

# Farmacotherapeutisch rapport pegaptanib (Macugen®) bij de indicatie neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel pegaptanib (Macugen®) voor de behandeling van neovasculaire of natte, leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD).

In vergelijking met placebo heeft pegaptanib (0,3 mg) een gunstig effect op het verloop van natte LMD. Pegaptanib was bij alle typen natte LMD even werkzaam. Het voortzetten van de behandeling tot in het tweede jaar lijkt noodzakelijk te zijn voor een behoud van het in het eerste jaar tot stand gekomen effect. Gegevens over een behandelperiode langer dan twee jaar zijn nog niet bekend. Pegaptanib is niet direct vergeleken met fotodynamische therapie met verteporfin. Bij overwegend klassieke choroïdale natte LMD lijkt het effect van pegaptanib van ongeveer vergelijkbare grootte te zijn als dat van fotodynamische therapie. De belangrijkste bijwerkingen van pegaptanib zijn meestal door de injectieprocedure veroorzaakte, doorgaans tijdelijke oogproblemen zoals oogpijn, een verhoogde intraoculaire druk, verschillende vormen van oogirritatie en het optreden van endophthalmitis. Verteporfin lijkt minder oculaire bijwerkingen te veroorzaken dan pegaptanib. De intraveneuze toediening van verteporfin geeft daarentegen vaak aanleiding tot het optreden van systemische bijwerkingen. Ondanks het gegeven dat natte LMD in aanzienlijke mate afbreuk doet aan de kwaliteit van leven, zijn geen gegevens over het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven overlegd. Pegaptanib wordt éénmaal in de zes weken onder lokale anaesthesie en aseptische omstandigheden intravitreaal toegediend. Per keer kan één oog worden behandeld. Intraveneus toegediend verteporfin wordt zonodig één keer per drie maanden gebruikt waarbij de patiënt aan beide ogen kan worden behandeld. Zowel de toediening van pegaptanib als de toepassing van fotodynamische therapie met verteporfin vereisen een bijzondere expertise van de behandelend oogarts.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Pegaptanib kan worden toegepast bij alle vormen van natte LMD. Bij overwegend klassieke choroïdale natte LMD is het behandelresultaat van pegaptanib vergelijkbaar met dat van fotodynamische therapie met verteporfin. Omdat hiermee meer ervaring is opgedaan en deze behandeling veiliger lijkt te zijn, is fotodynamische therapie met verteporfin bij deze vorm van LMD eerste keus. Pegaptanib heeft echter therapeutische meerwaarde als het resultaat van fotodynamische therapie met verteporfin onvoldoende is of als patiënten daar niet mee behandeld kunnen worden. Voor alle overige vormen van natte LMD, met uitzondering van zichtbare, extrafoveale LMD waarbij thermische fotocoagulatie kan worden toegepast, heeft pegaptanib door het ontbreken van behandelmogelijkheden een therapeutische meerwaarde. Het is echter nog niet duidelijk of het nu gehanteerde behandelingschema van pegaptanib optimaal is.

## 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Pegaptanib
<b><i>Samenstelling</i></b>	Pegaptanib (0,3 mg oligonucleotide) als pegaptanibnatrium (1,65 mg) in een oplossing voor intravitreale injectie (0,9 µl).
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	De behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie.
<b><i>Dosering</i></b>	0,3 mg éénmaal iedere zes weken door middel van intravitreale injectie in het aangetaste oog.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Pegaptanib is een oligonucleotide (aptameer) dat bindt aan de in het oog voorkomende vorm van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). VEGF wordt hierdoor onwerkzaam. Door de afgenomen activiteit van VEGF vermindert de vorming van nieuwe bloedvaten, treedt minder vaatlekkage op en neemt de ernst van

	ontstekingsprocessen af.
<b>Bijzonderheden</b>	Het eveneens voor de behandeling van sommige typen LMD geregistreerde verteporfin (Visudyne®) is geplaatst op de CTG-ZAio beleidsregel 'dure intramurale geneesmiddelen'.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

### 3. Uitgangspunten beoordeling

De gele vlek of macula lutea (Ø 5 mm) is het centrale deel van het netvlies (retina) met een zeer hoge dichtheid van fotoreceptoren (kegeltjes). In de fovea, het centrale gedeelte van de macula (Ø 0,35 mm), is de dichtheid maximaal. De macula, in het bijzonder de fovea, is essentieel voor de scherpte van het zicht en verder ook belangrijk voor het zien van kleuren. Bij LMD treedt een doorgaans progressieve vermindering van de scherpte op waardoor het gezichtsvermogen steeds verder achteruitgaat. De beide ogen zijn meestal in verschillende mate aangetast. LMD worden zelden waargenomen bij personen jonger dan 55 jaar. Daarentegen is bij ongeveer één op de 20 ouderen boven de 75 jaar LMD aanwezig. Bij ca. 90% van alle patiënten komt LMD voor als niet-neovasculaire, atrofierende of droge LMD. Hierbij neemt het gezichtsvermogen langzaam af. Bij ongeveer 10% van de patiënten gaat droge LMD over in neovasculaire of natte LMD. Bij deze vorm gaat het gezichtsvermogen doorgaans in één oog snel achteruit. Bij veel patiënten is er twee jaar na diagnose al sprake van functionele blindheid. Hierbij is het perifere gezichtsvermogen meestal nog wel intact maar worden patiënten door het verminderde en meestal ook vertroebelde centrale gezichtsvermogen in hun dagelijkse bezigheden sterk gehinderd. Het voorkomen van natte LMD is zeer sterk leeftijdsgebonden (Ambati et al. 2003<sup>1</sup>; Arroyo 2006<sup>2</sup>; Van Leeuwen et al. 2003<sup>3</sup>).

De pathofysiologie van LMD is nog maar ten dele opgehelderd. Bij droge LMD zet zich aan het begin van het ziekteproces onder het retinale epitheel op de grens van het choroïd in toenemende mate geel materiaal (hard of zacht drusen) af en verandert de pigmentering van het epitheel. Er ontstaat zo een ernstige atrofie van de fovea. Bij natte LMD ontwikkelt zich vanuit de choroïda een dicht netwerk van bloedvaten naar de retina toe: de choroïdale neovascularisatie. Aangenomen wordt dat groefactoren als de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) hier een belangrijke rol in spelen. De aanhoudende productie van VEGF en andere bij maligne en ontstekingsprocessen betrokken eiwitten leidt niet alleen tot de ongecontroleerde groei van het subretinale vaatstelsel maar doet de nieuwgevormde bloedvaten vervolgens ook opzwellen, lekken en scheuren. De bloedingen, de lekkage van extracellulaire vloeistof (oedemen) en lipiden, en de vorming van littekenweefsel leiden tot de achteruitgang en het uiteindelijke verlies van het centrale gezichtsvermogen. Op basis van fluorescentieangiografie onderscheidt men een zichtbare vorm, een occulte vorm en een mengvorm, de minimale klassieke vorm. Bij de zichtbare vorm (klassieke natte LMD; ca 40%) wordt het aangetaste gebied door de optredende fluorescentie duidelijk gemarkeerd terwijl bij de occulte vorm (ca. 35%) er geen duidelijk aangetaste gebieden waarneembaar zijn. Leeftijd, roken, een familiale historie van LMD, diabetes en hypertensie zijn onder meer onderkend als risicofactoren voor het ontstaan van LMD<sup>1,2,3</sup> (Witmer et al. 2003<sup>4</sup>).

LMD kan niet curatief worden behandeld. Voor het verlies van centraal gezichtsvermogen kan slechts in zeer beperkte mate optisch worden gecorrigeerd. Bij sommige patiënten met natte LMD kan de voortgang van het ziekteproces door een thermische laserbehandeling (fotocoagulatie) of door fotodynamische therapie worden vertraagd. Doordat fotoreceptoren worden uitgeschakeld kan fotocoagulatie alleen worden toegepast bij patiënten met een zichtbare, extrafoveale natte LMD (ca. 10% van het aantal patiënten met natte LMD). Fotodynamische therapie met verteporfin (Visudyne®) wordt voornamelijk bij patiënten met klassieke subfoveale neovasculaire LMD of met actieve of recentelijk actieve occulte subfoveale choroïdale neovascularisatie worden uitgevoerd (1B-tekst verteporfin<sup>5</sup>; EPAR verteporfin<sup>6</sup>). Blokkering van VEGF is een aanpak gericht op het vertragen van de choroïdale neovascularisatie en de schadelijke gevolgen daarvan. Door binding van het pegaptanib wordt het in choroïdale vaatbed aanwezige specifieke VEGF (VEGF<sub>165</sub>) onwerkzaam gemaakt<sup>2,4</sup>.

#### 3.a. Toepassingsgebied

Pegaptanib is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met alle vormen van natte LMD<sup>5</sup>.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

Behalve met pegaptanib kan bij sommige typen van natte LMD ook een laserbehandeling of fotodynamische therapie met verteporfin worden gebruikt (zie boven). Voorzover van toepassing dient pegaptanib met deze behandelingen te worden vergeleken.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de 1B-tekst<sup>7</sup> en van onderzoeksresultaten die zijn opgenomen in het EPAR<sup>8</sup> en/of die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de beoordeling is op 1 juli 2006 de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med en de Cochrane Library). Zoekterm was pegaptanib al of niet in combinatie met age-related macula degeneration, AMD, photodynamic therapy, verteporfin, VEGF. Het onderzoek leverde twee aanvullende referenties op<sup>2,10</sup>.

## **4. Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van pegaptanib is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **4.a. Werkzaamheid en effectiviteit**

Het effect van pegaptanib op verschillende vormen van natte LMD is onderzocht in twee identieke en gecombineerd uitgewerkte gerandomiseerde en dubbelblind uitgevoerde fase II/III onderzoeken (EOP 1003 en EOP 1004, gepubliceerd als het VISION onderzoek; Gragoudas et al. 2004<sup>9</sup>; VISION Trial Group 2006<sup>10</sup>)<sup>7,8</sup>. Hierbij is het effect van éénmaal in de zes weken, intravitreaal in één oog toegediend pegaptanib in doseringen van 0,3, 1,0 of 3,0 mg (NITT=892) vergeleken met dat van een schijninjectie (NITT=298). Gedurende 48 weken werd negen keer behandeld. Bij patiënten met overwegend klassieke natte LMD was ook fotodynamische therapie met verteporfin toegestaan. Het primaire eindpunt van de onderzoeken was een vermindering van de gezichtsscherpte, uitgedrukt als het verlies van minder dan 15 letters (3 regels) op een standaard ETDRS leeskaart<sup>1</sup> en gemeten als het verschil tussen het resultaat bij aanvang en na 54 weken. Patiënten met dit resultaat werden als responders beschouwd. Secundaire eindpunten omvatten de gemiddelde verandering in gezichtsscherpte gedurende zeswekelijkse intervallen tussen het begin en het eind (week 54) van de onderzoeken. Deelnemende patiënten hadden tenminste één voorgaande behandeling met fotodynamische therapie ondergaan.

Pegaptanib in een dosering van 0,3 mg per keer bleek even werkzaam te zijn als de 1 mg dosering<sup>8,9</sup>. De hoogste dosering (3 mg) was echter aanmerkelijk minder werkzaam. Registratie heeft daarom alleen plaatsgevonden voor de laagste dosering<sup>7,8</sup>. Tenzij anders vermeld hebben de hieronder besproken resultaten alleen betrekking op de geregistreerde dosering.

Vrijwel alle patiënten kon het voorgenomen aantal injecties worden toegediend. Bij 70% van de met pegaptanib behandelde patiënten tegen 55% van de patiënten uit de placebogroep was de gezichtsscherpte na 54 weken met minder dan 15 letters afgenomen ( $P < 0,001$ ). Dit resultaat was gelijk aan dat van de beide afzonderlijke onderzoeken. In week 54 bedroeg het gemiddelde verlies aan gezichtsscherpte acht letters in de pegaptanibgroep tegen 15 in de controlegroep ( $P < 0,0001$ ). Voor deze parameter was er wel enig verschil tussen de trials (verlies EOP 1004: ca. 9 letters; EOP 1003: ca. 5 letters)<sup>8,10</sup>. Ten opzichte van de aanvangssituatie vond verbetering of handhaving van het zicht plaats bij 33% van de met pegaptanib behandelde patiënten tegen 23% van de met de schijninjectie behandelde groep ( $P = 0,003$ ). Ernstige verslechtering, een verlies van meer dan 30 letters op de ETDRS kaart, trad op bij 10% van de met pegaptanib behandelde patiënten en bij 22% van de patiënten uit de placebogroep ( $P < 0,001$ )<sup>8,10</sup>. Uit de bij aanvang en na respectievelijk 30 en 54 weken uitgevoerde angiografie bleek dat gedurende het onderzoek het totale oppervlak van de

---

<sup>1</sup> In Nederland wordt de visus bepaald met behulp van de letterkaart van Snellen. Volgens de letterkaart van Snellen wordt de visus berekend door de afstand van de letterkaart tot de patiënt in meters te delen door de afstand waarop een normaalziend oog de letter nog kan herkennen. Een visus van bijvoorbeeld 6/20 betekent dat op 6 meter afstand de optotypen van 20 meter wordt herkend. In internationale studies wordt de visus opgemeten met de ETDRSkaart (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study). Deze testen zijn algemeen geaccepteerd. Deze kaarten bevatten 5 letters per regel. Per 3 regels wordt het minimale hoek van resolutie verdubbelt. De gezichtsscherpte wordt gebaseerd op de totaal aantal correcte letters geïdentificeerd op 2 meter afstand plus 15. Als de patiënt op 2 meter afstand minder dan 20 letters kan identificeren worden de bovenste 3 regels op 1 meter afstand getest. De score is het totaal aantal letters gelezen op 1 en 2 meter afstand.

laesie, de omvang van de choroïdale neovascularisaties en ernst van de vaatlekkages met de tijd toenam. De toename bij met pegaptanib behandelde patiënten was echter geringer dan bij patiënten uit de controlegroep. Er werd geen relatie gevonden tussen het LMD-subtype, de grootte van de laesie of het bij aanvang aanwezige gezichtsvermogen en het resultaat van de behandeling<sup>8,10</sup>. Ook de gezichtsscherpte aan het begin van het onderzoek en het resultaat van de fotodynamische behandeling bleek het met pegaptanib bereikte behandelresultaat niet te hebben beïnvloed. Het resultaat van de behandeling met fotodynamische therapie die bij 22% van alle patiënten werd uitgevoerd, is echter onbekend<sup>8,10</sup>.

Na het afsluiten van het éénjarige onderzoek deden 1.053 patiënten mee aan een gerandomiseerd, open vervolgonderzoek dat eveneens één jaar duurde. Met pegaptanib behandelde patiënten werden gerandomiseerd voor het staken van de behandeling of doorgaan met pegaptanib in eerder gebruikte dosering. De placebogroep werd gerandomiseerd voor het staken van de behandeling, verdere placebobehandeling met schijninjecties of één van de drie doseringen pegaptanib. Ten opzichte van de controlegroep (in geen 2 jaar met pegaptanib behandeld) bleef bij actief doorbehandelde patiënten het effect van het eerste jaar behouden. In EOP 1004 was dit veel duidelijker waarneembaar dan in EOP 1003<sup>7,8</sup>. Er was echter maar een gering verschil tussen doorbehandelde patiënten en patiënten die na één jaar met de actieve behandeling waren gestopt (51% vs 56% niet responders). Bij patiënten bij wie de actieve behandeling na één jaar was gestopt, trad ten opzichte van niet of niet meer met placebo behandelde patiënten er een beperkte verslechtering van de gezichtsscherpte op<sup>7,8,11</sup>. Het is mogelijk dat pegaptanib in een vroeg stadium van de aandoening werkzaam is dan in een later stadium (Gonzalez et al. 2006<sup>11</sup>).

*Discussie:* gedurende het eerste behandeljaar vertraagde intravitreaal toegediend pegaptanib het voortschrijden van de aandoening bij ongeveer 70% van de behandelde patiënten met natte LMD. Het verschil met de schijnbehandeling bedroeg 15% (NNT: 7). Opmerkelijk is de omvang van het effect van de schijnbehandeling. Hoewel er een significant verschil bestond tussen het aantal letters dat niet kon worden gelezen voldeed niet minder dan 55% van de controlepatiënten aan de criteria voor een positieve respons. Hoewel dit hoge percentage mogelijk mede het gevolg is van het gebruik van fotodynamische therapie (ca. 20% van alle patiënten), was ook in het hieronder beschreven onderzoek met verteporfin de werkzaamheid van de placebobehandeling aanzienlijk. Eveneens opmerkelijk is dat na één jaar patiënten uit de controlegroep behalve naar een actieve behandeling met onder meer één duidelijk minder werkzame dosering (3 mg) pegaptanib ook werden gerandomiseerd naar een voortgezette schijnbehandeling en het staken van de behandeling.

In het VISION onderzoek is het effect van pegaptanib niet vergeleken met dat van een fotodynamische behandeling met verteporfin terwijl de interactie tussen de twee behandelingen maar in zeer beperkte wijze is geëvalueerd<sup>8,10</sup>. Uit onderzoek bij patiënten met overwegend klassieke subfoveale aantasting door choroïdale neovascularisaties waarbij verteporfin (N=402) met placebo (N=207) werd vergeleken kon na één jaar 61% van de met verteporfin behandelde patiënten als responder (definitie als bij pegaptanib) worden aangemerkt tegen 46% van de met placebo (= alleen laser belichting) behandelde groep (P<0,001). Ondanks het voortschrijden van de aandoening bleef het verschil na twee jaar behouden (53 vs 38%; P<0,001)(Wormald et al. 2006<sup>12</sup>)<sup>6</sup>. Voor de specifieke groep patiënten (N=159 vs N=84) met overwegend klassieke choroïdale neovascularisaties aantasting werd het beste behandelresultaat gevonden: na één jaar: 67 vs 39% (P<0,001; NNT=4); na twee jaar: 59 vs 31% (P<0,001; NNT=4)<sup>6,12</sup>. Bij patiënten met occulte LMD zonder klassieke subfoveale aantasting door choroïdale neovascularisatie met bewijs van recente of voortgaande progressie bleek de behandeling met verteporfin pas na twee jaar beter te zijn dan die met placebo (46 vs 33%; P=0,023)<sup>6,12</sup>. Ook bij dit onderzoek is het placebo-effect opvallend sterk. Dit wijst mogelijk op een gebrek aan selectiviteit van de gebruikte primaire uitkomstmaat.

*Conclusie:* in vergelijking met placebo heeft een behandeling met pegaptanib een gunstig effect op het verloop van natte LMD. Pegaptanib was bij alle typen van deze aandoening even werkzaam. Het voortzetten van de behandeling tot in het tweede jaar lijkt noodzakelijk te zijn voor een behoud van het in het eerste jaar tot stand gekomen effect. Gegevens over een behandelperiode langer dan twee jaar zijn nog niet bekend. Onder meer ook met betrekking tot het voortzetten van de behandeling, is nog niet duidelijk of het in het klinisch onderzoek gebruikte doseringsschema optimaal is. Pegaptanib is niet direct vergeleken met fotodynamische therapie met verteporfin. Bij de daarvoor in aanmerking komende typen LMD lijkt het effect van pegaptanib van ongeveer vergelijkbare grootte te zijn als dat van verteporfin.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Ongeveer één procent van de met pegaptanib en placebo behandelde patiënten staaakte de behandeling als gevolg van bijwerkingen. Antilichamen tegen pegaptanib werden niet gevonden<sup>7,8,10,13</sup>.

Direct aan het gebruik van pegaptanib gerelateerde overgevoelighedsreacties deden zich tijdens het onderzoek niet voor. Na registratie is het optreden van een ernstige systemische reactie bij enkele met pegaptanib behandelde patiënten gerapporteerd<sup>7,8,10,13</sup>.

De meeste bijwerkingen van pegaptanib bleken te zijn gerelateerd aan de intravitreale injectieprocedure. Door pegaptanib veroorzaakte oogproblemen lijken veel minder een rol te spelen. Ernstige bijwerkingen deden zich bij minder dan 1% van alle patiënten voor. Het betrof gevallen van endophthalmitis, retinale en vitreale bloedingen en loslating van de retina. Endophthalmitis leek vooral te zijn gerelateerd aan het aanvankelijk niet goed handhaven van aseptische omstandigheden bij de injectie. In slechts één geval leidde een ernstige bijwerking tot een ernstig en blijvend verlies van het gezichtsvermogen. De meest voorkomende (>10%) bijwerkingen van pegaptanib zijn onder meer tijdelijk optredende oogproblemen als oogpijn, ontsteking van de voorste oogkamer, een verhoogde intraoculaire druk (> 10 mm Hg bij ca. 10% van alle patiënten), mouches volantes, keratitis punctata, cataract, troebeling van het oogvocht en een verminderde gezichtsscherpte. Een groot aantal andere oogproblemen en -irritaties werd door 1-10% van de patiënten gerapporteerd<sup>7,8,10,13</sup>.

Gezien de rol van VEGF bij tal van (patho-)fysiologische processen en het uitsluiten van patiënten met cardiovasculaire aandoeningen bij de met pegaptanib uitgevoerde klinische onderzoeken is niet duidelijk of pegaptanib veilig door deze patiënten kan worden gebruikt. Patiënten met aandoeningen waarvan betrokkenheid van VEGF is aangetoond of VEGF bij het genezingsproces is vereist (bijv. wondheling) dienen daarom met voorzichtigheid te worden behandeld<sup>8,10,13</sup>.

Fotodynamische therapie met verteporfin geeft vaak aanleiding tot visuele stoornissen en een meestal gedeeltelijke en reversibele afname van het gezichtsvermogen (1-10%). Veel minder vaak komt het tot netvliesloslating, intravitreale en retinale bloedingen (0,1-1%). Op de injectieplaats treden vaak pijn, zwelling, extravasatie en ontsteking op terwijl als gevolg van het infuus patiënten vaak last hebben van rugpijn, lichtgevoelighedsreacties, misselijkheid, asthenie en hypercholesterolemie. Soms komt het ook tot pijn, hypertensie, hypesthesie en koorts (0,1-1%)<sup>5,6</sup>.

Conclusie: de belangrijkste bijwerkingen van pegaptanib zijn door de injectieprocedure veroorzaakte, doorgaans tijdelijke oogproblemen zoals oogpijn, een verhoogde intraoculaire druk en het optreden van endophthalmitis en verschillende vormen van irritatie. Het is niet bekend of en in welke mate lokaal toegediend pegaptanib systemische processen waarbij VEGF betrokken is, beïnvloedt. Hoewel gegevens uit direct vergelijkend onderzoek ontbreken lijkt verteporfin minder oculaire bijwerkingen te veroorzaken dan pegaptanib. De intraveneuze toediening van verteporfin geeft daarentegen vaak aanleiding tot het optreden van systemische bijwerkingen.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Het optreden van LMD doet in aanzienlijke mate afbreuk aan de kwaliteit van leven. Desondanks zijn geen gegevens over het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven overlegd en wordt uit de klinische rapportage niet duidelijk wat het studieresultaat voor het dagelijks leven betekent.

#### **4.d. Ervaring**

Eind 2004 is pegaptanib in de Verenigde Staten toegelaten voor gebruik bij dezelfde indicatie als in Europa. Wereldwijd zijn inmiddels ongeveer 1.000 patiënten behandeld waarbij er rond de 8.000 injecties zijn gegeven (opgave fabrikant).

Conclusie: de met pegaptanib opgedane ervaring is beperkt.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Pegaptanib mag niet worden gebruikt bij een oculaire of perioculaire infectie of het vermoeden daarvan<sup>7,8</sup>.

Na behandeling met pegaptanib dient men rekening te houden met een verhoogde intraoculaire druk, intravitreale bloedingen, het mogelijke ontstaan van endophthalmitis en het optreden van een soms ernstige allergische reactie<sup>7,8</sup>.

Evenals de toediening van pegaptanib vereist de toepassing van fotodynamische therapie een bijzondere expertise. Verteporfin mag niet worden gebruikt bij patiënten met porfyrie of ernstige leverfunctiestoornissen<sup>5,6</sup>.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Pegaptanib wordt éénmaal in de zes weken onder lokale anesthesie en aseptische omstandigheden toegediend door een daartoe opgeleide oogarts<sup>7</sup>. Per keer kan één oog worden behandeld. Intraveneus toegediend verteporfin wordt zonodig één keer per drie maanden gebruikt waarbij de patiënt aan beide ogen kan worden behandeld<sup>5</sup>.

### **5. Overige overwegingen**

#### **5.a. Kosten**

Tabel 4. Kosten van pegaptanib (AIP excl. BTW, opgave fabrikant; Z-Index juli 2006: geen vermelding).

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering	Kosten (€) per jaar
Pegaptanib injectie	681,00	0,3 mg/6 weken	6.129,00 (9x)

#### **5.b. Bijzonderheden**

Behalve pegaptanib zijn ook andere op de VEGF aangrijpende antilichamen voor toepassing bij natte LMD ontwikkeld. Ranibizumab is kort geleden in de VS geregistreerd terwijl bevacizumab off-label voor de behandeling van natte LMD wordt gebruikt. De van pegaptanib en de twee andere middelen beschikbare onderzoeksresultaten laten zich vooralsnog moeilijk met elkaar vergelijken, omdat direct vergelijkend onderzoek, ook met bestaande behandelingen, niet of nog maar in beperkte mate beschikbaar is. Eveneens in ontwikkeling is een behandeling met kleine RNA fragmenten waarmee getracht wordt VEGF receptor messenger RNA te inactiveren. Verder wordt het effect van een intraoculaire of -vitreale corticosteroidbehandeling met triamcinolonacetonide of anecortave acetaat onderzocht (Eter et al. 2006<sup>14</sup>)<sup>2</sup>. Vooralsnog blijft het onduidelijk met welke behandelingen of combinaties van behandelingen de verschillende vormen van LMD het beste kunnen worden aangepakt.

### **6. Door de aanvrager en fabrikant aangegeven waarde van pegaptanib**

#### **6.a. Claim van de aanvrager en fabrikant**

Pegaptanib is bestemd voor de behandeling van patiënten met alle vormen van natte LMD.

#### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de aanvrager en fabrikant**

Bij patiënten met overwegend klassieke choroïdale neovascularisaties kan met nagenoeg hetzelfde behandelresultaat gebruik worden gemaakt van fotodynamische therapie met verteporfin. Zolang bij deze categorie patiënten pegaptanib niet direct met deze behandeling is vergeleken, is niet duidelijk of een behandeling met pegaptanib de voorkeur verdient boven fotodynamische therapie.

### **7. CFH-advies**

Pegaptanib wordt toegepast bij alle vormen van neovasculaire of natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Bij één op de vier patiënten resulteert de één jaar durende behandeling (9 injecties) in een stabilisatie van de neovascularisaties en/of een vertraging van de achteruitgang van de gezichtsscherpte. Dit resultaat komt overeen met dat van de alleen bij overwegend klassieke choroïdale neovascularisaties toepasbare fotodynamische behandeling met verteporfin. Met fotodynamische therapie is echter meer ervaring is opgedaan. Bij overwegend klassieke choroïdale natte leeftijdgebonden maculadegeneratie is fotodynamische therapie met verteporfin daarom eerste keus. Thermische fotocoagulatie is de eerste keus bij de behandeling van zichtbare,

extrafoveale natte leeftijdsgebonden. De toepassing van pegaptanib vereist ervaring met het indicatiegebied.

## 8. Literatuur

1. Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003; 48:257-293.
2. Arroyo JG. A 76-year-old man with macula degeneration. *JAMA* 2006; 295:2394-2406.
3. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, et al. The risk and natural course of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:519-526.
4. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22:1-29.
5. 1B-tekst verteporfin. EMEA, London, 2006 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
6. EPAR verteporfin. EMEA, London, 2006 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
7. 1B-tekst pegaptanib. EMEA, London, 2006 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
8. EPAR pegaptanib. EMEA, London, 2006 ([www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm) [human medicines]).
9. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805-2816.
10. VEGF Inhibition study in ocular neovascularization (VISION) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of two randomized, controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; Epub 7 July 2006.
11. Gonzalez CR: VEGF Inhibition study in ocular neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Enhanced efficacy associated with early treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib sodium: an exploratory analysis. *Retina* 2005; 25:815-827.
12. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane database of systematic reviews* 2006 ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)).
13. D' Amico: VEGF Inhibition study in ocular neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006; 113:1001.e1-6 (Epub 27 april 2006).
14. Eter N, Krohn TU, Holz FG. New pharmacologic approaches to therapy for age-related macular degeneration. *BioDrugs* 2006; 20:167-179.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 juli 2006.*

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

## Kostenprognose gebruik pegaptanib (Macugen®)

### 1. Inleiding

CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor pegaptanib (Macugen®) in 2007-2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische waarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

### 2. Uitgangspunten

#### 2.1 Indicatie

Het oordeel van de CFH over de therapeutische meerwaarde luidt:

“Pegaptanib kan worden toegepast bij alle vormen van natte LMD. Bij overwegend klassieke choroidale natte LMD is het behandelresultaat van pegaptanib vergelijkbaar met dat van fotodynamische therapie met verteporfin. Omdat hiermee meer ervaring is opgedaan en deze behandeling veiliger lijkt te zijn, is fotodynamische therapie met verteporfin bij deze vorm van leeftijdsgebonden maculadegeneratie eerste keus. Pegaptanib heeft echter therapeutische meerwaarde als het resultaat van fotodynamische therapie met verteporfin onvoldoende is of als patiënten daar niet mee behandeld kunnen worden. Voor alle overige vormen van natte LMD, met uitzondering van zichtbare, extrafoveale leeftijdsgebonden maculadegeneratie waarbij thermische fotocoagulatie kan worden toegepast, heeft pegaptanib door het ontbreken van behandelmogelijkheden een therapeutische meerwaarde.”

#### 2.2 Aantal patiënten

De incidentie van neovasculaire maculadegeneratie stijgt sterk met het toenemen van de leeftijd. De gemiddelde incidentie voor personen van 55 jaar en ouder bedraagt 1,1 per 1000 persoonsjaren (95% B.I. 0,7 - 1,5)<sup>1</sup>. Dit aantal is gebaseerd op de resultaten van een prospectief cohortonderzoek onder 6418 personen van 55 jaar en ouder. Schattingen van incidentie en prevalentie in andere landen lopen uiteen, waarschijnlijk mede door verschillen in methode van dataverzameling, definitie en steekproefgrootte. Op basis van geprognosticeerde bevolkingssamenstelling in 2007 bedraagt het aantal incidentiegevallen van alle vormen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie circa 4500, oplopend tot bijna 4700 in 2010.



### *2.2.a Overwegend klassieke choroïdale natte LMD*

De overwegend klassieke choroïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie vormt circa 40%<sup>3</sup> alle gevallen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=1800). De behandeling van overwegend klassieke choroïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie met verteporfine resulteerde na 1 jaar bij circa 67% van de tot een respons<sup>3</sup>. Bij de patiënten waarbij fotodynamische therapie met verteporfine onvoldoende is of die hier niet mee kunnen worden behandeld heeft pegaptanib een therapeutische meerwaarde. (n=600).

### *2.2.b. Zichtbare extrofoveale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie*

Deze groep patiënten vormt circa 10% van alle patiënten met enige vorm van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=450). Aangezien bij deze indicatie thermische fotocoagulatie kan worden toegepast heeft pegaptanib voor deze groep patiënten geen therapeutische meerwaarde.

### *2.2.c Overige vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie*

De overige vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie maken circa 50%<sup>3</sup> uit van alle patiënten met enige vorm van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=2250). Aangezien fotodynamische therapie of fotocoagulatie bij deze patiënten niet kan worden toegepast heeft pegaptanib vanwege het ontbreken van behandel mogelijkheden hier een therapeutische meerwaarde.

### *2.2.d Conclusie aantal patiënten*

In totaal heeft pegaptanib bij circa 2850 patiënten met natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie een therapeutische meerwaarde. Van alle patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie zal naar schatting van een door de NVZ geraadpleegde expert 65% in aanmerking komen voor behandeling met pegaptanib. De overige 35% zal vanwege leeftijd, stadium van de ziekte of angst van de patiënt niet worden behandeld. In totaal komt het aantal nieuwe patiënten wat jaarlijks met pegaptanib behandeld zal worden op circa 1850.

## **2.3 Dosering en duur van de behandeling**

Volgens de 1B-tekst dient pegaptanib eenmaal in de 6 weken te worden toegediend. Het aantal injecties per jaar bedraagt dan 8,7. In de door de NVZ opgestelde kostenprognose wordt uitgegaan van een tweejarige behandeling met een gemiddeld aantal injecties in het eerste jaar van 8,4 en 6,9 in het tweede jaar. Deze aantallen zijn gebaseerd op de registratiestudie en vormen een redelijke schatting van het daadwerkelijke gebruik. De behandelduur van twee jaar is gebaseerd op de VISION-studie waar de studieperiode twee jaar bedroeg<sup>2</sup>. Aangezien in het tweede jaar geen verschil in effectiviteit werd gevonden tussen de met pegaptanib behandelde patiënten en de controle-arm is het nog maar de vraag hoe lang patiënten gemiddelde pegaptanib behandeld zullen worden. Aan de andere kant loopt er nog een open studie waar de patiënten gedurende een periode van drie jaar na de studie gevolgd worden. Uiteindelijk kan de gemiddelde behandelduur in de praktijk zowel korter als langer uitvallen.

## 2.4 Prijs van het geneesmiddel

De kosten van de behandeling met pegaptanib bedragen EUR 681,- per injectie. Gemiddeld kost een behandeling in het eerste jaar € 5.700,- en in het tweede jaar € 4.700,- per patiënt.

## 3. Kostenprognose

Op grond van de schatting dat er per jaar ongeveer 1850 patiënten met nieuw gediagnosticeerde leeftijdsgebonden maculadegeneratie voor behandeling met pegaptanib in aanmerking komen en deze patiënten gemiddeld twee jaar behandeld worden met respectievelijk gemiddeld 8,4 en 6,9 injecties per jaar dan bedragen de geprognosticeerde kosten per jaar ongeveer € 19.240.000,-. In het eerste jaar na opname zullen deze kosten lager zijn omdat zich er dan nog geen patiënten in het tweede jaar van de behandeling bevinden.

Doordat natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie een aandoening is die vooral voorkomt bij 65-plussers is het de verwachting dat in de komende jaren dit gebruik nog iets zal toenemen door een toename van het aantal leeftijdsgebonden maculadegeneratie patiënten. Daarnaast zitten er verschillende geneesmiddelen voor dezelfde indicatie in de pijplijn, in de toekomst is dus meer concurrentie te verwachten binnen de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

Het gemiddelde gebruik per patiënt en de gemiddelde duur van de behandeling zijn onzekere factoren in deze prognose. Afwijkingen van de hier gepresenteerde schattingen kunnen leiden tot zowel een lagere als hogere kostenprognose. De kosten van pegaptanib zullen echter met aan zekerheid grenzende waarschijnlijkheid boven de door de beleidsregel gedefinieerde kostendrempel komen. Pegaptanib voldoet hiermee aan het kostencriterium voor opname op de beleidsregel dure geneesmiddelen.

## 4. Referenties

1. Leeuwen, R. et.al. The risk and natural course of age-related maculopathy; Arch Ophthalmol;121,apr 2003;p519-526
2. D' Amico DJ, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N) Clinical Trial Group; Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. Ophthalmology. 2006 Jun;113(6):1001. E1-6.
3. Farmacotherapeutisch Rapport pegaptanib (Macugen®), Diemen, College voor zorgverzekeringen 2006

# Vraagstelling doelmatigheidstoets pegaptanib (Macugen®) bij neovasculaire macula degeneratie

## 1. Inleiding

Het CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van pegaptanib (Macugen®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van pegaptanib, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor pegaptanib is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van pegaptanib in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van pegaptanib in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van pegaptanib is uitgevoerd in Medline en EMBASE met zoektermen 'macugen', 'cost' of 'cost-effectiveness' of 'cost-utility' op 7 juni 2006. Er zijn op dit moment geen kosteneffectiviteitsstudies voor pegaptanib gepubliceerd. Combinatie van de zoektermen 'macular degeneration' en 'cost-effectiveness' leiden tot 54 publicaties, meestal over de kostenutiliteit van voeding, laserfotocoagulatie en fotodynamische therapie met verteporfine (PDT) in de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. De recente publicatie van Schmier (2006) geeft een overzicht van de economische evaluaties binnen neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie.<sup>4</sup> Daarnaast heeft een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database geleid tot twee referenties, maar deze bevatten geen informatie over cost-effectiveness van pegaptanib.

Conclusie: De CFH adviseert om als ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek na ten hoogste 3 jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en hierbij ook andere databases dan PubMed (bv. OHE-HEED) te gebruiken.

### 3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van pegaptanib in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in pegaptanib in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van pegaptanib
- De doelmatige toepassing van pegaptanib in de praktijk

De intrinsieke economische waarde van pegaptanib wordt bepaald door de incrementele kosteneffectiviteitsanalyse. De eerste onderzoeksvraag is dan ook: “Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van pegaptanib in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?” De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip  $t=0$  jaar. Deze vraag wordt door de aanvrager geadresseerd in het meegeleverde ‘Economic Model of Macugen in AMD’. De aanvrager heeft ook de elektronische versie van dit model meegestuurd.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: “Hoe en bij wie wordt pegaptanib in de klinische praktijk toegepast?” Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip  $t=3$  jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid. Deze onderzoeksvraag wordt in de vraagstelling doelmatigheidstoets door de aanvrager beschreven.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid tussen de twee onderzoeksvragen voldoende heeft uitgewerkt in een model en een prospectieve studie.

### 4. Onderzoeksopzet

#### 4.1. *Geregistreeerde indicatie*

De vraagstelling doelmatigheidstoets en het uitkomstenonderzoek moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor pegaptanib. Deze luidt: “pegaptanib is geïndiceerd voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (1B tekst).<sup>5</sup> De CFH heeft de therapeutische meerwaarde voor pegaptanib als volgt vastgesteld: “Pegaptanib heeft een meerwaarde bij de behandeling van overwegend klassieke choroïdale natte, leeftijdsgebonden maculadegeneratie indien het resultaat van fotodynamische therapie met verteporfine onvoldoende is of als patiënten daarmee niet kunnen worden behandeld. Voor alle overige vormen van natte, leeftijdsgebonden maculadegeneratie, met uitzondering van zichtbare, extrafovelae leeftijdsgebonden maculadegeneratie, heeft pegaptanib door het ontbreken van behandelingsmogelijkheden een therapeutische meerwaarde.

#### 4.2. *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie die volgens de geregistreeerde indicatie voor pegaptanib in aanmerking komen en behandeld worden in de dagelijkse klinische praktijk zullen geïnccludeerd in de prospectieve studie. Deze patiënten kunnen zowel in de academische centra, in de perifere ziekenhuizen als in de zogenaamde zelfstandige behandelcentra geselecteerd worden aangezien geen laserapparaat voor behandeling noodzakelijk is. De aanvrager geeft aan dat er 50 tot 100 personen, die behandeld worden met pegaptanib in een periode van twee jaar, zullen worden geïnccludeerd in een patiëntenregistratie. De aanvrager verwacht dat deze populatie een representatieve

steekproef is van de Nederlandse populatie. De aanvrager geeft aan dat er binnen deze groep patiënten ook zal worden gekeken naar subgroepen (verschillende typen van neovasculaire maculadegeneratie).

Conclusies:

- De CFH is van oordeel dat het onduidelijk is in hoeverre dit aantal patiënten voldoende is om een betrouwbare uitspraak te doen over de doelmatigheid van pegaptanib.
- De CFH is van oordeel dat het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd waarschijnlijk onvoldoende zal zijn om analyses uitvoeren op het subgroep niveau (overwegend klassiek versus minimaal klassiek versus occult).

### **4.3. *Vergelijkende behandeling***

Voor de meeste vormen van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie zijn sinds kort een aantal verschillende behandelingen beschikbaar. Gegevens uit de praktijk laten zien dat tegenwoordig met name bevacuzimab (off-label)<sup>6</sup> de standaardtherapie is voor patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Daarnaast zal binnenkort ook ranibizumab beschikbaar komen die een vergelijkbare plek in de behandeling zal innemen als bevacuzimab. Uitzondering is de zichtbare extrafoveale choroïdale neovascularisatie waarbij patiënten meestal met thermische fotocoagulatie worden behandeld. Daarnaast zullen er ook nog een aantal patiënten behandeld worden met fotodynamische therapie met verteporfine.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager naast fotodynamische therapie met verteporfine ook ranibizumab en bevacuzimab als vergelijkbare therapie zal moeten meenemen. Indien de vergelijkende behandeling verschilt voor de subgroepen van patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie zal de aanvrager deze verschillen ook in detail moeten beschrijven.

### **4.4. *Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten***

Voor het vaststellen van de eerste onderzoeksvraag: “Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van pegaptanib in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?” wordt in de aanvraag gerefereerd aan een economisch model uit de Verenigde Staten, waarvan de beschrijving is toegevoegd aan deze beoordeling.<sup>7-9</sup> De belangrijkste uitkomsten van deze kosteneffectiviteitsanalyse zijn de incrementele kosten per jaar met visus en de incrementele kosten per gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerd levensjaar (QALY) voor pegaptanib versus de standaardbehandeling. In de vraagstelling wordt aangegeven dat voor de schatting van kosten wordt uitgegaan van het maatschappelijk perspectief, maar dat de productiviteitskosten, vanwege de hoge leeftijd van de patiënten, en de informele kosten niet zullen worden meegenomen. Met betrekking tot de informele kosten geeft de aanvrager aan dat het niet meenemen van deze kosten tot een conservatieve schatting van de incrementele kosteneffectiviteit zal leiden.

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag “Hoe en bij wie wordt pegaptanib in de klinische praktijk toegepast?” beschrijft de aanvrager dat een prospectieve studie opgezet zal moeten worden. Belangrijke uitkomstmaten in deze prospectieve studie zijn:

- Gezichtsvermogen (jaren met visus).
- Kwaliteit van leven (utiliteit, gemeten met EQ-5D).

Daarnaast zal informatie worden verzameld over de volgende kostenposten:

- Behandelkosten
- Behandelkosten als gevolg van bijwerkingen.
- Oftalmologische procedures
- Ziekenhuiskosten (opnamekosten, bezoeken, consultkosten)

- Co-morbiditeiten gerelateerd aan neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie zoals depressie, botbreuken, verpleeg- en verzorghuiskosten
- Vervoer patiënten

Ook geeft de aanvrager aan dat additionele informatie zal worden verzameld over de demografie, medische voorgeschiedenis, gebruikte procedures voor diagnose en behandeling, co-medicatie, bijwerkingen en redenen voor stoppen/aanpassen van de behandeling.

#### Conclusies:

- De CFH is van oordeel dat de aanvrager de verzameling van effectparameters zoals de scale of visual acuity (visusbepaling) en de vaststelling van de utiliteiten (EQ-5D) in meer detail moet beschrijven. Bij de visusbepaling moet ook duidelijk worden aangegeven in hoeverre de methode die in Nederland wordt gebruikt om de visusbepaling aansluit bij de internationale methode van visusbepaling.
- De CFH is van oordeel dat het niet meenemen van productiekosten voor deze patiënten met een gemiddelde leeftijd boven de 70 jaar verdedigbaar is. De CFH is wel van oordeel dat de aanvrager zal moeten proberen om andere kosten zoals bijv. (informele) kosten van de mantelzorg, verpleeghuiskosten e.d., die bij dergelijke aandoeningen een groot effect hebben op de totale kosten en dus de kosteneffectiviteit, mee te nemen in de analyse van de doelmatigheid.<sup>10</sup>

#### **4.5. Tijdschhorizon**

De tijdschhorizon van de prospectieve analyse is minimaal 2 tot 2.5 jaar, omdat er minstens 1 jaar moet worden verzameld om een klinisch effect te kunnen waarnemen. De aanvrager geeft aan dat de gegevens vervolgens op basis van het US model geëxtrapoleerd kunnen worden naar levenslange kosten en uitkomsten.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de analyseperiode van de prospectieve studie minimaal 2 jaar moet zijn om betrouwbare gegevens voor het gehanteerde model op te leveren.

#### **4.6. Methode gegevens verzameling**

De gegevens voor het gebruik van pegaptanib zullen in een prospectief onderzoek verzameld worden.

##### Prospectief onderzoek

- De prospectieve studie bevat 50-100 patiënten die met pegaptanib in de eerste twee jaar na opname in de lijst Dure Geneesmiddelen worden behandeld.
- De aanvrager geeft geen informatie over hoe de patiënten zijn verdeeld over de verschillende subgroepen van patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (predominant klassiek, minimaal klassiek en occult).
- De aanvrager geeft geen indicatie over de minimale lengte van de vervolgduur voor de geïncludeerde patiënten in de prospectieve studie.
- Gegevens zullen worden verzameld met behulp van een Case Report Form. Elke keer wanneer een patiënt bij de arts komt worden gegevens vastgelegd in een vervolg Case Report Form. De patiënt wordt om toestemming gevraagd.
- De volgende gegevens worden verzameld in het Case Report Form:
  - De uitkomstmaten gezichtsvermogen (jaren met visus) en kwaliteit van leven (utiliteit, gemeten met EQ5D)
  - prognostische aspecten gerelateerd aan neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie zoals baseline gezichtsvermogen, subtype neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie, grootte van laesie bij neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie en stadium ziekte
  - Kosten

- Diagnose, leeftijd, geslacht
- Het is onduidelijk in hoeverre patiënten met een vergelijkende behandeling in dit prospectieve onderzoek kunnen worden meegenomen. Het is aan te nemen dat een relevant percentage van de patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie niet met pegaptanib zal worden behandeld. Indien de basiskarakteristieken van patiënten met een vergelijkende behandeling duidelijk verschillen van de patiënten die met pegaptanib worden behandeld zullen er mogelijk retrospectief gegevens moeten worden verzameld van patiënten met een vergelijkende behandeling. Aanvrager geeft zelf al aan dat discrepantie tussen behandelde en onbehandelde patiëntengroep kan optreden.

**Conclusie:** De CFH is van oordeel dat de aanvrager met name de selectie van patiënten met de vergelijkende behandeling in meer detail zal moeten beschrijven. De aanvrager zal moeten aangeven in hoeverre deze patiënten prospectief en/of retrospectief kunnen worden verzameld of hiervoor een retrospectief onderzoek moet worden toegevoegd.

#### 4.7. Model

De aanvrager heeft het gebruikte model (figuur 1) voor de Verenigde Staten en vertaling naar de Nederlandse 'zorgsetting' in het dossier opgenomen. De CFH heeft informatie over het gebruikte model, inclusief een aantal uitkomsten, verkregen via de website van RTI Health.<sup>7-9</sup> De aanvrager geeft aan dat dit model, inclusief de aannames, ook besproken is met een aantal Nederlandse experts (met behulp van een interview). Ook zijn Nederlandse epidemiologische gegevens en kosten gebruikt om het model door te rekenen.

- Het model is een economische evaluatie van pegaptanib en fotodynamische therapie met verteporfine versus placebo (geen behandeling) voor de behandeling van patiënten met subfoveale choroïdale neovascularisatie als gevolg van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie.
- Patiënten zijn ouder dan 65 jaar en zijn onderverdeeld in drie categorieën: predominant klassiek, minimaal klassiek en occulte neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Daarnaast wordt een onderverdeling gemaakt in leeftijdscategorieën (65-74 en 75+) en geslacht.
- Het gebruikte model is een Markov model met vijf gezondheidstoestanden op basis van visuele activiteit en de gezondheidstoestand 'dood' (zie figuur). De visuele activiteit varieert van goed zicht (>20/40) tot blindheid (20/200 tot >20/400 en ≤20/400).
- De transitiekansen tussen de verschillende niveaus zijn berekend op basis van de literatuur en de klinische studiegegevens. Verwijzingen naar deze literatuur ontbreken in het bijgevoegde model. In de extra informatie verkregen via de RTI website<sup>9</sup> wordt gerefereerd aan drie publicaties<sup>11-13</sup>, waarvan er twee in peer reviewed tijdschriften zijn gepubliceerd.<sup>11,12</sup>
- Primaire uitkomstmaten in het model zijn jaren met visus en kwaliteit van leven. Op basis van deze uitkomstmaten en de kosten worden de incrementele kosten per jaar met visus en de incrementele kosten per QALY berekend.
- Op basis van een univariate sensitiviteitsanalyse wordt het effect van een aantal parameters, zoals de tijdshorizon, de leeftijdsdistributie van de patiënten, behandelkosten etc. op de robuustheid van het model getest. Op basis van de aangeleverde gegevens wordt niet duidelijk welke parameters het grootste effect hebben op de robuustheid van het model.<sup>8,9</sup>
- Voor de epidemiologische parameters worden de bevolkingsgegevens en epidemiologische gegevens over neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie uit de Verenigde Staten gebruikt.
- In het model worden een aantal aannames gemaakt:

- Het model kan zowel gebruikt worden bij patiënten met de aandoening aan één oog (unilateraal) als aan beide ogen (bilateraal). Uitgangspunt hierbij is dat bij de unilaterale aandoening het behandelde oog het slechte oog is, terwijl bij de bilaterale aandoening het goede oog wordt behandeld. Dit betekent dat wordt aangenomen dat in het geval van de bilaterale aandoening de behandeling stopt in het slechte oog op het moment dat de behandeling start in het goede oog. Volgens de aanvrager is deze aanname met de Nederlandse experts besproken.
- Kosten nemen pas toe op het moment dat de patiënt de bilaterale aandoening ontwikkelt. Uitgangspunt hierbij is dat bij patiënten met een unilaterale ziekte het goede oog de beste visuele activiteit (>20/40) heeft.
- Patiënten stoppen met behandeling indien de visuele activiteit onder 20/400 valt of stoppen met behandeling in het slechte oog indien het betere oog ook subfoveale choroïdale neovascularisatie ontwikkelt.
- Het aantal behandelingen in het eerste jaar is waarschijnlijk hoger dan in het tweede jaar.
- Kosten van resources, die geassocieerd met de behandeling, zoals poliklinische consulten, fluoresceïne angiografie etc. worden geïncludeerd in het model.
- Kosten van fotodynamische therapie met verteporfine gebruik tegelijk met pegaptanib of de standaard behandeling worden meegenomen in het model
- Kosten van bijwerkingen van pegaptanib en fotodynamische therapie met verteporfine worden meegenomen in het model.
- De resultaten van de analyse in de Verenigde Staten op basis van het model laten zien dat de incrementele kostenutiliteit van fotodynamische therapie met verteporfine en pegaptanib vergelijkbaar is ( $\approx 20,000$  Euro /QALY)<sup>8</sup> terwijl een andere analyse laat zien dat de incrementele kostenutiliteit van pegaptanib, vergeleken met standaard behandeling toeneemt naarmate er in een later stadium van de aandoening wordt gestart met pegaptanib behandeling.<sup>7</sup>

Vraag:

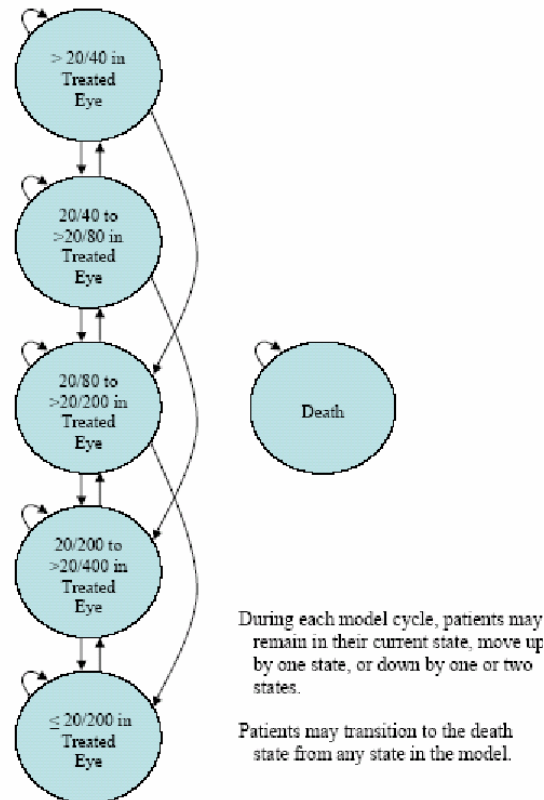
- De aanvrager zal in detail moeten beschrijven in hoeverre de aannames en de overgangskansen die zijn opgesteld in overleg met een aantal experts uit de Verenigde Staten, ook zijn besproken met de Nederlandse klinische experts. Indien er aanpassingen in het model plaatsvinden, zullen deze door de aanvrager moeten worden beschreven. Er zijn een aantal aannames die bijzondere aandacht behoeven:
  - De CFH is van oordeel dat de aanvrager de aanname dat in de praktijk de behandeling van het slechte oog stopt indien het goede oog ook neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie ontwikkelt moet onderbouwen. Volgens door de CFH geraadpleegde expert worden in Nederland meestal beide ogen worden behandeld indien er sprake is van een bilaterale aandoening. Zoals eerder gemeld geeft de aanvrager aan dat de Nederlandse experts onderschrijven dat de aanname dat in de praktijk de behandeling van het slechte oog stopt indien het goede oog ook neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie ontwikkelt redelijk is. Evaluatie van de resultaten uit de prospectieve studie zal leren in hoeverre patiënten met een bilaterale aandoening aan beide ogen worden behandeld.
  - De CFH is van oordeel dat de aanvrager de aanname dat de kosten pas toenemen op het moment dat de patiënt de bilaterale aandoening ontwikkelt moet onderbouwen. De aanvrager verwijst hiervoor naar een abstract van Sharma. Dit abstract was echter niet meegezonden. Bovendien zijn abstracts onvoldoende om inzicht te geven in de onderliggende gegevens.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het meegeleverde model inzichtelijk is. Hoewel de aanvrager beschrijft dat het model naar de Nederlandse situatie is vertaald in samenwerking met Nederlandse experts. De CFH heeft echter zijn twijfels over de manier waarop deze



vertaling heeft plaatsgevonden. Zo is een vragenlijst, zoals door de aanvrager is meegestuurd in bijlage 3 van de brief, onvoldoende om betrouwbare en niet-vertekende resultaten over de epidemiologie van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie te verzamelen.

Figure 1. Structure of Markov Model for Subfoveal CNV



## 5. Uitvoerbaarheid

Het is moeilijk te schatten in hoeverre de uitvoering van de prospectieve studie, d.w.z. de dataverzameling middels een Case Report Form bij oftalmologen, zal gaan verlopen. Het is onduidelijk of voldoende oftalmologen aan deze studie zullen deelnemen en een schatting van het mogelijke aantal deelnemende patiënten is onmogelijk te maken op basis van de door de aanvrager geleverde gegevens. Daarnaast geeft de aanvrager geen indicatie over wie het observationele onderzoek zal uitvoeren.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek nadere detaillering en transparantie met betrekking tot de uitvoering behoeft.

## 6. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een aantal randvoorwaarden en knelpunten.

- De definitie van de gebruikelijke of vergelijkende behandeling zal nader bepaald moeten worden. Een mogelijk knelpunt is dat ook nieuwe behandelingen, zoals ranibizumab en bevacuzimab, in de komende jaren voor neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie beschikbaar zijn waarmee rekening zal moeten worden gehouden.

- Vergelijking tussen de met pegaptanib behandelde patiënten en patiënten met een vergelijkende behandeling is moeilijk omdat deze kunnen verschillen (zie ook laatste bullet, prospectief onderzoek, pagina 4). In het geval van ranibizumab en bevacizumab kan een dergelijk vergelijking mogelijk prospectief plaatsvinden. In het geval van fotodynamische behandeling met verteporfine moet mogelijk gebruik worden gemaakt van retrospectieve dataverzameling.
- De aanvrager geeft aan dat er mogelijk subgroepanalyses moeten worden gedaan, gezien de verschillen in de effectiviteit van pegaptanib tussen de verschillende subgroepen patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

**Conclusie:** De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden in meer detail zouden moeten worden uitgewerkt. In het bijzonder moet duidelijk worden of patiënten met de vergelijkende behandeling kunnen worden geselecteerd in de prospectieve studie of dat een extra retrospectieve studie noodzakelijk is om deze patiënten te selecteren (zie 4.6). De aanvrager geeft aan dat gegevens over de vergelijkende behandeling alleen uit de klinische onderzoeken kunnen worden gehaald. De CFH is echter van oordeel dat gegevens over het dagelijkse gebruik van de vergelijkende behandeling van belang zijn om na drie jaar de incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk te bepalen. Om die reden adviseert de CFH om in het kader van het ZonMW programma 'Dure Geneesmiddelen' de doelmatigheidstoetsen voor pegaptanib en ranibizumab te harmoniseren en de gegevens uit deze toetsen, aangevuld met gegevens over bevacizumab, gemeenschappelijk te analyseren.

## 7. Bestaand en lopend onderzoek

De prospectieve studie zal hoogst waarschijnlijk aansluiten op een initiatief van Pfizer International voor een patiëntenregistratie programma voor pegaptanib.

## 8. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling een nadere uitwerking behoeft van een aantal onderdelen die van essentieel belang zijn voor een goede uitvoering van de studie:

- *Patiëntenpopulatie.* De CFH is van oordeel dat het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd waarschijnlijk onvoldoende zal zijn om analyses uitvoeren op het subgroep niveau (overwegend klassiek vs. minimaal klassiek vs. occult)
- *Vergelijkende behandeling.* De beschrijving van de vergelijkende behandeling behoeft meer detaillering, waarbij ook aandacht moet worden besteed aan de verschillende subgroepen patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Zo is het noodzakelijk om aan te geven in hoeverre fotodynamische therapie met verteporfine, bevacuzimab en ranibizumab als vergelijkende behandeling zullen worden meegenomen. Ook zal de aanvrager moeten beschrijven in hoeverre welke gegevens over de vergelijkende behandeling prospectief of retrospectief zullen worden verzameld. Om die reden adviseert de CFH om in het kader van het ZonMW programma 'Dure Geneesmiddelen' de doelmatigheidstoetsen voor pegaptanib en ranibizumab te harmoniseren en de gegevens uit deze toetsen, aangevuld met gegevens over bevacizumab, gemeenschappelijk te analyseren.
- *Dataverzameling.* De beschrijving van de opzet, dataverzameling en de data-analyse van de prospectieve, observationele studie is nog te beperkt.
- *Model.* De uitgangspunten en aannames in het model moeten in meer detail, voor de Nederlandse situatie, worden gespecificeerd.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager het onderzoeksvoorstel nader moet uitwerken om daarna met dataverzameling te kunnen starten.

## 9. Literatuurlijst

- (1) Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (2) Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (3) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijn-prijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (4) Schmier JK, Jones ML, Halpern MT. The burden of age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(4):319-334.
- (5) 1B-tekst pegaptanib. EMEA [ 2006 Available from:  
URL:[www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm)
- (6) Witjes BCM, Vingerling JR, Knoestler PD, Vermes A. Erasmus MC kiest voor off-label-toepassing bevacizumab. *Pharmaceutisch Weekblad* 2006; 42:1328-1330.
- (7) Earnshaw SR, Javitt JC, Zlateva GP, Pleil AM, Graham CN, Brogan AJ et al. Cost-Effectiveness Model for Age-Related Macular Degeneration: Comparing Early and Late Macugen Treatment. *RTI Health* [ 2006 Available from:  
URL:<http://www.rtihs.org/request/index.cfm?fuseaction=display&PID=5611>
- (8) Earnshaw SR, Javitt JC, Zlateva GP, Pleil AM, Graham CN, Brogan AJ et al. Cost-Effectiveness Model for Age-Related Macular Degeneration: Comparing Macugen to Visudyne. *RTI Health* [ 2006 Available from:  
URL:<http://www.rtihs.org/request/index.cfm?fuseaction=display&PID=5612>
- (9) Earnshaw SR, Javitt JC, Graham CN, Brogan AJ, Zlateva GP, Pleil AM et al. Modeling Treatments for Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-related Macular Degeneration: Cost-Effectiveness Methods. *RTI Health* [ 2006 Available from:  
URL:<http://www.rtihs.org/request/index.cfm?fuseaction=display&PID=5610>
- (10) Smith DH, Fenn P, Drummond M. Cost effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin for age related macular degeneration: the UK case. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(9):1107-1112.
- (11) Anonymous. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization--verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(5):541-560.
- (12) Bressler NM, Arnold J, Benchaboune M, Blumenkranz MS, Fish GE, Gragoudas ES et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration: additional information regarding baseline lesion composition's impact on vision outcomes-TAP report No. 3. *Arch Ophthalmol* 2002; 120(11):1443-1454.
- (13) Pfizer Inc. Data on file. 2004.