met ernstige intraoculaire ontstekingen. Aangezien bevacizumab ook intravitreaal wordt toegediend, is de verwachting dat deze contra-indicaties ook gelden voor bevacizumab. Verteporfine mag niet worden toegepast bij patiënten met porfyrie en bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen.¹²

Specifieke groepen: Ranibizumab en pegaptanib zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er zijn echter geen bijzondere maatregelen vereist voor deze populatie.

Behandeling met verteporfine dient zorgvuldig te worden afgewogen bij patiënten met matige leverdisfunctie of galwegobstructie, aangezien verteporfine voornamelijk via de gal (lever) wordt uitgescheiden en toegenomen blootstelling van verteporfine bij deze subgroep van patiënten mogelijk is. Het is niet onderzocht of bij patiënten met leverinsufficiëntie de intravitreale dosering van bevacizumab aangepast moet worden.

Interacties: Met de intravitreale toediening van ranibizumab, pegaptanib of bevacizumab zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd naar interacties. Ook zijn er geen onderzoeken naar interacties met verteporfine. Echter, theoretisch is de kans op lichtgevoelighedsreacties met fotosensibiliserende geneesmiddelen (bv. sulfonamiden) vergroot. Daarom dient men voorzichtig te zijn als verteporfine gelijktijdig wordt gebruikt met andere fotosensibiliserende geneesmiddelen.

Overig: De werkzaamheid van fotodynamische therapie met verteporfine is alleen aangetoond bij patiënten met klassieke subfoveale neovasculaire LMD.

Conclusie. Ranibizumab is even breed toepasbaar als pegaptanib en bevacizumab bij patiënten met LMD. Verteporfine is minder breed toepasbaar.

4c3 Gebruiksgemak

Tabel 16. Gebruiksgemak van ranibizumab en vergeleken behandelingen

	<i>ranibizumab</i>	<i>verteporfine</i>	<i>pegaptanib</i>	<i>bevacizumab</i>	<i>verschil</i>
toedieningswijze	intravitreale injecties	intraveneus als infusie	intravitreale injecties	intravitreale injecties	ja: verteporfine vs. ranibizumab
toedieningsfrequentie	min. eerste drie maanden tot max. gezichtscherpte wordt bereikt. Herbehandeling wanneer gezichtscherpte achteruit gaat. Het interval tussen doseringen moet ten minste 1 maand zijn.	6 mg/m ² lich. oppervlak in 30 ml gedurende 10 min, na 15 min gevolgd door activering van verteporfine door middel van licht met lange golflengte. Zo nodig behandeling herhalen, max. 4 behandeling per jaar	0,3 mg elke 6 weken	niet beschreven in 1B-tekst	Er is een verschil in het aantal behandelingen en criteria herbehandeling

Discussie.

In ABC studie²⁹ werd een injectie met bevacizumab gegeven op dag 0, week 6, week 12 en daarna elke 6 weken indien nodig. In deze studie werden gemiddeld 7,1 injecties met bevacizumab gegeven. In de CATT studie waren meer injecties met bevacizumab (7,7 injecties) nodig dan met ranibizumab (6,9 injecties) bij een p.r.n. doseringsschema.²⁸

Het criterium voor herbehandeling is volgens de beroepsgroep aangevuld met andere criteria zoals aanwezigheid van intra- of subretinaal vocht op optische coherentie tomografie (OCT). Volgens de beroepsgroep wordt op dit moment in de Nederlandse praktijk het volgende gangbare doseringsschema aangehouden: een oplaaddosis (bv. drie injecties met ranibizumab of bevacizumab) en daarna een p.r.n. doseringsschema. Bij het p.r.n. doseringsschema wordt wederom een serie injecties gegeven (bv. twee) bij een visusdaling, vocht of bloed in de macula bij spiegelen of vocht op de OCT of lekkage op een FAG. Het interval voor injecties en controles is circa zes weken.

Conclusie.

Er zijn verschillen tussen het gebruiksgemak met ranibizumab (herbehandeling indien nodig; max. twaalf behandelingen per jaar) en verteporfine (herbehandeling indien nodig; max. vier behandelingen per jaar) en pegaptanib (vast doseringsschema; negen behandelingen per jaar). Er is geen geregistreerd behandelprotocol voor de intravitreale toediening van bevacizumab.

4d Eindconclusie therapeutische waarde t.o.v. van t=0 conclusie

De eindconclusie op t=0 was dat ranibizumab toepasbaar was bij de behandeling van minimale klassieke, overwegend klassieke en occulte choroidale LMD. Door de grotere effectiviteit en de toegenomen kwaliteit van leven heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en de behandeling met pegaptanib. Op basis van een indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig. De resultaten van

klinische onderzoeken, observationele studies en het uitkomstenonderzoek die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4 ondersteunen de eindconclusie van de beoordeling op t=0. Verder is in een direct vergelijkend klinisch onderzoek aangetoond dat er geen verschil is tussen ranibizumab en bevacizumab m.b.t. de verbetering van de gezichtsscherpte en bijwerkingen.

Bij de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en ten opzichte van pegaptanib.

Bij de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab.

5. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

5a Claim van de fabrikant

“Op t=0 werd door de CFH op basis van een directe vergelijking een therapeutische meerwaarde toegekend aan ranibizumab voor de behandeling van (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) ten opzichte van de fotodynamische behandeling van verteporfine en op basis van een indirect vergelijk met de toepassing van de VEGF-remmer pegaptanib. Op basis van indirect vergelijk werd door de CFH bovendien een gelijkwaarde vastgesteld tussen ranibizumab en bevacizumab, een VEGF-antilichaam welke geregistreerd is voor intraveneuze toepassing bij verschillende vormen van kanker, maar ook ongeregistreerd wordt toegepast voor de behandeling van LMD. Bevacizumab is niet geregistreerd voor de behandeling van LMD, de intravitreale toepassing en ook niet voor het opdelen van de ampul in kleinere doses (compounding).

Omdat de CFH op t=0 wel een therapeutische gelijkwaarde heeft toegekend op basis van indirecte vergelijking wordt er op t=4 verlangd dat ranibizumab ook met bevacizumab wordt vergeleken. Novartis beschouwt bevacizumab niet als comparator voor ranibizumab vanwege de volgende punten:

1. Uit de direct vergelijkende klinische studie (*CATT*) lijkt bevacizumab een gelijke werkzaamheid te hebben als ranibizumab. Echter, bij het toepassen van een indien nodig behandelingschema waren er gemiddeld meer injecties nodig bij bevacizumab dan ranibizumab (7,7 vs. 6,9 injecties).
2. Uit de directe vergelijking blijkt dat het maandelijks toedienen van ranibizumab een significant grotere reductie van het retinale vocht veroorzaakt dan bevacizumab.
3. Er zijn verschillen in de systemische beschikbaarheid van ranibizumab en bevacizumab, die volgen uit de verschillen in de aard en grootte van de moleculen, die het plausibel maken dat er een groter risico bestaat op systemische trombo-embolische bijwerkingen na intravitreale toediening van bevacizumab vergeleken met ranibizumab, zoals geïllustreerd in drie observationele studies (n = 110.000).
4. Uit de *CATT* studie blijkt ook dat er significant meer ernstige bijwerkingen voorkwamen bij patiënten die met bevacizumab waren behandeld dan met ranibizumab (RR 1,29 95% BI: 1,01-1,66).
5. Ofschoon niet statistisch significant kwam in de *CATT* studie sterfte meer voor bij de bevacizumab groep, terwijl het aantal ernstige systemische bijwerkingen in de maandelijks behandelde bevacizumab groep groter was dan in alle andere groepen. Dit resultaat is verenigbaar met de uitkomsten van de observationele studies.

Op t=4 blijkt uit de observationele patiënt registratie: de *HELIOS* studie, dat bij de algemene patiëntenpopulatie behandeling met ranibizumab conform de SmPC, effectief het verlies van gezichtsvermogen tegengaat, en zelfs een significante toename van de gezichtsscherpte veroorzaakt plus een stabiel blijvende verbetering van de kwaliteit van leven teweeg brengt. Diverse klinische studies (*EXCITE*, *SUSTAIN*, *SAILOR*, *PRONTO* en *HORIZON*) en extensies op de registratiestudies die als doel hadden het verder in kaart brengen van de veiligheidsprofiel en verfijnen van de behandelingschema's onderschrijven dit resultaat.”

5b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is het met de fabrikant eens dat ranibizumab een effectieve behandeling is voor LMD en een therapeutische meerwaarde heeft t.o.v. fotodynamische therapie met verteporfine en pegaptanib.

De CFH acht, gezien de onderlinge verschillen in toepasbaarheid van de verschillende behandelingen, bevacizumab de meest relevante comparator. De direct vergelijkende *CATT* studie heeft aangetoond dat met hetzelfde aantal injecties er geen statistisch significant verschil is tussen ranibizumab en bevacizumab m.b.t. de gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte (de primaire uitkomstmaat). De kleine absolute afname van de vochtophoping onder de retina heeft dus geen klinisch relevant effect gehad op de gezichtsscherpte.

Ook met een p.r.n. doseringsschema was er geen statistisch significant verschil tussen ranibizumab en bevacizumab m.b.t. de gemiddelde verbetering van de gezichtsscherpte. Met dit doseringsschema moesten wel gemiddeld 0,8 injecties meer met bevacizumab gegeven worden dan met ranibizumab. Echter, aangezien er bij de ongunstige effecten geen dosis-response effect gevonden was in de *CATT* studie, is het de verwachting dat dit niet zal resulteren in een klinisch negatief effect.

Verder concludeerden de auteurs van de grootste observationele studie dat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op sterfte, myocardinfarct, bloedingen of herseninfarcten bij behandeling met intravitreale injecties met ranibizumab of bevacizumab. De resultaten van de *CATT* studie ondersteunen die conclusie. In de *CATT* studie was er wel een significant verhoogd risico op één of meer systemische bijwerkingen. Echter, geen MedDRA systeem klasse kon het verschil tussen de twee geneesmiddelen verklaren. Ook concludeerden de auteurs dat het resultaat mogelijk een toevalsbevinding kan zijn geweest. Verder werd in geen van de studies een statistisch significant verhoogd risico op sterfte gevonden bij behandeling met bevacizumab vs. ranibizumab. Daarbij was het percentage patiënten dat stierf in de ranibizumab-arm van de *CATT* studie lager dan in bv. de *SAILOR* studie (1,5% versus 2,4%).

6. Literatuur

Zie pagina 24-25.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 12 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Huidig CFH-advies

Bij de behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en toediening van pegaptanib. De behandeling leidt tot een stabilisatie van de achteruitgang van de gezichtsscherpte of tot een lichte verbetering. Op basis van indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig.

Nieuw CFH-advies

Bij de behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en toediening van pegaptanib. De behandeling met ranibizumab leidt tot een stabilisatie van de achteruitgang van de gezichtsscherpte of tot een lichte verbetering. Op basis van directe vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig m.b.t. de effectiviteit en bijwerkingprofiel.

-
- ¹ Dr. V.P.T. Hoppenreijns. Oogheelkunde. 2011. Geraadpleegd in juni 2011 via www.oogartsen.nl/oogartsen/glasvocht_netvlies/macula_degeneratie_md_amd/.
- ² Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med* 2010; 16: 1107-11.
- ³ The Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration guidelines for management. London, 2009. Beschikbaar via: www.rcophth.ac.uk.
- ⁴ de Jong PT. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1474-85.
- ⁵ van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 519-26.
- ⁶ Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology* 2008; 115: 116-26.
- ⁷ Mathers, C; Vos, T; Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- ⁸ World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf
- ⁹ College voor zorgverzekering. Farmacotherapeutisch rapport ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Diemen, 2007. Beschikbaar via www.cvz.nl
- ¹⁰ Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1109-14.
- ¹¹ College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Intrekking indicatie verteporfine (Visudyne®). Geraadpleegd in juli 2011 via www.cbg.nl.
- ¹² European Medicines Agency. 1B-tekst verteporfine (Visudyne®). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ¹³ European Medicines Agency. 1B-tekst ranibizumab (Lucentis®). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu
- ¹⁴ European Medicines Agency. 1B-tekst pegaptanib (Macugen®). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ¹⁵ Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-31.
- ¹⁶ Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfine for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44.
- ¹⁷ Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-248.
- ¹⁸ Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al.; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfine photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-42.
- ¹⁹ Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-83.
- ²⁰ Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al.; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-16.
- ²¹ Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfine photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116: 57-65.
- ²² Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 315-324.
- ²³ Boyer DS, Heier JS, Brown DM, et al. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116: 1731-9.
- ²⁴ Kotlovker DL, Bakker, B. Clinical study report. An open-label, multicenter extension study to evaluate the safety and tolerability of ranibizumab in subjects with choroidal neovascularisation (CNV) secondary to age related macular degeneration (AMD) or macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO) who have completed a Genetech sponsored ranibizumab study.
- ²⁵ Snoeijer B. HELIOS: A prospective, observational, open-label, multicenter, study of effectiveness, safety, and associated practice patterns in patients with neovascular age-related macular degeneration being treated with Lucentis® (ranibizumab) (Interim study report). 2010, OCS Biometric Support.
- ²⁶ Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1273-9.
- ²⁷ Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, et al. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica* 2011; 225: 211-21.
- ²⁸ CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-908.
- ²⁹ Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al.; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010; 340: c2459.
- ³⁰ VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508.e1-25.
- ³¹ Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al.; EXCITE Study Group. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology* 2011; 118: 831-9.
- ³² Holz FG, Amoaku W, Donate J, et al.; SUSTAIN Study Group. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118: 663-71.
- ³³ Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 43-58.
- ³⁴ Tano Y, Ohji M; EXTEND-I Study Group. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88: 309-16.

-
- ³⁵ Carneiro AM, Costa R, Falcão MS, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol* 2011; in press.
- ³⁶ European Medicines Agency. Assessment report for Lucentis (ranibizumab). London, 2007. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu
- ³⁷ Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1409-12.
- ³⁸ Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1966-7.
- ³⁹ European Medicine Agency. 1B-tekst bevacizumab (Avastin®). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ⁴⁰ Beaumont P. Bevacizumab: not as good with more adverse reactions? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011; in press.
- ⁴¹ Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Nieuwsbrief december 2010.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure geneesmiddelen'

Feitelijk kostenbeslag ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie leeftijdsgebonden maculadegeneratie

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de werkelijke kosten van ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van patiënten met natte leeftijdsgebonden macula degeneratie (LMD). Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling, het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse de basis voor het besluit over continuering van opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moest worden opgenomen.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de continuering van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1. Indicatie

Ranibizumab is geregistreerd bij volwassenen voor 1) de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (maart 2007), 2) de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (januari 2011), en 3) de behandeling van visusverslechtering ten gevolge van macula oedeem bij retinale vaatocclusie (RVO) (juni 2011)¹. Deze rapportage betreft uitsluitend de indicatie natte LMD. Voor deze indicatie heeft de CFH in 2007 de volgende therapeutische waarde vastgesteld:

'Ranibizumab is toepasbaar bij de behandeling van minimaal klassieke, overwegend klassieke en occulte chorioidale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Door de grotere effectiviteit en de toegenomen kwaliteit van leven heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfin en de behandeling met pegaptanib. Op basis van indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig.'²

Op basis van deze therapeutische waarde, de bijbehorende kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidsonderzoek is ranibizumab voorlopig opgenomen in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen vanaf 1 januari 2007.

2.2. Aantal patiënten

Situatie op t=0: incidentie en behandeling

De incidentie van natte LMD stijgt sterk met het toenemen van de leeftijd. De gemiddelde incidentie voor personen van 55 jaar en ouder bedraagt 1,1 per 1000 persoonsjaren (95% B.I. 0,7-1,5). Op basis van de bevolkingsgegevens bedroeg het aantal nieuwe gevallen van alle natte LMD vormen 4.750 in 2006. Ranibizumab heeft een therapeutische meerwaarde bij de minimaal klassieke, overwegend klassieke en occulte vormen van natte LMD. 90% van de totale groep van natte LMD patiënten heeft deze natte LMD vormen, het betrof in 2006 ongeveer 4275 patiënten. Van deze patiënten zou naar verwachting 65% behandeld worden met ranibizumab, op basis van een inschatting van de NVZ, overeenkomend met 2775 patiënten³.

In 2007 bestonden de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met minimaal klassieke, overwegend klassieke of occulte vormen van natte LMD uit fotodynamische behandeling met verteporfine, pegaptanib, het off-label toegepaste bevacizumab en ranibizumab².

Situatie op t=4: incidentie en behandeling

Op basis van de bevolkingsgegevens bedroeg het aantal nieuwe gevallen van alle natte LMD vormen 5.160 in 2010. Hiervan komen ongeveer 4644 patiënten (90%) in aanmerking voor behandeling met ranibizumab.

Op dit moment worden patiënten met minimaal klassieke, overwegend klassieke of occulte vormen van natte LMD vooral behandeld met het off-label toegepaste bevacizumab en ranibizumab. De omzetgegevens van verteporfine en pegaptanib (Farminform; periode 2007-2010⁴) laten namelijk zien dat na de marktintroductie van ranibizumab in 2007 de fotodynamische behandeling met verteporfine sterk is gedaald, vooral in het eerste jaar na het beschikbaar komen van ranibizumab, terwijl de behandeling met pegaptanib na 2007 niet meer wordt gegeven.

De behandeling met ranibizumab vindt zowel plaats in ziekenhuizen als in zelfstandige behandelcentra (ZBCs), hetgeen onder andere blijkt uit de omzetgegevens van ranibizumab zoals aangeleverd door de fabrikant (Farminform). Voor de additionele financiering van ranibizumab middels de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen komen alleen ziekenhuizen in aanmerking.

Ziekenhuizen

Uit onderzoek van PHARMO in 59 Nederlandse ziekenhuizen [7 UMCs en 49 perifere ziekenhuizen] naar de behandeling van natte LMD in opdracht van de fabrikant zijn gegevens over de behandeling met ranibizumab en off-label bevacizumab in startende patiënten en eerder behandelde patiënten verkregen. Tevens is onderzocht of de behandeling één of beide ogen betreft. Het onderzoek werd uitgevoerd in opdracht van de fabrikant en betrof de periode april 2008 tot september 2010⁵.

Voor het jaar 2009 is het behandel- en patiënten algoritme uitgewerkt voor natte LMD. Deze gegevens zijn gebruikt om een inschatting te maken van de incidentie van natte LMD patiënten. In 2009 bezochten 9.580 patiënten een oogarts; 1.105 met de diagnose maculadegeneratie en 8.034 met de diagnose subretinale neovascularisatie.

Van al deze patiënten kreeg 87% een intravitreale injectie (n=8.293) waarbij onderscheid gemaakt werd in startende patiënten (n=3.749); hergebruikers (n=2.457) en 'onbekende gebruikers' (n=2.087); 13% van de patiënten ontving geen intravitreale injectie als behandeling voor hun natte LMD.

De inschatting van de incidentie van natte LMD door de fabrikant is gebaseerd op de groep startende patiënten en de groep onbekende gebruikers [aangenomen wordt dat 50% hiervan starters zijn, dit is niet onderbouwd vanwege ontbrekende gegevens].

Van de startende patiënten: ontvingen **850** patiënten ranibizumab, 2.805 patiënten bevacizumab en 94 patiënten ontvingen beiden tengevolge van switchen van behandeling.

Van de 'onbekende gebruikers' ontvingen 450 patiënten ranibizumab, 1.542 patiënten bevacizumab en 95 patiënten ontvingen beiden tengevolge van switchen van behandeling. De helft van deze patiënten wordt als starter meegenomen (**225**).

De aanvrager geeft aan dat ruim 80% van de patiënten in het PHARMO onderzoek de diagnose code behorend bij subretinale neovascularisatie heeft. In de praktijk vallen hier naast natte LMD ook andere retinale afwijkingen onder die macula oedeem tot gevolg hebben waarbij anti-VEGF behandeling kan worden toegepast. Aangezien ranibizumab pas sinds 2011 voor andere indicaties dan natte LMD is geregistreerd, bestond de toepassing ten tijde van het PHARMO onderzoek uitsluitend uit natte LMD.

De CFH plaatst de volgende kanttekeningen bij het PHARMO onderzoek:

1) Het onderzoek bevat alle Nederlandse ziekenhuizen, met uitzondering van 1 academisch centrum.

2) De grote groep 'onbekende gebruikers' die een intravitreale injectie ontvangen maakt het inschatten van de incidentie van natte LMD lastig. Uitgangspunt is dat de helft van deze groep uit 'starters' bestaat, dit kan niet onderbouwd worden, aangezien gegevens ontbreken.

3) De gegevens zijn uitsluitend beschikbaar voor 2009, twee jaar na voorlopige opname in de beleidsregel, de geschatte incidentie op basis hiervan is waarschijnlijk lager dan de werkelijke incidentie, gezien de stijging van het aantal verkochte vials ranibizumab zoals gerapporteerd door de fabrikant (17.415 vials in 2009, 27.334 vials in 2010).

De CFH concludeert dat de PHARMO gegevens inzicht geven in het behandelalgoritme voor natte LMD in ziekenhuizen. Het aantal incidente gebruikers van ranibizumab voor natte LMD (1075=850 + 225) in ziekenhuizen is een schatting.

ZBCs

De behandeling met ranibizumab vindt ook plaats in ZBCs. De aanvrager heeft geen gegevens over het aantal met ranibizumab behandelde natte LMD patiënten in ZBCs.

De aanvrager komt tot een inschatting van het aantal incidente gebruikers van ranibizumab in ZBCs voor het jaar 2009 op basis van: 1) het aantal startende gebruikers ranibizumab in ziekenhuizen (PHARMO); 2) de omzetgegevens van de fabrikant (Farminform); 3) het aantal injecties ranibizumab per jaar (PHARMO; HELIOS) en 4) grotendeels niet onderbouwde aannames. Deze zeer grove inschatting resulteert in 1.160 startende patiënten op ranibizumab in ZBCs.

De aanvrager komt tot de volgende aantallen incidente/ startende patiënten voor 2009.

Tabel 1. Aantal incidente natte LMD patiënten, gebruik van ranibizumab en off-label bevacizumab.

Zorginstelling	Ranibizumab	Bevacizumab
Ziekenhuis	850	2.805
ZBC	1.160**	0
'50% onbekende gebruikers' ziekenhuis	225	771
Subtotaal	2.235	3.575
Totaal		5.810

** Op basis van inschatting.

Op basis van de bevolkingsgegevens zou het aantal nieuwe gevallen van alle natte LMD vormen 5.160 in 2010 bedragen. Hiervan komen ongeveer 4644 patiënten in aanmerking voor behandeling met ranibizumab of bevacizumab. De doorrekening van de aanvrager voor 2009 komt aanzienlijk hoger uit: 5.810.

Dit zou volgens de aanvrager verklaard kunnen worden door de off-label toepassingen van ranibizumab bij de recent geregistreerde indicaties DME en RVO (zie 2.1). De CFH plaatst vraagtekens bij deze verklaring, uit het PHARMO onderzoek lijkt gebruik van ranibizumab beperkt tot de indicatie natte LMD. Deze discrepantie is waarschijnlijk het gevolg van de grote groep onbekende gebruikers en de niet onderbouwde aannames ten behoeve van de berekening.

Ranibizumab gebruik andere studies

Het is mogelijk dat het ranibizumab gebruik in de praktijk hoger ligt, aangezien het niet duidelijk is of de patiënten die participeerden in het uitkomstenonderzoek HELIOS [243] of in de direct vergelijkende klinische studie tussen ranibizumab en bevacizumab bij natte LMD door het AMC ook in het PHARMO-onderzoek zijn meegenomen.

De gegevens uit het PHARMO onderzoek voor 2009 geven aan dat 850 - 1075 patiënten een behandeling met ranibizumab ontvingen in het ziekenhuis. Dit aantal zal in 2010 aanzienlijk hoger zijn geweest gezien de omzetgegevens van ranibizumab [zie ook tabel 3]. In 2009 ontvingen 1.160 patiënten ranibizumab in een ZBC. In totaal ontvingen ongeveer 2.235 patiënten ranibizumab in 2009, dit is aanzienlijk lager dan de inschatting van 2.775 patiënten op t=0³.

Conclusie

Op basis van het PHARMO onderzoek is de behandeling voor natte LMD in ziekenhuizen voor 2009 inzichtelijk gemaakt. Het aantal incidente patiënten dat ranibizumab ontvangt is niet nauwkeurig vast te stellen door de grote groep onbekende gebruikers. Ook het aantal incidente patiënten dat ranibizumab ontvangt in ZBCs is een inschatting. Uit de gegevens komt naar voren dat de off-label toepassing van bevacizumab aanzienlijk is en dat minder patiënten ranibizumab ontvingen dan de inschatting op t=0.

De aanvrager dient de aannames te onderbouwen, waarbij ook wordt ingegaan op het aantal incidente gebruikers van ranibizumab in 2010.

2.3 Kosten van ranibizumab per patiënt per jaar

Dosering en duur van het gebruik

1B tekst

De aanbevolen dosis voor ranibizumab is 0,5 mg, maandelijks toegediend als enkelvoudige intravitreale injectie. Behandeling wordt gestart met een oplaadfase van 1 injectie per maand gedurende 3 opeenvolgende maanden, gevolgd door een onderhoudsfase waarin patiënten iedere maand moeten worden gecontroleerd op gezichtsscherpte. Als de patiënt een verlies van meer dan 5 letters gezichtsscherpte (ETDRS of het equivalent van een Snellen-regel) ervaart, dan moet ranibizumab worden toegediend. Het interval tussen 2 doseringen mag niet korter zijn dan 1 maand¹.

Praktijk

In de praktijk wordt gestart met 3 injecties van 0,5 mg ranibizumab in de eerste 3 maanden gevolgd door maandelijks controle waarbij op geleide van de visusmeting en, indien mogelijk een optische coherentie tomografie (OCT), al dan niet wordt herbehandeld.

Uit het PHARMO onderzoek blijkt dat startende patiënten gemiddeld 4,9 injecties ranibizumab in het 1^e behandeljaar krijgen. De behandeling betrof in 91% van de patiënten het 1^e oog, de rest van de patiënten werd aan beide ogen behandeld. In het 2^e behandeljaar ontvingen patiënten gemiddeld 4,3 injecties – dit aantal is gebaseerd op de groep onbekende gebruikers aangezien geen gegevens voor de starters aanwezig zijn. Startende patiënten die de behandeling staakten binnen het 1^e jaar deden dat na gemiddeld 3,1 injecties⁵.

In het HELIOS uitkomstenonderzoek ontvingen patiënten in het 1^e jaar gemiddeld 5,6 injecties in het 1^e oog en gemiddeld 3,4 injecties in het 2^e oog⁶.

Over de behandeling na het 2^e jaar zijn geen gegevens beschikbaar uit het PHARMO onderzoek en het HELIOS uitkomstenonderzoek. Uit HORIZON een open-label extensie studie van de 3 registratiestudies MARINA, ANCHOR en FOCUS, waarin de veiligheid van ranibizumab verder werd onderzocht (zie ook het FT rapport), zijn gegevens voor het 3^e en 4^e behandeljaar met ranibizumab beschikbaar⁸. Patiënten werden gemiddeld 768 dagen behandeld met ranibizumab, in deze periode ontvingen zij gemiddeld 6,4 injecties in het studie-oog. In het 3^e en 4^e behandeljaar komt dat neer op gemiddeld 3,2 injecties.

Kosten

De apotheekinkoopprijs van ranibizumab (10 mg/ml) 0,23 ml per flacon is €963,05⁹.

De gemiddelde kosten voor behandeling met ranibizumab per patiënt voor de eerste 4 behandeljaren zijn in tabel 2 weergegeven. De gemiddelde kosten per patiënt liggen tussen de €3000,- en €5400,- per behandeljaar waarbij de kosten het hoogst zijn in het 1^e behandeljaar ten gevolge van de injecties in de opstartfase.

Tabel 2. Gemiddelde kosten voor behandeling met ranibizumab per patiënt per behandeljaar.

Behandeljaar	Aantal injecties	AIP ranibizumab (€)	Kosten (€)	Referentie
1	4,9/ 5,6	963,05	4.719 - 5.393	5,6
2	4,3	963,05	4.141	5
3	3,2	963,05	3.082	8
4	3,2	963,05	3.082	8

3. Feitelijk kostenbeslag

De aanvrager concludeert dat het feitelijk kostenbeslag niet betrouwbaar is af te leiden uit het aantal patiënten dat ranibizumab ontvangt, het aantal toedieningen en de behandelduur. Dit aangezien de gegevens uit verschillende bronnen verzameld zijn, en deze met name voor wat betreft het aantal behandelde nieuwe patiënten niet compleet zijn.

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van de omzetgegevens van ranibizumab en de apotheekinkooprijzen (tabel 3).

Volgens de aanvrager komt off label gebruik van ranibizumab nauwelijks voor aangezien ranibizumab een specifieke DBC code heeft. Verder was ranibizumab tot 2011 uitsluitend voor natte LMD geregistreerd. Om deze redenen kunnen voor het feitelijk kostenbeslag de omzetgegevens van ranibizumab in ziekenhuizen gebruikt worden. Deze Farminform

omzetgegevens zijn voor de jaren 2007-2010 lager dan de schattingen op basis van de NZa gegevens (zie tabel 3).

In 2010 ligt de omzet van ranibizumab voor natte LMD tussen de **€11,9 en €14,1 miljoen**. Het kostenbeslag voldoet daarmee aan het kostencriterium van €2,5 miljoen.

Tabel 3. Omzetgegevens ranibizumab in ziekenhuizen

Periode	Jaar	Omzet (# flacons) Ziekenhuizen	Omzet (# flacons) ZBCs Ter illustratie	Omzet (€) Ziekenhuizen	Nacalculatie netto inkoopkosten (€) NZa ¹⁰
T=0	2007	670	1.482	464.310,-	750.000,-
T=1	2008	3.395	7.231	2.352.735,-	3.625.000,-
T=2	2009	7.653	10.445	5.303.529,-	7.875.000,-
T=3	2010	17.175	11.074	11.902.275,-	14.125.000,-
T=4	2011	Nog niet bekend	Nog niet bekend	Nog niet bekend	Nog niet bekend

4. Referenties

1. EPAR ranibizumab
2. FT rapport ranibizumab 2007
3. KP rapport ranibizumab 2007
4. Farminform gegevens
5. In-hospital product monitor for avastin and lucentis. Pharmo februari 2011.
6. HELIOS studie
7. FT rapport ranibizumab 2011
8. HORIZON studie (ref 2)
9. Z-index Taxe augustus 2011
10. NZa gegevens dd 20.09.2011.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari 2012.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure geneesmiddelen'

Rapport uitkomstenonderzoek ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een rapport uitkomstenonderzoek vastgesteld voor de herbeoordeling van ranibizumab (Lucentis®) voor continuering op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie enerzijds de doeltreffende toepassing van ranibizumab te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van ranibizumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Doeltreffende toepassing

- Vraagstelling** In hoeverre wordt ranibizumab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie doeltreffend gebruikt?
- Patiëntenpopulatie** Patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie, ofwel nieuw gediagnosticeerd ofwel na eerdere diagnose en met recente ziekteprogressie, kwamen na geven van 'informed consent' in aanmerking voor behandeling met ranibizumab conform de 1B tekst.
- Vergelijkende behandeling** Het gebruik van ranibizumab in de Nederlandse praktijk (HELIOS studie) wordt vergeleken met de ranibizumab gegevens uit de gepubliceerde klinische studies (MONT BLANC; SUSTAIN; ANCHOR; MARINA).
- Studie opzet** De HELIOS studie is een prospectief observationeel open-label multicenter onderzoek in patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie die behandeld worden met ranibizumab volgens de 1B – tekst. Het onderzoek [studieduur 2 jaar] is uitgevoerd in 14 Nederlandse ziekenhuizen. De interim-analyse na 1 jaar bij 172 patiënten is gebruikt in de economische evaluatie. De gegevens na 2 jaar bij 152 patiënten zijn gebruikt voor de doeltreffende toepassing.
- Resultaten** De meeste patiënten ontvangen 3 injecties met ranibizumab tijdens de oplaadfase van 3 maanden. Na de eerste injectie ontvangt 65% van de patiënten binnen 23-37 dagen een tweede injectie en 71% ontvangt vervolgens binnen 23-37 dagen een derde injectie. Daarna vindt behandeling plaats op geleide van de gezichtsscherpte. In deze onderhoudsfase ontvangt 25% van de patiënten een vierde injectie na 23-37 dagen, eveneens 23% van de patiënten ontvangt een injectie na 38-60 dagen en 50% van de patiënten ontvangt een injectie na 60 dagen.
- Het gemiddelde aantal injecties na 1 jaar bedraagt 5,5, hetgeen overeenkomt met de pro re nata (PRN) klinische studies MONT BLANC (5,2) en SUSTAIN (5,7). Het gemiddelde aantal injecties na 2 jaar bedraagt 7,8.
 - De mediane gezichtsscherpte na 1 jaar nam toe met 4,0 letters ten op zichte van de uitgangssituatie. Dit komt overeen met de observaties uit de MONT BLANC (4,4 letters) en SUSTAIN (3,6 letters) studies. De mediane toename van de gezichtsscherpte na 2 jaar was 0 letters.
 - Bij 17% van de patiënten nam de gezichtsscherpte met meer dan 15 letters toe [i.e. significante verbetering] en bij 32% van de patiënten met 1 of meer letters [i.e. verbetering].
 - De kwaliteit van leven (EQ-5D) en visusfunctie (VFQ-25) van de patiënten was stabiel tijdens de analyse periode. Bij het gebruik van geschikte meetinstrumenten (HUI3; TTO) werd een duidelijke correlatie tussen verminderde gezichtsscherpte en kwaliteit van leven waargenomen.

Kosteneffectiviteitsanalyse

- Vraagstelling** Wat is de kosteneffectiviteit van ranibizumab versus relevante vergelijkende behandelingen bij de behandeling van patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie in de Nederlandse klinische praktijk? De aanvrager heeft hiertoe twee economische evaluaties uitgevoerd.
- Vergelijkende behandeling** In de kosteneffectiviteitsanalyse is ranibizumab vergeleken met
- fotodynamische therapie met verteporfine (PDT)
 - best ondersteunende zorg (BSC)
- De vergelijking met pegaptanib wordt niet relevant geacht, aangezien deze behandeling nauwelijks wordt toegepast in Nederland. De CFH is van oordeel dat de waarde van de analyse ranibizumab versus PDT en BSC beperkt is. Dit aangezien zowel PDT en BSC, net als pegaptanib, in de praktijk weinig worden gebruikt. In dit rapport wordt deze kosteneffectiviteitsanalyse daarom niet besproken.
- In een separate kosteneffectiviteitsanalyse is ranibizumab vergeleken met
- bevacizumab
- In deze analyse wordt uitgegaan van gelijke klinische effectiviteit (gezichtsscherpte) maar een verschillend risico op systemische bijwerkingen (herseneninfarct; en in scenario hartinfarct en gastro-intestinale bloedingen) en het algehele risico op mortaliteit. Deze naar oordeel van de CFH relevante analyse wordt in dit rapport besproken.
- Effectiviteit** Uitkomstmaat in de analyse ranibizumab versus bevacizumab:
- Kwaliteit van leven. De utiliteiten voor gezichtsscherpte op basis van HUI3 uit de Belgische HELIOS studie worden gebruikt. Het verlies van utiliteiten ten gevolge van het optreden van een herseneninfarct of hartinfarct is gebaseerd op literatuur; voor de gastro-intestinale bloeding wordt geen utiliteitsverlies verondersteld.
- Kosten** In de analyse ranibizumab versus bevacizumab worden de directe medische kosten (behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie) en de direct niet-medische kosten (blindheid) meegenomen. De indirect niet-medische kosten (arbeidsverzuim) zijn niet relevant gezien de hoge gemiddelde leeftijd van de patiënten. Het gebruik van ranibizumab is gebaseerd op HELIOS, het gebruik van bevacizumab is gebaseerd op de gepubliceerde CATT studie. Gegevens over de zorgconsumptie bij blindheid zijn gebaseerd op Nederland; de andere gegevens zijn gebaseerd op een onderzoek onder Engelse experts; de kosten van een herseneninfarct meegenomen op basis van literatuur.
- Tijdshorizon** De tijdshorizon in de base-case analyse betreft voor alle doorgerekende vergelijkingen 10 jaar. In deze periode wordt de eerste 2 jaar behandeld met ranibizumab of bevacizumab gevolgd door behandeling met BSC. In scenario analyses wordt een tijdshorizon van 2 en 5 jaar doorgerekend.
- Model** De structuur van het gebruikte Markov model voor de vergelijking ranibizumab versus bevacizumab is vrijwel identiek aan het t=0 model. In het model worden 5 'mutually exclusive' gezondheidstoestanden onderscheiden, gebaseerd op de gezichtsscherpte, en de absorptiestoet 'dood'. In elk van de gezondheidstoestanden kan het risico op een herseneninfarct worden meegenomen (hetgeen effect heeft op de utiliteiten en kosten in de betreffende gezondheidstoestand). De cyclusduur is 3 maanden.
- IKER** Behandeling met ranibizumab is duurder en resulteert in een iets hoger aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren dan behandeling met bevacizumab [€54.710 versus €51.052; 3.42 QALY versus 3.35 QALY].

De IKER is €53.453/QALY. De IKER is vooral gevoelig voor het risico op een herseninfarct en het risico op mortaliteit. Verder zijn ook de leeftijd, gebruikte utiliteiten en analyseperiode van invloed op de hoogte van de IKER.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de doeltreffende toepassing van ranibizumab ten opzichte van bevacizumab bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie in de Nederlandse praktijk onvoldoende onderbouwd is. De CFH plaatst hierbij de volgende kanttekeningen: 1) ranibizumab is een effectieve behandeling bij neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (zie FT rapport); 2) in de Nederlandse praktijk wordt bevacizumab ook veel gebruikt [gelijke therapeutische waarde], de doeltreffende toepassing voor ranibizumab dient dan ook vergeleken te worden met die van bevacizumab. In het HELIOS onderzoek zijn geen gegevens verzameld voor bevacizumab. 3) Verder is een beperking dat lange termijn gegevens niet beschikbaar zijn.

De CFH is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van de vergelijking ranibizumab versus bevacizumab onvoldoende is onderbouwd. Deze kosteneffectiviteitsanalyse is gebaseerd op het verschil in risico op een herseninfarct en algehele mortaliteit tussen ranibizumab en bevacizumab. Het is echter niet duidelijk op basis van de beschikbare gegevens (oa. CATT studie) of dit verschil werkelijk significant is. Dit is niet uitgezocht in HELIOS en de resultaten uit de trial ranibizumab-bevacizumab die door ZonMw is gefinancierd zijn vooralsnog niet beschikbaar.

De CFH plaatst verder de volgende kanttekeningen:

- De aanname dat de het risico op een herseninfarct en mortaliteit gekoppeld is aan de injectiefrequentie is op basis van de beschikbare gegevens niet te onderbouwen.
- Het verschil in risico is gebaseerd op gegevens van 1 jaar behandelen, lange termijn effecten van behandelen op deze risico's zijn niet duidelijk.
- De opbouw van de kosten is niet transparant, dit geldt vooral voor het zorggebruik.
- Het is niet duidelijk wat de totale onzekerheid van de IKUR is.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over continuering van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco- economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor ranibizumab is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op t=0.¹ Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de CFH vastgesteld op t=0.¹ Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van ranibizumab voor de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie in de dagelijkse praktijk.

De CFH heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld op basis van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïncludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De CFH heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld op basis van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoekopzet: onderzoekspopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten (effecten en kosten).

- Model: structuur, inputparameters, analyse techniek, studieperspectief, tijdshorizon, discontering, aannames, gevoeligheidsanalyses.
- Resultaten: incrementele en totale effecten en kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio's, gevoeligheidsanalyses.

De beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit van ranibizumab wordt samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostenbeslag gebruikt voor het advies over de continuering van plaatsing van ranibizumab in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van ranibizumab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in ranibizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.² Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

1. Hoe en bij wie wordt ranibizumab in de klinische praktijk toegepast?
2. Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab in de klinische praktijk ten opzichte van de vergelijkende behandeling(en)?

De eerste vraagstelling wordt duidelijk beschreven en onderzocht in het HELIOS uitkomstenonderzoek. Het doel van de HELIOS studie is: het verzamelen van gegevens over het gebruik van ranibizumab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie om doeltreffend gebruik van ranibizumab te evalueren. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk 'input' van het HELIOS uitkomstenonderzoek. In het dossier wordt duidelijk de rationale uiteengezet voor het uitvoeren van twee economische evaluaties op basis van dit model teneinde de kosteneffectiviteit van ranibizumab versus relevante vergelijkende behandelingen te bepalen.

2.b. Geregistreerde indicatie

Uitgangspunt voor het uitkomstenonderzoek en het vaststellen van de kosteneffectiviteit is de patiëntenpopulatie waarvoor ranibizumab is geregistreerd en waarvoor een therapeutische meerwaarde (of gelijke waarde¹) is vastgesteld.

Ranibizumab is geregistreerd bij volwassenen voor 1) de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (maart 2007), 2) de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (januari 2011), en 3) de behandeling van visusverslechtering ten gevolge van macula oedeem bij retinale vaatocclusie (RVO) (juni 2011)³

Deze rapportage betreft uitsluitend de indicatie neovasculaire LMD. Voor deze indicatie heeft de CFH in 2007 de volgende therapeutische waarde vastgesteld: 'Ranibizumab is toepasbaar bij de behandeling van minimaal klassieke, overwegend klassieke en occulte chorioïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Door de grotere effectiviteit en de toegenomen kwaliteit van leven heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine en de behandeling met pegaptanib. Op basis van indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig.'¹

Situatie ten opzichte van t=0 - Geen wijzigingen in de geregistreerde indicatie voor neovasculaire LMD.

2.c. Studiepopulatie

In de HELIOS studie, een prospectief observationeel open-label multicenter onderzoek, is de effectiviteit, veiligheid, en behandeling in de praktijk van ranibizumab bij patiënten met neovasculaire LMD onderzocht. Patiënten met neovasculaire LMD, ofwel nieuw gediagnosticeerd

¹ Gelijke waarde is mogelijk bij vergelijking van reeds in de NZa beleidsregel opgenomen geneesmiddelen

ofwel na eerdere diagnose en met recente ziekteprogressie, kwamen na geven van 'informed consent' in aanmerking voor behandeling met ranibizumab conform de 1B tekst⁴. Patiënten die ten tijde van de inclusie deelnamen aan een klinische studie of in de voorafgaande 30 dagen met andere studie-medicatie behandeld werden, werden uitgesloten van deelname aan HELIOS.

De HELIOS studie is uitgevoerd in 15 ziekenhuizen/oogklinieken waarbij in totaal 243 patiënten werden geïncludeerd. De totale studieduur is 2 jaar, de resultaten worden gepresenteerd voor de totale analyse van 2 jaar (152 patiënten). De economische evaluatie is gebaseerd op de interim-analyse na 1 jaar (173 patiënten).

De deelnemende centra bestaan uit 1 academisch centrum (VUMC), 9 perifere/topklinische ziekenhuizen en 5 oogklinieken die redelijk verspreid zijn over Nederland, met uitzondering van Noord-Nederland (1 centrum in Drachten). In 5 centra werden zeer weinig patiënten geïncludeerd (1-4) in de overige centra lag de patiëntinclusie hoger (8-61). Het aandeel neovasculaire LMD patiënten met occulte laesies was groter dan de voornamelijk klassieke en minimaal klassieke laesies (62% versus 18 en 17% respectievelijk bij inclusie).

Op t=0 heeft de aanvrager geen informatie over het aantal te includeren patiënten in het uitkomstenonderzoek gegeven. De intentie van HELIOS was om van minimaal 150 patiënten gegevens te analyseren ten einde een vergelijking met de uitkomsten uit de klinische studies mogelijk te maken. Op basis van de interim-gegevens (173) en de twee-jaars-gegevens (152) is dit mogelijk.

Conclusie - De patiëntenpopulatie komt overeen met de geregistreerde indicatie. Het aantal geïncludeerde patiënten maakt het mogelijk uitspraken over de doeltreffende toepassing van ranibizumab na 2 jaar te doen.

2.d. Keuze vergelijkende behandeling

Het gebruik van ranibizumab in de Nederlandse praktijk (HELIOS studie⁴) wordt vergeleken met de ranibizumab gegevens uit de gepubliceerde klinische studies (MONT BLANC⁸; SUSTAIN⁹; ANCHOR¹⁰; MARINA¹¹). In HELIOS werd het doseringsschema van ranibizumab [0,5mg] conform de 1B tekst PRN toegepast. Dit was eveneens het geval in de MONT BLANC en SUSTAIN studies. In ANCHOR en MARINA werd het behandelde oog maandelijks met 0,5mg ranibizumab geïnjecteerd.

In Nederland wordt voor de behandeling van neovasculaire LMD naast ranibizumab vaak off-label bevacizumab geïnjecteerd. De behandeling fotodynamische therapie en verteporfine wordt nauwelijks meer gebruikt en behandeling met pegaptanib wordt niet toegepast (zie ook het kostenbeslag⁵).

Bevacizumab heeft een gelijke therapeutische waarde met ranibizumab^{1,6} en gezien het veelvuldig gebruik bij neovasculaire LMD is het relevant om ook de doeltreffende toepassing van bevacizumab te onderzoeken, om een vergelijking mogelijk te maken. De aanvrager is van mening dat een vergelijking met het off-label toegepaste bevacizumab niet wenselijk is oa. op grond van 1) onvoldoende goed uitgevoerd klinisch onderzoek voor toepassing van bevacizumab bij neovasculaire LMD, 2) de niet voor intravitreale injectie geschikte ampullen met bevacizumab die magistrale bereiding vereisen voor gebruik in het oog, en 3) mogelijke verschillen in ernstige bijwerkingen. De aanvrager heeft in het HELIOS uitkomstenonderzoek behandeling met bevacizumab dan ook niet onderzocht.

Sinds de t=0 beoordeling is in een door ZonMW gesubsidieerd onderzoek de behandeling van ranibizumab en bevacizumab bij neovasculaire LMD in Nederland onderzocht, op moment van indienen waren de definitieve resultaten uit dit onderzoek nog niet beschikbaar.

Conclusie - De CFH vindt het een beperking dat behandeling met bevacizumab niet is onderzocht in het uitkomstenonderzoek. De CFH heeft op t=0 uitdrukkelijk om deze vergelijking gevraagd, aangezien de gegevens gebruikt moeten worden voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit.

2.e. Uitkomstmaten

De volgende uitkomstmaten zijn verzameld in de HELIOS studie:

- Gezichtscherpte: op basis van de ETDRS kaart, of de Snellen kaart in centra waar geen ETDRS kaart gebruikt wordt (het is valide de score om te zetten naar de bijbehorende ETDRS score). Aan het begin van de studie en vervolgens tijdens de follow-up bezoeken die gepland zijn na 3, 6, 9, 12 18 en 24 maanden. De studie is afgerond en 2 jaars gegevens zijn beschikbaar.
- Visus functie: op basis van de National Eye Institute - Visual Function Questionnaire (VFQ-25). De VFQ-25 bestaat uit 25 vragen die 11 visus gerelateerde 'constructs' adresseren en een op 1 item gebaseerde vraag over de algehele gezondheid van de patiënt (begin studie, tijdens follow-up).

- Kwaliteit van leven: op basis van EQ-5D (begin studie, tijdens follow-up). In de Belgische HELIOS studie werd kwaliteit van leven gemeten op basis van de HUI3, de aanvrager gaat niet in op de validiteit van deze gegevens voor Nederland. Wel wordt aangegeven dat het gebruik van de Belgische HUI3 gegevens [range 0,36-0,68] in plaats van de voor gezichtsscherpte ongevoelige Nederlandse EQ-5D gegevens [range 0,72-0,8] een conservatieve benadering is.
- Veiligheid: oculaire en niet-oculaire bijwerkingen (begin studie en tijdens follow-up).
- Patiëntkarakteristieken: medische geschiedenis, van de huidige ziekte LMD, co-morbiditeiten, socio-demografische gegevens (begin studie).
- Gebruik van ranibizumab: alle injecties, dosering, doseringsschema, criteria voor herbehandeling en stoppen (begin studie en follow-up).
- Gebruik van medicatie voorafgaand aan de LMD behandeling in HELIOS (begin studie) en gelijktijdig LMD medicatie gebruik: start, dosering, dosisaanpassingen en stoppen (begin studie en tijdens follow-up) .
- Klinische status: algemene -en LMD specifieke ophthalmologische bepalingen (begin studie en follow-up).

Aan het zorggebruik voor ranibizumab, andere LMD behandelingen en de ophthalmologische bepalingen werden kostprijzen gekoppeld voor de doorrekeningen in de economische evaluatie.

De kosten van blindheid komen uit de Nederlandse studie naar de kosten van LMD voor de maatschappij⁷.

Conclusie – De uitkomstmaten in de HELIOS studie en daaraan toegevoegd de kosten van blindheid komen overeen met de punten die in de t=0 vraagstelling doelmatigheidstoets zijn opgenomen. De CFH gaat akkoord met de uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek en de kosten van blindheid studie. De aanvrager dient te onderbouwen of het gebruik van de Belgische kwaliteit van leven gegevens op basis van HUI3 voor Nederland valide is.

2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn uitsluitend prospectief gegevens voor behandeling met ranibizumab verzameld, gegevens over de vergelijkende behandelingen bevacizumab, fotodynamische therapie met verteporfine en pegaptanib zijn niet verzameld. In de t=0 rapportage heeft CVZ/CFH aangegeven dat deze geneesmiddelen in het uitkomstenonderzoek moeten worden meegenomen. Inmiddels is duidelijk dat fotodynamische therapie met verteporfine en pegaptanib nauwelijks worden gebruikt, in tegenstelling tot bevacizumab en ranibizumab. In het uitkomstenonderzoek had bevacizumab meegenomen moeten worden. De gegevensverzameling in het uitkomstenonderzoek betreft op dit moment 2 jaar – langere termijn effecten en mogelijke bijwerkingen van behandeling in de praktijk zijn vooralsnog niet duidelijk. De beroepsgroep NOG geeft aan dat zij op dit moment een aanzienlijk deel (~50%) van de neovasculaire LMD patiënten na 5 jaar nog behandelen met ranibizumab.

Conclusie - De CFH kan zich in grote lijnen vinden in de gegevensverzameling voor ranibizumab. Een belangrijke tekortkoming is het ontbreken van gegevens over bevacizumab. Daarnaast is een beperking dat langere termijn effecten en mogelijke bijwerkingen na meer dan 2 jaar behandelen niet beschikbaar zijn.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

Alle patiënten die tenminste 1 dosis ranibizumab kregen en tenminste 1 post baseline veiligheid assessment (safety populatie; n=243) of efficacy assessment (ITT populatie; n=233) kregen werden geïncludeerd in 2 jaars-analyse. Van deze patiënten werden respectievelijk 173 (safety) en 172 (efficacy) patiënten geïncludeerd in de interim-analyse na 12 maanden.

Het grootste deel van de patiënten op baseline betrof nieuwe patiënten die niet eerder behandeld waren voor LMD (83%; 194/233).

De resultaten worden gerapporteerd voor het behandelde oog op baseline. Vijfenvierzig patiënten hadden bilaterale LMD op baseline, hiervan werden acht patiënten aan beide ogen behandeld, van

deze patiënten werd het primaire oog meegeteld als het behandelde oog. Negenenveertig patiënten werden aan twee ogen behandeld gedurende de follow-up.

De baseline patiënt karakteristieken zijn als volgt:

Alle patiënten waren van het kaukasische ras, hiervan was 41% man en 59% vrouw. De gemiddelde leeftijd was 77.9 jaar. De meeste patiënten woonden zelfstandig - alleen (44%) of met een partner (44%). De rest van de patiënten was aangewezen op hulp (familie, serviceflat, verpleeghuis). Het overgrote deel van de patiënten was met pensioen (60%) of was huisman/vrouw (30%), slechts 7% van de patiënten verrichtte betaald werk.

De medische geschiedenis van de patiënten is als volgt:

Roken en een familiegeschiedenis van LMD zijn risicofactoren voor LMD. Meer dan de helft van de patiënten rookt (21%) of heeft gerookt (41%). Verder had 19% een familielid met LMD. Een derde van de patiënten (31%) had vaatproblemen zoals perifere vaatlijden (22%), coronair vaatlijden (19%), cerebrovasculair vaatlijden (7%), hoge bloeddruk (5%). Daarnaast had een deel van de patiënten een vitrectomy ondergaan (3-5%) of oculaire klachten (17%). Andere relevante, niet oculaire klachten, zoals COPD en diabetes mellitus, kwamen voor bij 20% van de patiënten.

Baseline oculaire status bij start van de behandeling met 0,5 mg ranibizumab:

- De gemiddelde intraoculaire druk was normaal 14,9 mm Hg (SD 3,3)
- De gezichtsscherpte was verlaagd, de gemiddelde gezichtsscherpte ETDRS score was 45,1 (SD 21,5).
- Ongeveer 87% van de patiënten rapporteerde een verminderd zicht (dichtbij of veraf) in het studie oog, voor meer dan de helft van de patiënten (55%) was het verminderde zicht recent ontstaan.

Andere LMD-behandelingen voorafgaand aan HELIOS:

In de periode voorafgaand aan ranibizumab behandeling werd in 12% van de patiënten het primaire oog behandeld met bevacizumab (in 11% van de gevallen werd ook het tweede oog behandeld), overigens wordt de ratio van therapie verandering naar ranibizumab niet vermeld; 2% van de patiënten had fotodynamische therapie gehad en 2% laser foto-coagulatie. Tijdens de HELIOS studie werden vrijwel geen andere LMD behandelingen toegepast dan ranibizumab.

In tabel 1 wordt de vergelijking van de HELIOS patiëntenpopulatie met de ranibizumab populatie uit de klinische studies MONT BLANC⁸, SUSTAIN⁹, ANCHOR¹⁰ en MARINA¹¹ weergegeven. De HELIOS populatie bevat iets oudere patiënten met een slechtere gezichtsscherpte dan de patiënten uit de klinische studies. Verder is het aantal voorbehandelingen voor LMD in HELIOS lager. Het is mogelijk dat de patiënten in HELIOS recenter LMD ontwikkelden, gezien het lagere aantal voorbehandelingen en daardoor een verminderde gezichtsscherpte hebben. Een andere reden voor het verschil in de baseline waarden voor gezichtsscherpte is mogelijk gelegen in de minder stringente exclusiecriteria in HELIOS.

De HELIOS patiënten verschillen ook qua laesie type en locatie van de klinische studies. Deze verschillen zijn volgens de aanvrager niet relevant aangezien de effectiviteit van ranibizumab niet verschillend is voor laesie typen en locaties. Het is niet duidelijk of het includeren van juxta- en extrafoveale laesies in HELIOS de uitkomsten voor de doeltreffende toepassing beïnvloeden. De verschillen met de vergelijkende populaties PDT en BSC uit MARINA en ANCHOR lieten eenzelfde trend zien.

Conclusie - De CFH is van oordeel dat de aanvrager de verschillen tussen de baseline gegevens voor HELIOS en de klinische studies inzichtelijk heeft gepresenteerd. De mogelijke verklaring(en) voor het verschil in gezichtsscherpte tussen HELIOS en de klinische studies zijn aannemelijk. Het is niet duidelijk of het includeren van juxta- en extrafoveale laesies in HELIOS de uitkomsten beïnvloeden.

Tabel 1. Baseline karakteristieken van de HELIOS populatie en de ranibizumab armen uit de MONT BLANC, SUSTAIN, ANCHOR en MARINA studies.

Trial	HELIOS	MONT BLANC*	SUSTAIN*	ANCHOR	MARINA
Dose & regimen	PRN	PRN	PRN	0.5 M	0.5 M
N	Interim analysis population (233)	133	513	140	240
Age (y)(SD)	77.9 (8)	75.5 (7)	75.1 (8)	76 (9)	76.8(8)
Female (%)	59.2	56	57	64	63
Caucasian (%)	100	99	99	97	97
Eye Involvement					
One	96.6			69.3	52.5
Both	3.4***			30.7	47.5
Missing				0	0
Subtype					
PC (%)	17.6	42.9	32.4	96.4	0
MC (%)	16.7	18.8	25.1	3.6	37.9
OC (%)	62.2	38.3	42.1	0	62.1
Type unknown	3.4	0	0	0	0
Lesion Location					
Subfoveal	80.7	100	100	100	100
Juxtafoveal	13.7				
Extrafoveal	5.6				
CRT (µm)(SD)		331.02	340.5 (110)	-	-
Time since diagnosis (y)(SD)		-	1.3 (2.44)	0.3 (0.8)	0.7(1.3)
VA (letters) (SD)	45,7 □21□7	54.6 (12.5)	56.1 (12)	47.1 (13)	53.7(13)
<= 20/200 (%)	35,65	15.0	9.2	23	12.9
>=20/40 (%)	23,04	12.8	3.3	4.3	15.0
Lesion area (mm ²)		9.7 (7.2)	9 (7.99)	4.55(4)*	11.35(6.7)*
Total area CNV (mm ²)		8.9(6.9)		3.33(3)*	10.85(6.4)*
Total area leakage (mm ²)		8.63 (5.7)		7.42(5.3)*	8.81(6.7)*
At least one Previous Treatment	16.8			41.4	57.9

Data for the PRN Lucentis arm of the trials ** The most frequently reported treatment was Bevacizumab which was mostly administered prior to baseline (11.5% of primary involved eye). Only a few patients received other wet-AMD treatments during the study. ***In 8/233 cases both eyes were affected and treated at baseline of which the eye with worst VA was set to the primary involved eye, 14.2% (33/233) of the patients had both eyes treated during the study and were included in the secondary affected eye group

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

Het doseringsschema van ranibizumab is gebaseerd op de efficacy populatie - baseline n=231; na 3 maanden n=231; na 6 maanden n=224; na 12 maanden n=207; na 18 maanden n=191 en na 24 maanden n=174. Deze gegevens betreffen de patiënten die behandeld worden, dus exclusief de stoppers.

Voor het behandelde oog bedroeg het gemiddelde aantal injecties van 0,5 mg ranibizumab 3,0 (SD 0,7) na 3 maanden; 4,1 (SD 1,4) na 6 maanden; 5,5 (SD 2,3) na 12 maanden; 6,7 (SD 3,2) na 18 maanden en 7,8 (SD 4,2) na 24 maanden.

Dit gemiddelde aantal injecties na 1 jaar van 5,5 komt overeen met de PRN klinische studies MONT BLANC (5,2) en SUSTAIN (5,7).^{8,9}

Een klein aantal patiënten moest stoppen met de behandeling. Redenen voor het stoppen van de behandeling waren: onvoldoende therapeutisch effect (≈3%; n=8), fibrose (4%; n=9), blindheid/gezichtscherpte <20/200 (10%, n=25), andere redenen (onbekend).

De reden voor behandeling was in de meeste gevallen gebaseerd op behoefte ten gevolge van actieve choroidale neovascularisatie met als resultaat verminderde gezichtscherpte.

Voor het tweede oog bedroeg het gemiddelde aantal injecties van 0,5 mg ranibizumab 0,4 (SD 1,0) na 3 maanden (n=82); 0,8 (SD 1,5) na 6 maanden (n=80); 1,4 (SD 2,0) na 12 maanden (n=78); 2,0 (SD 2,6) na 18 maanden (n=75); en 2,9 (SD 3,4) na 24 maanden (n=70). Ook hier werd behandeld op geleide van de gezichtscherpte. Er waren geen patiënten die moesten stoppen met behandeling.

De meeste patiënten ontvangen 3 injecties met ranibizumab tijdens de oplaadfase van 3 maanden. Na de eerste injectie ontvangt 65% van de patiënten binnen 23-37 dagen een tweede injectie en

71% ontvangt vervolgens binnen 23-37 dagen een derde injectie. Daarna vindt behandeling plaats op geleide van de gezichtsscherpte. In deze onderhoudsfase ontvangt 25% van de patiënten een vierde injectie na 23-37 dagen, 23% van de patiënten ontvangt een injectie na 38-60 dagen en 50% van de patiënten ontvangt een injectie na 60 dagen.

Conclusie – De CFH is van mening dat de behandeling met ranibizumab gedurende 2 jaar in de Nederlandse praktijk inzichtelijk is gepresenteerd en voor wat betreft de 1 jaars gegevens grotendeels overeenkomt met de PRN klinische studies MONT BLANC en SUSTAIN.

3.c. Klinische effectiviteit

Klinische effectiviteit werd bepaald op basis van de gezichtsscherpte. Daarnaast werd ook een ophthalmologisch onderzoek van het behandelde oog uitgevoerd om inzicht te krijgen in het effect van ranibizumab op het neovasculaire ziekteproces.

Gezichtsscherpte

De gezichtsscherpte werd gemeten als ETDRS score of via de Snellen kaart, waarna conversie naar ETDRS plaats vond. Veranderingen in gezichtsscherpte werden als volgt geclassificeerd:

- verbetering: 1 of meer letters verbetering in ETDRS score gedurende 2 jaar
- stabilisatie: 0 - 15 letters verslechtering in ETDRS score gedurende 2 jaar
- verslechtering: meer dan 15 letters verslechtering in ETDRS score gedurende 2 jaar
- een verbetering van meer dan 15 letters in ETDRS score gedurende 2 jaar

De gezichtsscherpte (ETDRS scores) voor het behandelde oog zoals gemeten voor inclusie, bij aanvang van de studie en tijdens vervolfbezoeken is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Gezichtsscherpte per bezoek voor behandelde oog, 2 jaars gegevens.

ETDRS	Voor Baseline	Baseline 0 mnd	Bezoek 2 3 mnd	Bezoek 3 6 mnd	Bezoek 4 12 mnd	Bezoek 5 18 mnd	Bezoek 6 24 mnd
N	181	231	216	203	183	168	152
Gemiddelde (SD)	54,2 (22,3)	45,1 (21,5)	49,4 (22,7)	48,4 (23,2)	50,7 (24,0)	49,7 (23,9)	48,5 (25,1)
Mediaan (Min-Max)	59,0 (0-100)	49,0 (0-85)	50,0 (0-85)	50,0 (0-90)	59,0 (0-90)	52,5 (0-94)	50,0 (0-85)

Opvallend is dat de gezichtsscherpte vlak voor inclusie in de studie veel beter was dan op moment van inclusie, dit kan duiden op recent ontwikkelde LMD. Behandeling met ranibizumab resulteerde in een verbetering van de gezichtsscherpte.

Behandeling met ranibizumab gedurende twee jaar resulteert in een verbetering van de gezichtsscherpte, na 1 jaar met gemiddeld 4,4 letters en na 2 jaar met gemiddeld 1,0 letter voor het behandelde oog (tabel 3). Voor patiënten met een MC en OC laesie type werd een vergelijkbare verbetering gevonden, bij patiënten met een PC laesie type was sprake van een stabilisatie van gezichtscherpte gedurende de 2 jaars analyse periode. De gegevens na 1 jaar behandelen komen overeen met de observaties uit de MONT BLANC (4,4 letters) en SUSTAIN (3,6 letters) studies.

In de CATT¹² studie werd behandeling met ranibizumab PRN vergeleken met bevacizumab PRN. Na een jaar behandelen was de toename in gezichtsscherpte respectievelijk 6,8 (SD 0,8) en 5,9 (SD 1,0), het verschil was niet significant. Deze verbetering van 6-7 letters was het resultaat van een hoger aantal injecties per jaar (respectievelijk 6,9 (SD 3,0) en 7,7 (SD 3,5)) (zie ook FT rapport⁶).

Classificatie van de veranderde gezichtsscherpte voor het behandelde oog resulteerde voor de totale efficacy populatie na 24 maanden behandeling met ranibizumab (n=152) in: een verbetering voor 32,2% (49/152) van de patiënten; voor 17,1% (26/152) zelfs een verbetering met meer dan 15 letters; een stabilisatie voor 30,3% (46/152) van de patiënten; en een verslechtering voor 20,4% (31/152) van de patiënten. Een onderverdeling naar nieuwe en eerder behandelde LMD patiënten gaf hetzelfde resultaat.

Tabel 3. Verandering in gezichtsscherpte voor behandelde oog, 2 jaars gegevens HELIOS.

Alle laesies	Bezoek 2 3 mnd	Bezoek 3 6 mnd	Bezoek 4 12 mnd	Bezoek 5 18 mnd	Bezoek 6 24 mnd
N	216	203	183	168	152
Gemiddelde (SD)	4,6 (14,9)	3,0 (18,1)	4,4 (19,6)	3,2 (22,1)	1,0 (20,4)
Mediaan (Min-Max)	3,5 (-39 - 58)*	2,0 (-64 - 61)**	4,0 (-64 - 60)**	3,5 (-63 - 93)	0,0 (-64 -58)

* p<0,0001; ** p<0,01

Ophthalmologisch onderzoek

De meeste patiënten hadden een fundus onderzoek (57-80%) en optische coherentie tomografie (57-76%) tijdens alle bezoeken. Een fluorescent angiografie werd alleen bij studie inclusie verricht (74%).

De geobserveerde laesie typen bij studie inclusie waren vooral occult (62%) de rest was minimaal klassiek (17%) en voornamelijk klassiek (18%). De localisatie van de neovascularisatie was vooral subfoveaal (81%), en in een kleiner aantal patiënten juxtafoveaal (14%) of extrafoveaal (5%).

De verdeling van laesietypen in een serie van 1663 natte LMD patiënten die in het UMCG behandeld worden is niet hetzelfde als die van de HELIOS patiënten. De verdeling in het UMCG is als volgt: 24% PC, 41% OC, 13% MC, 12% retinale angiomateuze proliferatie en 10% polypoïdale vasculopathie. In hoeverre de gegevens uit HELIOS representatief zijn voor Nederland is niet duidelijk volgens de beroepsgroep NOG.

Op baseline had 82% van de patiënten actief lekkende bloedvaten in het oog, dit verminderde sterk na aanvang van behandeling om daarna geleidelijk verder af te nemen [29,1% (3 mnd); 20,6% (6 mnd); 12,0 % (12 mnd); 10,7% (18 mnd); 8,5% (24 mnd)]. Ditzelfde effect werd waargenomen voor het aantal bloedingen [36,3% (baseline); 6,4% (3 mnd); 5,9% (6 mnd); 4,9% (12 mnd); 4,2% (18 mnd); 2,0 (24 mnd)]. Bij de patiënten die last hadden van intra- of subretinaal vocht (37-47%) trad ook een verbetering op door behandeling (15-19% na 24 mnd).

De aanvrager concludeert dat na 1 jaar behandelen in de klinische praktijk dezelfde effecten - een mediane toename van de gezichtsscherpte na 1 jaar met 4,0 letters ten op zichte van de uitgangssituatie - werden gevonden als die uit de MONT BLANC (4,4 letters) en SUSTAIN (3,6 letters) klinische studies. Twee jaar behandelen in de klinische praktijk resulteert in een stabilisatie van de gezichtsscherpte, waarbij voor de meeste patiënten [MC en OC laesietypen] geldt dat hun gezichtsscherpte na 2 jaar beter is dan op baseline. De NOG geeft aan dat in de klinische praktijk globaal zo'n 50% van de natte LMD patiënten na 5 jaar nog behandeld worden. Behandeling met ranibizumab resulteert niet alleen in een verbeterde gezichtsscherpte maar ook in een vermindering van het aantal bloedingen en vochtophoping in de retina.

Bijwerkingen

In de safety populatie (n=243) rapporteerde 19% van de patiënten een bijwerking, veelal oogafwijkingen (13%). De meest voorkomende oogafwijking was loslaten van retinaal pigment epitheel (2%, n=5)

Ernstige bijwerkingen (11%, n=27) waren: chorioidale bloeding; iris bombans; loslaten retinaal pigment epitheel; cardiovasculaire aandoening; myocardinfarct; kanker (maag, gemetastaseerd long); onderbeenfractuur; verhoogde intraoculaire druk; herseninfarct; hartoperatie. In totaal werden 18 doden gerapporteerd, waarvan 16 zonder redenen en 2 door een hartinfarct. De aanvrager geeft aan dat het optreden van een hartinfarct, herseninfarct en een onderbeenbreuk mogelijk gerelateerd kan zijn aan het gebruik van ranibizumab.

Conclusie - De CFH kan zich vinden in de beschreven klinische resultaten voor ranibizumab. Zij is van oordeel dat deze resultaten vergeleken hadden moeten worden met die van de relevante vergelijkende behandeling bevacizumab.

3.d. Kwaliteit van leven

Voor de interim-analyse populatie werd de kwaliteit van leven gemeten met behulp van de EQ-5D vragenlijst en de visusfunctie van de behandelde patiënten werd bepaald met de VFQ-25 vragenlijst. Zoals in tabel 4 zichtbaar is was de kwaliteit van leven en de visusfunctie van de LMD patiënten die gedurende 2 jaar met ranibizumab behandeld werden stabiel.

Tabel 4. Kwaliteit van leven (EQ-5D) en visusfunctie (VFQ-25), 2 jaars gegevens.

	Baseline 0 mnd (n=231)	Bezoek 3 6 mnd (n=203)	Bezoek 4 12 mnd (n=183)	Bezoek 6 24 mnd (n=152)
EQ-5D				
N	217	172	155	118
Gemiddelde (SD)	0,788 (0,22)	0,780 (0,25)	0,780 (0,25)	0,786 (0,21)
Min-Max	-0,03 - 1,00	-0,13 - 1,00	0,07 - 1,00	-0,109 - 1,00
VAS score				
Gemiddelde (SD)	53,7, (32,6)	60,6 (29,8)	59,6 (29,1)	70,9 (16,7)
Min-Max	0-100	0-100	5-100	20-100
VFQ-25				
Algehele gezondheid (N)	214	171	155	118
Gemiddelde (SD)	48,7 (23,0)	47,08 (22,7)	44,8 (23,1)	43,0 (22,4)
Min-Max	0-100	0-100	0-100	0-100
Algehele score (N)	217	171	155	118
Gemiddelde (SD)	69,37 (22,3)	70,23 (23,3)	68,26(23,10)	66,04 (23,82)
Min-Max	10-99	9-100	8-99	13-100

De uitkomst dat de kwaliteit van leven stabiel is, oogt verrassend. Het lijkt waarschijnlijker dat visusverlies een behoorlijke impact op iemands functioneren heeft. De aanvrager geeft aan dat de EQ-5D niet het meest geschikte instrument is om de impact van visusveranderingen op kwaliteit van leven te meten. HUI3 en TTO instrumenten zijn geschikter voor dit doel.¹³ In de Belgische HELIOS studie is kwaliteit van leven met behulp van de HUI3 gemeten¹⁴.

Voor de economische evaluatie zijn bruikbare utiliteiten nodig voor de verschillende gezondheidstoestanden die gebaseerd zijn op de gezichtsscherpte. In een lineaire regressieanalyse werd daarom getoetst welke utiliteitenset, de Nederlandse HELIOS EQ-5D of de Belgische HELIOS HUI3, het beste gebruikt kan worden om de overgangen tussen de verschillende gezichtsscherpte categorieën te beschrijven. De analyses werden uitgevoerd met utiliteit als afhankelijke variabele, gezichtsscherpte categorie als onafhankelijke en continue variabele voor het behandelde oog, en voor het slechtste en beste oog.

De uitkomsten van de regressieanalyses lieten voor de Nederlandse EQ-5D utiliteitenset geen duidelijke correlatie met de gezichtsscherpte categorie zien. Dit in tegenstelling tot de Belgische HUI3 utiliteitenset: de utiliteiten namen af met een verminderde gezichtsscherpte, een verlies van 0,074 per verslechtering van een gezichtsscherpte categorie werd waargenomen (zie H4 voor de waarden). Besloten werd de Belgische utiliteitenset te gebruiken voor de gezondheidsstadia in het economische model (base-case). De Nederlandse utiliteiten werden in een scenario gebruikt. De aanvrager geeft niet aan of de gemeten Belgische utiliteiten representatief zijn voor Nederland. Wel wordt aangegeven dat het gebruik van de Belgische HUI3 gegevens [range 0,36-0,68] in plaats van de voor gezichtsscherpte ongevoelige Nederlandse EQ-5D gegevens [range 0,72-0,8] een conservatieve benadering is.

Conclusie – De CFH vindt de kwaliteit van leven resultaten inzichtelijk beschreven. Wel dient de aanvrager te onderbouwen in hoeverre de Belgische utiliteitenset (HUI3) representatief is voor Nederland.

3.e. Kosten

Het zorggebruik voor behandeling met ranibizumab, andere LMD behandelingen en het ophthalmologisch onderzoek werden vastgelegd in de HELIOS studie voor de interim-analyse periode.

De kosten van blindheid komen uit de een Nederlandse studie naar de kosten van LMD voor de maatschappij⁷. Een uitwerking en toelichting op hoofdlijnen in het hoofddossier ontbreekt.

De aanvrager heeft deze gegevens niet inzichtelijk apart gepresenteerd. De kostprijzen worden wel gepresenteerd in Hoofdstuk 4 en in de elektronische modelstudies. De totale kosten worden geaggregeerd weergegeven, het zorggebruik is niet inzichtelijk

Conclusie – De CFH vindt het zorggebruik zoals verzameld in HELIOS en de kosten van blindheid niet transparant gepresenteerd in het hoofddossier.

4. Methoden Kosteneffectiviteitsanalyse

De aanvrager heeft een actueel literatuuronderzoek gepresenteerd.

4.a. Analyse techniek

De farmaco- economische analyse van ranibizumab versus bevacizumab is uitgewerkt als kostenutiliteitsanalyse (kosten/QALY). Een kosteneffectiviteitsanalyse is hier niet aangewezen aangezien deze middelen een gelijke therapeutische waarde hebben (winst in gezichtsscherpte, visusjaren).

4.b. Studieperspectief

In de analyse wordt het maatschappelijk perspectief gehanteerd. De directe medische kosten (behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie) en de direct niet-medische kosten (blindheid) zijn meegenomen. De indirect niet-medische kosten (arbeidsverzuim) zijn niet relevant gezien de hoge gemiddelde leeftijd van de patiënten en zijn niet meegenomen.

Conclusie - De CFH kan zich vinden in de analysetechniek en het studieperspectief.

4.c. Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie wordt ranibizumab vergeleken met bevacizumab waarbij verondersteld wordt dat de twee geneesmiddelen een verschillend risico hebben op het ontstaan van systemische bijwerkingen en algehele mortaliteit. Op t=0 heeft de CFH aangegeven dat de volgende vergelijkende behandelingen relevant zijn: PDT, BSC, pegaptanib en bevacizumab. Voortschrijdend inzicht leert dat vooral ranibizumab en bevacizumab gebruikt worden, deze vergelijking is dan ook essentieel. De aanvrager heeft ook een analyse ranibizumab versus PDT en BSC uitgevoerd. Deze is niet relevant en wordt in dit rapport niet besproken. De vergelijking met pegaptanib is niet gemaakt, aangezien deze behandeling nooit echt een plaats in de behandeling heeft gehad.

Conclusie - De CFH is van oordeel dat alleen de vergelijking met bevacizumab relevant is. De andere behandelingen worden in Nederland vrijwel niet meer toegepast.

4.d. Tijdshorizon

De tijdshorizon in de base-case analyse betreft voor alle doorgerekende vergelijkingen 10 jaar. In deze periode wordt de eerste 2 jaar behandeld met ranibizumab of bevacizumab gevolgd door behandeling met BSC. In scenario analyses wordt een tijdshorizon van 2 en 5 jaar doorgerekend. Deze tijdstermijnen zijn in overeenstemming met het t=0 rapport, waarin de CFH aangaf dat gezien de hoge gemiddelde leeftijd van de LMD patiënten een analyseduur van 10 jaar wellicht te lang is.

Conclusie - De CFH vindt de gekozen tijdstermijnen relevant.

4.e. Studiepopulatie

Economische evaluatie ranibizumab versus bevacizumab

De studiepopulatie in de economische evaluatie is dezelfde als de HELIOS populatie⁴. Deze patiëntenpopulatie komt overeen met de geregistreerde indicatie.

In de recent gepubliceerde gerandomiseerde klinische studie CATT¹² is geen verschil in verbetering van gezichtsscherpte tussen ranibizumab en bevacizumab in neovasculaire LMD waargenomen [$6,8 \pm 0,8$ letters winst met ranibizumab versus $5,9 \pm 1,0$ letters winst met bevacizumab na 12 mnd], op basis van de volgende injectiefrequentie $6,9 \pm 3,0$ ranibizumab versus $7,7 \pm 3,5$ bevacizumab. Uitgangspunt voor deze economische evaluatie is een gelijke klinische effectiviteit; voor bevacizumab wordt uitgegaan van dezelfde patiëntenpopulatie als voor ranibizumab - de HELIOS populatie.

De HELIOS baseline populatie wordt gebruikt om het model te vullen. Afhankelijk van de gezichtsscherpte op baseline beginnen patiënten in één van de volgende vijf gezondheidstoestanden (gebaseerd op gezichtsscherpte van het behandelde oog).

1) $\geq 20/50$	23,1%	van de HELIOS populatie (alle laesie typen)
2) 20/60 - 20/100	26,4%	
3) 20/125 - 20/160	13,9%	
4) 20/200 - 20/400	23,1%	
5) $< 20/400$	13,4%	

Conclusie - De CFH is van oordeel dat de studiepopulaties relevant zijn. De aanvrager heeft tevens op basis van de beschikbare gegevens onderzocht of de IKUR ranibizumab - bevacizumab gebaseerd op de CATT studiepopulatie een zelfde uitkomst geeft [zie H5c].

4.f. Uitkomstmaten

Uitkomstmaten in de analyse ranibizumab versus bevacizumab:

- Kwaliteit van leven.

De utiliteiten voor gezichtsscherpte op basis van HUI3 uit de Belgische HELIOS studie worden gebruikt.

Het verlies van utiliteiten ten gevolge van het optreden van een herseninfarct of hartinfarct is gebaseerd op literatuur; voor de gastro-intestinale bloeding wordt geen utiliteitsverlies verondersteld.

In tabel 5 staan de gebruikte utiliteiten uit de Belgische HELIOS studie. Deze utiliteiten zijn in de economische evaluatie gebruikt.

Tabel 5. Utiliteiten voor de gezondheidstoestanden, Belgische HELIOS studie, HUI3 vragenlijst.

Gezondheidstoestand [Gezichtsscherpte behandelde oog]	N	Gemiddelde	95% BT
$\geq 20/50$ 20/60 - 20/100	221	0,68	0,64 - 0,72
20/60 - 20/100	169	0,59	0,54 - 0,64
20/125 - 20/160	77	0,56	0,48 - 0,64
20/200 - 20/400	58	0,44	0,35 - 0,53
$< 20/400$	10	0,36	0,09 - 0,63

In de economische evaluatie ranibizumab versus bevacizumab wordt uitgegaan van een verschillend risicoprofiel op het optreden van een herseninfarct (basecase), hartinfarct en gastro-intestinale bloedingen (gevoeligheidsanalyses) en daarnaast voor het optreden van mortaliteit. Het optreden van een herseninfarct gaat gepaard met een utiliteit van 0,66, dit is gebaseerd op een Zweedse studie¹⁶ In veel studies wordt een utiliteit van 0,6-0,7 gerapporteerd voor een herseninfarct, met uitersten tussen 0,11-0,93 voor milde tot ernstige herseninfarcten. Deze spreiding is onderzocht in gevoeligheidsanalyses.

De utiliteit voor hartinfarct is 0,87 en is gebaseerd op het gemiddelde van gepubliceerde waarden: spreiding 0,8-0,93¹⁶⁻¹⁸.

In de literatuur werd geen waarde gevonden voor utiliteiten van gastro-intestinale bloedingen, daarom werd geen utiliteitsverlies aangenomen.

Conclusie - De CFH kan zich vinden in de gekozen uitkomstmaat.

4.g. Kosten

In de analyse ranibizumab versus bevacizumab zijn de volgende kostencategorieën meegenomen:

I. Directe medische kosten

- LMD medicatie: ranibizumab zorgconsumptie op basis van HELIOS (4,6 injecties) en kostprijs via Z-index (april 2011); bevacizumab zorgconsumptie geschat voor Nederland, op basis van de CATT studie (5,1 injecties) [Berekening: CATT studie aantal injecties voor een jaar behandeling ranibizumab 6,9 en bevacizumab 7,7; verschil 11,6%] en kostprijs via Z-index (april 2011). Uitgangspunt 1 vial per behandeld oog (geen compounding).
- In de kosten voor LMD behandeling zitten naast de medicatie, de kosten van een poliklinische behandeling en follow-up bezoeken (gebaseerd op expert opinie).
- Kosten van cardiovasculaire bijwerkingen, bestaand uit behandeling van de acute bijwerking als lange termijns follow-up kosten. Gebaseerd op literatuur vanuit diverse Europese landen (UK, Zweden, Duitsland en Nederland). In de base-case zijn alleen de kosten voor een herseninfarct meegenomen gebaseerd op Thurnston et al. 2006²¹.

- Gelijktijdige medicatie: gezondheidszorgconsumptie is gebaseerd op onderzoek onder Engelse artsen; kostprijzen zijn gebaseerd op de Z-index (februari 2011).
- Interventies zoals intravitreale injectie, vitrectomie en gezondheidszorgconsumptie is gebaseerd op onderzoek onder Engelse artsen; kostprijzen zijn gebaseerd op de Handleiding voor Kostenonderzoek²⁰ en NZa tarieven.
- Ophthalmologische testen en labtesten - gezondheidszorgconsumptie is gebaseerd op onderzoek onder Engelse artsen; kostprijzen zijn gebaseerd op de NZa tarieven (declaratiecodes 39820 en 140004) en de instructie DBC.
- Bezoeken aan specialist, huisarts, verpleegkundige - gezondheidszorgconsumptie is gebaseerd op onderzoek onder Engelse artsen; kostprijzen zijn gebaseerd op de Handleiding voor Kostenonderzoek²⁰.
- Poliklinische behandeling - geen details opgenomen.

II. Direct niet medische kosten

- De kosten van blindheid - per gezondheidstoestand werden geaggregeerde kosten opgenomen die werden samengesteld uit het gebruik en de kosten van hulpmiddelen (low vision aids), thuishulp, aanpassingen in huis, ziekenhuisopname, transportkosten en leren leven met slecht zicht; gebaseerd op de Nederlandse studie naar kosten van LMD⁷. Het zorggebruik voor deze kostenitems werd verzameld middels een vragenlijst, die werd afgenomen bij medische experts en patiënten. De kostprijzen waren gebaseerd op de CVZ Handleiding voor kostenonderzoek¹⁹, kostprijzen voor diverse hulpmiddelen (low vision aids) zijn gebaseerd op informatie uit www.optelec.nl en www.worldwidevision.nl.

De indirect niet-medische kosten (arbeidsverzuim) zijn niet meegenomen in de modelstudie, deze zijn niet relevant gezien de hoge gemiddelde leeftijd van de patiënten.

Conclusie - De CFH is van oordeel dat de aanvrager de totale kosten van bevacizumab dient te valideren voor Nederland. De gezondheidszorgconsumptie is grotendeels gebaseerd op gegevens afkomstig van Engelse experts die ook gebruikt zijn in het t=0 dossier, deze gegevens dienen gevalideerd te worden voor Nederland. Het is op dit moment dan ook onvoldoende inzichtelijk in hoeverre de direct medische kosten representatief zijn voor Nederland.

4.h. Discontering

Kosten worden gediscoteerd met 4% en effecten met 1.5%. De resultaten worden met en zonder disconteren gepresenteerd.

4.i. Modelstructuur

Het gebruikte model is een Markov-model met een 10-jaars tijdshorizon waarin de verandering van de gezichtsscherpte van het behandelde oog, het effect op de kwaliteit van leven en de totale kosten gedurende deze periode worden geanalyseerd voor behandeling met ranibizumab en bevacizumab.

Het model bevat de volgende 5 mutually exclusieve gezondheidstoestanden gebaseerd op de gezichtsscherpte en de absorptiestaat dood.

Gezondheidstoestand [Gezichtsscherpte behandelde oog]
1. $\geq 20/50$ 20/60 - 20/100
2. 20/60 - 20/100
3. 20/125 - 20/160
4. 20/200 - 20/400
5. $< 20/400$
Absorptiestaat: dood

De cyclusbetrekking betreft 3 maanden. De structuur van het model is hetzelfde als het gepresenteerde t=0 model. Dit is het global model voor de UK, op basis waarvan land specifieke aanpassingen mogelijk zijn. Aan dit model is de behandelingsarm waarin de PRN HELIOS gegevens gebruikt worden toegevoegd (zie ook H4e.). De opgenomen vergelijkingsarm met pegaptanib in het global model is niet relevant voor Nederland.

Voor de analyse ranibizumab versus bevacizumab wordt uitgegaan van gelijke effectiviteit (gezichtsscherpte), maar verschillende veiligheidsprofielen (risico op cardiovasculaire bijwerkingen

en algehele mortaliteit), hetgeen kan resulteren in verschillen in kwaliteit van leven en totale kosten voor patiënten die met ranibizumab of bevacizumab behandeld worden.

De validatie van de modelstructuur is gedaan voor het global model. Doel is om te analyseren of op basis van de gehanteerde modelstructuur de uitkomsten zoals waargenomen in de klinische studies te voorspellen zijn. Het model voorspelt de verdeling van de patiënten over de gezondstoestanden en het aantal gewonnen letters zicht ten opzichte van 'baseline' overeenkomstig de bevindingen uit de klinische studies (1 jaars gegevens).

Voor HELIOS is deze validiteitscheck separaat gedaan op basis van de geanalyseerde studiepopulatie.

Verder is het valide om de overgangskansen voor het tweede behandeljaar gelijk te stellen aan die van de onderhoudsfase in het eerste behandeljaar. Dit resulteert in dezelfde conclusies als die gebaseerd zijn op gegevens van het 2^e behandeljaar uit de klinische studies. Dit is nodig voor de doorrekening aangezien veel klinische studies, waaronder HELIOS, maar 1 jaars gegevens bevatten [zie aannames].

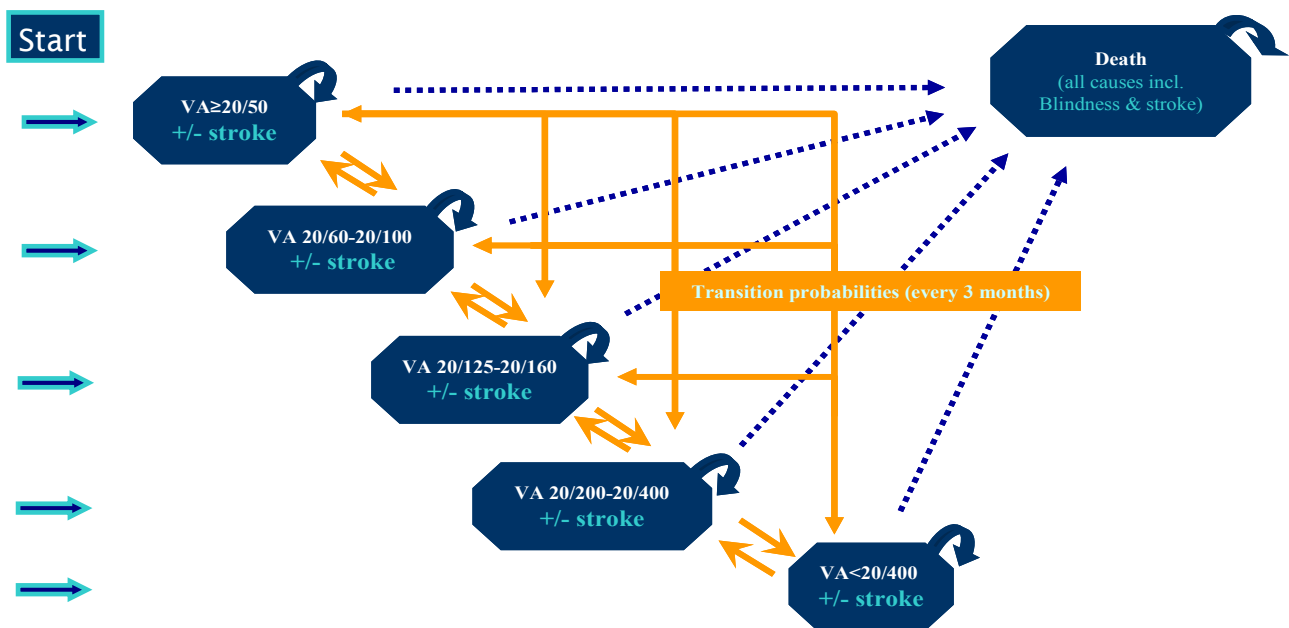
De HELIOS baseline populatie wordt gebruikt om het model te vullen [gemiddelde leeftijd 78 jaar; 59% vrouw]. Afhankelijk van de gezichtsscherpte op baseline beginnen patiënten in één van de volgende vier gezondheidstoestanden (gebaseerd op gezichtsscherpte van het behandelde oog): 1) $\geq 20/50$; 2) 20/60 - 20/100; 3) 20/125 - 20/160; 4) 20/200 - 20/400 (zie Hoofdstuk 4e). Op dit moment hebben patiënten (nog) geen herseninfarct. Het risico op een herseninfarct gedurende behandeling met ranibizumab dan wel bevacizumab wordt gemodelleerd.

Vervolgens kunnen patiënten elke 3 maanden of in de huidige gezondheidstoestand blijven of naar een andere gezondheidstoestand gaan, afhankelijk van de ontwikkeling van de gezichtsscherpte van het behandelde oog in deze periode.

In het model wordt behandeling met ranibizumab vergeleken met bevacizumab. In alle gevallen wordt 2 jaar behandeld, gevolgd door BSC voor de rest van de analyseperiode.

Op elk moment heeft de patiënt een risico op overlijden, het populatie overlijdensrisico gebaseerd op leeftijd en geslacht. Deze algehele kans op overlijden voor de algemene populatie na behandeling is 5,2%-5,8% [<http://statline.cbs.nl>]. Daarnaast bestaat er een risico op overlijden dat gerelateerd is aan blindheid, bijvoorbeeld door een verhoogd risico op vallen en verwondingen bij blindheid. De kans op overlijden na de actieve behandeling ten gevolge van blindheid is RR=1,5 ten opzichte van de kans op overlijden van de algehele populatie.

In het model wordt het risico op mortaliteit tijdens behandeling met ranibizumab of bevacizumab gebaseerd op de resultaten uit de Curtis studie.



Figuur 1. Modelstructuur voor de vergelijking ranibizumab versus bevacizumab.

[N.B. De modelstructuur voor de vergelijking ranibizumab versus PDT en BSC is identiek; m.u.v. het risico op het krijgen van een herseninfarct en het risico op overlijden t.g.v. een herseninfarct.]

In de observationele studie van Curtis et al. werd een statistisch verlaagd risico op een herseninfarct²² gevonden bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. bevacizumab. De incidentie van arteriële trombo-embolische gebeurtenissen of complicaties was laag. De gecorrigeerde hazard ratio (HR) voor een herseninfarct bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. bevacizumab was 0,81 (95% BI: 0,68-0,98). Op basis van deze observatie wordt het verschil in risico op een herseninfarct gemodelleerd in de base-case analyse. Dit uitgangspunt is discutabel, op basis van klinische en observationele studies is namelijk niet duidelijk of er een verschil in bijwerkingenprofiel tussen ranibizumab en bevacizumab bestaat. Ook in de studie van Curtis et al. wordt na exclusie van artsen die alleen ranibizumab of bevacizumab voorschreven geen statistisch significant verschil in risico op een herseninfarct waargenomen (HR=0,87; 95% BI: 0,61-1,24). (zie ook FT rapport).

Behandeling met ranibizumab bestaat uit een oplaadfase (de eerste 3 maanden) gevolgd door een onderhoudsfase. In het model worden daarom verschillende transitiekansen gehanteerd voor deze fasen: in de oplaadfase zal de gezichtsscherpte vooral verbeteren terwijl in de onderhoudsfase de gezichtsscherpte zo goed mogelijk gestabiliseerd wordt.

In het model werden voor de oplaadfase (M0-M3) en de onderhoudsfase (M4-M12) verschillende transitiematrices gebruikt die gebaseerd werden op de gegevens uit de hierboven vermelde klinische studies. Voor het tweede behandeljaar werden dezelfde transitiekansen gehanteerd als tijdens de onderhoudsfase (M4-M12).

Deze matrices werden als volgt verkregen. Na 3 maanden [eind oplaadfase] en na 12 maanden [eind 1^e jaar onderhoudsfase] werd op basis van gezichtsscherpte vastgesteld in welke gezondheidstoestand een patiënt 'viel'. De gezondheidsstadia ontvingen vervolgens het nummer 1 voor $\geq 20/50$ $20/60$ – $20/100$ tot en met 5 voor $< 20/400$. Vervolgens werd in een multinomiaal logistisch regressiemodel doorgerekend wat de transitiekansen zijn, waarbij de huidige gezondheidstoestand de afhankelijke variabele is en de voorgaande gezondheidstoestand en de analyseduur de onafhankelijke variabelen.

De transitiekansen voor de actieve behandeling zijn gebaseerd op de HELIOS studie - voor de oplaadfase (M0-M3) en de onderhoudsfase (M4-M12). De transitiekansen voor BSC zijn gebaseerd op de MARINA klinische studie (onderhoudsfase, na 1^e jaar).

In het model worden de volgende aannames gedaan:

- De volgende parameters voor PRN bevacizumab worden gelijk gesteld aan die voor PRN ranibizumab: effectiviteit (transitiekansen op basis van gezichtsscherpte); oculaire bijwerkingen; behandelingsduur (variërend van 1-5 jaar in de analyses).
- De injectiefrequentie voor het tweede en volgende behandelingsjaren wordt gelijkgesteld aan de frequentie tijdens de onderhoudsfase in het eerste jaar [M4-M12].
- De cardiovasculaire risico's en mortaliteit tijdens behandeling zijn gebaseerd op de waarden zoals gerapporteerd in de observationele studie van Curtis et al.²².
- In de base-case duurt de LMD behandeling 2 jaar. In gevoeligheidsanalyses wordt de behandelduur gevarieerd van 1-5 jaar. De aanvrager merkt op dat de gegevens uit Curtis betrekking hebben op 1 jaar en dat de analyse met een tijdshorizon van 1 jaar om die reden het meest robuust is voor wat betreft onderliggende 'evidence'.
- De relatieve risico's in de Curtis studie hebben betrekking op 1 jaar. Aangenomen wordt dat het verschil in risico tussen ranibizumab en bevacizumab in de volgende behandeljaren lager is aangezien de injectiefrequentie lager ligt na het eerste jaar. Het verschil in risico is afhankelijk van de injectiefrequentie, deze ligt 60% lager in tweede en volgende jaren dan in het eerste jaar. Deze aanname dat het risico op een herseninfarct en mortaliteit gekoppeld is aan de injectiefrequentie is op basis van de beschikbare gegevens niet te onderbouwen. De fabrikant heeft op bovenstaande wijze een praktische conservatieve benadering gekozen ten behoeve van de modellering.
- Na actieve behandeling [1-5 jaar] ontvangen patiënten BSC.
- Tijdens BSC treden geen nieuwe cardiovasculaire bijwerkingen op. Voor reeds bestaande, eerder opgetreden bijwerkingen, worden wel de follow-up kosten en utiliteitsverliezen doorgerekend.
- De mortaliteit na actieve behandeling wordt gelijk verondersteld aan de mortaliteit van de algehele populatie, waarbij voor de patiënten met een gezichtsscherpte minder dan $<20/400$ (blindheid) het RR op mortaliteit 1,5 is.²³

De CFH is van oordeel dat de lange termijn effecten van behandelen met ranibizumab en bevacizumab op de risico's - herseninfarct en mortaliteit - niet duidelijk zijn. De fabrikant is het eens met deze constatering. Dit is de reden dat de fabrikant een lager risico veronderstelt na het eerste behandeljaar en het risico koppelt aan de injectiefrequentie (zie boven). De NOG geeft aan dat het de vraag is of er wel een verschil in risico is tussen ranibizumab en bevacizumab. Dit is ook de conclusie van de CFH [zie FT rapport]. De fabrikant gaat itt. NOG en CFH wel uit van een verschil in risico op bijwerkingen tussen ranibizumab en bevacizumab [de basis van de economische evaluatie].

Conclusie - De CFH kan zich vinden in de gekozen modelstructuur. De CFH is van oordeel dat op basis van de beschikbare gegevens het niet mogelijk is om een verschil in risico op een herseninfarct tussen patiënten die met ranibizumab of bevacizumab behandeld worden te veronderstellen. Ook de NOG stelt dat het allerminst duidelijk is of wel een verschil in risico's tussen ranibizumab en bevacizumab aanwezig is.

4.j. Inputparameters

De belangrijkste inputparameters voor de base-case analyse ranibizumab versus bevacizumab staan in tabel 6:

Tabel 6. Inputparameters base-case analyse.

Parameter	Waarde
Kosten ranibizumab (1 vial)	€933,76 (Z-index febr 2011)
Kosten bevacizumab (1 injectie; geneesmiddel, geen compounding)	€311,08 (Z-index febr 2011)**
Injectie frequentie ranibizumab 1 ^{ste} jaar	4,6
Injectie frequentie ranibizumab 2 ^{de} jaar	2,8
Injectie frequentie bevacizumab 1 ^{ste} jaar	5,1
Injectiefrequentie bevacizumab 2 ^{de} jaar	3,4
Kosten per injectie (ranibizumab/ bevacizumab) tgv bezoek polikliniek	€340,48
Kosten van blindheid	€5.784 (per kwartaal; <20/400)
Jaarlijks risico op mortaliteit gedurende 1 ^{ste} jaar behandeling met bevacizumab / ranibizumab	4,7%/ 4,1%
Hazard ratio mortaliteit gedurende 1 ^{ste} jaar behandelen ranibizumab vs bevacizumab	0,86 (95% BI:0,75-0,98)
Jaarlijks risico op herseninfarct gedurende 1 ^{ste} jaar behandeling met bevacizumab / ranibizumab	2,2%/ 1,8%
Hazard ratio herseninfarct gedurende 1 ^{ste} jaar behandelen ranibizumab vs bevacizumab	0,78 (95% BI:0,64-0,96)
Risico op hartinfarct gedurende behandeling ranibizumab/ bevacizumab	0 (geen significant verschil; Curtis)
Risico op bloeding gedurende behandeling ranibizumab/ bevacizumab	0 (geen significant verschil; Curtis)
Kans op mortaliteit na behandeling (tijdens BSC)	5,2-5,8% (algehele populatie)
Kans op mortaliteit na behandeling voor blinden (VA < 20/400)	RR 1,5 (tov algehele populatie)
Kosten van herseninfarct tijdens 1 ^{ste} jaar: direct / indirect	€16.018/ €2.684
Kosten van herseninfarct tijdens volgende jaren: direct / indirect	€8.942/ €1.266
Utiliteitsverlies tgv herseninfarct	-0,274

** Het meenemen van de prijs voor een 4ml flacon bevacizumab (zonder compounding) is niet realistisch voor de base-case analyse, dit dient geanalyseerd te worden in de univariate gevoeligheidsanalyse. In de praktijk wordt de 4 ml flacon bevacizumab namelijk door de ziekenhuisapothekers uitgevuld in 20-25 injecties. De kosten voor deze uitgevulde injectie (ongeveer €20,00) dient meegenomen te worden in de base-case analyse in plaats van in de univariate gevoeligheidsanalyses [zie <http://medischcontact.artsennet.nl/Nieuws-1/archief-6/Tijdschriftartikel/22303/Lucentis-veel-duurder-dan-Avastin.htm> en <http://gebu.artsennet.nl/Archief/Tijdschriftartikel/Nieuwe-geneesmiddelen-voor-maculadegeneratie.htm>].

Conclusie - De CFH kan zich vinden in de meeste gekozen inputparameters. De gepresenteerde kosten voor bevacizumab zijn te hoog ingeschat (nl. 1 flacon, zonder compounding). De kosten voor 20-25 injecties per flacon moeten in de base-case worden geanalyseerd. De aanvrager geeft aan dat conform het 1B label compounding niet is toegestaan en dat het meenemen hiervan in de base-case van het huidige model niet zonder meer mogelijk is.

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

In de analyse ranibizumab versus bevacizumab zijn de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

Parameter	Base-case	Spreiding	Bron
Kosten bevacizumab	€311.08	€106.12	Goossens et. al ²⁷ . (5 injecties/ flacon)
Idem	Idem	€19.02	Idem (25 injecties/ flacon)**
Directe kosten herseninfarct	16.018 (jr 1) 8.924 (>jr1)	24.489 (jr 1) 5.568 (>jr1)	Struijs et al. ²⁸
Totale kosten herseninfarct	18.702 (jr 1) 10.190 (>jr 1)	7.917-39.751 (jr 1) 2.067-17.444 (>jr1)	Spreiding op basis van literatuur
Utiliteitverlies herseninfarct	-0,2743	0,11-0,78	Spreiding op basis van literatuur
Utiliteiten voor gezichtsscherpte	HELIOS BE HUI3 behandelde oog	HELIOS BE HUI3 Beste oog; HELIOS NL EQ-5D behandelde/beste/slechtste oog;TTO	Verschillende bronnen en methoden
Verschillend risico voor herseninfarct en mortaliteit ranibizumab vs bevacizumab (gebaseerd op injectiefrequentie)	Verschil in risico na 1jr is 60% van het verschil in risico tijdens het 1 ^e jaar	Verschil in risico na 1 jr is hetzelfde als in het 1 ^e jaar	Verschil in risico blijft constant
Verschillend risico voor herseninfarct en mortaliteit ranibizumab vs bevacizumab (hazard ratio)	Herseninfarct: 0,78 Mortaliteit: 0,86	Herseninfarct: 0,64-0,96 Mortaliteit: 0,75-0,98	95% betrouwbaarheidsinterval
Cardio vasculaire events	Herseninfarct + mortaliteit	Inclusie hartinfarct +bloeding	Inclusie directe kosten van niet significante events
Behandelduur	2 jaar	1-5 jaar	Spreiding 1-5 jaar
Verdeling gezichtsscherpte	HELIOS	PRN klinische studies voor ranibizumab	Verdeling gezichtsscherpte over gezondheidstoestanden gebaseerd op ranibizumab PRN klinische studies
Leeftijd op baseline	78 jaar	50-90 jaar	Spreiding: 50-90 jaar
RR mortaliteit in geval van blindheid	RR=1,5	RR=1	RR is aanwezig of afwezig
Monitoren van bezoeken	12	0	Wel of niet meenemen monitoren
Kosten van blindheid	Boland ⁷	Boland ⁷ +/- 30% Meads ²⁵	Variatie op basis van andere gegevensbron
Disconteren	Kosten: 4% QALUs: 1,5%	Kosten: 0-4% QALYs: 0-1,5%	FE Richtlijnen ²⁴
Tijdshorizon	10 jaar	2 en 5 jaar	-
Behandelkosten	Behandelkosten 2 ^{de} oog niet meegenomen	Behandelkosten 2 ^{de} oog meegenomen	Behandelkosten 2 ^{de} oog
Injectiefrequentie	HELIOS (ranibizumab) CATT (% verschil bevacizumab)	SUSTAIN, MONTBLANC CATT (% verschil bevacizumab)	Verschillende PRN studies

** opnemen in de base-case analyse

Zoals de CFH reeds heeft aangegeven bij de T=0 beoordeling zijn met name de duur van de behandeling met ranibizumab, het aantal behandelingen en de kosten van het behandelen van het tweede oog essentieel om nader te onderzoeken.

Conclusie - De CFH zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

4.l. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Voor de analyse ranibizumab versus bevacizumab is geen PSA gepresenteerd. Een ratio ontbreekt.

Conclusie - De CFH ziet graag een PSA opgenomen voor de analyse ranibizumab versus bevacizumab.

4.m. Scenario analyses

Voor de analyse ranibizumab versus bevacizumab is het volgende scenario onderzocht: Voor het risico op een herseninfarct en mortaliteit ranibizumab versus bevacizumab zijn de laagste waarden uit het 95 % betrouwbaarheidsinterval genomen: HR herseninfarct: 0,64 en HR mortaliteit: 0,75 uit de Curtis studie. De HR is alleen gewijzigd voor ranibizumab, de bevacizumab waarden blijven constant. [De omgekeerde aanpak, bevacizumab variëren en ranibizumab constant geeft dezelfde uitkomsten]. Daarnaast zijn voor de totale kosten van een herseninfarct de hoogste waarden uit het 95% betrouwbaarheidsinterval genomen: totale kosten herseninfarct na 1 jaar €39.751 en voor de follow-up jaren €17.444. De overige waarden waren hetzelfde als in de base-case analyse.

De aanvrager heeft op verzoek van de CFH in een scenario het effect van de gepubliceerde CATT studiegegevens [in plaats van de HELIOS gegevens] op de uitkomsten van de economische evaluatie onderzocht.

Conclusie - De CFH kan zich vinden in de gepresenteerde scenario's.

5. Resultaten kosteneffectiviteitsanalyses – ranibizumab versus bevacizumab

5.a. Incrementele en totale effecten

In tabel 7 staan de resultaten van de base-case analyse ranibizumab versus bevacizumab met disconteren weergegeven. Behandeling met ranibizumab geeft iets minder verlies van QALYs ten gevolge van een herseninfarct dan bevacizumab, dit aangezien op basis van de 'input' in het model ook iets minder patiënten die met ranibizumab behandeld worden een risico op een herseninfarct lopen.

Tabel 7. Base-case resultaten: ranibizumab versus bevacizumab.

Uitkomsten gerelateerd aan herseninfarct	Luc PRN	Ava PRN	Incr.
QALY verlies tgv herseninfarct*	-0,13	-0,17	0,03
% van de patiënten met herseninfarct	2,7%	3,4%	-0,7%

* Betreft QALY verlies door 'events'; verlies door mortaliteitsverschillen is hierin niet meegenomen.

5.b. Incrementele en totale kosten

In tabel 8 staan de resultaten van de base-case analyse ranibizumab versus bevacizumab met disconteren weergegeven. De totale kosten van behandeling met ranibizumab zijn hoger dan die voor bevacizumab, dit is vooral gelegen in aanmerkelijk hogere geneesmiddelkosten. De huidige doorrekening is niet gebaseerd op realistische kosten voor bevacizumab [zie H4j, tabel 6]. Wanneer de doorrekening gebaseerd wordt op de kosten van één injectie ranibizumab én die van één injectie bevacizumab dan zullen de incrementele kosten veel groter zijn in het voordeel van bevacizumab. De kosten voor behandeling van een herseninfarct zijn lager aangezien er minder herseninfarcten optreden bij behandeling met ranibizumab.

Tabel 8. Base-case resultaten: ranibizumab versus bevacizumab.

Kosten analyse <small>(EUR, 2011)</small>	Luc PRN	Ava PRN	Incrementeel
Behandeling LMD	6.527	2.487	4.040
Bijkomende behandeling(en)	3	4	0
Consultaties	4.795	5.040	-245
Testen	7.644	7.648	-4
Blindheid	34.036	33.708	327
Bijwerkingen	59	59	0
Herseninfarct	1.646	2.105	-459
Totaal	54.710	51.052	3.658

Luc: Lucentis® Ava:Avastin®

5.c. Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

In tabel 9 staan de resultaten van de base-case analyse ranibizumab versus bevacizumab met disconteren weergegeven.

Tabel 9. Base-case resultaten: ranibizumab versus bevacizumab.

Kosten utiliteits analyse	Kosten (EUR, 2011)	QALY	IKUR
Luc PRN	54.710 [61.902]	3,4228 [3,6104]	
Ava PRN	51.052 [58.190]	3,3544 [3,5380]	
Incrementeel (€/QALY)	3.658 [3.658]	0,0684 [0.0724]	53.453 [51,249]

Luc: Lucentis® Ava:Avastin®; IKUR: Incrementele kosten-effectiviteitsratio; [...]: resultaten zonder disconteren van kosten en effecten.

De aanvrager presenteert een IKER van €53,453/ QALY voor behandeling met ranibizumab versus bevacizumab. Het verschil in QALY 0,0684 is de resultante van de modellering van verschillen tussen de behandeling met ranibizumab en bevacizumab in het risico op herseninfarct [tabel 7; QALY verschil 0,03] en mortaliteit [het verschil in mortaliteit uit Curtis et al. resulteert in een QALY verschil van 0,036]. Dus de 0,0684 QALY winst in geval van behandeling met ranibizumab wordt ongeveer voor de helft bepaald door een verschil in levenskwaliteit t.g.v. een lager risico op een herseninfarct en voor de andere helft door een verschil in mortaliteit.

De beroepsgroep NOG stelt dat het allerminst duidelijk is of er wel een verhoogd risico tussen ranibizumab en bevacizumab is op bv. mortaliteit op basis van Curtis et al. (zie ook FT rapport).

Scenario:

	Kosten (Euro, 2010)	QALY	IKUR
Luc PRN	55.917	3,4717	
Ava PRN	52.811	3,3544	
Incrementeel (€/QALY)	3.106	0,1174	26.464

Luc: Lucentis® Ava:Avastin® ICER: Incremental cost-effectiveness ratio

In de scenario-analyse worden de laagste risico's op een herseninfarct en de hoogste kosten voor de behandeling van een herseninfarct doorgerekend. Dit resulteert in een iets hoger aantal QALYs voor ranibizumab en een gelijk blijvend aantal QALYs voor bevacizumab ten opzichte van de base-case analyse. Aangezien alleen de waarden voor ranibizumab variëren en die van bevacizumab constant zijn is het aantal QALYs voor bevacizumab hetzelfde als in de base case. Zoals verwacht zijn de totale kosten van behandeling voor zowel ranibizumab als bevacizumab hoger ten opzichte van de base case. Gelet op de onduidelijkheid over het aantal QALYs voor bevacizumab is het niet duidelijk wat de waarde van de gepresenteerde gunstiger IKER van €26.464 is.

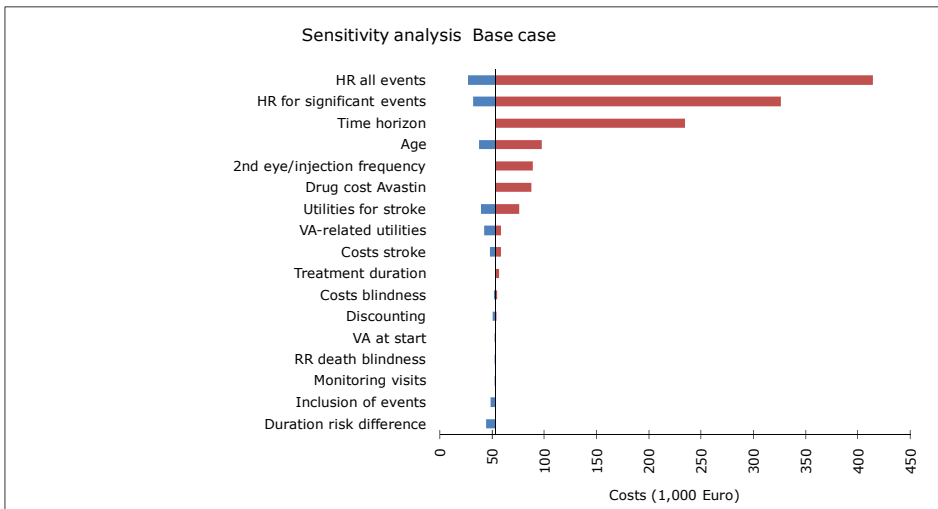
De aanvrager heeft onderzocht of voor de vergelijking ranibizumab - bevacizumab de CATT studiepopulatie een zelfde uitkomst geeft. De aanvrager geeft aan dat deze vergelijking initieel niet is uitgevoerd om de volgende redenen: 1) de CATT studie is een gerandomiseerde studie en geen observationeel onderzoek in de praktijk; 2) de CATT studiegegevens zijn niet beschikbaar, hierdoor is het niet mogelijk de patiënten op basis van gezichtsscherpte te verdelen over de verschillende gezondheidsstadia, ook de overgangskansen kunnen niet berekend worden, zodat een analyse op basis van het huidige model lastig is. Een scenario op basis van de CATT studiepopulatie, met bovenstaande beperkingen, resulteert in een IKUR ranibizumab versus bevacizumab van €52.195/ QALY. Deze uitkomst ligt in dezelfde orde van grootte als de IKUR die gebaseerd is op de HELIOS studiepopulatie; de waarde van de IKUR op basis van CATT is evenwel beperkt [zie punt 2; geen aangepast model; geen onzekerheidsanalyses].

5.d. Univariante gevoeligheidsanalyses

De uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalyses voor de base case zijn weergegeven in figuur 3. Het is duidelijk dat de uitkomsten van de IKER vooral gevoelig zijn voor het risico op een herseninfarct of mortaliteit. Ter illustratie: de laagste waarde van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het 'verschil in risico op herseninfarct en mortaliteit tussen

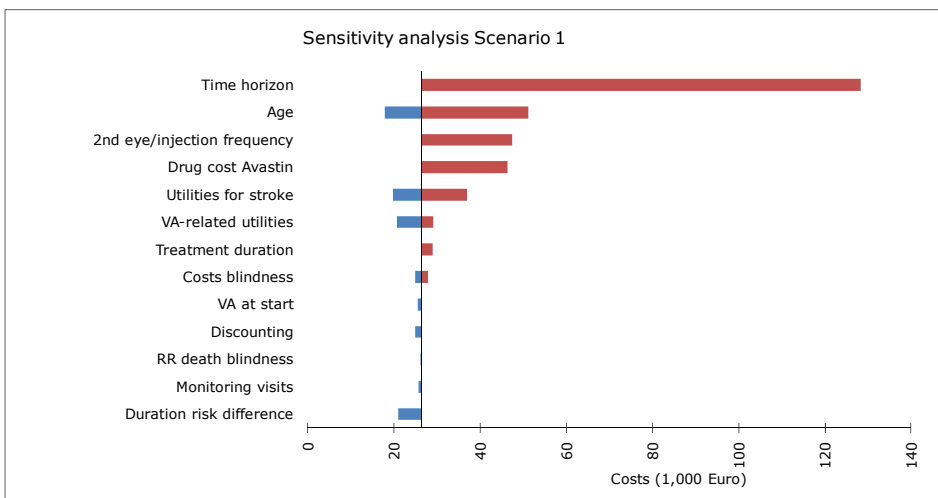
ranibizumab versus bevacizumab' resulteert in een IKER van €36.551/QALY en de hoogste waarde in een IKER van €326.063/QALY. Het is duidelijk dat de verschillen in risico's tussen ranibizumab en bevacizumab de basis vormen van de analyse in het model.

De uitkomsten zijn verder afhankelijk van de tijdschhorizon [hoe korter hoe ongunstiger de IKER]; de leeftijd bij aanvang van behandeling [hoe ouder hoe ongunstiger de IKER]; en de injectiefrequentie en behandeling van het tweede oog [ongunstiger IKER].



Figuur 3. Univariate gevoeligheidsanalyses – base-case

De uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalyses voor het scenario zijn weergegeven in figuur 4. De trend in de gevoelige parameters is dezelfde als voor de base-case, waarbij in dit geval de absolute IKER waarden veel lager zijn.



Figuur 4. Univariate gevoeligheidsanalyses – scenario analyse

5.e. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

N.v.t.

Conclusie - De CFH is van oordeel dat:

De aanvrager de totale onzekerheid van de IKUR moet onderzoeken met een PSA. Op dit moment is het uit de univariate gevoeligheidsanalyses duidelijk dat de resultaten vooral gedreven worden door de aanname dat er een verschil in risico is op het krijgen van een herseninfarct en mortaliteit tussen ranibizumab en bevacizumab. Deze aanname is discutabel [zie ook FT rapport].

6. Conclusie

Claim aanvrager

De aanvrager claimt op basis van resultaten uit observationeel uitkomstenonderzoek [HELIOS] dat het gebruik van ranibizumab conform het label [PRN] klinisch effectief is voor de behandeling van neovasculaire LMD in de Nederlandse praktijk. Daarnaast claimt de aanvrager dat behandeling van neovasculaire LMD met ranibizumab ten opzichte van PDT en BSC kosteneffectief is. Deze claim is gebaseerd op een economische evaluatie waarin behandeling met ranibizumab [HELIOS en PRN klinische studies MONT BLANC en SUSTAIN] wordt vergeleken met behandeling van PDT en BSC [klinische studies MARINA, TAP, ANCHOR]. De aanvrager heeft op verzoek van CVZ ook de kosteneffectiviteit van ranibizumab versus bevacizumab onderzocht, en claimt op basis van verschillen in risicoprofiel [herseneninfarct en mortaliteit] dat ranibizumab een kosteneffectieve behandeling is.

Conclusie CFH

De CFH is van oordeel dat de doeltreffende toepassing van ranibizumab bij de behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie in de Nederlandse praktijk onvoldoende onderbouwd is. De CFH plaatst hierbij de volgende kanttekeningen: 1) ranibizumab is een effectieve behandeling bij neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (zie FT rapport); 2) in de Nederlandse praktijk wordt bevacizumab ook veel gebruikt [gelijke therapeutische waarde], de doeltreffende toepassing voor ranibizumab dient dan ook vergeleken te worden met die van bevacizumab. In het HELIOS onderzoek zijn geen gegevens verzameld voor bevacizumab. Verder is een beperking dat geen lange termijn gegevens beschikbaar zijn.

De CFH is van oordeel dat de waarde van de analyse ranibizumab versus PDT en BSC beperkt is, aangezien zowel PDT als BSC, net als pegaptanib, in de praktijk weinig worden gebruikt. In dit rapport is deze kosteneffectiviteitsanalyse daarom niet besproken.

De CFH is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van de vergelijking ranibizumab versus bevacizumab onvoldoende is onderbouwd. Deze kosteneffectiviteitsanalyse is gebaseerd op het verschil in risico op een herseneninfarct en algehele mortaliteit tussen ranibizumab en bevacizumab. Het is echter niet duidelijk op basis van de beschikbare gegevens (oa. CATT studie) of dit verschil werkelijk significant is. Dit is niet uitgezocht in HELIOS en de resultaten uit de trial ranibizumab-bevacizumab die door ZonMw is gefinancierd zijn vooralsnog niet beschikbaar.

De CFH plaatst verder de volgende kanttekeningen:

- De aanname dat het risico op een herseneninfarct en mortaliteit gekoppeld is aan de injectiefrequentie is op basis van de beschikbare gegevens niet te onderbouwen. De gekozen benadering is conservatief.
- Het verschil in risico is gebaseerd op gegevens van 1 jaar behandelen, lange termijn effecten van behandelen op deze risico's zijn niet duidelijk.
- De opbouw van de kosten is niet transparant, dit geldt vooral voor het zorggebruik.
- Het is niet duidelijk wat de totale onzekerheid van de IKUR is.

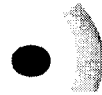
7. Literatuur

1. Vraagstelling doelmatigheidstoets ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Diemen, 2007. Beschikbaar via www.cvz.nl.
2. Leidraad voor uitkomstenonderzoek (2008) rapport 270. Beschikbaar via www.cvz.nl
3. European Medicines Agency. 1B-tekst ranibizumab (Lucentis®). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu
4. Snoeijer B. HELIOS: A prospective, observational, open-label, multicenter, study of effectiveness, safety, and associated practice patterns in patients with neovascular age-related macular degeneration being treated with Lucentis® (ranibizumab) (Interim study report). 2010, OCS Biometric Support.
5. Feitelijk kostenbeslag ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie leeftijdsgebonden maculadegeneratie.
6. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD)'
7. Boland M. The economic burden of age related macular degeneration in the Netherlands. Institute for Medical Technology Assessment 2010, Erasmus University Rotterdam.
8. Leys A. 24-month randomized, double-masked, multicenter, phase II study assessing safety and efficacy of verteporfin (Visudyne®) photodynamic therapy administered in conjunction with Lucentis® versus Lucentis® monotherapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Full Clinical Study Report. MONT BLANC. Novartis final report, 24 June 2010.
9. Holz FG et al; SUSTAIN study group. Safety and Efficacy of a Flexible Dosing Regimen of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The SUSTAIN Study. *Ophthalmology* 2011;118(4):663-71.

10. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfine photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009; 116: 57-65.
11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-31.
12. CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-908.
13. Espallargues M et al. The impact of age-related macular degeneration on health status utility values. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11):4016-23.
14. Brié H et al. Lucentis® (ranibizumab) Protocol No. CRFB002ABE01. HELIOS Interim Clinical Study Report 2010.
15. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol* 1999;117(10):1329-45.
16. Schwander B, Gradl B, Zöllner Y et al. Cost-utility analysis of eprosartan compared to enalapril in primary prevention and nitrendipine in secondary prevention in Europe - the HEALTH model. *Value in Health* 2009;12(6):857-871.
17. Lamotte M, Annemans L, Evers T et al. A multi-country economic evaluation of low-dose Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease. *Pharmacoeconomics* 2006;24:155-69
18. Karnon J, Brennan A, Pandor A et al. Modelling the long term cost effectiveness of clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. *Current Medical Research and Opinions* 2005;21(1):101-112.
19. Witjes BCM et al. Erasmus MC kiest voor off-label-toepassing bevacizumab. *Pharmaceutisch Weekblad* 2006;42:1328-1330.
20. Handleiding voor kostenonderzoek. CVZ Diemen, 2010. Beschikbaar via www.cvz.nl.
21. Thurston SJ, Heeg B, de Charro F et al. Cost-effectiveness of clopidogrel in STEMI patients in the Netherlands: a model based on the CLARITY trial. *Current Medical Research and Opinions* 2010;26:641-651.
22. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1273-9.
23. Zhou ES et al. Evaluating the risk of mortality for exudative (wet) AMD patients compared to a control group. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:213.
24. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. CVZ Diemen, 2006. Beschikbaar via www.cvz.nl.
25. Meads C and Hyde C. What is the cost of blindness? *Br J Ophthalmol* 2003;87(10):1201-4.
26. Czoski-Murray C et al. Valuing Condition-Specific Health States Using Simulation Contact Lenses. *Value in Health* 2009;12(5):793-799.
27. Goossens L, Knoester P, en Rutten-van Mólken M. Avastin (bevacizumab), Macugen (pegaptanib) en Lucentis(ranibizumab): vergelijking van medicatiekosten. *PW Wetenschappelijk Platform* 2008;2(4):75-79.
28. Struijs J. Future costs of stroke in The Netherlands: the impact of stroke services. *International Journal of Technological assessments in Health Care* 2006;22:518-524.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 januari maand 2012.

Postbus 2034
3500 GA Utrecht
Telefoon: 030-2980707
E-mail: mdvereniging@viziris.nl
www.mdvereniging.nl



MD Vereniging

College Ziektekostenverzekeraars
T.a.v. mevrouw Van der Veen- Helder
Commissie pakketkeuze
Postbus 320
1110 AH Diemen

Ons kenmerk : Mdv-2019-nk
Onderwerp : vergoeding
 ranibizumab
Datum : 12 april 2012

Geachte mevrouw van der Veen - Helder,

De MaculaDegeneratie Vereniging Nederland heeft uw brief met betrekking tot het conceptadvies pakketkeuze voor ranibizumab (Lucentis®) in goede orde ontvangen. De MD Vereniging is verheugd dat de Commissie pakketkeuze van het CVZ de minister positief wil adviseren ten aanzien van de handhaving van de vergoeding van ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van natte Leeftijdgebonden MaculaDegeneratie. Voor degenen die op dit middel zijn aangewezen is dit een goede zaak.

Het staat immers vast dat dit middel meerwaarde heeft in vergelijking tot oudere geneesmiddelen en, anders dan Avastin, ook voor deze indicatie is geregistreerd. Het biedt daarom voor een aanzienlijke groep mensen met natte LMD weer zekerheid en perspectief na de periode van onzekerheid over de vergoeding en daarmee de beschikbaarheid van ranibizumab (Lucentis®).

Wat de Vereniging wel zorgen baart is de motivering in de samenvatting van het conceptadvies waarin gesteld wordt dat:

Al hoewel het inzetten van ranibizumab (Lucentis®) bij alle patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie waarschijnlijk niet kosteneffectief is, kunnen partijen zelf zorgen voor het beperken van het gebruik van ranibizumab (Lucentis®).

En:

Naar verwachting zullen behandelaars en zorgverzekeraars toezien op adequaat gebruik van ranibizumab (Lucentis®) in dergelijke situaties.

Deze passages wekken de suggestie dat men ervan uit mag gaan dat bevacizumab (Avastin®) gezien de kosteneffectiviteit de voorkeur geniet en de reguliere behandeling wordt, terwijl Lucentis slechts als mogelijkheid in bijzondere gevallen beschikbaar blijft. Bovengenoemde passages zijn volgens de MD vereniging niet goed verenigbaar met de keuzevrijheid van de patiënt en de verplichting van de behandelaar om de patiënt goed voor te lichten (zie het rapport van de landsadvocaat professor de Groot van mei 2008 met betrekking tot het inzetten van ranibizumab (Lucentis®) en /of bevacizumab (Avastin®) bij de behandeling van natte LMD).

In dit rapport staat duidelijk dat de patiënt geïnformeerd dient te worden over het geneesmiddel dat hij/zij toegediend krijgt, en wanneer de behandelaar in samenspraak met de patiënt voor bevacizumab (Avastin®) kiest, deze de patiënt op de hoogte dient te stellen dat het daarbij gaat om “off label” gebruik. De behandelaar dient de patiënt dan een *informed consent* te laten tekenen. Wanneer de patiënt erop staat met Lucentis behandeld te worden en die behandeling kan om welke reden dan ook niet in het betreffende ziekenhuis gegeven worden, behoort de behandelaar hem/haar te informeren waar deze benadeling wel kan plaats vinden. Zo wordt het in het rapport beschreven. Dit aspect c.q. dit recht van de patiënt is bij de besluitvorming in de ogen van de MD Vereniging onvoldoende aan de orde gekomen. Het lijkt er op dat Lucentis uitsluitend als een soort tweede keus beschikbaar zal zijn; daartegen maken wij bezwaar.

Verder is de MD Vereniging van mening dat, gezien de verplichting van de ziektekostenverzekeraars om kwalitatief goede zorg op redelijke afstand en op redelijke termijn aan de bij hen verzekerde patiënten aan te bieden, de verzekeraars hun verantwoordelijkheid hierin dienen te nemen en daadwerkelijke toegang tot ranibizumab (Lucentis®) behoren te garanderen, en geen drempels mogen opwerpen.

Wat de passage in het conceptadvies betreft, dat er:

“voor de toepassing van ranibizumab (Lucentis®) bij patiënten die niet uitkomen met bevacizumab (Avastin®) onvoldoende bewijs in de literatuur aanwezig is”

zal de MD Vereniging zich richten tot het NOG en deze organisatie verzoeken hierover meer duidelijkheid te verschaffen, aangezien wij wel degelijk dergelijke gevallen kennen.

Tenslotte willen wij u laten weten, dat wij graag van de mogelijkheid gebruik zullen maken om op 11 mei a.s. aanwezig te zijn bij de vergadering van de ACP. Wij zullen ons daartoe aanmelden bij mevr. drs. J. Zwaap.

Wij hopen u met deze reactie voldoende te hebben geïnformeerd over het standpunt van de MD Vereniging in deze zaak en zijn u zeer erkentelijk voor de mogelijkheid onze visie hierover te geven.

Met vriendelijke groet,

Mevrouw drs. P. Koetsier – van den Broek,
voorzitter MD Vereniging

AANTEKENEN

Aan mevrouw mr. M van der Veen-Helder
Hoofd Afdeling Zorgadvies College voor
zorgverzekeringen
Eekholt 4
1112 XH DIEMEN

Arnhem, 19 april 2012

Betreft: Reactie Novartis op concept pakketadvies ranibizumab (Lucentis®) voor LMD

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder,

Wij hebben de CFH rapporten evenals het concept pakketadvies ten aanzien van ranibizumab (Lucentis®) voor de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie' (hierna: MD) op 19 maart jl. in goede orde ontvangen. Wij danken u voor de gelegenheid die ons wordt geboden hierop te reageren en maken daar ook graag gebruik van.

In onze reactie willen wij twee punten kort aanstippen:

1. Vergelijken van Lucentis met een off label toepassing van Avastin
2. Ontbreken van grondslag voor verwijdering Lucentis van de add-on lijst

Opmerkingen vooraf

Gezien de complexiteit van het dossier en de principiële discussie hieromheen willen wij de ACP voorafgaand aan deze twee kernpunten van ons betoog wijzen op de eerdere communicatie die rondom dit dossier met CVZ is gevoerd.

Bij de indiening van het t=4 herbeoordelingsdossier op 1 juni 2011 hebben wij in onze begeleidende brief (bijlage 1) gewezen op de essentiële verschillen tussen de producten zelf, het verschil in "evidence level", de betekenis die aan het (ontbreken van) bewijs wordt gegeven en de inconsistente beoordeling daarvan. Daarnaast hebben wij onze zorgen geuit over het ontbreken van waarborgen ten aanzien van de toediening van intravitreale injecties met Avastin (bijlage1). Dezelfde brief maakte als Annex ook onderdeel uit van onze reactie op de conceptbeoordeling van Lucentis voor diabetisch macula oedeem (DME). Ondanks toezeggingen van CVZ bij het eindrapport van DME (brief van 15 september, ZA/2011059279) en de reactie in haar brief van 19 maart 2012 (bijlage 2) zijn wij van mening dat nog steeds niet op een serieuze en beargumenteerde wijze op onze principiële punten is gereageerd.

Uit de standpunten blijkt dat niet de juiste betekenis wordt toegekend aan de handelsvergunning en aan het belang van het systeem van handelsvergunningen als

zodanig. In dit verband wijzen wij erop dat zeer recent de hoogste Europese rechter (het Hof van Justitie van de EU)¹ heeft bevestigd dat uitzonderingen op het systeem van handelsvergunningen ook echt “uitzonderlijk” moeten blijven teneinde het “nuttig effect” van dit systeem niet te ondermijnen. Die uitspraak biedt steun voor ons steeds geuite standpunt dat een ongeregistreerd geneesmiddel uitsluitend mag worden toegepast wanneer dat noodzakelijk is voor een patiënt, bijv. vanwege het ontbreken van een geregistreerd alternatief. De uitzondering mag volgens de hoogste rechter uitsluitend zijn gebaseerd op dergelijke overwegingen van medische aard en nadrukkelijk niet worden gerechtvaardigd door overwegingen van financiële aard. Het ligt voor de hand dat ditzelfde uitgangspunt ook geldt wanneer er sprake is van toepassing van een geneesmiddel voor een niet geregistreerde indicatie zonder dat daarvoor een noodzaak, zoals geformuleerd door het Hof, bestaat. In het geval van Avastin constateren wij dat niet alleen wordt gedoogd dat Avastin voor een niet geregistreerde indicatie wordt toegepast, maar dat die toepassing zelfs wordt gestimuleerd en als eerste keus wordt aangemerkt. Niet omdat daar een medische noodzaak voor is, maar louter om financiële redenen.

Een kritische reflectie op de tot nu toe gevolgde benadering van Avastin en Lucentis is, zeker in het licht van deze recente ontwikkeling, op zijn plaats en wij verzoeken de ACP dan ook om hierin haar verantwoordelijkheid te nemen. Wij nemen aan dat u er begrip voor heeft dat wij, indien dat nodig mocht blijken, overwegen om deze casus aan de rechter te zullen voorleggen.

Ad 1. Vergelijken van behandeling Lucentis en off label toepassing Avastin

In de voorlopige conclusie van het pakketadvies geeft u aan van oordeel te zijn dat de aanspraak op ranibizumab (hierna: Lucentis) voor de indicatie MD gehandhaafd kan worden. Kennelijk is deze conclusie ingegeven door de wens van de beroepsgroep om Lucentis beschikbaar te houden voor patiënten die niet uitkomen met bevacizumab (hierna: Avastin). Daarbij wordt ervan uitgegaan dat zorgverzekeraars en zorgverleners zelf zullen sturen op Avastin (als eerste keus) en zullen toezien op een beperkt gebruik van Lucentis, waardoor Lucentis alsnog doelmatig kan zijn voor die betreffende patiënten die met Avastin niet uitkomen.

Wij begrijpen dat u, vanuit uw opdracht om ook vanuit kostenooqpunt naar de vergoeding van farmaceutische zorg te kijken, Lucentis vergelijkt met de standard of care, hetgeen uiteindelijk bepalend is voor het besluit om een middel wel of niet tot het verzekerde pakket toe te laten dan wel uit te laten stromen. Daarbij zullen echter de bestaande wettelijke kaders moeten worden gerespecteerd. In dit licht blijft Novartis principiële bezwaren houden tegen de vergelijking van Lucentis met Avastin. Wij wijzen daarbij op het volgende.

Verskil in geregistreerde status en consequenties daarvan

Avastin is, anders dan Lucentis, niet voor de betreffende indicatie geregistreerd. Het feit dat Lucentis wel voor de betreffende indicatie is geregistreerd betekend dat de

¹ Hof van Justitie van de EU, 29 maart 2012, C-185/10 (Europese Commissie/Paten)

autoriteiten de werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie hebben beoordeeld. Bovendien brengt de geregistreerde status van Lucentis met zich mee dat aan alle post regulatoire eisen wordt voldaan, zoals ten aanzien van het bijhouden en melden van bijwerkingen en andere relevante informatie. Die regulatoire omgeving (met alle waarborgen omtrent vastgestelde werkzaamheid en veiligheid en post marketing surveillance) ontbreekt bij de behandeling van MD met Avastin.

Metten met verschillende maten t.a.v. bewijs

Zoals wij in onze brief aan de CFH van 5 januari 2012 (bijlage 3) al hebben aangegeven, houdt (her)beoordeling van Lucentis in feite ook een beoordeling in van Avastin. Daarom is het des te belangrijker om bij die beoordeling zorgvuldig te zijn en om wetenschappelijke en methodologische principes objectief en consistent toe te passen. De status van beide producten en de aanwezigheid - of juist het ontbreken - van bewijs (van bepaalde eigenschappen) moeten op dezelfde wijze worden meegewogen, en andere dan inhoudelijke overwegingen mogen hierbij geen rol spelen. Naar onze mening wordt met verschillende maten gemeten. Uit vele dossiers waarin de CFH zich heeft uitgesproken over de (meer)waarde van een geneesmiddel, blijkt dat de lat zeer hoog wordt gelegd bij de waardering van bewijs. Die lat wordt bij de vaststelling van de waarde van Avastin bij de behandeling van MD in het geheel losgelaten. Wij wijzen daarbij op het volgende. Uit de stukken blijkt dat wordt aangenomen dat Avastin bij de behandeling van LMD werkzaam en veilig is (ondanks het ontbreken van een handelsvergunning en naar normaal gehanteerde maatstaven voldoende robuust bewijs), terwijl bewijs wordt verlangd dat Lucentis meerwaarde heeft ten opzichte van Avastin. Tegelijkertijd constateren wij dat de CFH de veelheid aan gedocumenteerde informatie over het gebruik van Lucentis in studieverband maar ook uit de praktijk (bijvoorbeeld uit de farmacovigilantie) kennelijk niet waardeert als meerwaarde ten opzichte Avastin, waarvan dergelijke gegevens immers in het geheel ontbreken.

Dit meten met twee maten is naar onze mening fundamenteel onjuist, onrechtvaardig en in strijd met het wettelijke systeem.

Risico eigen bereiding

Daarnaast gaat het bij de behandeling van MD met Avastin in feite om een eigen bereiding, met alle risico's van dien voor de confectionering en toediening (denk aan contaminatie e.d.). Het is voor Novartis dan ook onbegrijpelijk dat het CVZ onder het punt Organisatie en Jurisdictie van het rapport het confectioneren slechts als een niet onoverkomelijk organisatorische drempel ziet, zonder oog te hebben voor de mogelijke nadelige effecten die aan het confectioneren zelf kunnen kleven. Het is niet voor niets dat de fabrikant van Avastin - samen met de federale overheid (Health Canada) - in december 2011 een waarschuwing deed uitgaan ten aanzien van het verhoogde aantal oculaire bijwerkingen en infectieuze endophthalmitis, gerelateerd aan het onder onvoldoende aseptische omstandigheden geconfectioneerde Avastin.¹² Ten

¹² Roche, Health Canada Endorsed Important Safety Information on AVASTIN® (bevacizumab), December 2, 2011, via http://www.roche.ca/chrp/mcs/mmedef/advisories-avis/prod/20117-avastin_8_hpc-cps-eng.php

overvloedde willen wij erop wijzen dat in de CATT studie geen confectionering van Avastin werd toegepast. De resultaten uit de CATT studie geven dus geen uitsluitsel over het mogelijk toegenomen risico op infectieuze endophthalmitis die in de praktijksituatie zou kunnen ontstaan ten gevolge van het portioneren van meerdere doseringen uit een Avastin vial. Terughoudendheid in andere landen
Tot slot wijzen wij erop dat in andere Europese landen weliswaar ook wordt geaccepteerd dat Avastin bij MD wordt gebruikt, maar dat daar nooit een voorkeur voor Avastin ten opzichte van Lucentis wordt uitgesproken. Zie bijv. het op 16 maart afgegeven oordeel van het Zweedse beoordelingsorgaan de "Medical Products Agency (MPA)" zoals in de kaders hieronder aangegeven ⁴:

MPA Position:

In conclusion, Lucentis is a medicinal product approved for the treatment of the three above mentioned eye diseases, diseases for which adequate efficacy and safety profiles have been demonstrated. In addition, Lucentis is supplied in a formulation appropriate for ocular use. Regarding the ocular use of Avastin, the knowledge concerning efficacy and safety is far from satisfactory. Available safety data are inadequate but indicate an increased risk for ocular inflammation and potentially also for certain systemic adverse events. Given these concerns, the MPA advocate the use of Lucentis.

In general, the MPA considers that an extensive use of a non approved medicinal product should be within in the frame of clinical trials or in other forms that include a structured follow-up. The MPA emphasise the importance of reporting adverse events.

Ad 2. Onduidelijkheid over de grondslag van het advies aan NZa om Lucentis van de add-on lijst te verwijderen.

Vanaf 1 januari 2012 kunnen dure geneesmiddelen in ziekenhuizen in de vorm van "add-on" worden bekostigd. In dit kader heeft de NZa een Beleidsregel "Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg" vastgesteld. Daarin zijn deze add-on's gedefinieerd. De geneesmiddelen (eventueel met indicaties) die als add-on kunnen worden gedeclareerd, staan vermeld op een limitatieve lijst (de zgn. Bijlage 5). Deze lijst is kennelijk gebaseerd op de oude stofnamenlijst bij de BDG; Lucentis staat op deze lijst.

Kennelijk heeft de NZa alle geneesmiddelen gewoon overgezet; een extra "toets" heeft niet plaatsgevonden. In de Beleidsregel staat dat de "NZa zal bepalen of deze geneesmiddelen en/of indicaties op de add-on lijst op termijn ook getoetst zullen worden aan nader te bepalen criteria". Deze criteria en de procedure voor continuering van plaatsing op die lijst zijn nog niet bekend. Uitsluitend voor nieuwe

³ Roche, Public communication: Health Canada Endorsed Important Safety Information on AVASTIN® (bevacizumab), December 7, 2011 via http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/2011/avastin_8_je011-eng.php

⁴ Position of the Medical Products Agency regarding Lucentis and Avastin
<http://www.lakemedelsverket.se/english/all-news/NMRFTR-2012-Position-of-the-Medical-Products-Agency-Regarding/>

add-on's is er een toetsingscriterium, nl. een kostencriterium (jaarlijkse behandelkosten van minimaal € 10.000- per patiënt per jaar). De conclusie is dan ook dat er geen basis kan zijn voor schrapping van Lucentis van de add-on lijst. In onze reactie op het concept CFH rapport hebben wij erop gewezen dat de procedure en de criteria voor opname of schrapping van de lijst nog niet bekend zijn en dat daarom een juridische basis voor eventuele verwijdering van de "add-on-lijst" ontbreekt. Het CVZ heeft in haar reactie per brief van 19 maart jl. (bijlage 2) laten weten dat zij de NZa zal benaderen om hierop te reageren. Het kan naar onze mening dan ook niet zo zijn dat het CVZ in het ACP rapport deze reactie niet afwacht en de NZa adviseert de (sinds 1 januari 2012) bestaande add on financiering niet te continueren. Eerst moeten procedures en spelregels worden vastgesteld voor een dergelijk besluit.

Tot slot

Wij zijn ons ervan bewust dat het "dossier Lucentis/Avastin" een a-typisch en daarmee ook lastig dossier is, en dat - zeker in de huidige tijd - kostenoverwegingen een rol kunnen spelen. Dat neemt echter niet weg dat ook in dit dossier regels moeten worden gerespecteerd en consequent moeten worden toegepast, en besluitvorming op zorgvuldige wijze moet geschieden. Wij gaan ervan uit dat de ACP daarom bij haar besluitvorming serieuze aandacht zal geven aan de in deze brief aangegeven punten. Tot een nadere toelichting zijn wij uiteraard bereid.

Met vriendelijke groet,

Marc Broeren
Head Business Franchise Ophtha &
Neuroscience

Vidya Breeveld-Dwarkasing
Pricing & Reimbursement manager

Bijlagen:

1. Begeleidende brief Novartis bij de herbeoordeling van Lucentis® in LMD, brief van 1 juni 2011.
2. CVZ. Brief van 19 maart 2012, Ref.: ZA/2012003725
3. Reactie Novartis op conceptbeoordeling ranibizumab (Lucentis®) voor LMD, brief van 5 januari 2012, Ref.: GB/MA/2012/36861

CC.

NVZ, de hr. H. Kemna, sr. Beleidsadviseur
VWS, de hr. des. H.R. Hurts, directeur, Directie Geneesmiddelen en Medische
Technologie
NZa, de hr. mr. des. E.W. Tangejan, voorzitter van de Raad van Bestuur

Reactie Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

Geachte mevrouw van der Veen - Helder,

Naar aanleiding van uw mail van 17 april jl. kan ik medelen dat het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap graag zou zien dat Lucentis beschikbaar blijft voor die gevallen waarin Avastin niet of onvoldoende werkt. Dit geldt alleen voor diagnose 704 (SRNV).

Met vriendelijke groet,

Jolanda Hennink

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

van Trieststraat 1e

6512 CW Nijmegen

Postbus 2034
3500 GA Utrecht
Telefoon: 030-2980707
E-mail: mdvereniging@viziris.nl
www.mdvereniging.nl



MD Vereniging

Uw kenmerk :
Ons kenmerk : MDV-2039-best
Onderwerp : geneesmiddel natte LMD
Datum : 13 juni 2012

College voor Zorgverzekeringen
Adviescommissie Pakket
T.a.v. Mevrouw drs. J. Zwaap
Postbus 320
1110 AH Diemen

Geachte Commissie,

Op 22 juni aanstaande zult u het advies voorbereiden en/of vaststellen aan het College voor Zorgverzekeringen, over het al dan niet opnemen van het middel Lucentis® in de basisverzekering, voor toepassing bij natte MaculaDegeneratie.

Als derde partij in de zogenaamde marktwerking in de zorg, de patiëntenvereniging voor mensen met MD, en in het verlengde van eerdere brieven onzerzijds vragen wij uw aandacht voor onze zienswijze en ervaringen. De juridische aspecten veronderstellen wij hierbij als bekend na genoemde eerdere briefwisseling op dat gebied.

Uiteraard is het is ons bekend dat er op dit moment twee verschillende medicijnen worden toegepast bij de behandeling van natte MD: het geregistreerde Lucentis® en het niet-geregistreerde middel Avastin®. Volgens de laatste onderzoeksgegevens is het moeilijk veel verschil te zien in de effecten van beide geneesmiddelen. Mede gezien het grote prijsverschil tussen de beide middelen zou de neiging kunnen ontstaan uitsluitend voor Avastin® te kiezen.

Bij sommige patiënten blijkt het middel Avastin® echter allergische reacties te geven. Vergelijkend statistisch onderzoek naar de effecten van Lucentis® in die gevallen is naar alle waarschijnlijkheid niet beschikbaar en kán praktisch gesproken ook nauwelijks beschikbaar zijn. In individuele gevallen is ons echter bekend dat na de allergische reacties bij Avastin®-gebruik gebruik van Lucentis® niet tot dergelijke allergische reacties leidde. Dat gegeven is in de onderhavige situatie voldoende. Daarnaast is er de mogelijkheid dat Avastin®-gebruik géén effect heeft en Lucentis® wel, of omgekeerd. Gegevens daarover zijn ons niet bekend. Zolang dergelijke gegevens niet bekend zijn is het onwenselijk één van beide medicijnen op voorhand uit te sluiten.

Daarnaast kan ook de situatie van belang zijn voor hoogbejaarden, die al langere tijd succesvol behandeld zijn met Lucentis®. Gegeven hun leeftijd én het centrale belang van het behoud van voldoende visus, kan een onzorgvuldige gedwongen overgang op een ander geneesmiddel door hen als zeer bedreigend worden ervaren.

Wij pleiten er dan ook voor dat het middel Lucentis® beschikbaar (aanspraak) en verzekerd (bekostiging) blijft voor toediening bij die mensen die niet uitkomen met Avastin®, zoals ook in het CFH rapport wordt voorgesteld. Het is de verantwoordelijkheid van medische centra, oogartsen en zorgverzekeraars, om op de juiste, waarschijnlijk beperkte schaal, na grondige afweging, tot toediening van Lucentis® over te gaan.

Tenslotte wijzen wij op de twee volgende zaken, die in de nabije toekomst meer licht zouden kunnen werpen op de werkzaamheid van beide geneesmiddelen. Ten eerste zijn onlangs de Zorgindicatoren Zichtbare Zorg voor MD in werking getreden (zie www.zichtbarezorg.nl/ziekehuizen). Op afzienbare termijn moeten hieruit gegevens voortvloeien over de aantallen toegediende injecties. De MD Vereniging heeft bij het opstellen van deze indicatoren er op aangedrongen dat ook de effecten van de injecties in een indicator zullen worden neergelegd. Ten tweede zullen wij als MD Vereniging dezer dagen, in eerste instantie op kleine schaal, bij onze LMD-leden een enquête houden over hun contacten met oogartsen. Uiteraard komt daarbij de behandeling van natte MD ook ter sprake. Deze enquête voeren wij uit ter voorbereiding van onze inbreng in het proces van het opstellen van een MD-Richtlijn.

Wij overwegen om gebruik te maken van het recht om deze zienswijze mondeling toe te lichten in de zitting van uw Commissie op 22 juni aanstaande en zullen ons hiervoor aanmelden bij uw secretaris.

Hoogachtend,

Drs. Bram Rutgers van der Loeff
Voorzitter

Kopie aan: Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, Zorgverzekeraars Nederland, Ministerie van VWS, Diabetes Vereniging Nederland en Viziris.

Nederlands Oogheelkundig Gezelschap

Inleiding

Het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) heeft kennis genomen van het standpunt van de ACP dat de ACP voornemens is te adviseren om Lucentis voor de indicatie natte maculadegeneratie (AMD) te verwijderen uit het basispakket. Wij stellen het op prijs dat de ACP voorafgaand aan een definitief besluit het NOG wil horen. Graag geven wij aan dit verzoek gehoor middels dit schrijven en als inspreker op de ACP vergadering.

Het ACP voornemen lijkt niet logisch aan te sluiten op het CVZ rapport over Lucentis (Pakketadvies ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie'). Het NOG heeft ten aanzien van dit rapport verwoord zich te kunnen vinden in het conceptadvies van CVZ om Lucentis beschikbaar te houden voor patiënten die onvoldoende reageren op bevacizumab (Avastin®) of daarvan bijwerkingen hebben. Eerder had het NOG uitgebreider gereageerd, in dezelfde strekking, op het T=4 rapport dat de grondslag moest vormen voor het besluit om Lucentis wel of niet te behouden voor de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Hieronder zullen we ons standpunt nogmaals formuleren en gaan we verder in op de twee situaties waarin wij Lucentis zouden willen blijven inzetten.

Standpunt

Het NOG pleit voor het beschikbaar houden van Lucentis als *reservemiddel* bij AMD voor twee indicaties:

- 1) bijwerkingen van Avastin
- 2) nonrespons op Avastin

We denken dat we op deze manier, in combinatie met een richtlijn met duidelijke criteria voor starten, stoppen en switchen van Avastin naar Lucentis, zowel kwalitatief hoogwaardige als optimaal doelmatige zorg kunnen leveren. Op basis van realistische schattingen uit de praktijk verwachten we dat Lucentis nodig is in ongeveer 5% van de patiënten. Daarmee is er geen sprake van een groot additioneel kostenbeslag.

Toelichting

Ad 1. Een klein percentage van de patiënten behandeld met Avastin ontwikkelt bijwerkingen, bijvoorbeeld uveïtis. Zonder alternatief zou de patiënt verder behandeld moeten worden in de wetenschap dat opnieuw bijwerkingen optreden, potentieel in een ernstigere vorm of zou geaccepteerd moeten worden dat het gezichtsvermogen achteruitgaat en de patiënt blind wordt. Noch de patiënt noch de oogarts kan in redelijkheid gevraagd worden om te kiezen voor een middel waarvan bekend is dat bij deze patiënt bijwerkingen optreden, terwijl een geregistreerd alternatief voorhanden is. Hoewel niet met zekerheid voorspeld kan worden dat met het alternatief geen bijwerkingen op zullen treden is het proberen hiervan een passend alternatief. De grondslag hiervoor kan niet gevonden worden in de evidence gebaseerd op een gerandomiseerde studie waarbij gerandomiseerd wordt tussen een middel dat bijwerkingen uitlokt en een middel waarvan dit op voorhand niet te voorspellen is. Het is niet denkbaar dat een medischethische commissie hiermee in zal stemmen. Zowel uit de literatuur als in de dagelijkse praktijk zijn er beschrijvingen van patiënten waarbij na een uveïtis door Avastin geen uveïtis optrad nadat over werd gegaan op Lucentis. Mede gezien het gering aantal patiënten waardoor de budget impact beperkt is, de potentiële ziektelast (blindheid) als zeer groot verondersteld mag worden en het feit dat eerst een

goedkoper alternatief is geprobeerd, is vergoeding van Lucentis in geval van bijwerkingen door Avastin passend.

Ad 2. Een deel van de patiënten reageert onvoldoende op Avastin. Er zijn – uit case reports en kleine patiëntenseries – aanwijzingen dat sommige van deze “non-responders” beter reageren op Lucentis. Wij zijn ons bewust dat het bewijs van effectiviteit van Lucentis bij Avastin nonrespons voor AMD op dit moment niet heel hard is. Maar gezien de grote ziektelast van blindheid past het ons inziens niet om in dit geval gebrek aan bewijs van effectiviteit te interpreteren als bewijs van geen effectiviteit. Hierbij is het van belang dat de twee grote studies waarin Avastin en Lucentis vergeleken werden, CATT en IVAN, weliswaar gemiddeld geen verschil lieten zien, maar dat dat op twee manieren geïnterpreteerd kan worden. Ofwel beide middelen hebben hetzelfde effect in alle patiënten, ofwel er zijn drie groepen: een groep waarin Avastin beter werkt, een groep waarin Lucentis beter werkt en een groep waarin beide middelen hetzelfde effect hebben. Wanneer de eerste twee groepen even groot zijn, dan is het gemiddelde effect van beide middelen gelijk. In die situatie zijn de eerste en derde groep prima af met Avastin, maar valt er in de tweede groep winst te halen met Lucentis. Ook hier gaat het maar om een klein percentage van de totale behandelde populatie en lijkt het passende zorg om tenminste gedurende een aantal maanden een alternatief te kunnen proberen voordat de definitieve conclusie is dat blindheid het voorland is van de betreffende patiënt.

Overige overwegingen

Het NOG heeft zich als een van de zeer weinige wetenschappelijke verenigingen in Europa vanaf het begin van de antiVEGF-therapie voor AMD in 2006, op het standpunt gesteld dat de beroepsgroep een verantwoordelijkheid heeft ten aanzien van doelmatige zorg. Ze heeft daarbij niet voor de gemakkelijkste weg gekozen. Met deze opstelling is inmiddels een besparing gerealiseerd die uitkomt op vele honderden miljoenen euro's. Daarmee heeft de beroepsgroep laten zien verantwoord om te kunnen gaan met publieke middelen en tegelijkertijd kwalitatief hoogwaardige en toegankelijke zorg te kunnen leveren. In landen waar alleen Lucentis beschikbaar is worden ofwel veel meer kosten gemaakt of blijven – wanneer de financiële middelen beperkt zijn – personen verstoken van effectieve zorg, leidend tot blindheid. De doelmatige aanpak zoals door het NOG gerealiseerd is tot stand gekomen zonder een daarvoor opgelegde maatregel. Vanuit dit perspectief kunnen wij ons dan ook vinden in het voorstel van het CVZ dat verder gebruik van Lucentis geregeld kan worden tussen de beroepsgroep en de verzekeraars. Kritisch kijken we steeds naar de actuele stand van de wetenschap, en met onder andere de recente resultaten van de CATT en IVAN studies is ons standpunt op dit moment dat het gebruik van Avastin bij AMD met Lucentis als reservemiddel goede, veilige en doelmatige zorg is.

De nieuwe behandelingsmogelijkheden met antiVEGF's worden ten onrechte als een kostenpost gezien. De ziektelast van AMD is hoog. Er is een groot verlies aan QALY's (utility van eindstadium AMD ca. 0.4) en de kosten voor de verzorging van blinden zijn hoog. Daardoor levert de behandeling van AMD met Avastin – tegenintuïtief – netto geld op voor de maatschappij. Voor Lucentis ligt dat mogelijk anders, maar ook daarvoor geldt dat een behandeling met primair Lucentis mogelijk zelfs kosteneffectief is, en dat geldt naar verwachting ook voor de door het NOG voorgestelde aanpak.

Het NOG is bezig met een richtlijn om de thans gangbare praktijk van Avastin bij AMD met Lucentis als reservemiddel een steviger inbedding te geven. Het ligt in de planning deze richtlijn in onze voorjaarsvergadering van 2013 door de leden te laten accorderen. Deze richtlijn zal in ieder geval criteria bevatten voor het starten van Avastin, het switchen van Avastin naar Lucentis, en ook voor het stoppen van antiVEGF therapie.

Het zou zeer wenselijk zijn om binnen Nederland hardere evidence te verkrijgen door een goede studie te starten die specifiek drie vragen gaat beantwoorden: 1) is het effectief Lucentis te proberen bij non-respons op Avastin bij AMD en zo ja, 2) wat is in dit verband een goed criterium voor nonrespons en 3) hoe lang zou een proeftherapie met Lucentis moeten duren om – in een individuele patiënt – te kunnen zien of Lucentis effectiever is dan Avastin.

Concluderend kan een zorgvuldig gebruik van Lucentis als reservemiddel na Avastin de kwaliteit van zorg maximaliseren zonder – gezien de geschatte lage incidenties van bijwerkingen en nonrespons – veel extra kosten. Mogelijk bespaart het zelfs kosten door minder blindheid. Alleen al om dit goed te kunnen uitzoeken is het zeer onwenselijk als de vergoeding van Lucentis voor de indicatie AMD op dit moment zou stoppen. De afgelopen jaren heeft het NOG als beroepsgroep laten zien zelf doelmatigheid te initiëren zonder opgelegde maatregelen van buitenaf en volgt daarmee al jaren de filosofie van het binnenkort te openen Nederlands Zorg Instituut. Dit kwaliteitsinstituut heeft als filosofie om de verantwoordelijkheid voor kwaliteit en doelmatigheid vastgelegd in richtlijnen bij de beroepsgroep te leggen en pas in te grijpen als dat moet.

Overige zaken

Naast de bijwerkingen en nonrespons spelen er ten aanzien van Avastin nog twee zaken: veiligheid en een juridische plaatsbepaling.

Ten aanzien van veiligheid gaat het om de bereiding en om systemische bijwerkingen. Avastin wordt door apothekers bereid vanuit grote verpakkingen, die bedoeld zijn voor intraveneuze oncologische behandelingen. Bij deze bereiding kan contaminatie optreden. Hiervan bestaan gerapporteerde gevallen. In principe is dit een vermijdbaar probleem dat los staat van het specifieke geneesmiddel; contaminatie kan bij iedere apotheekbereiding optreden – en ook bij bereiding in een fabriek. Van antiVEGF's zijn systemische bijwerkingen bekend – vooral vanuit de oncologische toepassingen waarbij veel hogere doseringen worden gebruikt dan in de oogheelkunde. Deze bijwerkingen traden in de CATT en IVAN even vaak op bij Avastin en Lucentis. In de CATT werden iets meer ziekenhuisopnames gerapporteerd voor Avastin, zonder verschillen in mortaliteit en voor aandoeningen die niet bekend waren als bijwerking vanuit de oncologie en zonder plausibel biologisch mechanisme. In een groot database onderzoek (Curtis et al) onder 146.942 Medicare patiënten die werden behandeld voor AMD werden kleine maar significante verschillen gevonden voor bijvoorbeeld sterfte ten voordele van Lucentis ten opzichte van Fotodynamische therapie (PDT). Voor Avastin werd dit voordeel niet gevonden. De interpretatie hiervan is niet triviaal, want van PDT is nooit een oversterfte beschreven. Alternatieve verklaringen zijn dat intravitreaal toegediende Lucentis beschermend werkt tegen overlijden of confounding door bijvoorbeeld sociaal-economische verschillen. Het laatste is het meest waarschijnlijk. In een subanalyse beperkt tot praktijken die of vrijwel uitsluitend Avastin of vrijwel uitsluitend Lucentis voorschreven om zo confounding door sociaal-economische verschillen te beperken, werden de verschillen kleiner en waren ze niet meer significant. Het NOG volgt al deze uitkomsten nauwgezet en beschouwt met de huidige stand van de wetenschap het gebruik van Avastin en Lucentis in redelijkheid als even veilig. Ook onze zustervereniging in de Verenigde Staten, de American Academy of Ophthalmology, heeft dit standpunt ingenomen. Van belang is tot slot dat het, los van eventuele kleine relatieve risico's van Avastin versus Lucentis, in ieder geval om kleine absolute risico's gaat.

Tot slot de juridische plaatsbepaling. Formeel is Avastin een niet geregistreerd geneesmiddel, althans niet voor het gebruik in de oogheelkunde. Voor het NOG telt met name dat het middel – doordat het voor oncologische toepassingen wel geregistreerd is – aan uitgebreide veiligheidsstudies is onderworpen (zelfs in veel hogere doseringen) en dat het middel ook qua effectiviteit uitgebreid is onderzocht. Anders dan vaak wordt

verondersteld is off-label gebruik in de geneeskunde niet zeldzaam, en de KNMG heeft er richtlijnen voor opgesteld (Medisch Contact 25 maart 2010). Het NOG handelt daar naar. Van belang is hier ook dat al in de beginjaren van Avastin er via de landsadvocaat de uitspraak is gedaan dat de manier waarop de oogartsen met Avastin omgaan gerekend mag worden tot goede zorg. Patiënten tekenen in principe een informed consent. In hoeverre dat nu nog logisch is voor een middel dat inmiddels wereldwijd jaarlijks zo 'n 100.000 keer wordt toegediend voor de onderhavige indicatie is natuurlijk de vraag. De facto is het standaardzorg geworden.

Met vriendelijke groet,

Nomdo Jansonius
Prof. dr. N. M. Jansonius, voorzitter NOG

Aan de Adviescommissie Pakket
Via acp@cvz.nl
Voor de ACP-vergadering van 22 juni 2012.
Betreft Avastin/Lucentis.

Geachte Commissie,

Met ontzetting en verontwaardiging heb ik kennis genomen van de mogelijkheid dat een geregistreerd product uit het zorgsysteem van Nederland zou verdwijnen.

Ik neem de vrijheid u hierbij het onderstaande te berichten en ik verzoek u deze brief bij uw beschouwingen op 22 juni 2012 te betrekken.

Ik schrijf dit als IDF Special Ambassador for the Rights and Responsibilities of People with Diabetes. Tevens ben ik vice-president van IDF. De International Diabetes Federation (IDF) is een federatie van zorgverleners en mensen met diabetes, van welke federatie ruim 160 landen lid zijn.

Ik heb zelf meer dan 60 jaar diabetes. Ben biochemicus. Directeur van een TNO instituut geweest.

Sinds mijn pensionering als vrijwilliger actief in de diabeteswereld. In Nederland 10 jaar voorzitter geweest van de patiëntenvereniging DVN. Sinds 1997 actief in IDF.

In 2011 lanceerde IDF wereldwijd de International Charter of Rights and Responsibilities of People with Diabetes. De eerste charter waarin zowel de rechten als plichten van mensen met een aandoening worden beschreven. Hiervan dus pleitbezorger.

Namens IDF ben ik ook patiëntvertegenwoordiger bij de European Medicines Agency (EMA) en nauw betrokken bij allerlei activiteiten van deze registratie-autoriteit.

Persoonlijk heb ik twee cataract operaties ondergaan, waarbij macula oedeem ontstond. De Avastin/Lucentis discussie dus ook zelf in de praktijk meegemaakt en nog steeds.

Het zou ongekend en onverdedigbaar zijn wanneer Nederland, via zogenoemde pakketuitspraken, patiënten zou uitsluiten van een door de EMA (en CBG) geregistreerd medicijn.

Elk EU-land is zelfstandig in het toekennen van al dan niet gehele of gedeeltelijke vergoeding van geregistreerde medicijnen voor evt. nader te bepalen doelgroepen. Maar volledige uitsluiting is volstrekt onaanvaardbaar.

De "onderbouwing" hiervan door vergelijking van een geregistreerd medicijn met een niet-geregistreerd medicijn is triest en redelijk lachwekkend.

Ter illustratie uit mijn eigen ogen-geschiedenis.

Voor toepassing van Avastin kreeg ik twee zinnen ter aparte ondertekening voorgelegd:

"Ik heb deze informatie gelezen en heb begrepen dat een behandeling met Avastin een gunstig effect op mijn oogandoening kan hebben."

en

"Hierbij geef ik toestemming dat mijn medische gegevens anoniem in een databestand worden opgeslagen en eventueel later voor wetenschappelijk onderzoek kunnen worden gebruikt."

De verwijzing naar "deze informatie" betreft een "patiënten-informatiebrief" van ongeveer 1000 woorden.

Daarin staat o.a.

"Recent is echter een onderzoek gepubliceerd dat Lucentis en Avastin voor de behandeling van natte maculadegeneratie heeft vergeleken. Hieruit bleek dat er geen verschil is tussen beide geneesmiddelen in werking en ook niet in risico's."

Elke literatuurverwijzing ontbreekt zelfs.

En een zin als

“Avastin wordt sinds 2006 wereldwijd door oogartsen off-label gebruikt voor de behandeling van natte macula degeneratie en andere oorzaken van daling van het gezichtsvermogen door vaatlekkage en vaatnieuwvorming.”

En wat is de volgende zin dus waard ?

“Of u deze behandeling met Avastin ondergaat, wordt door uzelf beslist. U kunt er te allen tijde voor kiezen deze behandeling te stoppen. Uw beslissing zal uw relatie met uw oogarts niet beïnvloeden en uw toegang tot medische zorg in de toekomst niet in gevaar brengen.”

Desgewenst, licht ik een en ander graag nader toe in uw vergadering van 22 juni 2012.

(Voor uw informatie: ik ben voor diabetesbijeenkomsten in Philadelphia afwezig van 10-16 juni 2012.)

Mvrgr,

Dr. W.H.J.M. (Wim) Wientjens

Vice President International Diabetes Federation IDF Global

*IDF Special Ambassador 2010-2012 for the Rights and Responsibilities of
People with Diabetes*

Past President IDF Europe

Past President Dutch Association of People with Diabetes in The Netherlands

Buizerdlaan 211

2261 CV Leidschendam

The Netherlands

Mobile +31 6 51816913

Phone +31 70 3279089

Fax +31 70 3010281

wim.wientjens@wxs.nl

wim.wientjens@gmail.com

wim.wientjens@idf.org