

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2015107177

Datum 22 september 2015
Betreft GVS rapport 15/13: brimonidine (Mirvaso®)

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie
2015107177

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 februari 2015 (RenK4-09022015) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of brimonidine (Mirvaso®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Indien dat niet het geval is, vraagt u om een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel voor de betreffende indicatie en tevens een farmaco-economische analyse.

Het Zorginstuut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Brimonidine is beschikbaar in de vorm van een gel 3mg/g. De geregistreerde indicatie is: "Voor symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten." De gel wordt eenmaal per 24 uur aangebracht. De aanbevolen dagelijkse maximumdosis is 1 g gel in totaal gewicht, verdeeld over vijf hoeveelheden ter grootte van een erwt.

Toetsing onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de geldende criteria is brimonidine niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS.

Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering dient de therapeutische waarde te worden bepaald en tevens een farmaco-economische analyse.

Therapeutische waarde

Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen, zoals vermijden van uitlokkende factoren, onvoldoende verbetering geven op matig tot ernstig erytheem, heeft brimonidine therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij de vermindering van roodheid in het gezicht bij patiënten met rosacea subtype 1 (erythematoteleangiëctatische rosacea).

Farmaco-economische analyse

De aanvrager claimt dat brimonidine een kosteneffectieve behandeling is. Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van brimonidine bij de behandeling van rosacea van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het is niet goed mogelijk om een goede puntschatting te maken vanwege grote onzekerheid over parameters zoals de utiliteitsgegevens en het zorggebruik. Dat betekent dat rond de schatter van de ICER een enorme spreiding zit. Dit leidt ertoe dat de kans, dat brimonidine kosteneffectief is ten opzichte van best ondersteunende zorg als een referentiewaarde van € 20.000/QALY wordt aangehouden, ongeveer 50% is. Dit vindt het Zorginstituut geen acceptabele onzekerheid.

Kostenconsequentieraming

Opname van brimonidine in het GVS gaat gepaard met meerkosten die worden geraamd op ongeveer € 9,4 miljoen.

Advies van het Zorginstituut

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid komt brimonidine gel niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Brimonidine komt ook niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Het heeft weliswaar een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van matig tot ernstig erytheem bij patiënten met rosacea subtype 1, de farmaco-economische analyse is echter onvoldoende onderbouwd. Daarom adviseert het Zorginstituut u brimonidine (Mirvaso®) niet op te nemen in het GVS.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
22 september 2015

Onze referentie
2015107177

GVS-rapport 15/13
brimonidine (Mirvaso®)

Datum	16 september 2015
Status	Definitief

Colofon

Zaaknummer	2013129465
Volgnummer	2015113863
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Voorstel fabrikant opname GVS—5

2 Beoordeling—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—7
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Therapeutische waardebeoordeling—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Conclusie therapeutische waarde—10

4 Beoordeling kosteneffectiviteit—11

- 4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit—11
- 4.2 Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit—11

5 Kostenconsequentieraming—13

- 5.1 Beoordeling kostenconsequentieraming—13
- 5.2 Conclusie kostenconsequentieraming—13
- 5.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—13

6 Conclusie—15

1 Inleiding

In de brief van 9 februari 2015 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over brimonidine (Mirvaso®).

1.1 **Voorstel fabrikant opname GVS** Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling

Samenstelling

Brimonidine gel 3 mg/g

Dosering

Eenmaal per 24 uur. De aanbevolen dagelijkse maximumdosis is 1 g gel in totaal gewicht, verdeeld over vijf hoeveelheden ter grootte van een erwt.

Geregistreerde indicatie

Symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten.

Op basis van de registratie is brimonidine geïndiceerd voor symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten. De behandeling van rosacea begint met het vermijden van uitlokkende factoren en verschillende zelfzorgmaatregelen, waaronder camouflagecrème. Lokaal metronidazol en azelaïnezuur worden gegeven met name wanneer de patiënt papels en pustels heeft. Laser therapie en Intense Pulsed Light (IPL) zijn behandelopties bij teleangiëctasieën (en erytheem). De voorgestelde plaats van brimonidine in de behandeling van erytheem is na levensstijladviezen en camouflagecrème, en vóór anti-microbiële of anti-inflammatoire middelen.

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Vervolgens wordt beoordeeld wat de therapeutische waarde van brimonidine is ten opzichte van de standaard- of de gebruikelijke behandeling.

Er is geen geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten'. Brimonidine is wel in de vorm van oogdruppels 2 mg/ml opgenomen in het GVS (Alphagan, generiek). De oogdruppels komen niet in aanmerking voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid vanwege de lokale werking in het oog en de doseringssterkte.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Niet van toepassing

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Niet van toepassing

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Niet van toepassing

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Niet van toepassing

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Brimonidine (Mirvaso®) is niet onderling vervangbaar met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan brimonidine (Mirvaso®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of brimonidine in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing op bijlage 1B vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

3 Therapeutische waardebeoordeling

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten

In twee fase III studies, na een maand behandeling, was brimonidine effectiever dan placebo op de reductie van erytheem met twee punten op de PSA-CEA schaal, gedurende de loop van de dag ($p < 0,001$). Het ijkpunt was het erytheem aan het begin van de behandelmaand. Dit effect is aangetoond bij ongeveer 20% van patiënten (30% had succes met brimonidine en 10% had succes met placebo).

De PSA-CEA schalen zijn subjectief maar gevalideerd. Een daling van 2 punten is klinisch relevant. Het effect van brimonidine is het sterkst in de eerste drie tot zes uur na toediening en neemt daarna af. Het effect was consistent gedurende de trial.

Een effect van brimonidine op de kwaliteit van leven is vooralsnog niet aangetoond.

Het effect van brimonidine op erytheem is aangetoond bij een studiepoging met matig tot ernstig erytheem en zeer weinig papels of pustels, wat overeenkomt met erythemateuze teleangiëctatische rosacea (rosacea subtype 1).

Ongunstige effecten

Uit studies tot 1 jaar blijkt dat een klein percentage (1,2 tot 3,3%) patiënten dat brimonidine gebruikt last heeft van lichte tot matige, vooral dermatologische bijwerkingen die meestal niet leiden tot staken van de behandeling. Een aantal van deze bijwerkingen (erytheem en flushing) zijn symptomen van rosacea. Daarom is het moeilijk vast te stellen of het symptomen zijn van de onderliggende aandoening of bijwerkingen.

Ervaring

De ervaring met brimonidine gel is beperkt. Brimonidine(tartraat) is wel al eerder geregistreerd/in gebruik als oogdruppel voor glaucoom en oculaire hypertensie.

Toepasbaarheid

Brimonidine is redelijk breed toepasbaar. Voorzichtigheid is geboden met name bij gelijktijdig gebruik van andere agonisten van de adrenerge receptor, vanwege versterking van de ongewenste effecten van deze klasse van geneesmiddelen.

Voor details wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport over brimonidine (Mirvaso®) dat als bijlage is toegevoegd.

Gebruiksgemak

Brimonidine gel wordt eenmaal per 24 uur cutaan opgebracht, op welk moment dat geschikt is voor de patiënt, zolang erytheem in het gezicht aanwezig is. De aanbevolen dagelijkse maximumdosis is 1 gram gel in totaalgewicht, verdeeld over vijf hoeveelheden ter grootte van een erwt.

3.2 Conclusie therapeutische waarde

Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen, zoals vermijden van uitlokkende factoren, onvoldoende verbetering geven op matig tot ernstig erytheem, heeft brimonidine therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo bij patiënten met rosacea subtype 1 (erythematoteleangiëctatische rosacea).

4 Beoordeling kosteneffectiviteit

4.1 Beoordeling kosteneffectiviteit

De aanvrager claimt dat behandeling met brimonidine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van matige tot ernstige rosacea.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van brimonidine bij de behandeling van rosacea van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De inputgegevens
 - De overgangskansen vanaf week 5 zijn onvoldoende onderbouwd
 - Het effect op kwaliteit van leven is zeer gering. De omzet naar EQ-5D is onvoldoende inzichtelijk en het is onduidelijk of de utiliteiten zijn aangepast voor Nederland.
- De probabilistische gevoeligheidsanalyse
 - Het heeft de voorkeur om deze uit te voeren op basis van de betrouwbaarheidsintervallen in plaats van 10%.

Gezien de grote onzekerheid omtrent de utiliteitsgegevens en het zorggebruik in de praktijk is niet te stellen dat als een referentiewaarde wordt gehanteerd van € 20.000/QALY dat dan de kosteneffectiviteit van brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg gunstig is.

Daarnaast is de kans dat brimonidine kosteneffectief is ten opzichte van beste ondersteunende zorg als een referentiewaarde van € 20.000/QALY wordt aangehouden ongeveer 50%.

De kosteneffectiviteitsratio die de aanvrager heeft bepaald is € 16.958/QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat als bovenstaande punten in de base-case analyse worden verwerkt, de kosteneffectiviteitsratio waarschijnlijk hoger zal uitvallen.

4.2 Conclusie beoordeling kosteneffectiviteit

De WAR concludeert dat de kosteneffectiviteit van brimonidine bij de behandeling van indicatie onvoldoende onderbouwd is

5 Kostenconsequentieraming

5.1 **Beoordeling kostenconsequentieraming**

Uitgaande van een marktpenetratie van 100%, een gemiddeld gebruik van 0,532 gram per dag zal opname op lijst 1B van het GVS van brimonidine (Mirvaso®) bij behandeling van matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype I) gepaard gaan met totale kosten van € 9,4 miljoen ten laste van het farmaciebudget. De kosten zullen hoger uitvallen als de marktpenetratie of het gemiddelde gebruik hoger liggen.

5.2 **Conclusie kostenconsequentieraming**

Opname van brimonidine in het GVS gaat gepaard met meerkosten die worden geraamd op ongeveer €9,4 miljoen.

5.3 **Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Op grond van de toetsing van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan brimonidine (Mirvaso®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Brimonidine (Mirvaso®) komt daarmee in principe in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

6 Conclusie

Brimonidine (Mirvaso®) komt in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1 B, omdat het niet onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS en het een therapeutische meerwaarde heeft wanneer niet-medicamenteuze maatregelen, zoals vermijden van uitlokkende factoren, onvoldoende verbetering geven op matig tot ernstig erytheem.

Opname van stofnaam in het GVS gaat gepaard met meerkosten die worden geraamd op ongeveer € 9,4 miljoen. De farmaco-economische analyse is onvoldoende onderbouwd.

Farmacotherapeutisch rapport brimonidine
(Mirvaso®) bij de symptomatische
behandeling van erytheem in het gezicht als
gevolg van rosacea.

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 24 augustus 2015
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2013129465
Volgnummer	2015014271
Contactpersoon	Jolanda de Boer +31 (0)20 797 85 23
Afdeling	Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11

- 2.1 Zoekstrategie 11
- 2.2 Databases & websites 11
- 2.3 Selectiecriteria 11

3 Resultaten 13

- 3.1 Resultaten literatuursearch 13
- 3.2 Gunstige effecten 13
- 3.3 Ongunstige effecten 20
- 3.4 Ervaring 21
- 3.5 Toepasbaarheid 21
- 3.6 Gebruiksgemak 23
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 23

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 25

- 4.1 Oud advies 25
- 4.2 Nieuw advies 25

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 27

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 29

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 30

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van brimonidine bij de symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht bij volwassen patiënten met rosacea. Brimonidine is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat brimonidine therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor de behandeling van matig tot ernstig erytheem bij een deel van de patiënten met erythematoteleangiëctatische rosacea (rosacea subtype 1). Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende verbetering geven, is een proefbehandeling met brimonidine zinvol.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van brimonidine.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 24 augustus 2015 en het advies zal worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Rosacea is een chronische huidaandoening van het gelaat.¹ De oorzaak is niet bekend. Het heeft verschillende klinische uitingsvormen met wellicht verschillende oorzaken. Waarschijnlijk spelen afwijkingen in de kleine bloedvaten, UV schade, en abnormale inflammatoire respons een rol. Daarnaast zijn een aantal mogelijke triggers beschreven die een rol kunnen spelen op onderdelen van rosacea zoals flushing en erytheem: onder andere pittig eten, hete dranken, alcohol, warmte, psychische stress, en hormonale factoren. De rol van microorganismen is vooralsnog controversieel.²

1.1.2 Symptomen

Het klinische beeld van rosacea wordt onderverdeeld in vier subtypen en één variant (Tabel 1²). Patiënten kunnen in de loop van de tijd, of tegelijkertijd, verschillende subtypen hebben. De Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) richtlijn vindt deze indeling van rosacea niet sluitend, maar wel praktisch vanwege haar aansluiting bij recente internationale richtlijnen en publicaties.²

De diagnose rosacea wordt gesteld op het klinisch beeld; histopathologisch onderzoek is alleen nuttig om andere diagnoses uit te sluiten dan wel aan te tonen.² Één van de volgende vier primaire kenmerken, met centrale distributie op het gelaat, is noodzakelijk: flushing, persisterend erytheem, papels en pustels, teleangiëctasieën. Daarnaast kunnen secundaire kenmerken bestaan: plaques, droog aanzicht van de huid, oedeem, oculaire manifestaties, perifere locatie en phymateuze veranderingen.² Elk kenmerk kan afwezig, mild, matig ernstig of ernstig aanwezig zijn.

Tabel 1: Classificatie van rosacea met karakteristieke kenmerken van de National Rosacea Society²⁻⁴

<i>Subtypes</i>	<i>Karakteristieken</i>
1. Erythematoteleangiëctatisch	Flushing en persisterend centraal erytheem van het gelaat met of zonder teleangiëctasieën.
2. Papulopustuleus	Persisterend centraal erytheem van het gelaat met transiënte, centraal gelegen papels en/of pustels.
3. Phymateus	Verdikte huid, irregulaire nodulaire afwijkingen en vergroting. Kan optreden op de neus, kin, voorhoofd, kaken of oren.
4. Oculaire	Vreemd-lichaam gevoel in het oog, branderigheid of steken, droogheid, jeuk, fotosensitiviteit, wazig zien, teleangiëctasieën op de sclerae of andere delen van het oog, periorbitaal oedeem.
<i>Variant</i> Granulomateus	<i>Karakteristieken</i> Niet-inflammatoire, harde, bruine, gele, of rode papels of noduli uniform van grootte.

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Rosacea begint meestal in de tweede of derde decade; de meeste patiënten zijn tussen de 30 en 50 jaar oud als ze voor het eerst op het spreekuur komen. De aandoening komt vooral voor bij mensen met een licht huidtype, en vaker bij vrouwen dan mannen.² Incidentie en prevalentiegegevens voor rosacea zijn niet voorhanden voor Nederland. Een dwarsdoorsnede-onderzoek bij Zweedse kantoorwerkers vond een prevalentie van 10%.⁵ Prevalentieschattingen in de internationale literatuur lopenijd uiteen.⁶ Subtype 1 is de meest prevalentie vorm van rosacea in buitenlandse populatie-studies.⁶ De NVDV richtlijn vermeldt geen longitudinale studies over het natuurlijk beloop van rosacea, maar de opstellers van de richtlijn hebben de ervaring dat op zeer hoge leeftijd bepaalde uitingsvormen van rosacea minder voorkomen, dan wel dat het ziektebeeld voor de patiënt op die leeftijd minder een issue is.²

1.1.4 *Ernst*

Rosacea is in zijn algemeenheid een chronische aandoening die sluipend begint en verloopt met remissies en exacerbaties. Meestal is de reden om de huisarts te consulteren cosmetische bezwaren, klachten van branderige pijn en vragen over het beloop.¹ Rosacea uit zich met name in het gezicht. De literatuur (bijvoorbeeld van der Linden⁷) beschrijft dat patiënten met rosacea last kunnen hebben van schaamte, verlegenheid, bezorgdheid, gebrek aan zelfvertrouwen, een laag gevoel van eigenwaarde, een negatief lichaamsbeeld en depressie. Mensen in de omgeving van de patiënt kunnen de huidsymptomen van rosacea ten onrechte toeschrijven aan overmatig alcohol gebruik.⁸

Powell verdeelt de ernst van erythemateuze teleangiëctatische rosacea in drie gradaties.⁸ De mildste vorm betreft sporadisch lichte, persisterende flushing; mild persisterend erytheem en sporadische telangiectasieën. De middelste gradatie wordt gekenmerkt door frequente, vervelende flushing, matig persistent erytheem en enkele afzonderlijke teleangiectasieën. De ernstigste gradatie wordt gekenmerkt door frequente, ernstige flushing, duidelijk persisterend erytheem, mogelijk oedeem en veel, prominente teleangiectasieën.

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Rosacea (subtype 1) wordt behandeld door de huisarts. Bij twijfel over de diagnose of bij hinderlijke klachten van teleangiëctasieën kan de huisarts doorverwijzen naar een (plastisch) chirurg of dermatoloog.¹ Verwijzing naar een huidtherapeut kan bijdragen aan de uitwerking van zelfzorgadviezen.

Het subtype van rosacea is in principe het uitgangspunt voor de behandeling.^{1,2} Voor rosacea in het algemeen gelden adviezen voor zelfzorg, waaronder niet-medicamenteuze adviezen en vermijding van uitlokkende factoren. Bij erytheem kunnen groen getinte crèmes helpen bij camouflage.²

Medicamenteuze behandelopties voor rosacea zijn o.a. in eerste instantie lokaal metronidazol of azelaïnezuur, en bij onvoldoende effect oraal tetracycline of metronidazol.^{1,2} Het werkingsmechanisme van deze middelen betreft onder andere de vasculaire en inflammatoire component van rosacea. Echter, de onderzoeken naar deze middelen includeerden patiënten met verschillende subtypes van rosacea, waarbij de meeste patiënten papels en pustels hadden.¹ De effectiviteit van deze middelen bij rosacea subtype 1 is derhalve moeilijk te beoordelen.

Voor patiënten met uitsluitend erytheem en flushing wordt lokale behandeling afgeraden vanwege het risico op huidirritatie.¹ Het vermijden van uitlokkende factoren is meer van belang, naast niet-medicamenteuze zelfzorg en eventueel

camouflagecrème. Behandeling met verschillende lasers en Intense Pulsed Light systemen kunnen (mogelijk) effectief zijn tegen teleangiëctasieën en erytheem, maar deze behandelingen zijn relatief duur en geven veel ongemak voor de patiënt.²

Een recente Amerikaanse richtlijn uit 2014 meldt dat een lokaal alfa-agonist (t.w. brimonidine) gebruikt kan worden als het centrofaciale erytheem diffuus of persistent is en als de patiënt zich daar zorgen om maakt.⁹

1.1.6 *Brimonidine (Mirvaso®) gel*

1.1.6.1 Geregistreerde indicatie

Voor symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten.¹⁰

1.1.6.2 Dosering

Eenmaal per 24 uur. De aanbevolen dagelijkse maximumdosis is 1 g gel in totaal gewicht, verdeeld over vijf hoeveelheden ter grootte van een erwit.¹⁰

1.1.6.3 Werkingsmechanisme

Brimonidine is een zeer selectieve alfa2-adrenerge receptoragonist die 1.000 maal selectiever is voor de alfa2-adrenerge receptor dan voor de alfa1-adrenerge receptor.¹⁰

1.1.6.4 Bijzonderheden

Brimonidine tartraat (oogdruppels) is eerder geregistreerd voor glaucoom en oculaire hypertensie.¹⁰⁻¹²

1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van brimonidine (Mirvaso®) bij matig tot ernstig persistent erytheem bij rosacea, vergeleken met placebo?

1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Volwassenen met rosacea en matig tot ernstig persistent erytheem.

1.2.3 *Interventie*

Brimonidine

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

De behandeling van rosacea begint met het vermijden van uitlokkende factoren en verschillende zelfzorgmaatregelen, waaronder camouflagecrème. Lokaal metronidazol en azelaïnezuur worden gegeven met name wanneer de patiënt papels en pustels heeft. Laser therapie en Intense Pulsed Light (IPL) zijn behandelopties bij teleangiëctasieën (en erytheem). De voorgestelde plaats van brimonidine in de behandeling van erytheem is na levensstijladviezen en camouflagecrème, en vóór anti-microbiële of anti-inflammatoire middelen. Daarom is placebo gekozen als vergelijkende behandeling voor het literatuuronderzoek.

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Er is geen Europese richtlijn voor producten voor de behandeling van rosacea noch zijn er algemeen aanvaarde effectmaten.¹¹ Een Cochrane review over behandeling van rosacea hanteerde als primaire uitkomstmaten impact op kwaliteit van leven en

door de patiënt beoordeelde verandering in ziekte-ernst. De reden was dat objectieve klinische parameters van huidandoeningen vaak slecht gecorreleerd zijn met kwaliteit van leven; bovendien neigen artsen tot onderschatting van de impact van huidziekte op de patiënt.^{13,14} De CHMP accepteerde de 5-puntsschalen Clinician's Erythema Assessment (CEA) en Patient's Self-Assessment (PSA) als uitkomstmaten zijn voor erytheem. De CHMP vond de CEA en PSA weliswaar subjectieve maten maar wel voldoende beschreven en gevalideerd.¹¹

Voor het literatuuronderzoek geldt als primaire uitkomstmaat kwaliteit van leven gemeten met een generieke schaal en/of door de patiënt beoordeelde verandering in ziekte-ernst. Secundaire uitkomstmaten zijn door de arts gemeten veranderingen in ziekteactiviteit (mits voldoende lange follow-up en blinding), uitvallers uit een onderzoek en bijwerkingen. Het Zorginstituut heeft in haar Wetenschappelijk advies ingestemd met deze eindpunten en de vergelijkende behandeling.

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Eerst wordt de follow-up duur beschouwd vanuit de gebruikelijke behandelingen. De NHG richtlijn adviseert om rosacea-patiënten na zes weken behandeling te evalueren.¹ Een RCT naar het effect van lasertherapie had een follow-up duur van vier weken.^{13,15} Wat betreft brimonidine, adviseert een Amerikaanse richtlijn voor het gebruik van lokale alfa-agonisten het effect te evalueren na twee tot vier weken.⁹ Voor het literatuuronderzoek wordt een follow-up duur gehanteerd van minimaal twee weken.

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Randomiseren en een controlegroep zijn gewenst omdat het een nieuwe interventie betreft. Blinderen van de effectbeoordelaar is gewenst omdat de primaire uitkomstmaten subjectief zijn. Gerandomiseerd, gecontroleerd en geblindeerd onderzoek lijkt haalbaar. Aanvullend bewijs kan gezocht worden in studies van een lager niveau van bewijs, mits van goede kwaliteit en met consistente resultaten.¹⁶

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: *rosacea* en *brimonidine* of *brimonidine tartrate*.

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van 1/2004 tot 2/2015.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1):

NICE, Scottish Medicines Consortium, IQWiG, EuNetHTA.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1): CBO, NHG, NVDV.

De websites clinicaltrials.gov en clinicaltrialsregister.eu zijn doorzocht met de termen brimonidine en rosacea, voor trialresultaten die nog niet in de wetenschappelijke literatuur zijn verschenen.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusie

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen
- 2) Klinisch onderzoek (ook observationeel) met als uitkomstmaat kwaliteit van leven en/of zelf-gerapporteerde verandering in gezondheid, en follow-up van minimaal twee weken (tenzij behandeling eerder gestaakt is vanwege bijwerkingen).

Exclusie

- 1) congresbijdragen (abstracts)
- 2) Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews)

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De search in PubMed en Cochrane leverde 25 hits (na ontdubbeling), waarvan 11 in de eerste instantie voldeden aan die primaire inclusiecriteria (10 artikelen en 1 richtlijn). Gescreende websites leverden 3 mogelijk relevante additionele bronnen (2 richtlijnen en 1 standpunt¹⁷) en 1 mogelijk relevante, niet-gepubliceerde trial. Na beschouwing zijn 4 artikelen, 1 niet relevante bron en 1 niet-gepubliceerde trial geëxcludeerd. De EPAR en Samenvatting van productkenmerken zijn bij voorbaat geïnccludeerd.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

Door de patiënt beoordeelde verandering in ziekte-ernst

Twee fase III RCTs, aangeduid als A en B, zijn gelijktijdig uitgevoerd met het doel om de effectiviteit en veiligheid van brimonidine aan te tonen voor erythema bij rosacea.^{11,18} De trials hadden dezelfde opzet. De inclusiecriteria waren als volgt: patiënten ≥ 18 jaar met de klinische diagnose rosacea en minder dan drie faciale inflammatoire laesies. De ernst van erytheem moest matig of ernstig zijn volgens de clinicus en de patiënt, gemeten met CEA (Clinician's Erythema Assessment) en PSA (Patient's Self-Assessment). CEA en PSA zijn 5-puntsschalen voor de mate van erytheem. De mate van erytheem wordt gescoord als (0) geen, (1) bijna geen, (2) mild, (3) matig of (4) ernstig.¹⁹

Patiënten zijn gerandomiseerd naar eenmaal daags 0,5% brimonidine of placebo, voor een periode van 29 dagen.

Indien een patiënt andere relevante medicatie gebruikte is een washout periode ingesteld vóór het begin van de trial. De onderzoeken zijn uitgevoerd in ziekenhuizen.

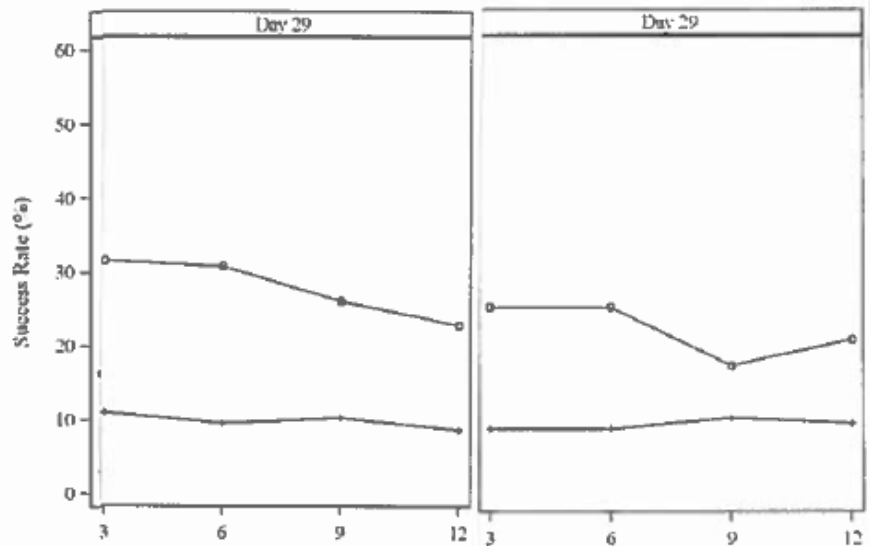
In beide studies waren de meeste deelnemers vrouw (>70%) met gemiddelde leeftijd 47-50 (range 18-87). Op baseline hadden vrijwel alle patiënten PSA scores van 3 of 4. De meerderheid (>80%) had score 3.

De primaire uitkomstmaat was de proportie patiënten met een verbetering in erytheem van 2 punten, op zowel de PSA als de CEA, ten opzichte van baseline op dag 0, op dag 29 op de tijdstippen 3, 6, 9 en 12 uur na toediening (tabel 2 en figuur 1). Een verbetering op zowel PSA als CEA wordt verder genoemd de PSA-CEA composietschaal. Een verbetering van twee punten op de PSA-CEA composietschaal betekent een verbetering van ernstig naar mild erytheem, of van matig naar bijna geen erytheem. De primaire analyse is gedaan op daadwerkelijke observaties in de intention-to-treat populatie.

De hoogste respons op brimonidine werd gevonden op 3 en 6 uur na toediening, waarna de respons daalde (range 31,5%-17,6%). De respons op placebo was ongeveer 10% op alle tijdstippen. Het effect van brimonidine is getoetst over alle

vier tijdstippen gezamenlijk met de generalized estimation equation (GEE) methode. In beide trials is een significant effect van brimonidine gevonden ten opzichte van placebo ($p < 0,001$) (tabel 2). Ondersteunend bewijs is dat hetzelfde effect van brimonidine is gevonden op dag 1 en dag 15 van de trials ($p < 0,001$).

Figuur 1: Proportie van patiënten met 2 punten verbetering op PSA-CEA composietschaal gedurende dag 29



Links, studie A; rechts, studie B. De x-as toont de uren na toediening. Bovenste lijn, brimonidine; onderste lijn, placebo. Gereproduceerd van EPAR, figuren 2 en 3.¹¹

Als ondersteunend bewijs geldt een lange termijn, open label, observationele studie verricht met brimonidine 0,5% eenmaal daags.²⁰ Dit onderzoek had bredere inclusiecriteria dan de fase III studies: er was geen beperking van het aantal inflammatoire laesies op het gezicht. Het gemiddelde aantal laesies bij inclusie was 5,4. Ongeveerd 30% van de 449 geïncludeerde deelnemers gebruikten tijdens de studie naast brominidine andere medicatie voor papels en pustels. Anders dan in de fase III studies is het effect van brimonidine op erytheem gerapporteerd als verandering in PSA drie uur na toediening van brimonidine. Aan het begin van de studie (dag 1) daalde het erytheem met gemiddeld 1 punt (van 3,1 naar 2,1, PSA) en na 12 maanden daalde het met gemiddeld 0,7 punt (van 2,2 naar 1,5, PSA). 62,1% patiënten hebben de studie afgemaakt. Uitval was niet gerelateerd aan effectiviteit. Deze uitkomsten zijn niet opgenomen in Tabel 2 vanwege de beperkte bewijskracht van observationeel onderzoek, die hier niet gecompenseerd werd door andere factoren.

Kwaliteit van leven

In de fase III onderzoeken is kwaliteit van leven gemeten met de SF-12v2 en de Productivity and Social Life Questionnaire. De open-label studie maakte gebruik van de Productivity and Social Life Questionnaire.

De SF12v2 is een kort, betrouwbaar meetinstrument voor globale gezondheidstoestand gemeten over acht domeinen, waarbij sommige vragen de recente geschiedenis betreffen.²¹ In de fase III studies is de SF12-v2 afgenomen vóór toediening van testmedicatie op dag 1, 15 en 29 van de trial. Cijfers en statistische analyse zijn niet gepresenteerd. Op geen van de dagen waren er opmerkelijke verschillen tussen de met brimonidine en placebo behandelde patiënten (Tabel 2).¹¹

De Productivity and Social Life Questionnaire bevat drie vragen over beperkingen

door rosacea op het sociale leven, openbaar contact en het aangaan van nieuwe relaties. Klinimetrische kenmerken van dit meetinstrument zijn niet beschreven. In de fase III studies is de Productivity and Social Life Questionnaire afgenomen 12 uur na toediening van testmedicatie, op verschillende dagen. Er zijn geen opmerkelijke verschillen gezien tussen de behandelarmen.¹¹ Deze uitkomsten zijn niet opgenomen in tabel 2 vanwege de onbekende kwaliteit van het meetinstrument. Deze vragenlijst is ook afgenomen tijdens de lange termijn, open label studie. Na drie maanden behandeling hadden patiënten minder last van beperkingen door rosacea.²⁰ Deze uitkomsten zijn niet opgenomen in Tabel 2 vanwege de beperkte bewijskracht van observationeel onderzoek, die hier niet werd gecompenseerd door andere factoren, en vanwege de eerder genoemde onzekerheid over de klinimetrische kenmerken van het meetinstrument.

Secundaire uitkomstmaten

In de twee fase III studies is door de arts gemeten verandering in erytheem onderdeel van de PSA-CEA composietschaal, die al besproken is. De open label, lange termijn studie rapporteerde door de arts gemeten verandering (CEA). Deze leek sterk op de door de patiënt gemeten verandering (PSA), die beschreven is onder de primaire uitkomstmaten: aan het begin van de studie (dag 1) daalde het erytheem drie uur na toediening met gemiddeld 1,4 punt (van 3,1 naar 1,7, CEA) en na 12 maanden daalde het met gemiddeld 1 punt (van 2,3 naar 1,3, CEA). Deze getallen zijn niet opgenomen in Tabel 2 vanwege de beperkte bewijskracht van observationeel onderzoek, die hier niet werd gecompenseerd door andere factoren.

Tabel 2: Gunstige effecten van brimonidine vergeleken met placebo bij patiënten met matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1)

	<i>Studie A¹⁸</i>			<i>studie B¹⁸</i>		
	<i>brimonidine (n =129 ITT)</i>	<i>placebo (n =131 ITT)</i>	<i>effect</i>	<i>brimonidine (n =148 ITT)</i>	<i>placebo (n =145 ITT)</i>	<i>effect</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
2-graads verbetering op PSA-CEA, dag 29, t=3, 6, 9, 12 uur (geobserveerde data)	31.5%, 30,7%, 26,0%, 22,8% n=127	10,9%, 9,4%, 10,2%, 8,6% n=128	OR 3,75 (2,10-6,70) p <0,001	25,4%, 25,4%, 17,6%, 21,1% n=142	9,2%, 9,2%, 10,6%, 9,9% n=142	OR (1,6 p <
SF12v2	Cijfers niet gepresenteerd	Cijfers niet gepresenteerd	'geen opmerkelijke verschillen'	Cijfers niet gepresenteerd	Cijfers niet gepresenteerd	'geen opmerk verschil

Discussie

In twee fase III studies, na een maand behandeling, was brimonidine effectiever dan placebo op de reductie van erytheem met twee punten op de PSA-CEA schaal, gedurende de loop van de dag ($p < 0,001$). Het ijkpunt was het erytheem aan het begin van de behandelmaand. Het effect was consistent gedurende de trial.

Het responspercentage in beide studies was ongeveer 20-30% met brimonidine en 10% met placebo. De CHMP vond dit verschil bescheiden maar klinisch relevant. Het effect was het grootst 3 uur na toediening en nam daarna geleidelijk af. De CHMP achtte het risico dat de effectiviteit van brimonidine afneemt na langdurig gebruik (tachyphylaxis) laag.¹¹

Het risico op bias bij het gevonden effect lijkt laag. Er zijn geen aanwijzingen voor differentiële uitval tussen de studiearmen. Studie A had als intention to treat (ITT) populatie 129 en 131 personen respectievelijk in de brimonidine- en placebo studiearmen. De per protocol (PP) analyse bevatte respectievelijk 16 en 13 mensen minder, voornamelijk vanwege administratieve fouten. Studie B had als ITT populatie 148 en 145 personen respectievelijk in de brimonidine- en placebo studiearmen. De PP analyse bevatte respectievelijk 29 en 25 mensen minder, voornamelijk vanwege zorgen om de validiteit van de data uit één studiecetrum. De uitkomsten van de primaire analyses van beide trials zijn bevestigd in de ITT populatie met last-observation-carried forward en in de PP populatie.¹¹

Tot nu toe is er geen algemeen geaccepteerd meetinstrument voor de mate van erytheem bij rosacea¹⁹. De validiteit van de meetinstrumenten PSA en CEA is getoetst door ze te vergelijken met de mate waarin de patiënt op hetzelfde moment tevreden was met hoe de huid er uitzag.²² De CHMP achtte de PSA en CEA voldoende gevalideerd.

De composietschaal PSA-CEA is een strenger criterium voor effectiviteit dan PSA alleen (PSA is het erytheem zoals beoordeeld door de patiënt). Het Zorginstituut achtte door de patiënt beoordeelde verandering in erytheem van primair belang. Van de andere kant vond het Zorginstituut het door de arts beoordeelde effect een belangrijke secundaire uitkomstmaat. Het is daarom acceptabel de composietschaal PSA-CEA te gebruiken als maat voor effectiviteit.

De patiënten in de fase III studies hadden maximaal twee papels of pustels. Hoewel er enige onzekerheid zit in het tellen van inflammatoire laeses, is de studiepopulatie vergelijkbaar met de populatie waarvoor vergoeding wordt voorgesteld: volwassenen met erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1) en matig tot ernstig persistent erytheem. Het is echter niet duidelijk of de studiepopulatie eerst niet-medicamenteuze maatregelen had geprobeerd en daarop gefaald had. De onderzoeken zijn uitgevoerd in ziekenhuizen. Dit is vergelijkbaar met zorg door dermatologen. Er zijn geen redenen te vermoeden dat het effect van brimonidine minder zou zijn in de huisartsenzorg.

Er is geen bewijs van een effect van brimonidine op de kwaliteit van leven op de korte termijn. Het generieke, gevalideerde instrument SF12v2 liet geen verschil zien tussen de behandelarmen binnen een maand. Een ziektespecifiek instrument, de Productivity and Social Life Questionnaire, liet ook geen effect zien binnen een maand. De validiteit van dit instrument is echter niet duidelijk. Klinimetrische kenmerken zijn niet beschreven. Mogelijk is de vragenlijst niet gevoelig: de CHMP merkte op dat vóór behandeling, een meerderheid van patiënten geen beperkingen ervoer vanwege rosacea.¹¹

In een lange termijn, open label studie scoorden patiënten beter op de Productivity and Social Life Questionnaire vanaf de derde maand van behandeling met brimonidine. Dit is echter geen sterk bewijs, vanwege de klinimetrische beperkingen van de vragenlijst alsmede de open-label, observationele opzet van de studie.

Conclusie

Brimonidine heeft een klinisch relevant effect op erytheem bij een bescheiden proportie patiënten met matig tot ernstig erytheem, en weinig inflammatoire laesies. Het is niet duidelijk of het effect geldt voor patiënten die eerder gefaald hadden met niet-medicamenteuze maatregelen. Het effect van brimonidine is het sterkst in de eerste drie tot zes uur na toediening en neemt daarna af. Bij deze populatie is er vooralsnog geen duidelijk bewijs van een klinisch relevant effect op kwaliteit van leven.

3.3 Ongunstige effecten

3.3.1 Evidentie

In 18 studies zijn 1210 mensen (waaronder gezonden en patiënten) blootgesteld aan brimonidine 0,5% eenmaal daags. Hieronder waren 330 patiënten in de fase III studies en een fase IIb studie, alsmede 449 patiënten in een langetermijn studie, waarvan 276 zijn blootgesteld meer dan een jaar. De CHMP is van mening dat het aantal patiënten dat blootgesteld is aan de aanbevolen dosis brimonidine voldoende is.¹¹

De vaakst voorkomende bijwerkingen geassocieerd met brimonidine waren erytheem, pruritus, flushing en een brandend gevoel, bij 1,2% tot 3,3% van de met brimonidine behandelde patiënten. Deze bijwerkingen kwamen deels ook voor bij de placebo groep, zij het minder vaak. De vaakst voorkomende plaatselijke bijwerkingen zijn meestal van voorbijgaande aard, mild tot matig in ernst. Doorgaans hoeft de behandeling niet gestaakt te worden.¹⁰

Geen systemische bijwerkingen zijn gerapporteerd behalve die veroorzaakt door het middel per ongeluk oraal in te nemen. Exploratie van subpopulaties van patiënten liet geen verhoogd risico op bijwerkingen zien bij patiënten ≥ 65 jaar vergeleken met patiënten van 18 t/m 64 jaar. Vrouwen rapporteerden vaker bijwerkingen dan mannen; dit was ook het geval met placebo. De CHMP acht een geslachtsspecifiek risico echter onwaarschijnlijk. Het aantal uitvallers uit de fase III studies was beperkt en vergelijkbaar tussen de brimonidine en placebo studiearmen (respectievelijk 9/277 en 7/276).

Gedurende de hele open label studie (12 maanden) waren de meest frequente ongunstige uitkomsten flushing (9,1%), verergering van erytheem (6,5%), verergering van rosacea (3,6%), brandend gevoel (3,3%), huid irritatie (3,1%), contactdermatitis (2,2%) en pruritus (2,0%). 62,1% van de geïncludeerde patiënten heeft de studie afgemaakt.²⁰

Het literatuuronderzoek leverde drie publicaties op van case reports of case series over bijwerkingen van 0,5% brimonidine bij rosacea.²³⁻²⁵. Deze artikelen worden niet verder besproken omdat de beschreven ongunstige uitkomsten passen bij het reeds beschreven bijwerkingenprofiel, en vanwege hun beperkte bewijskracht. Een aantal onderzoekers die betrokken waren bij klinische trials met brimonidine heeft recent aanbevolen om patiënten die brimonidine overwegen te informeren dat er een risico is van 10 tot 20% op verergering van roodheid, meestal in de eerste twee weken van gebruik, ofwel snel na toediening of nadat het behandelingseffect is afgenomen.²⁶

Discussie

De vaakst voorkomende bijwerkingen van brimonidine gel zijn verschillende huidklachten. Zij zijn licht tot matig van ernst, gaan meestal spontaan voorbij en vormen meestal geen reden om de behandeling te staken. Sommige bijwerkingen, t.w. erytheem en flushing, zijn symptomen van rosacea. Zulke bijwerkingen zijn moeilijk te onderscheiden van gebrek aan effectiviteit. Er waren geen aanwijzingen dat brimonidine leidde tot selectief uitval uit het placebogecontroleerd onderzoek. De bijwerkingen die optraden tijdens het 1-jarig, open-label onderzoek waren soortgelijk met de eerder genoemde bijwerkingen. Enkele recente artikelen, weliswaar met lage bewijskracht, illustreren dat naarmate meer praktijkervaring wordt opgedaan met brimonidine, de risicoschatting van de vaakst voorkomende bijwerkingen wellicht iets bijgesteld zal worden.

3.3.2

Conclusie

Uit studies tot 1 jaar blijkt dat een klein percentage (1,2 tot 3,3%) patiënten dat brimonidine gebruikt last heeft van lichte tot matige, vooral dermatologische bijwerkingen die meestal niet leiden tot staken van de behandeling. Er zijn geen aanwijzingen voor selectieve uitval van brominidinegebruikers uit kortdurend, placebogecontroleerd onderzoek.

3.4

Ervaring

Brimonidine is sinds 21/02/2014 geregistreerd in Europa. De ervaring met Brimonidine is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met brimonidine vergeleken met placebo

	<i>brimonidine</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	

3.4.1

Conclusie

De ervaring met brimonidine is beperkt.

3.5

Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Leeftijd onder de 2 jaar. Behandeling met monoamine-oxidaseremmers (b.v. selegiline of moclobemide); behandeling met tricyclische of tetracyclische antidepressiva die de noradrenerge transmissie beïnvloeden.

Specifieke groepen

Vanwege onvoldoende gegevens over werkzaamheid en veiligheid mag brimonidine gebruikt worden bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar. Ervaring bij patiënten boven de 65 is beperkt. Omdat geen of beperkte gegevens beschikbaar zijn wordt gebruik tijdens de zwangerschap of borstvoeding afgeraden.. Het mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er moet rekening worden gehouden met een additief of versterkend effect met onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel (alcohol, barbituraten, opiaten, sedativa of anesthetica).

Voorzichtigheid is geboden in de volgende situaties:

- bij patiënten die stoffen gebruiken die het metabolisme en de opname van circulerende amines kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld chloorpromazine, methylfenidaat, reserpine
- bij het opstarten (of het wijzigen van de dosis) van een gelijktijdige systemische stof (ongeacht de farmaceutische vorm) die een interactie kan vertonen met alfa-adrenerge receptoragonisten of die de werking ervan kan beïnvloeden, d.w.z. agonisten of antagonisten van de adrenerge receptor (bijvoorbeeld isoprenaline, prazosine).
- bij het gelijktijdige gebruik van brimonidine met geneesmiddelen zoals antihypertensiva en/of hartglycosiden

Waarschuwingen en voorzorgen

- Niet aanbrengen op geïrriteerde huid of open wonden. In geval van ernstige irritatie of contactallergie moet de behandeling met het geneesmiddel worden stopgezet.
- Niet aanbrengen in de nabijheid van de ogen.
- Brimonidine gel is niet onderzocht bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.
- Elke toename van de dagelijkse aangebrachte hoeveelheid en/of van de frequentie van het dagelijks aanbrengen van het geneesmiddel moet worden vermeden, omdat de veiligheid van hogere dagelijkse doses of herhaald dagelijks aanbrengen niet is beoordeeld.
- Het gelijktijdige gebruik van andere systemische alfa-adrenerge receptoragonisten kan de ongewenste effecten van deze klasse van geneesmiddelen versterken bij patiënten:
 - met een ernstige of onstabiele cardiovasculaire aandoening, of met een cardiovasculaire aandoening die niet onder controle is
 - met een depressie, cerebrale of coronaire insufficiëntie, fenomeen van Raynaud, orthostatische hypotensie, thromboangiitis obliterans, scleroderma of syndroom van Sjögren.
- Brimonidine gel bevat methylparahydroxybenzoaat (E218), dat allergische reacties kan veroorzaken (wellicht vertraagd), en propyleenglycol, dat huidirritatie kan veroorzaken.

3.5.1

Discussie

Het gelijktijdig gebruik van brimonidine met andere geneesmiddelen voor de behandeling van inflammatoire laesies van rosacea is niet systematisch onderzocht. In de open-label studie had gelijktijdig gebruik van cosmetica of andere geneesmiddelen (b.v. lokaal metronidazol of azaleïnezuur en orale tetracyclines) geen effect op de werkzaamheid en veiligheid van brimonidine. Andere geneesmiddelen of cosmetica moeten niet opgebracht worden vlak vóór het dagelijks aanbrengen van brimonidine.¹⁰

3.5.2

Conclusie

Brimonidine is redelijk breed toepasbaar. Voorzichtigheid is geboden met name bij gelijktijdig gebruik van andere agonisten van de adrenerge receptor, vanwege versterking van de ongewenste effecten van deze klasse van geneesmiddelen.

3.6 Gebruiksgemak

3.6.1 Conclusie

Brimonidine gel wordt eenmaal per 24 uur cutaan opgebracht, op welk moment dat geschikt is voor de patiënt, zolang erytheem in het gezicht aanwezig is. De aanbevolen dagelijkse maximumdosis is 1 gram gel in totaalgewicht, verdeeld over vijf hoeveelheden ter grootte van een erwt.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Brimonidine heeft een klinisch relevant effect op matig tot ernstig erytheem bij patiënten met rosacea subtype 1 (erythematoteleangiëctatische rosacea). Dit is vastgesteld met een subjectieve maar gevalideerde uitkomstmaat. Een klinisch relevant effect van brimonidine is aangetoond bij een minderheid van patiënten, met een absoluut verschil van ongeveer 20% t.o.v. placebo (30% succes met brimonidine en 10% succes met placebo). Het effect is het sterkst in de eerste drie tot zes uur na toediening en neemt daarna af. Een effect op kwaliteit van leven is vooralsnog niet aangetoond.

De ongunstige effecten van brimonidine zijn beperkt. Uit studies tot één jaar blijkt dat een klein percentage (1,2 tot 3,3%) patiënten last heeft van lichte tot matige, vooral dermatologische bijwerkingen die meestal niet leiden tot staken van de behandeling.

Brimonidine heeft therapeutische meerwaarde voor de behandeling van matig tot ernstig erytheem bij een deel van de patiënten met erythematoteleangiëctatische rosacea. Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende verbetering geven, is een proefbehandeling met brimonidine zinvol.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

4.2 Nieuw advies

Brimonidine gel kan bij een klein deel van de patiënten met rosacea, waar erytheem in het gezicht op de voorgrond staat (subtype 1: de erythematoteleangiëctatische vorm) een verbetering geven van de roodheid. Een proefbehandeling kan overwogen worden indien niet-medicamenteuze adviezen, zoals vermijden van uitlokkende factoren, geen verbetering geven.

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Fowler J, 2013 ¹⁸ EPAR ¹¹	2 RCTs, dubbel-blind, 29 dagen behandelperiode + 4 weken follow-up	-260; -293	≥18 jaar, klinische diagnose rosacea, <3 faciale inflammatoire laesies, CEA en PSA score ≥3;	Brimonidine 0,5% of placebo, eenmaal daags	-2-grads verbetering van erytheem op composiet PSA-CSA over tijdsperiode 3,6,9 en 12 uur na toediening. Baseline meting op dag 0, effectmetingen op dag 29. -kwaliteit van leven: SF12v2 en Productivity and Social Life Questionnaire	Laag risico op bias m.b.t. PSA-CSA. Kwaliteit van leven: enig risico op bias. SF12v2 gevalideerd, Productivity and Social Life Questionnaire niet.
Fowler J, 2014 ²²	Heranalyse van Fowler 2013	Zie Fowler 2013.	Zie Fowler 2013.	Zie Fowler 2013.	correlatie tussen patiënttevredenheid & klinische uitkomsten.	Zie Fowler 2013
Ilkovitch,D., 2014 ²³	Case report	1	Vrouw 29 jaar	Eenmaal daags brimonidine 0,5%	Aanvankelijk goed effect maar na 12 uur verslechtering van erytheem t.o.v. baseline. Patiënt had drie keer dezelfde ervaring.	Lage bewijskracht
Moore A, 2014 ²⁰ EPAR ¹¹	Observationeel, open label, gecontroleerd, 12 maanden	345	Matig tot ernstig erytheem bij rosacea Geen beperking aantal inflammatoire laesies op gezicht	Brimonidine , eventueel samen met andere geneesmiddelen	-Verandering in erytheem gemeten met PSA, 3 uur na behandeling. -Kwaliteit van leven (Productivity and Social Life Questionnaire). -Alle mogelijke bijwerkingen -Uitvallers	Populatie is breder dan de voor vergoeding aangevraagde indicatie. 37,9% uitvallers. Verandering in erytheem en kwaliteit van leven: aanzienlijk risico op bias.
Rouff ET, 2014 ²⁴	Case series	3	Vrouwen, 28-41 jaar, allen met comorbiditeit	Brimonidine 0,5% eenmaal daags	Aanvankelijk verminderd erytheem tot 6 uur na toediening, daarna verslechtering van erytheem t.o.v. baseline en brandend gevoel gedurende ca. 12 uur.	Lage bewijskracht

Swanson LA, 2014 ²⁵	Case report	1	Vrouw, 75 jaar	Brimonidine 0,5%.	Allergische contactdermatitis. In het verleden brimonidine oogdruppels.	Lage bewijskracht
-----------------------------------	-------------	---	----------------	----------------------	---	-------------------

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Fowler J, 2012 ¹⁹	Twee fase II studies. Gunstige effecten niet besproken omdat er fase III studies beschikbaar waren. Wel meegenomen vo
Jackson JM, 2014 ²⁷	Effectmeting na 30 minuten
NICE, 2014 ²⁸	Evidence Summary: Facial erythema of rosacea: brimonidine tartrate gel . Geen standpunt.
NCT01659853 ²⁹	Brimonidine is vergeleken met azelaïnezuur.
Tanghetti EA, 2015 ²⁶	Aanbevelingen voor beter gebruik brimonidine. Geschreven door dermatologen die betrokken waren bij klinische trials me
Urban J, 2014 ³⁰	Uitkomstmaat is huidmorfologie gemeten met een niet-invasieve, beeldvormende techniek (optical coherence tomography)

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
American Acne & Rosacea Society	2014	Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea ⁹
EMA / CBG	2014	European Public Assessment Report (EPAR) brimonidine (Mirvaso®) ¹¹
EMA / CBG	2014	Samenvatting van de productkenmerken brimonidine ¹⁰
Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)	2008	NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Rosacea ¹
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)	2013	Richtlijn Acneïforme dermatosen ²

1. Draijer LW, Folmer H, Verduin MM. NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Rosacea. 2008;Eerste herziening augustus 2008:
2. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Acneïforme dermatosen. 2013;Versie 12-08-2013:
3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-12.
4. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-7.
5. Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
6. Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:S27-S35.
7. van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Cutaneous Rosacea: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2014;
8. Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793-803.
9. Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis* 2014;93:134-8.
10. Samenvatting van de productkenmerken. 2014;
11. EPAR. 2014;
12. Farmacotherapeutisch Kompas. 2015;
13. van Zuuren EJ, Kramer S, Carter B, et al. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD003262.
14. Nicholson K, Abramova L, Chren MM, et al. A pilot quality-of-life instrument for acne rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:213-21.
15. Karsai S, Roos S, Raulin C. Treatment of facial telangiectasia using a dual-wavelength laser system (595 and 1,064 nm): a randomized controlled trial with blinded response evaluation. *Dermatol Surg* 2008;34:702-8.
16. Heymans JM, Kleijnen S, Verstijnen IM. ['Fitting' evidence preferable when evaluating effectiveness of interventions]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A5479.
17. Scottish Medicines Consortium. Advice brimonidine; http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/brimonidine_Mirvaso_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf. 2014;
18. Fowler J, Jr., Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol* 2013;12:650-6.
19. Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012;166:633-41.

20. Moore A, Kempers S, Murakawa G, et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol* 2014;13:56-61.
21. IQOLA. The SF Questionnaires. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project 1111;
22. Fowler J, Tan J, Jackson JM, et al. Treatment of facial erythema in patients with rosacea with topical brimonidine tartrate: correlation of patient satisfaction with standard clinical endpoints of improvement of facial erythema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:474-81.
23. Ilkovitch D, Pomerantz RG. Brimonidine effective but may lead to significant rebound erythema. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e109-e110.
24. Routt ET, Levitt JO. Rebound erythema and burning sensation from a new topical brimonidine tartrate gel 0.33%. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:e37-e38.
25. Swanson LA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical brimonidine tartrate gel 0.33% for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:832-3.
26. Tanghetti EA, Jackson JM, Belasco KT, et al. Optimizing the use of topical brimonidine in rosacea management: panel recommendations. *J Drugs Dermatol* 2015;14:33-40.
27. Jackson JM, Fowler J, Moore A, et al. Improvement in facial erythema within 30 minutes of initial application of brimonidine tartrate in patients with rosacea. *J Drugs Dermatol* 2014;13:699-704.
28. NICE. Facial erythema of rosacea: brimonidine tartrate gel. NICE advice [ESNM43]. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2014 via <http://www.nice.org.uk/advice/esnm43>.
29. Efficacy and Safety Study Comparing CD07805/47 Gel 0.5% to Azelaic Acid Gel 15% in Subjects With Erythema of Rosacea; NCT01659853. *clinicaltrials.gov* 2014. Geraadpleegd in February 2015 via <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01659853?term=brimonidine+AND+rosacea§=X4301256>.
30. Urban J, Siripunvarapon AH, Meekings A, et al. Optical coherence tomography imaging of erythematotelangiectatic rosacea during treatment with brimonidine topical gel 0.33%: a potential method for treatment outcome assessment. *J Drugs Dermatol* 2014;13:821-6.

Farmaco-Economisch rapport voor
brimonidine (Mirvaso®) bij de behandeling
van rosacea

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 24 augustus 2015
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2013129465
Volgnummer	2015064298
Contactpersoon	Jolanda de Boer, arts +31 (0)20 797 8523
Auteur(s)	Dr. Caroline van der Meijden; dr. Saskia Knies
Afdeling	Pakket
Fabrikant	Galderma

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

1 Inleiding—7

- 1.1 Indicatie—7
- 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte—7
- 1.3 Epidemiologie—8
- 1.4 Ziektebelasting—9
- 1.5 Onderzoeksvraag—9

2 Methoden—11

- 2.1 Literatuurstudie—11
- 2.2 Keuze vergelijkende behandeling—13
- 2.3 Analyse techniek—14
- 2.4 Inputgegevens—16
- 2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses—22

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie—27

- 3.1 Incrementele en totale effecten—27
- 3.2 Incrementele en totale kosten—27
- 3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's—27
- 3.4 Gevoeligheidsanalyses—27

4 Discussie en Conclusies—33

5 Literatuur—34

Samenvatting

De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van brimonidine (Mirvaso®), in het kader van een verzoek tot opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Hierbij stelt Zorginstituut Nederland op basis van het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een farmaco-economisch (FE) rapport vast. Brimonidine (Mirvaso®) is geïndiceerd voor de behandeling van rosacea. Vergoeding is aangevraagd voor aanhoudende matige tot ernstige erytheem op het gezicht bij volwassenen met erythematotelangiectatic (subtype 1) rosacea. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de WAR een therapeutische meerwaarde geconcludeerd voor een klein deel van de patiënten met rosacea, waar erytheem in het gezicht op de voorgrond staat (subtype 1: de erythematoteleangiëctatische vorm) een verbetering geven van de roodheid. Een proefbehandeling kan overwogen worden indien niet-medicamenteuze adviezen, zoals vermijden van uitlokkende factoren, geen verbetering geven.

Economische Evaluatie

De economische evaluatie is uitgevoerd door middel van zowel een kostenutiliteitsanalyse als een kosteneffectiviteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model. De studieresultaten gemeten over een periode van vier weken zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van een jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is een jaar. Er is daarom geen discontering toegepast.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is brimonidine vergeleken met beste ondersteunende zorg. De aanvrager gaat ervan uit dat dit "niet-medicamenteuze behandeling" betreft, wat inhoudt dat de patiënt geen middelen toegediend krijgt maar wel behandelend artsen ziet.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en in ziektevrrije dagen. De aanvrager rapporteert een gemiddelde gezondheid van 0,903 QALY per patiënt door inzet van brimonidine. De totale gemiddelde gezondheidswinst is 0,002 QALY per patiënt ten opzichte van beste ondersteunende zorg. De aanvrager heeft aanvullende berekeningen uitgevoerd om de winst in 'ziektevrrije dagen' te bepalen. Ziektevrrij is hierbij gedefinieerd als geen of geringe mate van roodheid. Hierbij is de winst 51,7 dagen met geen of minimale rosacea.

Kosten

In het model zijn directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen €891,47. De gemiddelde incrementele kosten per patiënt bedragen €42,17 ten opzichte van de kosten bij beste ondersteunende zorg.

Kosteneffectiviteit

De aanvrager rapporteert incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) van €0,82 per 'ziektevrrije dag' en van €16.958 per QALY ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het model vooral gevoelig is voor variatie van de transitiekans vanaf vijf weken. Een parameter die relatief ook veel invloed heeft op de hoogte van de ICER is de utiliteit voor gezondheidstoestand HS1.

De resultaten van de PSA zoals gerapporteerd door de aanvrager laten zien dat de kans dat brimonidine kosteneffectief is ten opzichte van beste ondersteunende zorg als een referentiewaarde van €20.000/QALY wordt aangehouden ongeveer 50% is.

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met brimonidine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van matige tot ernstige rosacea.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van brimonidine bij de behandeling van rosacea van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De inputgegevens
 - De overgangskansen vanaf week 5 zijn onvoldoende onderbouwd
 - Het effect op kwaliteit van leven is zeer gering. De omzet naar EQ-5D is onvoldoende inzichtelijk en het is onduidelijk of de utiliteiten zijn aangepast voor Nederland.
- De probabilistische gevoeligheidsanalyse
 - Het heeft de voorkeur om deze uit te voeren op basis van de betrouwbaarheidsintervallen in plaats van 10%.

Gezien de grote onzekerheid omtrent de utiliteitsgegevens en het zorggebruik in de praktijk is niet te stellen dat als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €20.000/QALY dat dan de kosteneffectiviteit van brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg gunstig is.

Daarnaast is de kans dat brimonidine kosteneffectief is ten opzichte van beste ondersteunende zorg als een referentiewaarde van €20.000/QALY wordt aangehouden ongeveer 50%.

De kosteneffectiviteitsratio die de aanvrager heeft bepaald is €16.958/QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat als bovenstaande punten in de base-case analyse worden verwerkt, de kosteneffectiviteitsratio waarschijnlijk hoger zal uitvallen.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 augustus 2015.

1 Inleiding

Op verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van aanvragen voor opname van geneesmiddelen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). De toetsing betreft de therapeutische waardebeoordeling en onderlinge vervangbaarheid met andere reeds in het GVS opgenomen middelen. Bij aanvraag voor opname op lijst 1B van het GVS voor niet onderling vervangbare middelen, is een farmaco-economische analyse verplicht.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van brimonidine (Mirvaso®) voor de behandeling van patiënten met aanhoudende matige tot ernstige subtype 1 rosacea in het gelaat.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. Het Zorginstituut heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyse

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket beoordeelt Zorginstituut Nederland brimonidine (Mirvaso®) voor de behandeling van rosacea. De toetsing door Zorginstituut Nederland betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de bepaling van de initiële kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor brimonidine is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld.

1.1 Indicatie

De kosteneffectiviteitsanalyse moet plaatsvinden bij patiënten met de indicatie waarvoor het Zorginstituut een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "de symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten". Echter, de therapeutische meerwaarde is vastgesteld voor een beperktere groep. Brimonidine gel kan bij een klein deel van de patiënten met rosacea, waar erytheem in het gezicht op de voorgrond staat (subtype 1: de erythematoteleangiëctatische vorm) een verbetering geven van de roodheid. Een proefbehandeling kan overwogen worden indien niet-medicamenteuze adviezen, zoals vermijden van uitlokkende factoren, geen verbetering geven.

1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Rosacea is een chronische huidaandoening van het gelaat.¹ De oorzaak is niet bekend. Het heeft verschillende klinische uitingvormen met wellicht verschillende oorzaken. Waarschijnlijk spelen afwijkingen in de kleine bloedvaten, UV schade, en abnormale inflammatoire respons een rol.²

Het klinische beeld van rosacea wordt onderverdeeld in vier subtypen en één variant (Tabel 1).² Patiënten kunnen in de loop van de tijd, of tegelijkertijd, verschillende subtypen hebben. De richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV) vindt deze indeling van rosacea niet sluitend, maar wel praktisch vanwege haar aansluiting bij recente internationale richtlijnen en publicaties.²

De diagnose rosacea wordt gesteld op het klinisch beeld; histopathologisch onderzoek is alleen nuttig om andere diagnoses uit te sluiten dan wel aan te tonen.² Één van de volgende vier primaire kenmerken, met centrale distributie op het gelaat, is noodzakelijk: flushing, persisterend erytheem, papels en pustels, teleangiëctasieën. Daarnaast kunnen secundaire kenmerken bestaan: plaques, droog aanzicht van de huid, oedeem, oculaire manifestaties, perifere locatie en phymateuze veranderingen.² Elk kenmerk kan afwezig, mild, matig ernstig of ernstig aanwezig zijn.

Tabel 1: Classificatie van rosacea met karakteristieke kenmerken van de National Rosacea Society^{2,3,4}

Subtypes	Karakteristieken
1. Erythematoteleangiëctatisch	Flushing en persisterend centraal erytheem van het gelaat met of zonder teleangiëctasieën.
2. Papulopustuleus	Persisterend centraal erytheem van het gelaat met transiënte, centraal gelegen papels en/of pustels.
3. Phymateus	Verdikte huid, irregulaire nodulaire afwijkingen en vergroting. Kan optreden op de neus, kin, voorhoofd, kaken of oren.
4. Oculair	Vreemd-lichaam gevoel in het oog, branderigheid of steken, droogheid, jeuk, fotosensitiviteit, wazig zien, teleangiëctasieën op de sclerae of andere delen van het oog, periorbitaal oedeem.
<i>Variant</i>	<i>Karakteristieken</i>
Granulomateus	Niet-inflammatoire, harde, bruine, gele, of rode papels of noduli uniform van grootte.

Rosacea is in zijn algemeenheid een chronische aandoening die sluipend begint en verloopt met remissies en exacerbaties. Meestal is de reden om de huisarts te consulteren cosmetische bezwaren, klachten van branderige pijn en vragen over het beloop.¹ Rosacea uit zich voornamelijk in het gezicht. De literatuur (bijvoorbeeld Van der Linden⁵) beschrijft dat patiënten met rosacea last kunnen hebben van schaamte, verlegenheid, bezorgdheid, gebrek aan zelfvertrouwen, een laag gevoel van eigenwaarde, een negatief lichaamsbeeld en depressie. Mensen in de omgeving van de patiënt kunnen de huidsymptomen van rosacea ten onrechte toeschrijven aan overmatig alcohol gebruik.⁶

Powell verdeelt de ernst van erythemateuze teleangiëctatische rosacea in drie gradaties.⁶ De mildste vorm betreft sporadisch lichte, persisterende flushing; mild persisterend erytheem en sporadische telangiectasieën. De middelste gradatie wordt gekenmerkt door frequente, vervelende flushing, matig persistent erytheem en enkele afzonderlijke teleangiectasieën. De ernstigste gradatie wordt gekenmerkt door frequente, ernstige flushing, duidelijk persisterend erytheem, mogelijk oedeem en veel, prominente teleangiectasieën.

1.3 Epidemiologie

Rosacea begint meestal in de tweede of derde decade; de meeste patiënten zijn tussen de 30 en 50 jaar oud als ze voor het eerst op het spreekuur komen. De

aandoening komt vooral voor bij mensen met een licht huidtype, en vaker bij vrouwen dan mannen.² Incidentie en prevalentiegegevens voor rosacea zijn niet voorhanden voor Nederland. Een dwarsdoorsnede-onderzoek bij Zweedse kantoorwerkers vond een prevalentie van 10%.⁷ Schattingen van de prevalentie in lopen wijd uiteen in de internationale literatuur.⁸ Subtype 1 is de meest prevalentie vorm van rosacea in buitenlandse populatie-studies.⁸ De NVDV richtlijn vermeldt geen longitudinale studies over het natuurlijk beloop van rosacea, maar de opstellers van de richtlijn hebben de ervaring dat op zeer hoge leeftijd bepaalde uitingsvormen van rosacea minder voorkomen, dan wel dat het ziektebeeld voor de patiënt op die leeftijd minder een issue is.²

1.4 Ziektebelasting

De ziektebelasting voor huidaandoeningen is gering. Het merendeel van de aandoeningen heeft een ziektebelasting van minder dan 0,1. Rosacea staat niet specifiek genoemd, maar kan onder "andere huidaandoeningen" vallen. De ziektebelasting is dan 0,006.^{9,10}

1.5 Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van brimonidine in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, d.w.z. dat de investering in brimonidine in verhouding staat tot de gezondheidswinst of eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van brimonidine ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

2 Methoden

2.1 Literatuurstudie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften, en van niet-gepubliceerde aanvullende analyses.

Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane in januari 2014.

Tabel 2 geeft weer welke van de gevonden studies zijn gebruikt.

Overige bronnen zijn:

- Een expert panel dat bestond uit vijf artsen uit de volgende vijf ziekenhuizen: Gelre Ziekenhuis, Apeldoorn; Amstelland Ziekenhuis, Amstelveen; Huidziekenhuis Dermicis in Haarlem; Erasmus MC, Rotterdam; Franciscus Ziekenhuis, Rosendaal
- Een enquête onder 10 dermatologen en 15 huisartsen.

Tabel 2: Bronnen die zijn betrokken in het model

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>Patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
		<i>aantal</i>	<i>Kenmerken</i>			
Fowler J, 2013 ^{11,15}	2 RCTs, dubbel- blind	-260; -293	≥18 jaar, klinische diagnose rosacea, <3 faciale inflammatoire laesies, CEA en PSA score ≥3;	Brimonidine 0,5% of placebo, eenmaal daags	29 dagen behandelperiode + 4 weken follow-up	-2-graads verbetering van erytheem op composiet PSA-CSA over tijdsperiode 3,6,9 en 12 uur na toediening. Baseline meting op dag 0, effectmetingen op dag 29. -kwaliteit van leven: SF12v2 en Productivity and Social Life Questionnaire
Moore A, 2014 ¹⁷	Observationeel, open label	345	Matig tot ernstig erytheem bij rosacea	Brimonidine, eventueel samen met andere geneesmiddelen	12 maanden	-Verandering in erytheem gemeten met PSA, 3 uur na behandeling. -Kwaliteit van leven (Productivity and Social Life Questionnaire). -Alle mogelijke bijwerkingen -Uitvallers

Mirvaso wordt volgens de aanvrager vergoed in Duitsland, Engeland, Ierland en Schotland.¹²

2.2 Keuze vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat er geen effectieve behandelingen beschikbaar zijn voor rosacea. Daarom gaat de aanvrager er vanuit dat deze patiënten momenteel geen behandeling krijgen. De vergelijkende behandeling is daarom 'beste ondersteunende zorg' wat in dit geval 'geen medicamenteuze behandeling' is.

In het FT rapport staat het volgende. Rosacea (subtype 1) wordt behandeld door de huisarts. Bij twijfel over de diagnose of bij hinderlijke klachten van teleangiëctasieën kan de huisarts doorverwijzen naar een (plastisch) chirurg of dermatoloog.¹ Verwijzing naar een huidtherapeut kan bijdragen aan de uitwerking van zelfzorgadviezen.

Het subtype van rosacea is in principe het uitgangspunt voor de behandeling.^{1,2} Voor rosacea in het algemeen gelden adviezen voor zelfzorg, waaronder niet-medicamenteuze adviezen en vermindering van uitlokkende factoren. Bij erytheem kunnen groen getinte crèmes helpen bij camouflage.²

Medicamenteuze behandelopties voor rosacea zijn onder andere in eerste instantie lokaal metronidazol of azelaïnezuur, en bij onvoldoende effect oraal tetracycline of metronidazol.^{1,2} Het werkingsmechanisme van deze middelen betreft onder andere de vasculaire en inflammatoire component van rosacea. Echter, de onderzoeken naar deze middelen includeerden patiënten met verschillende subtypes van rosacea, waarbij de meeste patiënten papels en pustels hadden.¹ De effectiviteit van deze middelen bij rosacea subtype 1 is derhalve moeilijk te beoordelen.

Voor patiënten met uitsluitend erytheem en flushing wordt lokale behandeling afgeraden vanwege het risico op huidirritatie.¹ Het vermijden van uitlokkende factoren is meer van belang, naast niet-medicamenteuze zelfzorg en eventueel camouflagecrème. Behandeling met verschillende lasers en Intense Pulsed Light systemen kunnen (mogelijk) effectief zijn tegen teleangiëctasieën en erytheem, maar deze behandelingen zijn relatief duur en geven veel ongemak voor de patiënt.²

Een recente Amerikaanse richtlijn uit 2014 meldt dat een lokaal alfa-agonist (te weten brimonidine) gebruikt kan worden als het centrofaciale erytheem diffuus of persistent is en als de patiënt zich daar zorgen om maakt.¹³

Discussie: Volgens de aanvrager is het stellen van 'niet-medicamenteuze behandeling' voor de erytheem een conservatieve benadering, omdat artsen patiënten toch wel iets zullen willen geven. In de kostenconsequenteraming wordt verder aangegeven door de fabrikant dat de aanname dat er geen substitutie zal plaatsvinden een conservatieve aanname is. Het is echter daarbij niet duidelijk of het aantal bezoeken aan de huisarts en dermatoloog van de patiënten even hoog zal zijn bij patiënten in de controlegroep ten opzichte van de patiënten die met brimonidine worden behandeld. Daarnaast is het onwaarschijnlijk dat de patiënt met matige tot ernstige erytheem zowel naar de huisarts als naar de medisch specialist zal gaan met een dergelijk grote regelmaat.

Conclusie: De vergelijkende behandeling is realistisch, maar onderschat mogelijk de kosten van de medicamenteuze behandeling bij deze groep. Het Zorginstituut kan zich daarom niet vinden met dat dit een conservatieve benadering is.

2.3 Analyse techniek

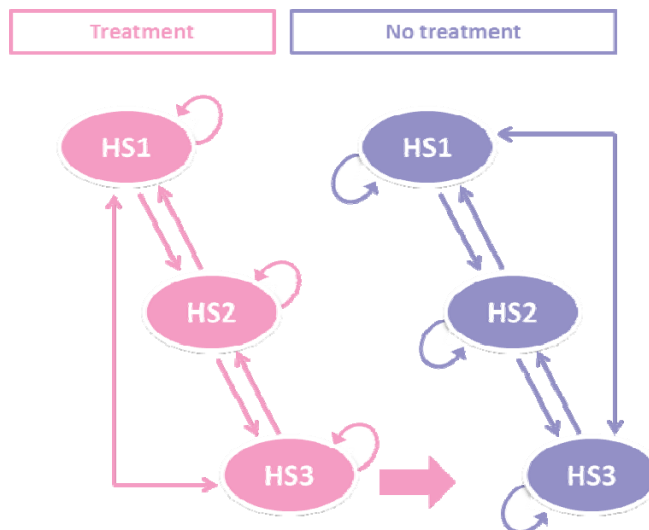
Soort analyse

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met brimonidine aan te kunnen tonen. Daarnaast is een analyse uitgevoerd om de kosten per rosacea vrije dag inzichtelijk te maken.

Economisch model

Modelstructuur

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven. Het model is een Markov model met drie gezondheidstoestanden.



Figuur 1: Modelstructuur van het Markov model voor brimonidine bij rosacea

Gezondheidstoestanden

Het model gaat uit van drie gezondheidstoestanden, welke zijn afgekort tot HS (Health State) een tot en met drie. Gezondheidstoestand 1 (HS1) bevat patiënten die bijna of geheel genezen zijn van erytheem. Gezondheidstoestand 2 (HS2) omvat patiënten met milde erytheem en lichte roodheid. Gezondheidstoestand 3 staat voor de patiënten die of matige tot ernstige erytheem en duidelijke roodheid hebben.

Modelaannames

In tabel 3 staat een overzicht van de modelaanames.

Tabel 3: Overzicht van gedane aannames

1. Leeftijd. In een Britse studie bij 60.000 patiënten was de gemiddelde leeftijd van rosacea patiënten 46,85 jaar. Deze leeftijd is daarom gehanteerd als gemiddelde leeftijd in het model.¹⁴
2. De gezondheidstoestand HS1 is gebaseerd op criteria van de FDA.
3. Gedurende de eerste cyclus werden dagelijkse transitiekansen toegepast. Dit is gedaan omdat sommige patiënten meteen reageren zodra ze met de behandeling starten.

-
4. Patiënten die naar HS1 of HS2 overgingen gedurende de behandeling, die bleven op de behandeling. Dit is te verwachten omdat de erytheem terugkeert als patiënten stoppen met de behandeling.

 5. Patiënten die niet verbeteren binnen 4 weken tijd, stoppen met de behandeling.

 6. Utiliteiten. Om de kwaliteit van leven te bepalen zijn twee fase III studies gecombineerd, de twee behandelarmen uit deze twee studies, en de bezoeken. Een algoritme is gebruikt om de SF-12 om te zetten.^{15,16}

 7. In navolging van studieresultaten wordt ervan uitgegaan dat 0,5 gram brimonidine per dag wordt gebruikt.¹⁷

 8. Voor de vergelijkende arm zijn geen medicamenteuze behandelkosten gerekend. Dit is een conservatieve aanname, omdat in de werkelijkheid wel (ineffectieve) middelen worden ingezet.

 9. De kosten voor bijwerkingen zijn op nul gesteld in de veronderstelling dat bijwerkingen verwaarloosbaar zijn voor topische middelen.

 10. Het aantal bezoeken aan de huisarts is gebaseerd op resultaten uit een enquête, die was afgenomen bij 10 dermatologen en 15 huisartsen en komt overeen met cijfers uit Duitsland.

 11. Eigen bijdragen zijn gebaseerd op schattingen van het expertpanel.
-

Cyclusduur

De in het model gebruikte cyclusduur is een week. De eerste cyclus duurt echter één dag. Een cyclusduur van een week stelt de gebruiker van het model in staat de patiëntstatus per week te volgen en de verdeling van patiënten overeen te laten stemmen met de klinische studie. De aanvrager geeft aan dat de cyclusduur van modellen bij vergelijkbare aandoeningen (psoriasis, dermatitis, acne) drie tot vier weken was.

Moment van instroom in model

Patiënten starten in gezondheidstoestand H3 (matige tot ernstige erytheem).

Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De aanvrager hanteert een tijdshorizon van een jaar. Volgens de aanvrager sluit tijdshorizon goed aan bij het ziektebeeld en de behandelduur. De registratiestudies hadden een opvolgtermijn van een maand. In andere studies zijn patiënten tot een jaar gevolgd. Volgens de aanvrager vindt er geen effect plaats op overleving en daarom is een langere tijdshorizon niet aangewezen.

Perspectief

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De aanvrager geeft aan dat de studie vanuit een maatschappelijk perspectief is uitgevoerd.

Discontering

Aangezien de tijdshorizon een jaar is, heeft de aanvrager in het base-case scenario geen discontering toegepast.

Discussie analyse techniek:

De tijdshorizon wijkt af van de levenslange horizon, echter deze afwijking is voldoende onderbouwd.

Conclusie:

De opzet van het model is voldoende.

2.4 Inputgegevens

Studiepopulatie

De gemiddelde leeftijd van de patiënten is gebaseerd op een Britse cohortstudie waarbij deze is vastgesteld op 46,85.¹⁸ Deze gemiddelde leeftijd is geëxtrapoleerd naar de Nederlandse patiënten. In de studies was het geslacht voor 80% van de patiënten vrouw. De uitgangswaarde voor de erytheemscore was voor 86% van de patiënten matig en 14% ernstig op basis van wat de artsen aangaven. De patiënten zelf scoorden hun roodheid in de brimonidine-arm als iets minder gunstig (83% matig en 17% ernstig) en in de vergelijkende arm vergelijkbaar (87% matig en 12% ernstig).

Discussie

De studiepopulatie lijkt niet te zijn beperkt tot patiënten die niet uitkomen met de beschikbare behandelingen. Het is niet duidelijk welk effect een dergelijke beperking heeft op de kosteneffectiviteit.

Conclusie

Het Zorginstituut kan zich vinden in de studiepopulatie.

Effectiviteit

Klinische effecten

Tabellen 4a en 4b geven een overzicht van de relevante uitkomstmaten die gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen in het model. De aanvrager gaat voor het bepalen van het aantal patiënten per stadium uit van de resultaten op twee vragenlijsten. De ene vragenlijst is de 'Patient's Self-Assessment (PSA) Grading', een vragenlijst waarbij de patiënt zelf kan aangeven hoe deze de roodheid inschat. De tweede vragenlijst is voor de artsen, de Clinician's erythema assessment scales (CEA), waarbij de artsen de erytheem inschatten.

De aantallen patiënten in de gezondheidstoestanden in het model zijn gebaseerd op aantallen patiënten per gezondheidstoestand van deze vragenlijsten. Zo komt gezondheidstoestand HS1 overeen met scores 0 en 1 op de 'Patient Self-Assessment' schaal (PSA) en op de 'Clinician's erythema assessment' schaal (CEA). Gezondheidstoestand HS2 komt overeen met score 2 op beide vragenlijsten en gezondheidstoestand HS3 komt overeen met scores 3 en 4 van de vragenlijsten.

Tabel 4a: Gradering op basis van wat de patiënt zelf aangaf (Patient's Self-Assessment (PSA) Grading)

Graad	Korte beschrijving roodheid	Gradering op basis van de perceptie patiënt
0	Geen	Geen roodheid
1	Geringe	Bijna geen roodheid
2	Milde	Iets meer roodheid dan ik wil
3	Matige	Meer roodheid dan ik wil

4	Ernstige	Onacceptabele roodheid
----------	----------	------------------------

Tabel 4b: Gradering op basis van wat de artsen aangaven (Clinician's erythema assessment scales (CEA))

Graad	Korte beschrijving roodheid	Gradering op basis van de perceptie patiënt
0	Geen	Geen roodheid of erytheem
1	Gering (enigszins roze)	Bijna geen roodheid; geringe roodheid
2	Milde (roze tot lichtrood)	Milde erytheem, roodheid
3	Matige (duidelijke roodheid)	Matige erytheem; duidelijke roodheid
4	Ernstige (gemarkeerde erytheem)	Ernstige erytheem; vurige

Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt verkregen uit de fase 3 studies 140 en 141. Voor drie tijdsintervallen zijn de transitiekansen bepaald: vanaf de start van de behandeling tot dag 1, vanaf week 1 tot het eind van week 4, en vanaf week 5 tot verder. Hiervoor werd per tijds punt bepaald welke proportie patiënten zich in de verschillende gezondheidstoestanden bevonden op 3 uur na het aanbrengen van brimonidine. Voor de transitiekansen van beste ondersteunende zorg zijn de transitiekansen van de placebogroep uit de fase 3 studies gebruikt.

De transitiekansen tussen gezondheidstoestanden over de tijd zijn gebaseerd op elk klinisch bezoek op dag 1, dag 15 en dag 29 in de klinische studies.

Gezondheidstoestanden werden daarbij bepaald door uit te gaan van de meest ernstige uitkomst van de twee vragenlijsten (patiënt en clinicus). Dus als bijvoorbeeld de patiënt aangaf dat de gezondheidstoestand graad 2 betrof, en de arts gaf aan dat het graad 3 betrof, dan werd graad 3 gehanteerd. De resulterende transitiekansen zijn gepresenteerd in tabel 5.

Tabel 5: Overzicht van de resulterende transitiekansen

	HS1 naar HS 1	HS1 naar HS2	HS1 naar HS3	HS2 naar HS 1	HS2 naar HS2	HS2 naar HS3	HS3 naar HS 1	HS3 naar HS2	HS3 naar HS3
Dag 0 naar 1									
Brimonidine	0	0	0	0	0	0	0,15	0,36	0,48
Standaardbehandeling	0	0	0	0	0	0	0,02	0,12	0,86
Week 1 naar 4									
Brimonidine	0,57	0,35	0,08	0,24	0,56	0,21	0,06	0,25	0,69
Standaardbehandeling	0,60	0,40	0,00	0,15	0,62	0,22	0,01	0,13	0,86
Vanaf week 5									
Brimonidine	0,57	0,35	0,08	0,24	0,56	0,21	0,09	0,39	0,52
Standaardbehandeling	0,60	0,40	0,00	0,15	0,62	0,22	0,01	0,13	0,86

Extrapolatie

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van vier weken. Om een realistische schatting te maken over de eenjarige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van brimonidine versus beste ondersteunende zorg. De transitiekansen van week 5 en

verder zijn gebaseerd op de data van week 1 tot week 4, waarbij er volgens de fabrikant rekening is gehouden met de regels voor het stoppen van de behandeling. Dit betekent dat alleen patiënten die na het einde van week 4 niet meer in HS3 zitten verder worden behandeld met brimonidine. De patiënten die nog wel in HS3 zitten stoppen met de behandeling en krijgen dezelfde transitiekansen als patiënten met beste ondersteunende zorg.

Dit is volgens de aanvrager als volgt gedaan: de overgangskansen na week vier zijn bepaald aan de hand van de overgangskansen voor week vier rekening houdende met medicatiestop. Hierbij is echter wel vanuit gegaan dat het behandelings-effect constant is gedurende de rest van het jaar. Vanwege de aard van de aandoening vindt het Zorginstituut dit een optimistische aanname. Graag had het Zorginstituut ook een scenario gezien waarin de transitiekansen na week 5 op nul waren gezet, oftewel een constante verdeling over de gezondheidstoestanden.

Kwaliteit van leven

Het effect van de behandeling met brimonidine en beste ondersteunende zorg op de kwaliteit van leven (KvL) van de patiënten is bepaald met data uit de fase 3 studies.^{11,15} . In dit onderzoek zijn de volgende drie vragenlijsten afgenomen: de SF-12, de DLQI ('Dermatology Life Quality Index') en de EQ-5D. De tijden waarop deze vragenlijsten waren afgenomen waren voor de start van de studie (de uitgangswaarden) voor alle drie de vragenlijsten, verder op dag 15, dag 29 en gedurende de follow-up voor de SF-12, terwijl de DLQI en de EQ-5D alleen op dag 8 nog zijn afgenomen.

EQ-5D

Volgens de aanvrager was de 'sample size' te klein om tot betrouwbare resultaten te komen. De sample size voor de uitgangswaarde was 47 patiënten, en op dag acht 44 patiënten. Onder andere doordat 50% van de patiënten perfecte gezondheid bleken te hebben wat volgens de aanvrager kan wijzen op een plafondeffect. De utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden op basis van dit onderzoek waren 0,83 voor HS1, 0,90 voor HS2, en 0,87 voor HS3. De aanvrager is van mening dat deze resultaten erop wijzen dat deze resultaten de klinische studie resultaten niet weerspiegelen.

Het aantal door patiënten ingevulde SF-12 vragenlijsten was veel groter dan die voor de EQ-5D, namelijk 540 in plaats van 92. De fysieke en mentale gegevens van de SF-12 vragenlijst zijn omgezet met behulp van mapping naar EQ-5D waarden (Brits tarief) volgens de formule in de publicatie van Franks et al. (2004).¹⁹

Tabel 6: Utiliteiten zoals gebruikt in het model

Gezondheidstoestand	Utiliteit	95% betrouwbaarheidsinterval
HS1	0,9113	0,898-0,924
HS2	0,9039	0,897-0,912
HS3	0,8983	0,894-0,902

Discussie

Om meer inzicht te geven in de onderbouwing van de transitiekansen is het studierapport toegevoegd aan het dossier. Uit het studierapport blijkt dat de vragenlijsten zijn afgenomen op dag 1, dag 15 en dag 29. Meetpunten waren 3 uur na toediening, 6 uur, 9 uur en 12 uur. De aanvrager lijkt het 'best case' tijdstip te hebben uitgekozen voor de berekening van de transitiekansen. Verder verwacht het Zorginstituut niet dat het effect van de eerste vier weken hierna nog doorzet.

Wat betreft de kwaliteit van leven blijkt uit tabel 6 dat de verschillen in kwaliteit van leven tussen de gezondheidstoestanden klein is. Immers, de betrouwbaarheidsintervallen voor de kwaliteit van leven in de verschillende gezondheidstoestanden overlappen elkaar. Wel lijkt er een trend te zijn die wijst op een iets hogere utiliteit in gezondheidstoestand HS1 versus HS3. Het verschil is 0,013, wat mogelijk dermate klein is dat dit niet klinisch relevant is. Verder wordt deze trend niet ondersteund in de met de EQ-5D verzamelde data.

Conclusie

De overgangskansen voor brimonidine patiënten vanaf week vijf zijn onvoldoende onderbouwd. Daarnaast is het onduidelijk of de utiliteiten zijn aangepast naar de Nederlandse voorkeuren. Verder is de onderbouwing van de kwaliteit van leven data matig. De Nederlandse utiliteiten voor de juiste patiëntenpopulatie zijn vooralsnog onvoldoende bepaald.

Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief horen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden.

De aanvrager heeft directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten meegenomen in het model.

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2014.

Directe medische kosten

De directe medische kosten (of directe kosten binnen de gezondheidszorg) zijn alle kosten die rechtstreeks verband houden met de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling.

Voor deze evaluatie zijn de medicatiekosten voor brimonidine meegenomen, bezoeken aan de huisarts en bezoeken aan de dermatoloog. In de vergelijkende arm worden geen kosten voor medicatie meegenomen.

Om tot het aantal bezoeken per jaar te komen heeft de aanvrager een expert panel gevraagd en zijn vragenlijsten uitgezet bij huisartsen en dermatologen. De uitkomsten hiervan staan in tabel 7a weergegeven. Deze uitkomsten zijn echter niet in het model gebruikt. De in het model gebruikte waarden staan in tabel 7b. Zoals uit deze tabel blijkt is de gebruikte frequentie van bezoeken in het model gebaseerd op de mediane frequentie en niet de gemiddelde frequentie.

Tabel 7a: Frequentie van bezoeken artsen

	Ernst van het erytheem		
	Vrij tot bijna vrij	Mild	Matig tot Ernstig
Huisartsen (n=15)	2,6 (2,26) 0-8	4,6 (1,64) 3-9	6,7 (2,39) 3-15
Dermatologen (n=10)	2,1 (2,23) 0-7	4,7 (3,8) 1-10	8,8 (5,31) 2-16
Expert panel	4	6	8

*Gemiddelde (SD) en bereik staan weergegeven.

Tabel 7b: Gebruikte waarden voor aantal bezoeken aan de huisarts of dermatoloog Ernst van het erytheem

	HS1 – Geen tot lichte erytheem	HS2 – Milde erytheem	HS3 – Matig tot ernstige erytheem
Huisartsen (mediaan)	2,6	5	7
In het model	2,6	5	7
Expert panel	Niet gevraagd	4	8
Dermatologen (mediaan)	1	2	7,5
In het model	1	3	8

Directe niet-medische kosten

Directe niet-medische kosten (of kosten buiten de gezondheidszorg) zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die wel een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

In deze evaluatie zijn reiskosten naar huisarts en specialist meegenomen. Deze zijn berekend op basis van de gemiddelde afstand tot huisarts of ziekenhuis en de gemiddelde vervoerskosten met als schatting dat 50% van de patiënten per auto gaat en de overigen te voet, met de fiets of per openbaar vervoer.

Tabel 8: Directe niet-medische kosten (jaartal 2014 €)

Zorggebruik	Kosten per bezoek	Bron
Reiskosten naar huisarts	€0,12	Kostenhandleiding
Reiskosten naar specialist	€3,20	Kostenhandleiding

De aanvrager noemt ook kosten die door patiënten zelf worden gemaakt door de aanschaf van camouflageproducten en bezoek aan de schoonheidsspecialist. Deze kosten zijn meegenomen in de analyse. De eigen bijdragen zijn:

- €6 voor HS1
- €10 voor HS2
- €17,50 voor HS3

Indirecte niet-medische kosten

Indirecte niet-medische kosten zijn kosten gemaakt buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

Aan de hand van de 'Productivity and Social Life Questionnaire' (PSLQ) zijn de productiviteitsverliezen bepaald. In de klinische studies 140 en 141 hadden respectievelijk 128 en 147 patiënten met brimonidine behandeling en 130 en 144 patiënten zonder behandeling deze vragenlijst ingevuld voorafgaand aan de behandeling, op dag 28, en in week 8. In tabel 9 staat weergegeven wat de productiviteitsverliezen zijn per gezondheidstoestand.

Tabel 9: Productiviteitsverliezen per gezondheidstoestand

	HS1	HS2	HS3
% patiënten dat een dag werk mist	1,06 (0-2,53)	0,41 (0-1,22)	1,41 (0,59-2,26)
gemiddeld aantal gemiste werkdagen	3,00 (0-3,00)	2,00 (0-2,00)	1,91 (1,42-2,40)
% patiënten met matig verminderde productiviteit door de gezondheidstoestand	3,67 (1,32-6,03)	2,64 (0,83-4,45)	5,64 (4,19-7,08)
% patiënten waarvoor de productiviteit significant is beïnvloed door de gezondheidstoestand	0,00 (0-0)	0,00 (0-0)	0,04 (0,01-0,81)
% patiënten waarvoor de normale activiteiten enigszins zijn beïnvloed door de gezondheidstoestand	7,76 (4,41-11,10)	5,61 (3,02-8,20)	10,14 (8,25-12,04)
% patiënten waarvoor de normale activiteiten significant zijn beïnvloed door de gezondheidstoestand	0,00 (0-0)	0,00 (0-0)	0,92 (0,32-1,52)

Samenvatting kosten

De beschreven kosten zoals gebruikt in het model zijn samengevat in tabellen 10 en 11. Tabel 10 beschrijft de eenheidskosten van de verschillende goederen en diensten die gebruikt zijn voor het berekenen van de kosten in het model. Tabel 11 geeft een samenvatting van alle kosten die gebruikt zijn in het model.

Tabel 10: Eenheidskosten van zorgconsumptie

Middelen	€ 2014	Bronnen
Brimonidine (30 gr tube)	€40,00	Klinische studie, AIP; Galderma
Bezoek aan de huisarts	€31,00	Expert panel, vragenlijst, kostenhandleiding
Bezoek aan de dermatoloog	€79,00	Expert panel, vragenlijst, kostenhandleiding
Reiskosten huisartsbezoek	€0,12	€0,11 (kostenhandleiding)
Reiskosten bezoek aan dermatoloog	€3,20	€2,90 (kostenhandleiding)
Eigen bijdrage patiënt – camouflages	€6,00	Clear to almost clear
	€10,00	Mild erythema
	€17,50	Moderate to severe (Expert panel)
Productiviteitsverliezen	€33,00	Klinische studie en Kostenhandleiding

Tabel 11: Overzicht van kosten die gebruikt zijn in het model

Geïdentificeerde onderdelen	Gemiddelde kosten (2014)	Range	Bron
Medicatie			
Brimonidine	€240,00	€216,00 - €264,00	Gebruik per dag: 0,5 gram. Jaarlijks 6 tubes
Kosten voor bijwerkingen			
Niet van toepassing			
Bezoeken aan artsen			
Huisarts (€31,10 in 2009)			Kostenhandleiding

geen tot lichte erytheem	€32,90	€27,90 - €34,10	
milde erytheem	€62,00	€55,80 - €68,20	
matige tot ernstige erytheem	€186,00	€167,40 - €204,60	
<i>Dermatoloog (€79,00 in 2009)</i>			Kostenhandleiding
geen tot lichte erytheem	€0	€0 - €0	
milde erytheem	€158,00	€142,20 - €173,80	
matige tot ernstige erytheem	€474,00	€426,60 - €521,40	
Overige kosten			
<i>Eigen bijdragen</i>			
geen tot lichte erytheem	€72,00	€64,80 - €79,20	Expert panel (€6, €10 of €17,50 per maand)
milde erytheem	€120,00	€108,00 - €132,00	
matige tot ernstige erytheem	€210,00	€189,00 - €231,00	
<i>Reistijd naar ziekenhuis</i>			
geen tot lichte erytheem	€11,60	€10,40 - €12,76	Kostenhandleiding
milde erytheem	€17,40	€15,66 - €19,14	
matige tot ernstige erytheem	€23,20	€20,88 - €25,52	
Kosten voor productiviteitsverliezen	€188,76	€155,76 - €219,12	€33 per uur, kostenhandleiding

Discussie

Het is niet duidelijk waarom eigen bijdragen wel in tabel 10 genoemd staan en de kosten voor reistijd naar de huisarts niet. In de analyse dient uit te worden gegaan van gemiddelden in plaats van mediane waarden. Verder heeft het Zorginstituut twijfels over het aantal meegenomen bezoeken aan de huisarts en de dermatoloog. Deze lijken aan de hoge kant te zijn en hebben een grote invloed op de resultaten. Een uitgebreide gevoeligheidsanalyse waarin de invloed van het aantal bezoeken aan de huisarts en dermatoloog wordt onderzocht is daarom wenselijk. Het niet meenemen van kosten voor bijwerkingen is niet expliciet besproken bij de beschrijving van de inputparameters voor het model. Echter kijkend naar de beschrijving van de bijwerkingen blijkt dat deze vaak spontaan overgaan en er dus vaak geen medische zorg voor nodig is. Verder is niet duidelijk hoe de kosten voor productiviteitsverliezen zijn meegenomen en of er rekening is gehouden met dat een deel van de patiënten niet (langer) werkzaam is. Verder is onduidelijk waarom in tabel 9 het gemiddelde aantal gemiste werkdagen voor HS 2 gelijk is aan het maximum aantal gemiste werkdagen.

Conclusie

De gebruikte kostengegevens zijn afkomstig van Nederlandse gepubliceerde bronnen en voldoende representatief voor de gemodelleerde patiëntenpopulatie.

2.5 Validatie en gevoeligheidsanalyses

Validatie

Interne validatie

Uitleg over de interne validatie (van het model) ontbreekt.

Externe validatie

De aanvrager heeft middels grafieken bevestigd dat de uitkomsten van de modellering voor de eerste vier weken overeenkomen met resultaten van de klinische studie.

Gevoeligheidsanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

Scenarioanalyses

De aanvrager heeft drie scenarioanalyses uitgevoerd. In scenario 1 is de tijdshorizon gevarieerd naar twee en naar vijf jaar. Hierbij is gediscoteerd met de voor Nederland geldende percentages. In scenarioanalyse 2 heeft de aanvrager utiliteiten uit de literatuur gebruikt voor de behandeling van acné in plaats van de utiliteiten uit de fase 3 studies.²⁰ Dit scenario is eerder uitgevoerd op verzoek van Scottish Medicines Consortium (SCM). In scenario 3 zijn de resultaten van de 'Patient's Self-Assessment Grading' toegepast in plaats van de combinatie van 'Patient's Self-Assessment Grading' en de 'Clinician's erythema assessment scales'.

Univariate gevoeligheidsanalyses

Voor variabelen met onzekerheid heeft de aanvrager zowel univariate als multivariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd. De volgende variabelen zijn hierin meegenomen:

- Transitiekansen
- Utiliteiten
- Mate van gebruik van gezondheidszorg;
 - hoeveelheid product dat wordt toegediend
 - aantal toedieningen per dag
 - aantal bezoeken aan de arts per gezondheidstoestand
- Eenheidskosten voor brimonidine en medische bezoeken
- Kosten voor eigen bijdrages van patiënten
- Productiviteitsverliezen als gevolg van de ernst van de rosacea

De mate waarin de parameters zijn gewijzigd staat ten dele weergegeven in de tabel waarin de resultaten zijn gepresenteerd.

Discussie

Wat onvoldoende duidelijk is zijn de waarden voor de transitiekansen vanaf week 5, en het deel van de patiënten dat te maken heeft met productiviteitsverliezen. Verder worden het aantal bezoeken aan een arts met 10% naar beneden en boven gevarieerd. Hier dient het betrouwbaarheidsinterval te worden gehanteerd. Volgens de fabrikant is het aantal bezoeken aan de arts per jaar en is dit in het model aangepast aan het percentage op maandbasis. Bovendien is het gegeven dat patiënten waarvoor alleen een off-label medicamenteuze behandeling beschikbaar is zo vaak naar de huisarts en dermatoloog gaan voor de behandeling van rosacea niet voldoende onderzocht. De aanname dat patiënten zonder behandeling geen specialist of huisarts zien zou ook geëvalueerd dienen te worden.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Op basis van een Monte Carlo simulatie is een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) uitgevoerd. Tabel 12 geeft de parameters weer die opgenomen zijn in de probabilistische gevoeligheidsanalyse en de bijbehorende kansverdelingen.

Op de verdeling van patiënten over de verschillende gezondheidstoestanden is gemodelleerd met Dirichlet verdelingen. Op de utiliteiten is een Bèta verdeling toegepast. Een Gamma verdeling is geïmplementeerd om de variabelen met scheefheid naar rechts.

De volgende parameters zijn in de PSA meegenomen:

- Overgangskansen
- Waarden voor utiliteiten
- De hoeveelheid toegediende brimonidine
- Het aantal brimonidine toedieningen per dag
- De frequentie bezoeken aan huisartsen en dermatologen
- De kosten voor bezoeken aan huisartsen en dermatologen
- Eigen bijdragen
- Productiviteitsverliezen
- Kosten voor productiviteitsverliezen

Tabel 12: Verdeling en limieten in de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Parameter	Verdeling	Base case	Ondergrens	Bovengrens	Bron
Overgangskansen					
<i>Brimonidine - Dag 1</i>					
HS3 – HS1	Dirichlet	15,38%	11,00%	19,77%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS2	Dirichlet	36,15%	34,46%	37,84%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS3	Dirichlet	48,46%	54,54%	42,39%	Pooled data Study 40/41
<i>Brimonidine - Week 1 tot week 4</i>					
HS1 – HS1	Dirichlet	57,29%	47,01%	67,57%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS2	Dirichlet	34,71%	39,36%	30,07%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS3	Dirichlet	8,00%	13,63%	2,36%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS1	Dirichlet	23,57%	17,45%	29,68%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS2	Dirichlet	55,60%	55,86%	55,34%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS3	Dirichlet	20,83%	26,69%	14,98%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS1	Dirichlet	5,91%	2,87%	8,95%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS2	Dirichlet	25,10%	22,18%	28,03%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS3	Dirichlet	68,99%	74,95%	63,02%	Pooled data Study 40/41
<i>Brimonidine – Vanaf week 5</i>					
HS1 – HS1	Dirichlet	57,29%	47,01%	67,57%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS2	Dirichlet	34,71%	39,36%	30,07%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS3	Dirichlet	8,00%	13,63%	2,36%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS1	Dirichlet	23,57%	17,45%	29,68%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS2	Dirichlet	55,60%	55,86%	55,34%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS3	Dirichlet	20,83%	26,69%	14,98%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS1	Dirichlet	8,83%	4,47%	13,18%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS2	Dirichlet	38,68%	35,37%	41,99%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS3	Dirichlet	52,49%	60,16%	44,82%	Pooled data Study 40/41
<i>Geen behandeling - Dag 1</i>					
HS3 – HS1	Dirichlet	1,54%	0,04%	3,05%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS2	Dirichlet	12,36%	9,64%	15,07%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS3	Dirichlet	86,10%	90,31%	81,89%	Pooled data Study 40/41
<i>Geen behandeling - Week 1 tot week 4</i>					
HS1 – HS1	Dirichlet	60,01%	32,29%	87,73%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS2	Dirichlet	39,99%	67,71%	12,27%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS3	Dirichlet	0,00%	0,00%	0,00%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS1	Dirichlet	15,46%	7,91%	23,01%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS2	Dirichlet	62,46%	61,34%	63,57%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS3	Dirichlet	22,08%	30,75%	13,42%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS1	Dirichlet	1,30%	0,19%	2,40%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS2	Dirichlet	12,52%	10,26%	14,79%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS3	Dirichlet	86,18%	89,54%	82,81%	Pooled data Study 40/41

<i>Geen behandeling - Vanaf week 5</i>					
HS1 – HS1	Dirichlet	60,01%	32,29%	87,73%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS2	Dirichlet	39,99%	67,71%	12,27%	Pooled data Study 40/41
HS1 – HS3	Dirichlet	0,00%	0,00%	0,00%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS1	Dirichlet	15,46%	7,91%	23,01%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS2	Dirichlet	62,46%	61,34%	63,57%	Pooled data Study 40/41
HS2 – HS3	Dirichlet	22,08%	30,75%	13,42%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS1	Dirichlet	1,30%	0,19%	2,40%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS2	Dirichlet	12,52%	10,26%	14,79%	Pooled data Study 40/41
HS3 – HS3	Dirichlet	86,18%	89,54%	82,81%	Pooled data Study 40/41
Utiliteiten					
HS1	Bèta	0,9113	0,906	0,921	Patiënt data Study 40/41
HS2	Bèta	0,9039	0,895	0,909	Patiënt data Study 40/41
HS3	Bèta	0,8983	0,890	0,900	Patiënt data Study 40/41
Hoeveelheid gebruikte brimonidine					
Per dag	Gamma	0,5	0,45	0,55	Moore, 2014 ¹⁷
Aantal toedieningen per dag					
Per dag	Gamma	1	0,9	1,1	Dagelijks gebruik
<i>Bezoeken aan huisartsen (per maand)</i>					
HS1	10%	0,22	0,20	0,24	Enquête
HS2	10%	0,42	0,38	0,46	
HS3	10%	0,58	0,53	0,64	
<i>Bezoeken aan dermatologen (per maand)</i>					
HS1	10%	0,08	0,09	0,05	Expert Panel en enquête
HS2	10%	0,25	0,23	0,28	
HS3	10%	0,67	0,60	0,73	
<i>Kosten medische bezoeken</i>					
Huisarts	10%	€31,12	€28,01	€34,23	Kostenhandleiding
Dermatoloog	10%	€82,20	€73,98	€90,42	(inclusief reiskosten)
<i>Eigen bijdragen</i>					
HS1	10%	€6,00	€5,40	€6,60	Expert Panel
HS2	10%	€10,00	€9,00	€11,00	Expert Panel
HS3	10%	€17,50	€15,75	€19,25	Expert Panel
Productiviteitsverliezen					
<i>Deel van de patiënten dat een dag werk heeft gemist</i>					
HS1	Bèta	0,011	0,000	0,025	Patient data Study 40/41
HS2	Bèta	0,004	0,000	0,012	Patient data Study 40/41
HS3	Bèta	0,014	0,006	0,023	Patient data Study 40/41
<i>Gemiddelde aantal gemiste werkdagen door de rosacea</i>					
HS1	Gamma	3,000	0,000	3,000	Patient data Study 40/41
HS2	Gamma	2,000	0,000	2,000	Patient data Study 40/41
HS3	Gamma	1,909	1,418	2,400	Patient data Study 40/41
<i>Gemiddelde loon per werkdag</i>					
Dag	10%	€188,76	€169,88	€207,64	CBS, kostenhandleiding

Patiënten met verminderde productiviteit door rosacea					
<i>Deel van de patiënten met enigszins verminderde productiviteit op het werk</i>					
HS1	Bèta	0,037	0,013	0,060	Patient data Study 40/41
HS2	Bèta	0,026	0,008	0,044	Patient data Study 40/41
HS3	Bèta	0,056	0,042	0,071	Patient data Study 40/41
<i>Deel van de patiënten met significant verminderde productiviteit op het werk</i>					
HS1	Bèta	0,000	0,000	0,000	Patient data Study 40/41
HS2	Bèta	0,000	0,000	0,000	Patient data Study 40/41
HS3	Bèta	0,004	0,000	0,008	Patient data Study 40/41
Patienten met verminderde dagelijkse activiteiten vanwege rosacea					
<i>Deel van de patiënten met enigszins verminderde capaciteit tot normale dagelijkse activiteiten</i>					
HS1	Bèta	0,078	0,044	0,111	Patient data Study 40/41
HS2	Bèta	0,056	0,030	0,082	Patient data Study 40/41
HS3	Bèta	0,101	0,082	0,120	Patient data Study 40/41
<i>Deel van de patiënten met significant verminderde capaciteit tot normale dagelijkse activiteiten</i>					
HS1	Bèta	0,000	0,000	0,000	Patient data Study 40/41
HS2	Bèta	0,000	0,000	0,000	Patient data Study 40/41
HS3	Bèta	0,009	0,003	0,015	Patient data Study 40/41

Discussie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Het is onduidelijk hoe eigen bijdragen wel in de PSA zijn meegenomen. Verder dient gevarieerd te worden binnen het betrouwbaarheidsinterval als deze gegevens beschikbaar zijn in plaats van te werken met 10% variatie. Bij de utiliteiten heeft dit er bijvoorbeeld voor gezorgd dat de range die gebruikt is bij de PSA smaller is dan de betrouwbaarheidsinterval zoals weergegeven in tabel 5. In de scenarioanalyse is het niet herleidbaar hoe de aanvrager de EQ-5D waarden bij de jonge populatie acné patiënten heeft omgezet tot Nederlandse utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden.

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

De gevoeligheidsanalyses zijn in orde op een paar onvolkomenheden na. Het Zorginstituut had graag een gevoeligheidsanalyse gezien waarop het aantal bezoeken aan de huisarts en de dermatoloog meer gevarieerd was dan 10% gezien de invloed van deze parameter op de resultaten.

3 Resultaten Farmaco-Economische evaluatie

3.1 Incrementele en totale effecten

Behandeling met brimonidine resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van de vergelijkende behandeling van 0,02 QALY's (zie tabel 13). Een ziektevrije dag was gedefinieerd als een dag in gezondheidstoestand 1 (HS1), dus met geen tot lichte roodheid volgens zowel de patiënt als de arts op basis van de uitkomsten van de vragenlijsten.

Tabel 13: Incrementele effecten van behandeling met brimonidine versus beste ondersteunende zorg (BOZ)

	<i>Brimonidine</i>	<i>BOZ</i>	<i>Incrementeel</i>
Ziektevrije dagen	101,2	49,5	51,7
QALYs	0,903	0,901	0,002

3.2 Incrementele en totale kosten

De door de aanvrager bepaalde extra kosten door behandeling met brimonidine waren €42,17. Zie tabel 14 voor een overzicht van de totale en incrementele kosten.

Tabel 14: Totale en incrementele kosten van toevoeging van inzet van brimonidine versus beste ondersteunende zorg (BOZ)

	<i>Brimonidine</i>	<i>BOZ</i>	<i>Incrementeel</i>
Totale kosten	€891,47	€849,30	€42,17

3.3 Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De aanvrager rapporteert de volgende incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs): €0,82 per ziektevrije dag en €16.958 per QALY ten opzichte van beste ondersteunende zorg (zie tabel 15).

Tabel 15: Incrementele kosteneffectiviteit van brimonidine versus beste ondersteunende zorg

Incrementele kosten per ziektevrije dag (ZVD)	€0,82/ZVD
Incrementele kosten per voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY)	€16.958/QALY

3.4 Gevoeligheidsanalyses

Scenarioanalyses

Scenarioanalyse 1

In dit scenario zijn de resultaten gepresenteerd van de kosteneffectiviteitsanalyse bij een tijdshorizon van 2 jaar en van 5 jaar. De ICER bij een tijdshorizon van 2 jaar is €17.617,56 en bij een tijdshorizon van 5 jaar is de ICER €17.517,02. Dit is iets hoger dan de ICER van de base-case analyse.

Tabel 16a: Incrementele kosteneffectiviteit van brimonidine versus beste ondersteunende zorg bij een tijdshorizon van 2 jaar

	<i>Brimonidine</i>	<i>BOZ</i>	<i>Incrementeel</i>
QALYs	1,78959	1,78473	0,00486
Totale kosten	€1.735,81	€1.650,13	€85,67
Incrementele kosten per QALY			€17.617,56

Tabel 16b: Incrementele kosteneffectiviteit van brimonidine versus beste ondersteunende zorg bij een tijdshorizon van 5 jaar

	<i>Brimonidine</i>	<i>BOZ</i>	<i>Incrementeel</i>
QALYs	4,36070	4,34894	0,01176
Totale kosten	€4.070,35	€3.864,40	€205,95
Incrementele kosten per QALY			€17.517,02

Scenarioanalyse 2

In het tweede scenario zijn er utiliteiten gebruikt uit de literatuur in plaats van de utiliteiten uit de fase 3 studie. Dit was mede op een eerder verzoek van SMC. In dit scenario is de ICER gedaald naar €4.027,46.

Tabel 17: Incrementele kosteneffectiviteit van brimonidine versus beste ondersteunende zorg als utiliteiten uit de literatuur worden toegepast

	<i>Brimonidine</i>	<i>BOZ</i>	<i>incrementeel</i>
QALYs	0,86602	0,85555	0,00486
Totale kosten	€891,47	€849,30	€42,17
Incrementele kosten per QALY			€4.027,46

Scenarioanalyse 3

In scenario 3 zijn de utiliteiten en transitiekansen gebaseerd op alleen de patiëntendata voor de gezondheidstoestand. In dit scenario is de ICER €8.991,07.

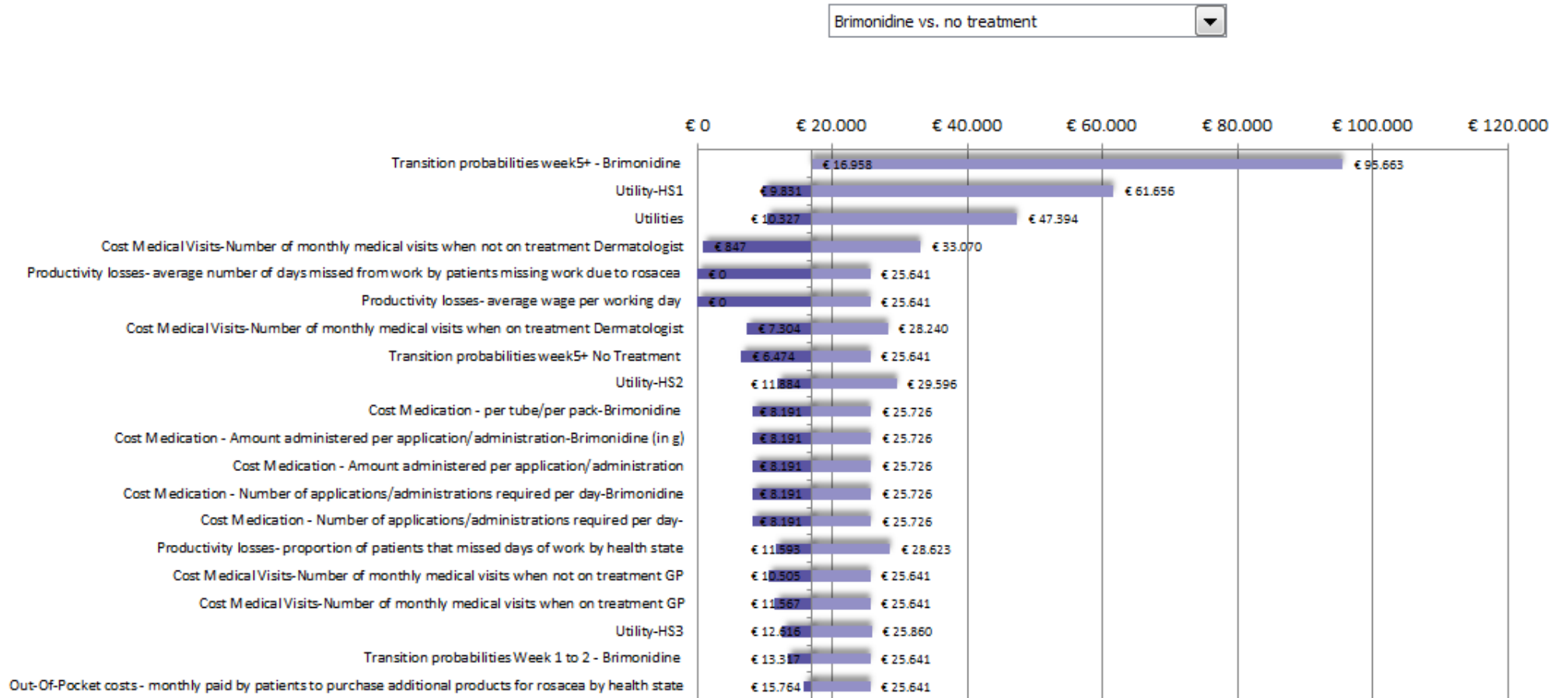
Tabel 18: Incrementele kosteneffectiviteit van brimonidine versus beste ondersteunende zorg als uitgegaan wordt van de 'Patient's Self-Assessment Grading'

	<i>Brimonidine</i>	<i>BOZ</i>	<i>incrementeel</i>
QALYs	0,90251	0,89909	0,00342
Totale kosten	€869,02	€838,28	€30,74
Incrementele kosten per QALY			€8.991,07

Univariate gevoeligheidsanalyses

Figuur 2 geeft de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyse weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. Zoals zichtbaar wordt de ICER het meest beïnvloed door de overgangskansen na week 5 en de gebruikte utiliteiten.

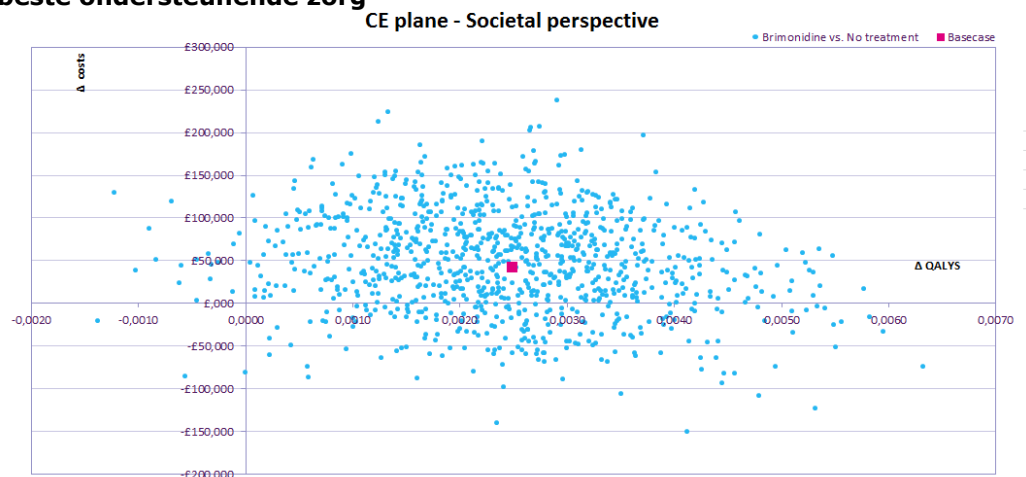
Figuur 2: Tornado diagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager.



Probabilistische gevoeligheidsanalyses

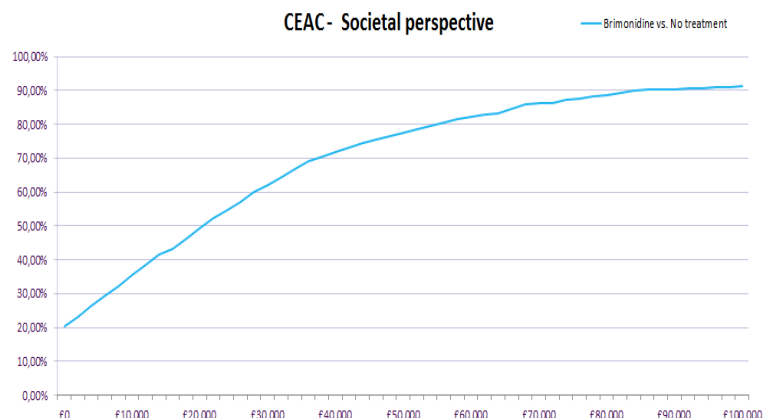
Figuren 3 en 4 geven de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses (probabilistic sensitivity analysis, PSA) voor brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg weer.

Figuur 3: Scatterplot van een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met de incrementele kosten en effecten van brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg



In figuur 3 is de spreiding rondom de puntschatting van de ICER van brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg te zien. De CEAC in figuur 4 laat zien dat als uitgegaan wordt van een referentiewaarde van €20.000/QALY de zekerheid dat inzet van brimonidine t.o.v. beste ondersteunende zorg kosteneffectief is ongeveer 50% is.

Figuur 4: "Cost effectiveness acceptability curve" (CEAC) van de vergelijking tussen brimonidine versus beste ondersteunende zorg (gebaseerd op PSA met 1000 simulaties)



Discussie

De langere tijdshorizon toont een enigszins veranderde waarde voor de ICER. Gezien de beperkte omvang van het effect op de ICER is een kortere tijdshorizon acceptabel. De gebruikte utiliteiten uit de literatuur in scenario 2 zijn niet verifieerbaar. Scenario 3 is informatief in dat de ICER zoveel lager uit zou vallen als

uit was gegaan van de 'Patient's Self-Assessment Grading'. Het is dan de vraag wat er zou zijn gebeurd als wordt uitgegaan van de Clinician's erythema assessment scales. De vraag is of de ICER dan veel hoger uit zal vallen dan €16.958/QALY vanwege de regel dat als beide vragenlijsten (patiënt en arts) tot een andere gezondheidstoestand leiden, dat dan de minst gunstige gezondheidstoestand wordt genomen.

Conclusie

Het Zorginstituut kan zich ten dele vinden in de uitgevoerde gevoeligheids- en scenarioanalyses. Deze tonen aan dat de overgangskansen en de utiliteiten grote invloed hebben op de ICER en dat de ICER niet robuust is.

4 Discussie en Conclusies

Eindconclusie

De aanvrager claimt dat behandeling met brimonidine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van matige tot ernstige rosacea.

Het Zorginstituut concludeert na advisering door de WAR dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van brimonidine bij de behandeling van rosacea van onvoldoende methodologische kwaliteit is.

Het Zorginstituut heeft de volgende kritiekpunten bij de analyse:

- De inputgegevens
 - De overgangskansen vanaf week 5 zijn onvoldoende onderbouwd
 - Het effect op kwaliteit van leven is zeer gering. De omzet naar EQ-5D is onvoldoende inzichtelijk en het is onduidelijk of de utiliteiten zijn aangepast voor Nederland.
- De probabilistische gevoeligheidsanalyse
 - Het heeft de voorkeur om deze uit te voeren op basis van de betrouwbaarheidsintervallen in plaats van 10%.

Gezien de grote onzekerheid omtrent de utiliteitsgegevens en het zorggebruik in de praktijk is niet te stellen dat als een referentiewaarde wordt gehanteerd van €20.000/QALY dat dan de kosteneffectiviteit van brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg gunstig is.

Daarnaast is de kans dat brimonidine kosteneffectief is ten opzichte van beste ondersteunende zorg als een referentiewaarde van €20.000/QALY wordt aangehouden ongeveer 50%.

De kosteneffectiviteitsratio die de aanvrager heeft bepaald is €16.958/QALY. Het Zorginstituut is echter van mening dat als bovenstaande punten in de base-case analyse worden verwerkt, de kosteneffectiviteitsratio waarschijnlijk hoger zal uitvallen.

5 Literatuur

- ¹ Draijer LW, Folmer H, Verduin MM. NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Rosacea. 2008;Eerste herziening augustus 2008:
- ² Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Acneïforme dermatosen. 2013;Versie 12-08-2013:
- ³ Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:907-12.
- ⁴ Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:584-7.
- ⁵ van der Linden MM, van Rappard DC, Daams JG, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Cutaneous Rosacea: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2014;
- ⁶ Powell FC. Clinical practice. Rosacea. *N Engl J Med* 2005;352:793-803.
- ⁷ Berg M, Liden S. An epidemiological study of rosacea. *Acta Derm Venereol* 1989;69:419-23.
- ⁸ Tan J, Berg M. Rosacea: current state of epidemiology. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:S27-S35.
- ⁹ <http://www.nature.com/jid/journal/v134/n6/full/jid2013446a.html>
- ¹⁰ Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C., et al. *Journal of Investigative Dermatology* 2014; 134:1527-34.
- ¹¹ Fowler J, Jarratt M, Moore A, et al. Once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% is a novel treatment for moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two multicentre, randomized and vehicle-controlled studies. *Br J Dermatol* 2012;166:633-41.
- ¹² www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/brimonidine_Mirvaso_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf
- ¹³ Del Rosso JQ, Thiboutot D, Gallo R, et al. Consensus recommendations from the American Acne & Rosacea Society on the management of rosacea, part 5: a guide on the management of rosacea. *Cutis* 2014;93:134-8.
- ¹⁴ Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, et al. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):598-605
- ¹⁵ Fowler J Jr, Jackson M, Moore A, et al. Efficacy and safety of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of two randomized, double-blind, and vehicle-controlled pivotal studies. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(6):650-6.
- ¹⁶ Franks P, Lubetkin EI, Gold MR, Tancredi DJ, Jia H. Mapping the SF-12 to the EuroQol EQ-5D Index in a national US sample. *Med Decis Making*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 May-Jun;24(3):247-54.
- ¹⁷ Moore A, Kempers S, Murakawa G et al. Long-term safety and efficacy of once-daily topical brimonidine tartrate gel 0.5% for the treatment of moderate to severe facial erythema of rosacea: results of a 1-year open-label study. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(1): 56-61.
- ¹⁹ Franks P, Lubetkin EI, Gold MR, Tancredi DJ, Jia H. Mapping the SF-12 to the EuroQol EQ-5D Index in a national US sample. *Med Decis Making*. [Research

Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004 May-Jun;24(3):247-54.

²⁰ Klassen, A.F.N., Newton, J.N., Mallon, E.: Measuring quality of life in people referred for specialist care of acne: comparing generic and disease-specific measures. *J. Am. Acad. Dermatol.* 43(2 I), 229–233 (2000)

Kostenconsequentieraming brimonidine
Mirvaso® bij de behandeling van matig tot
ernstig persistent erytheem bij erythemateuze
teleangiëctatische rosacea (subtype I)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 24 augustus 2015

Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2013129465
Volgnummer	2015030984
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, plv. secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. C.M.J. van der (Caroline) Meijden
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon—1

Inleiding—5

1	Uitgangspunten—7
1.1	Aantal patiënten—7
1.2	Indicatieverbreding—8
1.3	Substitutie—8
1.4	Kosten per patiënt per jaar—8
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—8
2	Kostenconsequentieraming—9
3	Conclusie—11
4	Referenties—13

Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als brimonidine (Mirvaso®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft ten opzicht van de standaardbehandeling.

Geregistreerde indicatie

Brimonidine (Mirvaso®) is geregistreerd voor de behandeling van 'symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea bij volwassen patiënten.'¹

Patiënten met rosacea (subtype 1) worden op dit moment behandeld door de huisarts. Bij twijfel over de diagnose of bij hinderlijke klachten van teleangiëctasieën kan de huisarts doorverwijzen naar een (plastisch) chirurg of dermatoloog.² Verwijzing naar een huidtherapeut kan bijdragen aan de uitwerking van zelfzorgadviezen.

Het subtype van rosacea is in principe het uitgangspunt voor de behandeling.^{1,3} Voor rosacea gelden adviezen voor zelfzorg, waaronder niet-medicamenteuze adviezen en vermijding van uitlokkende factoren. Bij erytheem kunnen groen getinte crèmes helpen bij camouflage.² Medicamenteuze behandelopties voor rosacea zijn ondermeer in eerste instantie lokaal metronidazol of azelaïnezuur, en bij onvoldoende effect oraal tetracycline of metronidazol.^{1,2} Het werkingsmechanisme van deze middelen betreft onder andere de vasculaire component van rosacea. Echter, de onderzoeken naar deze middelen includeerden patiënten met verschillende subtypes van rosacea, waarbij de meeste patiënten papels en pustels hadden.¹ De effectiviteit van deze middelen bij rosacea subtype 1 is derhalve moeilijk te beoordelen.

Voor patiënten met uitsluitend erytheem en flushing wordt lokale behandeling afgeraden vanwege het risico op huidirritatie.¹ Het vermijden van uitlokkende factoren is meer van belang, naast niet-medicamenteuze zelfzorg en eventueel camouflagecrème. Behandeling met verschillende lasers en Intense Pulsed Light systemen kunnen (mogelijk) effectief zijn tegen teleangiëctasieën en erytheem.²

Patiëntenpopulatie

Het Zorginstituut heeft met het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld dat brimonidine bij een klein deel van de patiënten met rosacea, waar erytheem in het gezicht op de voorgrond staat (subtype 1: de erythemateuze teleangiëctatische vorm) een verbetering geven van de roodheid. Een proefbehandeling kan overwogen worden indien niet-medicamenteuze adviezen, zoals vermijden van uitlokkende factoren, geen verbetering geven.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 augustus 2015.

1 Uitgangspunten

1.1 Aantal patiënten

In Nederland is de prevalentie van rosacea niet gemeten. In een grootschalige Duitse studie werd door dermatologen de huid systematisch onderzocht op huidafwijkingen bij 49.000 personen (werkzaam bij 150 bedrijven) en dit gaf een puntprevalentie voor rosacea van 2,2% (95% CI: 2.0-2.3).⁴ Een extensie van deze studie bij bijna 91.000 personen gaf een vergelijkbaar resultaat: 2,3% (95% CI: 2.19-2.38).⁵ De puntprevalentie van 2,3% zal het uitgangspunt zijn bij de berekening.

Uit CBS gegevens blijkt dat in mei 2015 het aantal inwoners in Nederland 16,9 miljoen is.⁶ Hiervan is ongeveer 21% jonger dan 18 jaar, wat het totale aantal mensen ouder dan 18 jaar op 13,35 miljoen brengt. Het aantal patiënten dat rosacea heeft en volgens de geregistreerde indicatie in aanmerking komt voor behandeling is 307.050 patiënten (2,3% x 13,35 miljoen). Wij gaan niet mee in de aanname van de aanvrager dat mensen boven de 75 jaar niet behandeld zullen worden. Alhoewel het percentage van patiënten boven de 75 jaar die deelnemen aan de klinische studies lager lag dan het te verwachten percentage (namelijk 2,5% bij een normaalverdeling), sluit dit niet uit dat deze patiënten de behandeling in de dagelijkse praktijk niet zullen krijgen. Verder heeft de aanvrager aangedragen dat uit marktonderzoek naar voren komt dat 26% van de patiënten met rosacea behandeling zoeken.⁷

Het percentage patiënten met subtype 1 is 78%-80%.⁷ In deze berekening wordt uitgegaan van 78%. Daarnaast heeft de aanvrager berekend welk percentage patiënten met rosacea matige tot ernstige erytheem heeft, namelijk 76%. Dit brengt het totaal aantal patiënten op 233.358 (307.050 patiënten x 76%). Indien vergoeding beperkt wordt tot de patiënten met subtype 1 dan komt het totale aantal patiënten uit op $78\% \times 233.358 = 182.019$ patiënten. Tot slot is de vergoeding beperkt tot patiënten die niet uitkomen met de bestaande niet-medicamenteuze middelen. Hiervoor wordt de 26% gehanteerd van patiënten die volgens de aanvrager bij de arts komen. Dit brengt het totale aantal patiënten op 47.325.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met behandeling van matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met brimonidine

	<i>aantal</i>
Populatie in Nederland (>18)	13.350.000
Prevalentie rosacea (2,3%)	307.050
Matig tot ernstige erytheem (76%)	233.358
Patiënten met subtype 1 (78%)	182.019
Patiënten die niet uitkomen met niet-medicamenteuze opties en een arts zien (26%)	47.325
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor brimonidine in aanmerking komt	47.325

1.2 **Indicatieverbreding**

Deze KCR beperkt tot subtype 1 patiënten. Het is echter ook gezien de geregistreerde indicatie goed denkbaar dat het middel breder wordt ingezet.

1.3 **Substitutie**

Aangezien brimonidine de eerste en enige behandeling tegen roodheid in het gezicht is bij rosacea wordt er in deze kostenconsequentieraming vanuit gegaan dat er geen sprake is van substitutie.⁸

1.4 **Kosten per patiënt per jaar**

Apotheekinkoopprijs (A.I.P. ex BTW)

De Apotheek Inkoop prijs (AIP) ex BTW voor brimonidine (Mirvaso®) is €40,00 per tube van 30 gram met daarin 3 mg brimonidine per gram gel. De prijs waarvoor vergoeding wordt aangevraagd is €40,00 per tube (AIP ex BTW).

Behandelschema

Brimonidine gel wordt eenmaal per 24 uur cutaan opgebracht, op welk moment dat geschikt is voor de patiënt, zolang erytheem in het gezicht aanwezig is.¹ De aanbevolen maximumdosis per dag is 1 gram gel verdeeld over vijf hoeveelheden ter grote van een erwt. In een klinische studie naar langdurig gebruik is gevonden dat de gebruikte hoeveelheid brimonidine neerkomt op gemiddeld 0,532 gram per dag.

Behandelduur

Volgens de aanvrager heeft 29,1% van de patiënten geen baat bij deze therapie en zal daarom slechts één tube afnemen. De overige patiënten zullen bij gebruik van 0,532 gram per dag 194 gram per jaar nodig hebben (365 dagen per jaar x 0,532 gram = 194 gram). Dit komt neer op zeven tubes per jaar.

De kosten per patiënt per jaar voor brimonidine variëren op basis van het gebruik per dag en de gemiddelde behandelduur. Voor 29,1% van de patiënten die geen baat hebben bij deze behandeling zullen de totale kosten €40,00 zijn. Deze kosten worden in het eerste jaar gemaakt, en in een zeer lage frequentie in vervolgjaren. De overige 70,9% kent totale kosten van €280,00 (= 7 x € 40).

1.5 **Marktpenetratie & overzicht aannames**

Het is de verwachting dat alle patiënten deze behandeling zullen krijgen. De marktpenetratie is daarom maximaal 100% in het derde jaar.

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- 100% van de patiënten zal brimonidine gaan gebruiken.
- 29% van de patiënten heeft geen baat bij deze therapie.
- De gebruikte hoeveelheid brimonidine is 0,532 gram per dag.
- In deze KCR wordt geen rekening gehouden met in- en uitstroom van patiënten door overlijden en nieuwe patiënten, omdat de verwachting is dat dit verwaarloosbaar is ten opzichte van de totale kosten.
-

2 Kostenconsequentieraming

In tabel 2 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer brimonidine aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1). In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 2: Raming van de totale kosten van de toevoeging van brimonidine aan het behandelarsenaal voor behandeling van matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1)

Jaar	Markt-penetratie	Nieuwe of oude patiënten	Aantal patiënten	Kosten pp/jaar	Totale kosten per jaar
2018	100%	therapie slaat niet aan 29%	13.724	€ 40	€ 549.000
		1 ^e jaar, therapie slaat aan 71%	33.601	€ 280	€ 9.408.280
Totale kosten in 2018					€ 9.408.280

De financiële consequenties op het budgettair kader zorg (BKZ) voor elk van de komende drie jaren door de toepassing van het geneesmiddel zijn niet berekend. De verwachting is dat opname van brimonidine niet leidt tot besparing op het BKZ, omdat er geen substitutie zal plaatsvinden.

3 Conclusie

Uitgaande van een marktpenetratie van 100%, een gemiddeld gebruik van 0,532 gram per dag zal opname op lijst 1B van het GVS van brimonidine (Mirvaso®) bij behandeling van matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1) gepaard gaan met totale kosten van €9,4 miljoen ten laste van het farmaciebudget. De kosten zullen hoger uitvallen als het gemiddelde gebruik en de patiëntenaantallen hoger liggen.

4 Referenties

- ¹ SmPC tekst brimonidine (Mirvaso®) 07/2014
- ² Draijer LW, Folmer H, Verduin MM. NHG-Farmacotherapeutische richtlijn Rosacea. 2008. Report No.: Eerste herziening augustus 2008.
- ³ Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn Acneïforme dermatosen. 2013. Report No.: Versie 12-08-2013.
- ⁴ Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L et al. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology* 2008;217:169-72.
- ⁵ Augustin M, Herberger K, Hintzen S, et al. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *The British journal of dermatology* 2011;165:865-73
- ⁶ Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Cijfers – kernindicatoren. Beschikbaar via www.cbs.nl/nl-NL/menu/cijfers/default.htm
- ⁷ Tan J, Berg M. Rosacea; current state of epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013;69(6 Suppl 1):S27-35.
- ⁷ Marktonderzoek Galderma Rosacea - Patient Flow Overall, 2007.
- ⁸ Galderma Benelux. Mirvaso® (Briminodine) als eerste en enige behandeling tegen roodheid in het gezicht bij rosacea goedgekeurd door de Europese Commissie. Nieuwsbericht 26 februari 2014, toegankelijk via www.galdermabenelux.com/News/articleType/ArticleView/articleId/49/mirvaso-brimonidine-als-eerste-en-enige-behandeling-tegen-roodheid-in-het-gezicht-bij-rosacea-goedgekeurd-door-de-europese-commissie

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 23 maart 2015

22^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

5 **Agendapunt 5**

brimonidine, (Mirvaso®), 1B

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de eerste bespreking. Brimonidine (Mirvaso®) is geregistreerd voor
symptomatische behandeling van erytheem in het gezicht als gevolg van rosacea. De
vergelijking is ten opzichte van placebo. Er is geen standaard behandeling voor erytheem bij
rosacea. Gebruikelijke medicamenteuze behandeling is gericht op vermindering van
inflammatoire laesies en is vooral onderzocht bij patiënten met papulopustuleuze rosacea.
15 Lasers en Intense Pulsed Light systemen kunnen (mogelijk) effectief zijn tegen
teleangiëctasieën en erytheem. Voor rosacea gelden zelfzorgadviezen zoals het vermijden
van uitlokkende factoren en eventueel camouflage. Wanneer matig tot ernstig erytheem
persisteert, ondanks het uitvoeren van de zelfzorgadviezen en camouflage, is brimonidine
het enige geregistreerde geneesmiddel tegen erytheem.

FT-rapport

20 Discussie

De eerste referent is het eens met de conclusie van therapeutische meerwaarde. Daarbij
heeft het WAR-lid nog wel de volgende opmerkingen c.q. vragen. In de samenvatting dient
vermeld te worden dat de meerwaarde ten opzichte van placebo is. In tabel 3 staan de
ongunstige effecten van brimonidine vergeleken met placebo bij patiënten met matig tot
25 ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1).
Waarom neemt in de brimonidine-groep de bijwerkingen in percentages toe? In het rapport
staat aangegeven dat sommige bijwerkingen (erytheem en flushing) symptomen zijn van
rosacea. De tweede referent is van mening dat dit geen bijwerkingen kunnen worden
genoemd omdat in de placebo arm deze ongunstige effecten eveneens optreden.
30 De vergoeding wordt beperkt tot erythemateuze teleangiëctatische rosacea (rosacea subtype I)
via opname in bijlage 2. Een WAR-lid vraagt op welke wijze de patiëntengroep afgebakend
wordt omdat in de RCT de patiënten maximaal twee inflammatoire laesies hadden. Hoe is dit
bepaald? Het Zorginstituut geeft aan dat dit subjectief is, maar dat het in de RCTs door een
dermatoloog is vastgesteld.

35 Een WAR-lid vraagt wat het effect van het middel is. Hoe lang moet het middel gebruikt
worden om een blijvend effect te hebben? Het Zorginstituut geeft aan dat het middel iedere
dag moet worden gebruikt om te zorgen dat het effect van het middel blijvend is.

FT-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

40 Het advies van de WAR is dat brimonidine een therapeutische meerwaarde heeft voor de
behandeling van matig tot ernstig erytheem bij een deel van de patiënten met
erythemateuze teleangiëctatische rosacea. Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen
onvoldoende verbetering geven, is een proefbehandeling met brimonidine zinvol.

KCR

45 Inleiding

Er is ontheffing van farmaco-economisch onderzoek verleend op basis van de inzet van
brimonidine voor rosacea subtype I. Echter, indien de totale kosten toch boven de € 2,5
miljoen blijken te komen, dan vervalt deze ontheffing en is een volledige farmaco-
economische evaluatie voor de gehele voor vergoeding in aanmerking komende populatie
50 aangewezen.

In tegenstelling tot wat in tabel 2 van de KCR staat, zijn de kosten na het eerste jaar van
therapie per jaar € 280,- in plaats van € 210,-. Hierdoor wordt de kostendrempel van 2,5
miljoen overschreden.

KCR

55 Discussie

Een WAR-lid geeft aan dat de prevalentie hoger ligt dan de 2,3% die als uitgangspunt is
gebruikt bij de berekening. In het FT-rapport staat 10% prevalentie. Hetzelfde WAR-lid legt de

vergadering voor of het middel noodzakelijke zorg is en in de basisverzekering vergoed moet worden?

- 5 De WAR is van mening dat niet voldoende helder is om hoeveel patiënten het gaat. In de KCR is nu uitgegaan van de cijfers uit Duitsland (population-based study). In de vergadering rekent een WAR-lid voor dat met een prijs van € 280,- en een prevalentie van 10% de totale kosten boven de 10 miljoen uitkomen. Hierdoor wordt de 2,5 miljoen grens zeker overschreden en is een FE-dossier gewenst.

KCR

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

- 10 Het advies van de WAR aan het Zorginstituut is om de fabrikant om een FE-dossier te vragen.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) op 22 juni 2015
25^e vergadering van de werkgroep Geneesmiddelen

Agendapunt 5

5 **brimonidine (Mirvaso®),**

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de tweede bespreking. Recent is een herziene Cochrane review over rosacea gepubliceerd (van Zuuren et al., Interventions for rosacea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. CD003262. pub5). Het Zorginstituut heeft deze informatie bestudeerd en is van mening dat deze review geen aanleiding geeft tot herziening van de concept-conclusie dat brimonidine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor de behandeling van matig tot ernstig erytheem bij een deel van de patiënten met erythematoteleangiëctatische rosacea (rosacea subtype 1).

15 FT-rapport

Discussie

20 De referent merkt op dat het aantal huidreacties na gebruik van brimonidine in de Cochrane analyse hoger lijkt dan gerapporteerd in de studies. En dat uit deze analyse naar voren komt dat het erytheem ook buiten het gebied waar je smeert kan optreden. Het Zorginstituut zoekt dit na.

De Cochrane studie heeft tevens aangetoond dat het Zorginstituut geen studies heeft gemist die in haar oordeel betrokken hadden moeten worden.

FT-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

25 De WAR onderschrijft het concept-advies van het Zorginstituut dat brimonidine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor de behandeling van matig tot ernstig erytheem bij een deel van de patiënten met erythematoteleangiëctatische rosacea (rosacea subtype 1). Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende verbetering geven, is een proefbehandeling met brimonidine zinvol.

30 KCR

Inleiding

35 Het betreft de tweede bespreking van de KCR. De KCR is nog niet uitgestuurd aan de belanghebbende partijen. In de KCR is het percentage patiënten met subtype I aangepast naar 78% op basis van de literatuur (in de eerdere versie stond 23%). Hierdoor komen de totale kosten uit op 5,8 miljoen, waardoor een FE-rapport gewenst is.

KCR

Discussie

40 Een WAR-lid merkt op dat als de patiënten die in eerdere jaren met de behandeling staken ook worden meegenomen, dat dan de marktpenetratie in jaar drie hoger uitkomt.

Een ander lid van de WAR merkt op dat dit afhangt van de marktpenetratie over de gehele populatie of de marktpenetratie per jaar. Het voorstel van de WAR is om voor de marktpenetratie uit te gaan van de patiënten die het middel blijven gebruiken en in de berekening niet de patiënten mee te nemen die de behandeling staken. Het betreft een chronische ziekte waarbij de patiëntenpopulatie stabiel blijft. Daarbij zijn de kosten van de patiënten die falen in het eerste jaar (€ 40,- per patiënt) gering ten opzichte van de kosten van de patiënten die het middel blijven gebruiken (€ 280,- per patiënt). Het niet meenemen van de kosten van de patiënten die falen, heeft geen grote invloed op de totale kosten in dit dossier. Vraag die ook beantwoord moet worden is hoeveel patiënten gaan het middel gebruiken. Is dit 50 of 100%?

Het voorstel van het Zorginstituut is om ervan uit te gaan dat:

- 100% van de patiënten het middel gaat gebruiken;
- waarbij 30% in het eerste jaar faalt;
- 70% het middel blijft gebruiken;
- 55 - het aantal patiënten dat erbij komt (incidentie) qua grootte verwaarloosbaar is.

KCR

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

Op basis van het advies van de WAR aan het Zorginstituut wordt de marktpenetratie opnieuw berekend met de uitgangspunten zoals deze in de vergadering zijn geformuleerd.

FE-rapport

Inleiding

5 Het FE-dossier is gebaseerd op een internationaal model dat is aangepast voor de Nederlandse situatie. De aanvrager claimt dat brimonidine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van rosacea subtype I en zou uitkomen op 16.958 Euro/QALY of 0,82 Euro/ziektevrije dag. De analyse kent echter een aantal onvolkomenheden. Zo is de
10 aanvrager er voor de vergelijkende behandeling vanuit gegaan dat patiënten geen behandeling krijgen voor hun erytheem (roodheid), omdat deze niet beschikbaar is. Desondanks zouden deze patiënten nog regelmatig op bezoek komen bij zowel de huisarts als de dermatoloog (2 tot 8 maal per jaar). Dit is niet aannemelijk en zou tot hogere kosten leiden in de vergelijkende arm. Verder is het effect op kwaliteit van leven gering en wijst de
15 PSA op een grote mate van onzekerheid rondom de ICER.

FE-rapport

Discussie

De eerste referent onderschrijft de conclusie van het Zorginstituut. Het model is op een aantal zaken gebaseerd te weten: overgangskansen, utiliteiten en de kosten. De referent is van mening dat alle inputwaarden, te weten de overgangskansen utiliteiten en kosten, alle
20 drie zwak zijn onderbouwd en dat de wijze van berekening positief uitpakt voor het middel. Het verschil in kwaliteit van leven voor de behandeling met brimonidine en de vergelijkende arm is klein. Het is niet transparant op welke wijze dit is berekend. De referent stelt dat er geen relevant verschil is op de generieke kwaliteit van leven.

Er is geen medicamenteuze behandeling voor de aandoening; de patiënten doen aan
25 zelfzorg. Het aantal consulten dat in het dossier wordt opgevoerd is niet conservatief en is in het voordeel van het middel. In het dossier missen duidelijke criteria voor non-responders. Door het bijstellen van de genoemde punten komt de ICER hoger uit. Dit kan oplopen tot € 90.000,- of hoger.

In het FE-rapport staat dat gezien de lage ziektelast het de vraag is of de kosten voor
30 brimonidine niet voor eigen rekening kunnen komen in plaats van deze ten laste te leggen van de nationale ziektekostenpremies van het basispakket. Het Zorginstituut licht toe dat bij een ziektelast lager dan 0,1 er geen referentiewaarde van toepassing is. Deze tekst over de ziektelast zal aangepast worden.

Een WAR-lid stelt voor dat uitgaande van zelfmedicatie het een alternatief zou kunnen zijn
35 om het middel tot een bepaald bedrag te vergoeden.

FE-rapport

Advies van de WAR aan het Zorginstituut

Het concept-advies van de WAR aan het Zorginstituut is dat de kosteneffectiviteit van
40 brimonidine vooralsnog onvoldoende is onderbouwd, omgeven is door grote onzekerheid en waarschijnlijk ongunstig is.

Agendapunt overstijgende opmerkingen

De WAR adviseert het Zorginstituut om in verband met de consistentie een eenduidige wijze
45 te hanteren voor het berekenen van de marktpenetratie. Het Zorginstituut onderschrijft dit en zal hierop terugkomen.

Verslag van de vergadering van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR)

op 24 augustus 2015

27^e vergadering van de werkcommissie Geneesmiddelen

5 Agendapunt 4

brimonidine (Mirvaso®), 1B

FT-rapport

Inleiding

10 Het betreft de tweede bespreking. Naar aanleiding van de eerste bespreking zijn de commentaren van de WAR en de geraadpleegde partijen in het FT-rapport verwerkt.

FT-rapport

Discussie

15 De referent en de WAR hebben geen opmerkingen naar aanleiding van de aanpassing van het FT-rapport.

FT-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

20 De WAR onderschrijft het advies van ZIN dat brimonidine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo voor de behandeling van matig tot ernstig erytheem bij een deel van de patiënten met erythematoteleangiëctatische rosacea (rosacea subtype 1).

20 Wanneer niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende verbetering geven, is een proefbehandeling met brimonidine zinvol.

KCR

Inleiding

25 Het betreft de derde bespreking. De inhoudelijke reactie van de fabrikant is in de KCR verwerkt. In de vorige vergadering is besproken dat bij het middel uitgegaan zou worden van 100% marktpenetratie. Tevens zijn de kosten van de behandeling van de patiënten waarbij het middel niet effectief is in de berekening meegenomen. Dit betreft 29% van de patiëntenpopulatie. Hierdoor zijn de meerkosten beraamd op €9,4 miljoen.

KCR

Discussie

30 De referent en de WAR hebben geen opmerkingen naar aanleiding van de aanpassing van de KCR.

KCR

Advies van de WAR aan ZIN

35 De WAR onderschrijft het advies van ZIN dat uitgaande van een marktpenetratie van 100%, een gemiddeld gebruik van 0,532 gram per dag opname op lijst 1B van het GVS van brimonidine (Mirvaso®) bij behandeling van matig tot ernstig persistent erytheem bij erythemateuze teleangiëctatische rosacea (subtype 1) gepaard zal gaan met totale kosten van €9,4 miljoen ten laste van het farmaciebudget. De kosten zullen hoger uitvallen als het gemiddelde gebruik en de patiëntenaantallen hoger liggen.

FE-rapport

Inleiding

45 Het betreft de tweede bespreking. De aanvrager claimt dat brimonidine een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van rosacea subtype 1 en zou uitkomen op €16.958 /QALY. De analyse kent echter een aantal onvolkomenheden. Zo is de aanvrager er voor de vergelijkende behandeling vanuit gegaan dat patiënten geen medicamenteuze behandeling krijgen, omdat deze niet beschikbaar is. Verder is de frequentie van bezoeken aan zowel de huisarts als de dermatoloog in beide behandelarmen hoog en is het behandel-effect na week 5 als constant gemodelleerd wat niet waarschijnlijk is vanwege de aard van de aandoening. Tenslotte wijzen de gevoeligheidsanalyses op een grote mate van onzekerheid rondom de ICER uit de base-case analyse.

FE-rapport

Discussie

55 De referent onderschrijft de conclusie van ZIN. De onderbouwing hiervan wordt goed weergegeven in figuur 3. In dit figuur wordt een Scatterplot van de probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) met de incrementele kosten en effecten van brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg weergegeven.

De referent is van mening dat het tornadodiagram van de univariate gevoeligheidsanalyse, zoals gerapporteerd door de aanvrager, meer informatie geeft dan de scenario's die de fabrikant heeft doorgerekend en stelt voor dit diagram voor de conclusie in het rapport op te nemen zodat duidelijk is dat de onzekerheid groot is.

5 Bij figuur 4 staat dat bij een referentiewaarde van €80.000/QALY de kans dat brimonidine ten opzichte van beste ondersteunende zorg kosteneffectief is ongeveer 90% is. De referent stelt voor om deze zin weg te laten omdat dit tot discussie kan leiden, mede omdat in het begin van het rapport wordt aangegeven dat het een ziekte betreft met een lage ziektelast. Daarom geldt de referentiewaarde van €20.000/QALY.

10 Een WAR-lid geeft aan dat tabel 5 een overzicht van de transitie kansen geeft in plaats van de relatieve risico's zoals nu in het rapport staat. ZIN kijkt dit na en past dit zo nodig aan. In de conclusie over de keuze van de vergelijkende behandeling staat dat de vergelijkende behandeling realistisch is, maar onderschat mogelijk de kosten van de medicamenteuze behandeling bij deze groep. De fabrikant heeft aangegeven dat dit een conservatieve benadering is. ZIN zal dit op advies van een WAR-lid op een andere wijze verwoorden.

15 FE-rapport

Advies van de WAR aan ZIN

De WAR onderschrijft de conclusie van ZIN dat de doelmatigheid van brimonidine onvoldoende onderbouwd is, omgeven door grote onzekerheid en waarschijnlijk ongunstig.

20