

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
10 juli 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2699850

Datum  
4 oktober 2006

Ons kenmerk  
PAK/26085840

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 06/23: dorzolamide CV (Trusopt® CV)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 10 juli 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot dorzolamide (Trusopt®) conserveermiddelvrije oogdruppels, 20 mg/ml. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het als bijlage toegevoegde CFH-rapport 06/23.

Dorzolamide conserveermiddelvrije oogdruppels zijn bestemd voor de behandeling van een verhoogde intra-oculaire druk bij oculaire hypertensie, openkamerhoekglaucoom en pseudo-exfoliatief glaucoom. Verder zijn ze bestemd als adjuvans bij betablokkers of als monotherapie bij patiënten die niet reageren op betablokkers of waarbij betablokkers zijn gecontra-indiceerd.

Volgens CFH-rapport 06/23 zijn de conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels niet onderling vervangbaar met andere in het GVS opgenomen geneesmiddelen. De conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels hebben een therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten met oculaire hypertensie en/of glaucoom die niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels én die een contra-indicatie hebben voor betablokkers of onvoldoende behandeld kunnen worden met conserveermiddelvrije oogdruppels met een betablokker (timolol). De doelmatigheid van conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels wordt redelijk onderbouwd. Opname in het GVS gaat gepaard met meerkosten die naar schatting € 703.700,- bedragen.

Concluderend adviseert het CVZ u om dorzolamide conserveermiddelvrije oogdruppels op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Algemeen Directeur

*Rapport*

## **CFH-rapport 06/23**

**dorzolamide (Trusopt®), conserveermiddelvrij**

Op 3 oktober 2006 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

26066522

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

W.G.M. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8750

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe presentatie
1	2.a. dorzolamide oogdruppels conserveermiddelvrij (Trusopt®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Analyse criteria voor onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.5. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.6. Beoordeling doelmatigheid
4	2.a.7. Kostenconsequentieraming
4	2.a.8. Literatuur
4	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 juli 2006
2. FarmacoEconomisch rapport Trusopt®
3. Kostenconsequentieraming Trusopt®

## 1. Inleiding

In de brief van 10 juli 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Trusopt.

## 2. Nieuwe presentatie

### **2.a. dorzolamide oogdruppels conserveermiddelvrij (Trusopt®)**

#### **Samenstelling**

Dorzolamide 20 mg/ml, oplossing voor eenmalig gebruik, flacon 0,2 ml.

#### **Geregistreerde indicatie**

Verhoogde intra-oculaire druk bij oculaire hypertensie, open-kamerhoek glaucoom en pseudo-exfoliatief glaucoom. Als adjuvans bij  $\beta$ -blokkers of als monotherapie bij patiënten die niet reageren op  $\beta$ -blokkers of waarbij  $\beta$ -blokkers zijn gecontra-indiceerd.

#### **2.a.1. Voorstel fabrikant**

De fabrikant geeft aan dat, naar aanleiding van het CFH-rapport over niet-geconserveerde oogdruppels, in 2002 de conserveermiddel-vrije oogdruppels en de conserveermiddelbevattende oogdruppels apart zijn geplaatst in het Geneesmiddelen-vergoedingssysteem (GVS).<sup>1</sup> Op dit moment zijn alleen van de betablokker timolol en van het parasymphicomimeticum pilocarpine conserveermiddelvrije oogdruppels beschikbaar. Omdat er van brinzolamide oogdruppels (Azopt®) uit de cluster van oogdruppels met koolzuuranhydraseremmers (OS01EDAG, bijlage 1A) geen conserveermiddelvrije oogdruppels beschikbaar zijn, komen volgens de fabrikant dorzolamide oogdruppels in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

#### **2.a.2. Beoordeling opname in het GVS**

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de behandeling van oculaire hypertensie en/of (chronisch) open-kamerhoekglaucoom zijn de volgende geneesmiddelgroepen beschikbaar: betablokkers, prostaglandine-agonisten, koolzuuranhydraseremmers, alfa-symphicomimetica en parasymphicomimetica.<sup>2</sup>

De betablokkers, prostaglandine-agonisten en de koolzuuranhydraseremmers worden niet onderling vervangbaar geacht en zijn daarom alle ondergebracht in aparte clusters op bijlage 1A: respectievelijk OS01EDAG en OS01EDCG, OS01EXAG, OS01ECAG. De alfa-

sympathicomimetica (apraclonidine, brimonidine) en het parasymphicomimeticum pilocarpine staan op bijlage 1B. Verder zijn sinds 2002 conserveermiddelbevattende oogdruppels en conserveermiddelvrije oogdruppels niet meer ondergebracht in één cluster, omdat de conserveermiddelvrije oogdruppels een duidelijk therapeutisch voordeel hebben bij de volgende subpopulaties van patiënten: met een aangetoonde allergie tegen het betreffende conserveermiddel; met een contra-indicatie voor een conserveermiddel zoals bij beschadigingen van het cornea-epitheel of bij perforerende hoornvliestransplantaties; met een chronisch frequent gebruik van oogdruppels, met name bij het droge oogsyndroom en glaucoom; en waarbij het conserveermiddel aanleiding geeft tot bijwerkingen. In totaal betreft het een beperkte groep patiënten.

Op dit moment zijn alleen conserveermiddelvrije oogdruppels beschikbaar van de betablokker timolol en van het parasymphicomimeticum pilocarpine. Bij de analyse van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid zullen conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels (een koolzuuranhydraseremmer) met deze twee conserveermiddelvrije oogdruppels worden vergeleken.

### *2.a.3. Analyse criteria voor onderlinge vervangbaarheid*

#### ***Gelijksoortig indicatiegebied***

Alle drie de oogdruppels zijn geregistreerd voor open-kamerhoek glaucoom. Timolol en dorzolamide zijn daarnaast geregistreerd voor oculaire hypertensie en pilocarpine voor nauwe-kamerhoekglaucoom. Pilocarpine oogdruppels worden verder ook in de diagnostiek gebruikt. Timolol oogdruppels zijn tevens nog geregistreerd voor aantal vormen van secundair glaucoom en dorzolamide oogdruppels als adjuvans naast  $\beta$ -blokkers of als monotherapie wanneer  $\beta$ -blokkers niet werkzaam of gecontra-indiceerd zijn.

*Conclusie:* Alle drie de oogdruppels hebben een verschillend indicatiegebied.

#### ***Gelijke toedieningsweg***

Bij alle drie gaat het om een oogdruppels.

*Conclusie:* Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### ***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Alle drie de oogdruppels zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen.

*Conclusie:* Alle drie de oogdruppels zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### ***Klinisch relevante verschillen in eigenschappen***

In grote lijnen kan gesteld worden dat oogdruppels met koolzuuranhydraseremmers minder werkzaam zijn in het verlagen van de oogdruk dan  $\beta$ -blokkers (uitgezonderd betaxolol dat zwakker werkzaam is) en pilocarpine (respectievelijk 15-20% verlaging en 20-25%).<sup>3,4</sup>

De belangrijkste bijwerkingen zijn bij de  $\beta$ -blokkers met name het risico van systemische bijwerkingen (bronchoconstrictie, bradycardie en hypotensie); bij pilocarpine met name de lokale effecten (pupilvernauwing, accommodatiekramp, nachtblindheid

en soms cataract en netvliesloslating); bij koolzuuranhydraseremmers zowel lokale effecten (met name oogirritaties) als enkele systemische (vermoeidheid en slaperigheid vooral bij ouderen, bittere smaak/metaalsmaak).<sup>3,4</sup>

*Conclusie:* Tussen de oogdruppels met koolzuuranhydraseremmer dorzolamide en de  $\beta$ -blokker timolol en tussen de oogdruppels dorzolamide en pilocarpine zijn er klinisch relevante verschillen in zowel werkzaamheid als bijwerkingen. Deze verschillen spelen doorgaans mede een rol bij de keuze door de arts.

#### *2.a.4. Conclusie plaats in het GVS*

Gezien het gestelde in paragraaf 2.a.3. en analoog aan de huidige (cluster)indeling van de geconserveerde oogdruppels in het GVS en gezien het gestelde dat geconserveerde en niet-geconserveerde oogdruppels niet kunnen worden geclusterd, kunnen de conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels alleen op bijlage 1B worden geplaatst.

#### *2.a.5. Therapeutische waardebeoordeling*

Gezien de geregistreerde indicatie en de voordelen van conserveermiddelvrije oogdruppels voor een subpopulatie van patiënten, hebben conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels een therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten met oculaire hypertensie en/of glaucoom die niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels én die een contra-indicatie hebben voor betablokkers of onvoldoende behandeld kunnen worden met conserveermiddelvrije oogdruppels met een betablokker (timolol).

Er dient nu te worden vastgesteld of voor de hierboven beschreven doelgroep de conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels ook een doelmatige behandeling is.

#### *2.a.6. Beoordeling doelmatigheid*

### **Conclusie**

Bij glaucoompatiënten met primair open-kamerhoek glaucoom die niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdrukverlagende oogdruppels heeft de fabrikant een economische evaluatie uitgevoerd waarbij een behandelingsstrategie met dorzolamide conserveermiddelvrij wordt vergeleken met een strategie zonder dorzolamide conserveermiddelvrij. Over een tijdshorizon van 10 jaar bedragen de geschatte gemiddelde incrementele kosten € 72 per extra jaar zonder invasieve behandeling of € 802 per gewonnen QALY. Bij kortere tijdshorizons worden voor de ICERs hogere waarden gevonden. De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van dorzolamide conserveermiddelvrij door deze modelstudie redelijk wordt onderbouwd.

Voor details wordt verwezen naar het FE-rapport dat als bijlage

hierbij gaat.

#### *2.a.7. Kostenconsequentieraming*

##### **Epidemiologie**

Conserveermiddelvrij dorzolamide zal na verloop van tijd naar schatting gemiddeld 13% van het totale gebruik uitmaken. De minimale schatting bedraagt 10% en de maximale 16%. In totaal werden er voor de oogdruppels met een koolzuuranhydraseremmer in 2005 2,4 miljoen DDD's verstrekt. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een verwacht marktaandeel van gemiddeld 13% van de totale omzet aan koolzuuranhydraseremmer bevattende oogdruppels van 360.000 DDD's. De lage raming gaat uit van 13% (240.000 DDD's) en de hoge raming van 16% (480.000 DDD's).

##### **Kosten**

De apotheekinkoopprijs van dorzolamide conserveermiddelvrij bedraagt € 34,39 per 60 flacons van 0,2 ml. Uitgaande van gemiddeld 120 flacons per voorschrift bedragen de totale kosten per voorschrift € 74,41. Bij monotherapie (3 flacons per dag) bedragen de totale kosten per maand € 55,81. Als combinatietherapie met betablokker (2 flacons per dag) kost dorzolamide CV in totaal € 37,20 per maand.

##### **Conclusie**

Opname van dorzolamide conserveermiddelvrije oogdruppels (Trusopt® conserveermiddelvrij) in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De totale meerkosten worden geraamd op € 703.700,- drie jaar na eventuele opname in het GVS. Voor een lager cq. hogere schatting van de marktomvang bedragen de meerkosten respectievelijk € 541.300,- en € 886.100,-. Voor details wordt verwezen naar de uitgebreide kostenconsequentieraming dat als bijlage hierbij gaat.

#### *2.a.8. Literatuur*

<sup>1</sup>Van Luijn JCF. CFH-rapport 02/09: Niet geconserveerde oogdruppels. Amstelveen, 2002.

<sup>2</sup>Loenen A.C. van et al. (red.). Farmacotherapeutisch Kompas. Amstelveen: CVZ 2006, p.651

<sup>3</sup>European Glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2nd ed. Savona: Dogma, 2003.

<sup>4</sup>Schwartz K, Budenz D. Current management of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2004; 15: 119-26

### **3. Conclusie**

Op grond van verschil in indicatie en klinisch relevante verschillen in werking en bijwerkingen ten opzichte van conserveermiddelvrije oogdruppels met enkelvoudige stof voor de behandeling van hoge oogdruk/glaucoom kunnen de conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels alleen op bijlage 1B worden geplaatst.

Gezien de geregistreerde indicatie en de voordelen van conserveermiddelvrije oogdruppels voor een subpopulatie van patiënten, hebben conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels een therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten met oculaire hypertensie en/of glaucoom die niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels én die een contra-indicatie hebben voor betablokkers of onvoldoende behandeld kunnen worden met conserveermiddelvrije oogdruppels met een betablokker (timolol).

Opname van dorzolamide conserveermiddelvrije oogdruppels (Trusopt® conserveermiddelvrij) in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget.

De door de fabrikant geclaimde doelmatigheid van dorzolamide conserveermiddelvrij door deze modelstudie is redelijk onderbouwd.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur



# Farmaco Economisch rapport dorzolamide conserveermiddelvrij (Trusopt CV®)

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel dorzolamide conserveermiddelvrij (Trusopt CV®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vergelijkende behandeling</b>	In de base-case analyse worden twee behandelstrategieën vergeleken: in de strategie mét dorzolamide conserveermiddelvrij (CV) volgt na de bèta-blokker CV eerst dorzolamide (CV) monotherapie en daarna dorzolamide CV plus bèta-blokker CV. In de huidige behandelstrategie vindt geen tweedelijns medicamenteuze behandeling plaats en is lasertrabeculoplastiek de volgende stap na de bèta-blokker CV.
<b>Effecten</b>	Over een tijdshorizon van 10 jaar zijn de geschatte gemiddelde incrementele effecten (verdisconteerd met 1,5%) 2,3 jaar zonder invasieve behandeling of 0,21 voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's).
<b>Kosten</b>	Over een tijdshorizon van 10 jaar bedragen de geschatte gemiddelde incrementele kosten (verdisconteerd met 4%) € 166,-.
<b>Doelmatigheid</b>	Over een tijdshorizon van 10 jaar bedragen de geschatte gemiddelde incrementele kosten € 72 per extra jaar zonder invasieve behandeling of € 802 per gewonnen QALY. Bij kortere tijdshorizons worden voor de ICERs hogere waarden gevonden.
<b>Eindconclusie</b>	De fabrikant stelt dat dorzolamide conserveermiddelvrij (CV) als een kosteneffectieve toevoeging kan worden beschouwd. De fabrikant doet dit op grond van de geschatte kostenutiliteitsratio van een behandelingsstrategie waarin dorzolamide CV beschikbaar is ten opzichte een strategie zonder dorzolamide CV. De CFH concludeert dat de geclaimde doelmatigheid van dorzolamide conserveermiddelvrij door deze modelstudie redelijk wordt onderbouwd.

## 2. Inleiding

Dorzolamide conserveermiddelvrij (CV) is geïndiceerd bij de behandeling van verhoogde intra-oculaire druk bij oculaire hypertensie, open-kamerhoek glaucoom en pseudo-exfoliatieve glaucoom. Het gaat om bijkomende therapie bij bèta-blokkers en als monotherapie bij patiënten die niet reageren op bèta-blokkers of bij wie bèta-blokkers gecontraïndiceerd zijn. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor die patiënten die geen conserveermiddelen verdragen. De fabrikant claimt, op grond van een oordeel van de CFH in 2002<sup>1</sup>, dat dorzolamide CV een therapeutische meerwaarde heeft bij een kleine groep glaucoompatiënten die én niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels én die met conserveermiddelvrije bèta-blokkers niet uitkomen. De fabrikant stelt dat de incrementele utiliteitsratio van een behandelingsstrategie waarin dorzolamide CV beschikbaar is ten opzichte een strategie zonder dorzolamide CV onder de nationaal en internationaal vaak genoemde grenswaarden van €20.000-€60.000 per QALY ligt en daarmee als een kosteneffectieve toevoeging kan worden beschouwd.

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de groep patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd is nu alleen een bètablokker in een conserveermiddelvrije formulering beschikbaar. Er bestaat wel een conserveermiddelvrije formulering van pilocarpine, maar deze wordt in praktijk niet als chronische medicatie toegepast bij open-kamerhoek glaucoom.

In de base-case analyse worden twee behandelstrategieën vergeleken, waarbij zoveel als mogelijk het door CVZ in samenspraak met de Nederlandse glaucoomgroep opgestelde behandelprotocol<sup>2</sup> is gevolgd: één waarbij dorzolamide conserveermiddelvrij (CV) beschikbaar is en als tweedelijnsbehandeling kan worden ingezet en één van de huidige situatie waarbij dorzolamide CV niet beschikbaar is en er dus geen tweedelijns medicamenteuze behandeling plaatsvindt. In dat geval is de lasertrabeculoplastiek de volgende stap na de bèta-blokker CV. In de behandelstrategie met dorzolamide CV volgt na de bèta-blokker CV eerst dorzolamide CV monotherapie en daarna dorzolamide CV plus bèta-blokker CV. Pas daarna wordt lasertrabeculoplastiek toegepast.

#### 3.b. Studiepopulatie

De economische evaluatie is uitgevoerd voor een populatie bestaande uit glaucoompatiënten met primair open-kamerhoek glaucoom (POAG) die niet kunnen worden behandeld (vanwege overgevoeligheid of contra-indicatie) met geconserveerde oogdrukverlagende oogdruppels. Aangenomen wordt dat deze studiepulatie, in andere opzichten dan het niet kunnen verdragen van conserveermiddelen, identiek is aan de algemene glaucoom populatie die met de conserveermiddelbevattende oogdruppels wordt behandeld. De simulatie wordt uitgevoerd bij een cohort 62-jarige glaucoompatiënten.

Aanvullend is een scenario-analyse uitgevoerd bij een subpopulatie bestaande uit patiënten die én geen conserveermiddelen verdragen én bij wie bèta-blokkers gecontra-indiceerd zijn. De vergoedingsaanvraag betreft alle patiënten, binnen de geregistreerde indicatie, die geen conserveermiddelen verdragen. Dit zijn naast patiënten met POAG ook patiënten met oculaire hypertensie en patiënten met pseudo-exfoliatieve glaucoom. De fabrikant geeft aan dat de farmaco-economische evaluatie primair gericht is op de indicatie POAG, maar dat de uitkomsten van de evaluatie waarschijnlijk ook voor de indicatie oculaire hypertensie toepasbaar zijn. Dit aangezien de behandeling van POAG en oculaire hypertensie overeenkomen, in de klinische studies ook patiënten met oculaire hypertensie geïnccludeerd werden, en patiënten in de analyse worden meegenomen vanaf het begin van de oogdrukbehandeling (voordat schade aan het oog is opgetreden).

De fabrikant stelt dat de resultaten van de farmaco-economische evaluatie niet expliciet bruikbaar zijn voor patiënten met pseudo-exfoliatief glaucoom. Het aantal patiënten met deze indicatie, die overgevoelig zijn voor conserveermiddelen en die niet goed reageren op bèta-blokkers is echter klein.

#### 3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen<sup>3</sup> 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 fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd. Zie onder 4.c. over relevante kostencategorieën.

#### 3.d. Analyse periode

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. Door de fabrikant wordt een tijdshorizon gehanteerd van 10 jaar, zodat inzicht kan worden verkregen of, met het beschikbaar komen van dorzolamide CV als tweedelijns medicamenteuze behandeling, invasieve behandelingen (lasertrabeculoplastiek

en trabeculectomie) kunnen worden uitgesteld en eventueel voorkómen. Resultaten worden gerapporteerd voor analyseperiodes van 1, 2, 5 en 10 jaar. De resultaten van de deterministische gevoeligheidsanalyses worden alleen weergegeven voor een tijdshorizon van 10 jaar.

### **3.e Modelling**

Er wordt gebruik gemaakt van modellering om het gehele behandelingstraject in de analyse te kunnen betrekken, gebruikmakend van gegevens afkomstig uit uiteenlopende bronnen. Om recht te doen aan het progressieve karakter van de aandoening (irreversibele achteruitgang van het gezichtsvermogen uiteindelijk leidend tot blindheid) is gekozen voor een Markov model, waarbij de toestanden ('Markov states') worden bepaald door de behandeling die de patiënt ontvangt.

## **4. Methoden**

### **4.a. Analyse techniek**

Volgens de richtlijnen is een kostenutiliteitsanalyse aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is. Er is zowel een kosten-effectiviteits analyse (KEA) als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd.

### **4.b. Effectparameters**

Voor de KEA is de gebruikte effectparameter 'het aantal jaren zonder invasieve behandeling', waarbij de kosteneffectiviteit wordt uitgedrukt als 'incrementele kosten per extra jaar zonder invasieve behandeling'. Andere effectparameters zijn het verschil in aantal invasieve behandelingen (lasertrabeculoplastiek en trabeculectomie) en het aantal gevallen van blindheid door simulatie over een periode van 10 jaar voor een cohort van 1000 patiënten. Voor de KUA is de gebruikte effectparameter het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's).

### **4.c. Kosten**

Voor elke Markov-toestand en transitie worden de kosten geschat (uitgedrukt in euro's, prijsjaar 2004) op basis van schattingen van volumina en kostprijzen. Waar beschikbaar maakt de fabrikant gebruik van standaard kostprijzen<sup>4</sup>:

- *Medicatiekosten*: Hierbij doet zich de bijzondere situatie voor dat dorzolamide CV monotherapie duurder is dan de combinatietherapie dorzolamide CV + timolol CV, omdat bij toediening als monotherapie een dosering van dorzolamide 3x per dag bedraagt, en als combinatietherapie volstaan kan worden met 2x per dag.

Aangenomen wordt dat alle patiënten die na lasertrabeculoplastiek nog medicatie nodig hebben ter controle van de intra-oculaire druk behandeld worden met timolol CV.

- *Andere direct medische kosten*: op basis van expert opinie (n=1) wordt het aantal bezoeken aan een oogarts geschat op: in de eerste maand 1x (in verband met evaluatie van de bètablokker), bij wijziging naar een andere medicamenteuze behandeling 1x (evaluatie), tot aan trabeculectomie 2x per jaar (controle), daarna 4x per jaar (controle). Kosten van diagnostiek zijn in de kosten van oogartsbezoek inbegrepen.

Kosten van lasertrabeculoplastiek en trabeculectomie zijn gebaseerd op de studie van Oostenbrink et al.<sup>5</sup>. De schatting van trabeculectomie is vervolgens aangepast op basis van expert opinie: de kosten van aan trabeculectomie gerelateerde cataract operaties zijn ervan afgetrokken en er is uitgegaan van een andere verdeling tussen opname en dagbezoek voor trabeculectomie (100/0 % in plaats van 50/50 %). De kosten (en effecten) van bijwerkingen van trabeculectomie zijn niet in het model meegenomen, hetgeen waarschijnlijk leidt tot een onderschatting van de kosten van trabeculectomie (conservatieve aanname).

- *Blindheid*: De fabrikant geeft aan geen Nederlandse gegevens te hebben en baseert de schatting daarom op de volumegegevens van verplegingshuis- en thuiszorg genoemd in een onderzoek, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk. De volumegegevens van verplegingshuiszorg worden ook in dit Britse onderzoek geschat. Op verzoek van de CFH is

door de fabrikant een additionele schatting gemaakt op basis van gegevens van kosten van ziekten van het RIVM<sup>6</sup> en Nederlandse prevalentiecijfers<sup>7</sup>. De fabrikant heeft op basis van deze gegevens een schatting gemaakt van de gemiddelde jaarlijkse kosten per slechtziende/blinde persoon (€ 280). Deze schatting is aanzienlijk lager dan de schatting gebaseerd op de gegevens uit het Verenigd Koninkrijk (€ 11,573). De IKUR is gevoelig voor de jaarlijkse kosten van blindheid en neemt toe van € 796 per gewonnen QALY naar € 3,692 per gewonnen QALY.

Niet alle kostencategorieën zijn in de analyse meegenomen:

- Directe niet-medische kosten (zoals reis- en tijdskosten van patiënt en familie, aanpassingen in huis vanwege achteruitgang van het gezichtsvermogen): De fabrikant geeft aan dat hier geen betrouwbare schattingen voor bestaan.
- Indirecte medische kosten (kosten gemaakt in gewonnen levensjaren): Aangezien hier geen sprake is van gewonnen levensjaren is deze categorie hier niet van toepassing.
- Indirecte niet-medische kosten (zoals kosten van productieverliezen): De fabrikant geeft aan dat deze irrelevant zijn bij een aandoening die voornamelijk bij ouderen voorkomt die geen deel meer uitmaken van de beroepsbevolking.

De fabrikant stelt dat het niet meenemen van deze kosten de resultaten niet ten gunste van dorzolamide beïnvloedt. Deze conservatieve aanname wordt bevestigd door een grove schatting van de indirecte kosten. Deze schatting resulteert in een stijging in de totale kosten voor de behandelstrategie zonder dorzolamide CV ( $\pm$  €200). De incrementele kosten dalen met dit bedrag, hetgeen resulteert in een lagere IKUR, de kosten per gewonnen QALY zijn dominant voor een tijdshorizon van 10 jaar (daling van € 802 naar - €159 per gewonnen QALY).

#### **4.d. Methode modellering**

##### *- Modelstructuur*

In het model worden de Markov-toestanden gedefinieerd op basis van de behandeling (bètablokker CV, dorzolamide CV, bètablokker CV + dorzolamide CV, lasertrabeculoplastiek, post-laser, trabeculectomie). De Markov-toestanden ná trabeculectomie wordt gedefinieerd op uitkomst (succes, falen, blindheid, dood). De Markov-toestand 'dood' is relevant omdat bij deze populatie met hoge leeftijd uitstel van invasieve behandeling zou kunnen leiden tot afstel indien de dood eerder intreedt dan de noodzakelijkheid van een volgende behandeling.

De cyclustijd is één maand, overeenkomstig de periode waarna in de klinische praktijk een voorgaande wijziging van behandeling wordt geëvalueerd. De analyse vindt plaats met behulp van een cohort simulatie (n=1000, gemiddelde leeftijd bij aanvang 62 jaar).

##### *- Inputgegevens met betrekking tot effectiviteit van behandeling*

Aangenomen wordt dat de effectiviteit van de medicamenteuze behandelingen zonder conserveermiddelen niet verschilt met die van de formuleringen mét conserveermiddelen: de benodigde gegevens zijn afkomstig uit de studies met de geconserveerde formuleringen. Deze aanname is gebaseerd op het niet verschillen van de twee studiepopulaties met uitzondering van de overgevoeligheid voor conserveermiddelen, hetgeen vanuit de literatuur naar voren komt en werd bevestigd door een glaucoom expert. Het is onduidelijk of de leeftijdsopbouw in de twee studiepopulaties hetzelfde is.

In Kobalt et al. (p.211/212) wordt een, verder niet onderbouwde, correctiefactor gegeven voor het feit dat in de klinische studie niet eerst een beta-blokker gebruikt werd. Middels een gevoeligheidsanalyse is de invloed van de hoogte van deze correctie-factor op de resultaten aangegeven. Wanneer de 3 maandelijks succeskans voor dorzolamide CV stijgt, stijgen de incrementele kosten en in mindere mate ook de incrementele effecten resulterend in een stijging van de kosten per gewonnen QALY (base-case: succeskans 80%, IKUR €802; interval: succeskans 95%, IKUR €1.334 en succeskans 60%, IKUR € 659).

Voor elk van de behandelingen geeft de fabrikant de kans op falen zoals gerapporteerd in de individuele studies, de termijn waarover de gegevens zijn verzameld, de gebruikte bron(nen) en de resulterende maandelijks overgangskansen. Ook mogelijke alternatieve bronnen worden, mét reden waarom deze niet zijn gebruikt, genoemd.

Door de fabrikant wordt aangenomen dat de overgangskansen niet veranderen over de tijd. De termijn waarover de gegevens zijn verzameld varieert van 1 jaar (voor dorzolamide monotherapie en combinatietherapie) tot 6 jaar (voor lasertrabeculoplastiek). Aangenomen wordt dat de maandelijkse overgangskansen kunnen ook gelden voor de resterende termijn. Lasertrabeculoplastiek wordt tegelijkertijd uitgevoerd bij beide ogen, maar trabeculectomie meestal niet: De fabrikant geeft aan hoe in een schatting van de overgangskans voor falen van trabeculectomie rekening is gehouden met trabelectomie in meer dan één oog. Aangenomen wordt dat de schatting voor de effectiviteit van een 2<sup>e</sup> trabeculectomie ook geldt voor een 1<sup>e</sup> trabeculectomie.

*- Inputgegevens met betrekking tot kans op blindheid, mortaliteit:*

De fabrikant maakt een schatting van de kans op blindheid in beide ogen op grond van de cumulatieve kans op blindheid in één oog na trabeculectomie na 10 jaar. Aangenomen wordt dat deze kans het gemiddelde is van twee extremen (blindheid in tweede oog geheel afhankelijk of geheel onafhankelijk van blindheid in het eerste oog). Uitgangspunt is dat glaucoom geen invloed heeft op sterfte en daarom gebruik kan worden gemaakt van natuurlijke sterftcijfers van de algemene Nederlandse populatie, per leeftijdsgroep.

*- Inputgegevens met betrekking tot kosten:*

Zie onder 4.c.

*- Inputgegevens met betrekking tot utiliteiten:*

Aan de verschillende Markov-toestanden zijn utiliteiten toegekend afkomstig uit het Nederlandse 'Disability weights for Diseases' project<sup>8</sup>. Hierbij wordt aangenomen dat de in deze bron gerapporteerde utiliteiten voor verminderd gezichtsvermogen ook gelden bij patiënten waarbij de achteruitgang van het gezichtsvermogen het gevolg is van glaucoom én, belangrijker, dat de utiliteit afneemt bij verdere progressie van de behandeling: De utiliteiten voor lichte, matige en ernstige achteruitgang van het gezichtsvermogen bij glaucoompatiënten komen overeen met de utiliteiten bij respectievelijk medicamenteuze behandeling, na eerste trabeculectomie en bij blindheid. Aangenomen wordt verder dat de utiliteit na lasertrabeculoplastiek het gemiddelde is van de utiliteit voor lichte en matige achteruitgang van het gezichtsvermogen en dat de utiliteit voor ernstige achteruitgang van het gezichtsvermogen ook geldt na falen van een tweede trabeculectomie.

*- Validiteit van het model*

Volgens de richtlijnen dient de validiteit van het model ('face validity', interne- en externe validiteit) te worden onderzocht en beschreven. Veel aandacht wordt besteedt aan de 'face validity' van de structuur van het model. Ook gaat de fabrikant uitgebreid in op de externe validiteit van het model door overeenkomsten van de resultaten van het model met resultaten uit andere gepubliceerde bronnen te beschrijven. De hiervoor gebruikte parameters zijn het aantal (patiënten met) invasieve behandelingen (lasertrabeculoplastiek en trabeculectomie), gemiddelde utiliteit, en het aantal gevallen van blindheid door simulatie over een periode van 10 jaar voor een cohort van 1000 patiënten.

#### **4.e. Gevoeligheidsanalyse**

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse 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 een gevoeligheidsanalyse een vereiste. De onzekerheid rondom inputparameters wordt onderzocht middels univariate deterministische gevoeligheidsanalyses, multivariate probabilistische analyses en scenario-analyses. De fabrikant vermeldt de resultaten van de uitgevoerde deterministische analyses en de scenarioanalyses alleen voor een tijdshorizon van 10 jaar.

*-Deterministische analyses:* Voor een groote aantal parameters is nagegaan wat de invloed is van gebruik van de uiterste 'worst case' waarde op de resultaten, zowel voor individuele parameters als clusters van met elkaar samenhangende parameters.

*-Probabilistische analyses:* De fabrikant geeft een beschrijving van de in de probabilistische analyse gebruikte puntschattingen, verdelingen (zowel grootte als vorm) rondom deze puntschattingen en bronnen. Op basis van deze analyse wordt ook een 'Expected Value of Perfect Information' (EVPI) analyse uitgevoerd, hetgeen inzicht geeft in de opportuïteitskosten van een mogelijk foutieve beslissing op basis van parameteronzekerheid.

*- Scenarioanalyses:*

Onder deze noemer voert de fabrikant een analyse uit bij een subpopulatie bestaande uit patiënten die én geen conserveermiddelen verdragen én bij wie bèta-blokkers gecontra-indiceerd zijn. Daarnaast wordt de impact van gemaakte keuzes ten aanzien van modelstructuur en gebruikte bronnen nagegaan door middel van analyse van de volgende scenario's:

- a) aanzienlijk hogere prijzen voor invasieve behandelingen, bij gebruik van DBC prijzen;
- b) hogere waarden voor utiliteiten toegekend aan de verschillende Markov-toestanden, uitgezonderd Markov-toestand 'blindheid', bij gebruik van een andere bron;
- c) een lagere kans op falen voor de behandeling met bètablokkers, bij gebruik van de resultaten van een klinisch in plaats van observationeel onderzoek;
- d) verlaging van de kosten van Markov-toestanden ná 'lasertrabeculoplastiek' door halvering van het aantal controle bezoeken aan een oogarts na trabeculectomie van 4x per jaar naar 2x per jaar (vanwege de inherente onzekerheid van een schatting op basis expert opinion);
- e) een kans op falen van 0% voor de behandeling met bètablokkers na twee jaar (conform de duur van het observationeel onderzoek), in plaats van extrapolatie over 10 jaar; en
- f) vergelijking van twee behandelstrategieën waarbij alle patiënten reeds behandeld zijn met de bètablokkers CV: in de ene strategie wordt gestart met dorzolamide CV monotherapie, in de andere strategie met lasertrabeculoplastiek.

De CFH is van oordeel dat de belangrijkste aannames op juiste wijze zijn onderzocht met behulp van de genoemde gevoeligheidsanalyses.

## 5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd.

De resultaten zijn zowel verdisconteerd (kosten met 4%, effecten met 1,5%) als onverdisconteerd weergegeven, voor een tijdshorizon van 1, 2, 5 en 10 jaar.

### 5.a. Effecten

Zie tabel 1 en 2 voor de in de base case analyse gerapporteerde effecten.

*Tabel 1: Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt in aantal jaren zonder invasieve behandeling.*

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Comparator	Trusopt PF	Difference	Comparator	Trusopt PF	Difference
<b>1 jaar</b>	0,85	0,99	0,14	0,85	0,99	0,14
<b>2 jaar</b>	1,49	1,93	0,44	1,49	1,93	0,44
<b>5 jaar</b>	2,56	4,02	1,46	2,56	4,02	1,46
<b>10 jaar</b>	3,12	5,41	2,29	3,12	5,41	2,29

*Tabel 2: Gemiddelde totale en incrementele effecten, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's)*

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Comparator	Trusopt PF	Difference	Comparator	Trusopt PF	Difference
<b>1 jaar</b>	0,97	0,97	0,01	0,97	0,97	0,01
<b>2 jaar</b>	1,90	1,92	0,03	1,91	1,94	0,03
<b>5 jaar</b>	4,47	4,58	0,11	4,60	4,71	0,11
<b>10 jaar</b>	8,12	8,33	0,21	8,65	8,87	0,22

### 5.b. Kosten

Zie tabel 3 voor de in de base case analyse gerapporteerde kosten.

*Tabel 3: Gemiddelde totale en incrementele kosten, in 2004 €'s*

	Disconteringsvoet 1,5%			Disconteringsvoet 0%		
	Comparator	Trusopt PF	Difference	Comparator	Trusopt PF	Difference
<b>1 jaar</b>	€ 346	€ 363	€ 17	€ 346	€ 363	€ 17
<b>2 jaar</b>	€ 646	€ 759	€ 112	€ 658	€ 774	€ 116
<b>5 jaar</b>	€ 1.588	€ 1.999	€ 411	€ 1.719	€ 2.169	€ 449
<b>10 jaar</b>	€ 3.718	€ 3.884	€ 166	€ 4.546	€ 4.656	€ 109

### 5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

Zie tabel 4 voor de base case analyse gerapporteerde incrementele kosteneffectiviteit en -utiliteit.

Tabel 4: Incrementele kosteneffectiviteit en -utiliteit, respectievelijk uitgedrukt in kosten per jaar zonder invasieve behandeling (IKER) en uitgedrukt in kosten per gewonnen QALY (IKUR).

	Met discontering		Zonder discontering	
	IKER	IKUR	IKER	IKUR
<b>1 jaar</b>	€ 126	€ 2.341	€ 126	€ 2.341
<b>2 jaar</b>	€ 256	€ 3.913	€ 262	€ 4.001
<b>5 jaar</b>	€ 290	€ 3.704	€ 307	€ 3.912
<b>10 jaar</b>	€ 77	€ 796	€ 48	€ 489

### 5.d. Gevoeligheidsanalyse

-*Deterministische analyses*: De resultaten zijn zeer gevoelig voor de kans op falen van de invasieve behandelingen, de kans op blindheid, evenals de kosten van dorzolamide CV en de kosten van blindheid. De 'worst case' respectievelijke 'best case' analyse resulteert in een ICUR van €13.759 en -€9.042 per gewonnen QALY.

-*Probabilistische analyses*: Uit de gepresenteerde cost-effectiveness acceptability curves (CEAC's) blijkt dat de kans, gegeven de onzekerheid rondom de parameterschattingen, dat de werkelijke incrementele kosteneffectiviteitsratio acceptabel is voor de maatschappij al 100% is bij een limiet van €6000 per gewonnen QALY.

- *Scenarioanalyses*:

Het scenario met aanzienlijk hogere prijzen voor invasieve behandelingen leidde tot gunstigere ICURs, met name in de eerste twee jaar; de scenario's met hogere waarden voor utiliteiten toegekend aan de verschillende Markov-toestanden (uitgezonderd Markov-toestand 'blindheid') en met verlaging van de kosten van Markov-toestanden ná 'lasertrabeculoplastiek' leidden tot ongunstigere ICURs.

In het scenario waarbij alle patiënten reeds behandeld zijn met de bètablokkers CV zijn de ICURs gunstiger dan de base-case analyse, met name op de lange termijn (5 jaar en 10 jaar). De reden is dat een groter deel van het cohort, met name in het behandelscenario zonder dorzolamide CV, hier de Markov-toestand 'blindheid' bereikt, met daaraan verbonden hoge kosten en lage utiliteit.

De analyse voor de subpopulatie bestaande uit patiënten die én geen conserveermiddelen verdragen én bij wie bèta-blokkers gecontra-indiceerd zijn resulteert in ICURs van respectievelijk €4.778, €5.965, €3.955 en -€551 per gewonnen QALY, over een tijdshorizon van respectievelijk 1, 2, 5 en 10 jaar.

De CFH is van oordeel dat de invloed van de meest relevante aannames en parameters op de resultaten inzichtelijk is gemaakt.

De resultaten zijn zeer gevoelig voor enkele parameters, maar bij de 'worst case' deterministische analyse en de probabilistische analyses komen de schattingen niet uit boven respectievelijk €13.759 en €6.000 per gewonnen QALY bij een tijdshorizon van 10 jaar.

## 6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant stelt dat dorzolamide conserveermiddelvrij (CV) als een kosteneffectieve toevoeging kan worden beschouwd. De fabrikant doet dit op grond van de geschatte kostenutiliteitsratio van een behandelingsstrategie waarin dorzolamide CV beschikbaar is ten opzichte een strategie zonder dorzolamide CV bij glaucoompatiënten met primair open-kamerhoek glaucoom (POAG) die niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdrukverlagende oogdruppels.

Deze economische evaluatie, over een tijdshorizon van 10 jaar, is gebaseerd op een modelstudie waaraan een substantieel aantal aannames ten grondslag liggen en dus per definitie sprake is van onzekerheid. Door de fabrikant wordt uitgebreid stilgestaan bij de gemaakte keuzes wat betreft modelstructuur, inputgegevens (met betrekking tot effectiviteit



van behandeling, kans op blindheid, kosten, mortaliteit, utiliteiten) en validiteit van het model. De resultaten worden inzichtelijk weergegeven. De belangrijkste aannames zijn onderzocht met behulp van gevoeligheidsanalyses, waarbij de invloed van de meest relevante aannames en parameters op de resultaten inzichtelijk is gemaakt. Op grond van het bovenstaande komt de CFH tot de conclusie dat de geclaimde doelmatigheid van dorzolamide conserveermiddelvrij door deze modelstudie redelijk wordt onderbouwd.

## 7. Literatuur

---

<sup>1</sup> Van Luijn JCF. CFH rapport 02/09: Hydromorfon (Palladone®), thyrotropine-alfa (Thyrogen®), niet geconserveerde oogdruppels. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 26 juli 2002

<sup>2</sup> Protocol gebruik glaucoommiddelen. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 28 januari 1999

<sup>3</sup> Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. Diemen: College voor zorgverzekeringen, maart 2006

<sup>4</sup> Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaardkostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (geactualiseerde versie 2004). Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2004

<sup>5</sup> Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MPMH en Opdenoordt TS. The treatment of newly diagnosed patients with glaucoma or with ocular hypertension in the Netherlands: an observational study of costs and initial treatment success based on retrospective chart review. *Documenta Ophthalmologica* 2000;98:285-99

<sup>6</sup> Zie: [http://www.rivm.nl/vtv/object\\_document/o5379n29501.html](http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o5379n29501.html)

<sup>7</sup> Zie: [http://www.oogfonds.nl/voorpagina/Informatiecentrum/omvang\\_probleem/index/htm](http://www.oogfonds.nl/voorpagina/Informatiecentrum/omvang_probleem/index/htm)

<sup>8</sup> Stouthard ME, Essink-Bot ML, Bonsel G et al. Disability weights for diseases in the Netherlands. Rotterdam: Department of Public Health, Erasmus University Rotterdam, 1997.

## **Kostenconsequentieraming van opname van dorzolamide conserveermiddelvrij (Trusopt® CV) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel**

### **1. Inleiding**

Een relatief kleine groep patiënten die oogdruppels gebruiken, blijkt geen conserveermiddel te verdragen en gebruikt conserveermiddelvrije formuleringen.

Dorzolamide conserveermiddelvrij is geïndiceerd bij de behandeling van verhoogde intraoculaire druk bij oculaire hypertensie, open-kamerhoek glaucoom en pseudo-exfoliatieve glaucoom. Het gaat om bijkomende therapie bij bètablokkers en als monotherapie bij patiënten die niet reageren op bèta-blokkers of bij wie bèta-blokkers gecontraïndiceerd zijn. Vergoeding wordt, binnen de geregistreerde indicatie, aangevraagd voor die patiënten die geen conserveermiddelen verdragen. Voor de groep patiënten waarvoor vergoeding wordt aangevraagd zijn nu alleen een aantal bètablokkers in een conserveermiddelvrije formulering beschikbaar. Er bestaat wel een conserveermiddelvrije formulering van pilocarpine, maar deze wordt in de praktijk niet als chronische medicatie toegepast bij open-kamerhoek glaucoom.

Voor de behandeling van glaucoom is door het CVZ in samenspraak met de Nederlandse glaucoomgroep een behandelprotocol<sup>1</sup> opgesteld. Door het beschikbaar komen van dorzolamide conserveermiddelvrij bestaat de behandelstrategie voor de hierboven omschreven groep patiënten, waarbij zoveel als mogelijk het genoemde protocol is gevolgd, uit bèta-blokker conserveermiddelvrij, gevolgd door dorzolamide conserveermiddelvrij monotherapie en daarna door dorzolamide conserveermiddelvrij plus bèta-blokker conserveermiddelvrij. Pas daarna komen invasieve behandelingen (lasertrabeculoplastiek, trabectomie) in aanmerking. Patiënten die na lasertrabeculoplastiek nog medicatie nodig hebben ter controle van de intraoculaire druk worden behandeld met timolol conserveermiddelvrij.

### **2. Uitgangspunten**

#### *a. Aantal patiënten*

De fabrikant geeft een ruwe schatting van 100 tot 400 gebruikers van dorzolamide conserveermiddelvrij in het eerste jaar en 200 tot 800 patiënten in het derde jaar. Echter, het is onduidelijk waarop deze cijfers gebaseerd zijn, aangezien de fabrikant aangeeft niet te beschikken over gegevens over het aantal gebruikers van conserveermiddelvrije bètablokkers die niet uitkomen met de beschikbare medicamenteuze behandeling en vervolgens een invasieve behandeling ondergaan. Ook missen gegevens over de leeftijdsopbouw en de gebruiksduur van de huidige gebruikers van conserveermiddelvrije bètablokkers.

#### *b. Substitutie van de huidige behandeling*

Er is geen sprake van substitutie omdat patiënten medicamenteus zijn uitbehandeld. Door het beschikbaar komen van dorzolamide conserveermiddelvrij wordt het aantal medicamenteuze behandelopties uitgebreid.

#### *c. Kosten*

De kosten van dorzolamide conserveermiddelvrij zijn afhankelijk van de toepassing. Dorzolamide conserveermiddelvrij als monotherapie moet driemaal daags worden toegepast. In combinatie met een conserveermiddelvrije bètablokker wordt het tweemaal daags toegepast. Er worden dus respectievelijk 3 en 2 flacons dorzolamide conserveermiddelvrij gebruikt.

De apotheekinkoopprijs van dorzolamide conserveermiddelvrij bedraagt € 34,39 per 60 flacons van 0,2 ml. Uitgaande van gemiddeld 120 flacons per voorschrift bedragen de totale kosten per voorschrift € 74,41. Bij monotherapie (3 flacons per dag) bedragen de totale kosten per maand € 55,81. Als combinatietherapie (2 flacons per dag) kost dorzolamide CV in totaal € 37,20 per maand. De totale kosten van 1 flacon dorzolamide zonder conserveermiddel bedragen € 0,62.

### 3. Kostenconsequentieraming

Bij deze raming wordt aangenomen dat de patiëntenpopulatie, in andere opzichten dan het niet kunnen verdragen van conserveermiddelen, identiek is aan de algemene glaucoompopulatie die met de conserveermiddelbevattende oogdruppels wordt behandeld

Van alle beschikbare bètablokkers is in de GIP-cijfers gekeken welk percentage DDD's in 2005 wordt ingenomen door de conserveermiddelvrije opties. De betreffende conserveermiddelvrije bètablokkers zijn timolol conserveermiddelvrij (Timo-Comod® en Timoptol OcuDose®), betaxolol conserveermiddelvrij (Betoptic Unidose®) en metipranolol conserveermiddelvrij (Beta-Ophtiole Edo®). Het aandeel conserveermiddelvrije DDD's voor deze middelen bedroeg gemiddeld 13%.

Tabel 1: aantal DDDs en aantal gebruikers voor S01ED (beta-blokkers) 01 t/m 06:

	DDD's	Gebruikers
Conserveermiddelhoudend	11.914.000	56.400
Conserveermiddelvrij*	1.840.000	4.900
Totaal	13.754.000	60.700

\*Timo-Comod®, Timoptol OcuDose®, Betoptic Unidose®, Beta-Ophtiole Edo®.

Dorzolamide maakt deel uit van de koolzuuranhydraseremmers (ATC-subgroep S01EC). Voor patiënten die aangewezen zijn op conserveermiddelvrije oogdruppels is dorzolamide conserveermiddelvrij de enige optie uit deze groep. In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van het totale gebruik van koolzuuranhydraseremmers<sup>1</sup>. Conserveermiddelvrij dorzolamide zal na verloop van tijd naar schatting gemiddeld 13% van het totale gebruik uitmaken. De minimale schatting bedraagt 10% en de maximale 16%. In totaal werden er voor de oogdruppels met een koolzuuranhydraseremmer in 2005 2,4 miljoen DDD's verstrekt.

In deze kostenconsequentieraming wordt uitgegaan van een verwacht marktaandeel van gemiddeld 13% van de totale omzet aan koolzuuranhydraseremmer bevattende oogdruppels van 312.000 DDD's. De lage raming gaat uit van 10% (240.000 DDD's) en de hoge raming van 16% (384.000 DDD's). De aanname dat het aantal DDD's van conserveermiddelbevattende koolzuuranhydraseremmer oogdruppels toegepast kan worden om het aantal DDD's conserveermiddelvrije dorzolamide oogdruppels te schatten is incorrect aangezien er geen rekening wordt gehouden met het verschil in spillage. Aangezien voor elke toediening van conserveermiddelvrij dorzolamide een nieuwe flacon dient te worden gebruikt is er sprake van spillage. In deze kostenconsequentieraming is hiermee rekening gehouden door ervan uit te gaan dat een DDD van brinzolamide (0,2 ml = 4 druppels) gelijk staat aan 2 flaconnetjes conserveermiddelvrij dorzolamide. Voor dorzolamide met conserveermiddel bedraagt de DDD 0,3 ml = 6 druppels). 1 DDD conserveermiddelbevattend dorzolamide wordt dus vervangen door 3 flacons conserveermiddelvrij dorzolamide. Hierbij wordt uitgegaan van behandeling van beide ogen zodat per flacon 2 druppels per keer gebruikt kunnen worden. Hierbij is sprake van een conservatieve schatting aangezien er bij patiënten waarbij slechts oog behandeld wordt meer spillage plaatsvindt.

Tabel 2: schatting van kosten van gebruik van dorzolamide conserveermiddelvrij

Percentage gebruik dorzolamide conserveermiddelvrij ten opzichte van huidig gebruik koolzuuranhydraseremmer bevattende oogdruppels	Aantal DDD's conserveermiddelhoudende koolzuuranhydraseremmer bevattende oogdruppels, als maat voor marktpotentieel conserveermiddelvrij dorzolamide		Verwacht aantal flacons conserveermiddel vrij dorzolamide	Kosten conserveermiddelvrij dorzolamide
	dorzolamide	Brinzolamide		
Laag (10%)	102.000	138.000	582.000	€ 361.000
Gemiddeld (13%)	132.600	179.400	757.000	€ 469.000
Hoog (16%)	163.200	220.800	931.000	€ 577.000

Recent is ook een combinatiepreparaat van dorzolamide en timolol in een conserveermiddelvrije variant op de markt gebracht (Cosopt®). Wanneer dit middel ook in het GVS opgenomen zou worden zullen de hier geraamde meerkosten lager uitvallen door de beschikbaarheid van een alternatief.

#### **4. Conclusie**

Opname van dorzolamide conserveermiddelvrije oogdruppels (Trusopt® conserveermiddelvrij) in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Wanneer het gebruik van ongeconserveerde oogdruppels met betablokkers (13% t.o.v. totaal) als maat wordt genomen voor de potentiële marktomvang van ongeconserveerde oogdruppels met dorzolamide worden de totale meerkosten geraamd op € 469.000,- drie jaar na eventuele opname in het GVS. Voor een lager cq. hogere schatting van de marktomvang bedragen de meerkosten respectievelijk € 361.000,- en €557.000,-

#### **5. Referenties**

1. Protocol gebruik glaucoommiddelen. Amstelveen: Ziekenfondsraad, 28 januari 1999
  2. Gipdatabank ([www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl)) College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006
-