

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
15 september 2011

Ons kenmerk
ZA/2011089249

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Zaaknummer
2010131290

Onderwerp
ranibizumab (Lucentis®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake ranibizumab (Lucentis®) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel 'Dure Geneesmiddelen' bij CVZ gedeponereerd in een brief van 22 maart 2011 (10002176/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van ranibizumab (Lucentis®) bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME).

Naar schatting komen er per jaar ongeveer 1.166 patiënten met nieuw gediagnosticeerde diabetisch macula-oedeem voor behandeling met ranibizumab in het eerste oog, en 268 patiënten voor behandeling in het tweede oog in aanmerking. Deze patiënten zullen naar schatting gemiddeld twee jaar behandeld worden met respectievelijk gemiddeld zeven en drie injecties per jaar. Op grond hiervan bedragen de geprognoseerde kosten per jaar ongeveer €14 miljoen euro. De kostenprognose van ranibizumab voor de behandeling van visusverslechtering ten gevolge van DME voldoet daarmee aan het kosten criterium.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt als volgt: Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van laserfotocoagulatie. Laser-coagulatie is inmiddels hierbij echter geen standaardbehandeling meer. Toen de richtlijn diabetische retinopathie in 2006 werd opgesteld door het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) waren de resultaten van de klinische onderzoeken die de effectiviteit van ranibizumab, bevacuzimab, pegatinib en triamcinolon onderzochten nog niet beschikbaar. Op basis van de nu beschikbare gegevens en de huidige dagelijkse praktijk

is bevacuzimab de aangewezen referentiebehandeling voor het vaststellen van de therapeutische waarde van ranibizumab.

Ten opzichte van bevacizumab heeft ranibizumab op basis van indirecte vergelijking bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME een gelijke therapeutische waarde. De gunstige effecten en het bijwerkingprofiel zijn vergelijkbaar tussen beide middelen. Ook zijn er geen grote verschillen in ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Eén van de criteria voor opname op de BDG is dat, gezien de therapeutische waarde, het in het belang van de volksgezondheid is dat het geneesmiddel in de beleidsregel wordt opgenomen. Het CVZ heeft dit criterium als volgt geoperationaliseerd. Als de CFH meerwaarde vaststelt ten opzichte van de door de CFH gebruikte referentie behandeling, op of buiten de beleidsregel, dan adviseert CVZ om het product op te nemen. Als de CFH gelijke waarde vaststelt t.o.v. een ander product op de beleidsregel, dan adviseert CVZ eveneens positief. Als de CFH evenwel gelijke waarde vaststelt met een product of technologie die niet op de beleidsregel staat, dan adviseert CVZ om het product niet op de beleidsregel op te nemen. Uiteraard volgt ook een negatief advies als er sprake is van minderwaarde ten opzichte van een vergeleken behandeling.

Lasercoagulatie is niet op de beleidsregels opgenomen, doch is geen referentiebehandeling zoals hierboven aangegeven. De referentiebehandeling bevacizumab is eveneens niet opgenomen op de beleidsregel. Dat betekent dat het CVZ u adviseert om het product ranibizumab voor de behandeling van visusverslechtering ten gevolge van DME niet op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen te plaatsen.

Hoewel niet strikt nodig gezien bovenstaande conclusie heeft de CFH de vraagstelling doelmatigheidstoets eveneens beoordeeld. De conclusie van de CFH luidt dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor ranibizumab onvoldoende is. Zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek zijn onvoldoende uitgewerkt.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Wvd. Voorzitter Raad van Bestuur

cc. Drs. H. Kemna, (NVZ)

Farmacotherapeutisch rapport ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem'

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

Geregistreerde indicatie. "de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME)"

Dosering. De aanbevolen dosis is 0,5 mg per intravitreale injectie (0,05 ml). De behandeling wordt maandelijks gegeven en duurt voort totdat maximale gezichtsscherpte is bereikt. Dit betekent dat de gezichtsscherpte van de patiënt stabiel moet zijn bij drie achtereenvolgende maandelijkse controles, die uitgevoerd worden terwijl met ranibizumab wordt behandeld. Als in de loop van drie injecties geen verbetering is opgetreden in gezichtsscherpte wordt voortzetting van de behandeling niet aanbevolen.

Na het behalen van de maximale gezichtsscherpte dient de gezichtsscherpte maandelijks te worden gecontroleerd. Als de gezichtsscherpte door DME weer achteruit gaat, moet de behandeling met maandelijkse injecties worden hervat totdat een stabiele gezichtsscherpte is bereikt gedurende drie achtereenvolgende maandelijkse controles (hetgeen een minimum van twee injecties impliceert). Het interval tussen twee doseringen mag niet korter zijn dan 1 maand.

Werkingsmechanisme. Ranibizumab is een gehumaniseerd recombinant monoklonaal antilichaamfragment dat zich richt op de menselijke vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A). Het bindt met hoge affiniteit aan de VEGF-A isovormen en voorkomt daardoor dat VEGF-A zich bindt aan de receptoren VEGFR-1 en VEGFR-2. Binding van VEGF-A aan deze receptoren zou leiden tot zowel endotheliale celproliferatie en neovascularisatie als tot vasculaire lekkage. Hiervan wordt gedacht dat ze allemaal bijdragen aan de progressie van DME en uiteindelijk visusverslechtering als gevolg van DME.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Direct vergelijkende kortdurende onderzoeken toonden aan dat de gemiddelde toename van de gezichtsscherpte 6 ETDRS letters was bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van DME die behandeld werden met ranibizumab t.o.v. laser. Verder hadden patiënten die behandeld waren met ranibizumab een hogere kans op een winst van ≥ 10 letters en op een winst van ≥ 15 letters t.o.v. patiënten behandeld met laser. Ook de combinatietherapie van ranibizumab en laser was effectiever dan alleen laser. De combinatietherapie van ranibizumab en laser is niet effectiever dan monotherapie met ranibizumab. Via indirecte vergelijking lijken de gunstige effecten van ranibizumab vergelijkbaar met die van bevacizumab.

Ongunstige effecten. Bij het begin van de behandeling is het risico op bijwerkingen groter met de intravitreale toediening van ranibizumab of bevacizumab dan met laser. Echter met herhaalde laserbehandeling kunnen grote delen van de retina beschadigd worden. Er zijn geen data m.b.t. (ernstige) bijwerkingen die kunnen optreden na langdurige behandelen (> 1 jaar) met ranibizumab

of bevacizumab. Op basis van kortdurende klinische onderzoeken lijkt het bijwerkingprofiel bij intravitreaal gebruik van ranibizumab gelijk aan die van bevacizumab.

Ervaring. Er is voldoende ervaring met ranibizumab en bevacizumab en ruime ervaring met laserfotocoagulatie.

Toepasbaarheid. Ranibizumab en bevacizumab zijn even breed toepasbaar als laser bij patiënten met DME.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak met intravitreale injectie met ranibizumab lijkt gelijk aan het off-label intravitreaal gebruik van bevacizumab. Laser heeft een andere toedieningswijze en toedieningsfrequentie.

Eindconclusie. Op basis van een directe vergelijking zijn de gunstige en ongunstige effecten beter met intravitreaal gebruik van ranibizumab dan laserfotocoagulatie bij de behandeling van patiënten met visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem.

Op basis van een indirecte vergelijking zijn de gunstige effecten en het bijwerkingprofiel vergelijkbaar tussen ranibizumab en bevacizumab. Ook zijn er geen grote verschillen in de ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van laserfotocoagulatie.

Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab.

Bijzonderheden. Ranibizumab is in 2007 reeds beoordeeld door de CFH voor de indicatie: de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD).

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Diabetisch macula-oedeem (DME) is een multifactoriële aandoening ten gevolge van microvasculaire veranderingen bij patiënten met diabetes mellitus. Oedeem (vochtophopping) in de retina ontstaat door vaatwandlekkage als gevolg van veranderingen in de transporteigenschappen en intracellulaire verbindingen van de endotheelcellen, die normaal een ondoorgankelijke bloed-retina barrière vormen.¹ Vasculaire endotheliale groeifactor A (VEGF-A) speelt een belangrijke rol in dit proces.² Risicofactoren voor het ontstaan van macula-oedeem bij patiënten met diabetes mellitus zijn o.a. hyperglykemie en hypertensie.³

DME is gedefinieerd als een verdikking van een gebied binnen 2 papildiameter-afstand van het centrum van de macula.⁴ Klinisch significant macula-oedeem (CSME) is gedefinieerd als verdikking van de retina binnen 500 µm van het centrum van de macula, harde exsudaten binnen 500 µm van het centrum van de macula met verdikking van de aangrenzende retina, of verdikking van een gebied van minimaal één papilgrootte, waarvan een deel binnen 1 papildiameter-afstand van het centrum van de macula ligt.⁵ Niet alle patiënten met CSME hebben ook visusverslechtering.⁴

Globaal kan men twee subtypen macula-oedeem onderscheiden, namelijk focaal en diffuus. Bij de focale vorm ontstaat retinale verdikking door lekkage uit micro-aneurysmata en gedilateerde capillairen, die soms gepaard gaat met harde exsudaten (neerslag van eiwit- en vetachtige stoffen uit het bloed).⁶ De diffuse vorm, die met of zonder cystoïd oedeem of ischemie kan voorkomen, kenmerkt zich door gegeneraliseerde lekkage uit gedilateerde capillairen in de maculastreek.⁶

Symptomen. De macula is het centrale deel van de retina met een hoge dichtheid van fotoreceptoren (kegeltjes) en is o.a. belangrijk voor het scherp zien. Reikt het oedeem tot in de macula dan kan dit de gezichtsscherpte verminderen.¹ Soms hebben patiënten met DME ook last van een beeldvertekening, d.w.z. rechte lijnen zijn krom.

Prevalentie/incidentie. In 2007 waren er in Nederland 740.000 patiënten gediagnosticeerd met diabetes mellitus. In totaal, kwamen er 71.000 nieuwe gediagnosticeerde patiënten met diabetes mellitus bij in 2007.⁷

Macula-oedeem komt voor bij ongeveer 6% van de patiënten met diabetes mellitus.⁸ De prevalentie en incidentie van DME hangt samen met de duur en het type diabetes mellitus. Ongeveer 3% van de patiënten met type 2 diabetes mellitus wordt 5 jaar na het ontdekken van de ziekte gediagnosticeerd met DME. Dit percentage stijgt tot zo'n 28% bij patiënten die al 20 jaar type 2 diabetes mellitus hebben.⁹ Bij patiënten met type 1 diabetes mellitus komt DME bijna niet voor gedurende de eerste 5 jaar na de diagnosestelling.⁶ Dit is mede omdat visusverslechtering bij patiënten met type 1 diabetes mellitus voornamelijk wordt veroorzaakt door proliferatieve complicaties en niet door DME.

Er zijn geen recente data gepubliceerd over de prevalentie of incidentie van DME met visusverslechtering bij patiënten met diabetes mellitus. Op basis van niet gepubliceerde data leidde de fabrikant af dat de prevalentie van DME met visusverslechtering zo'n 2% is bij patiënten met diabetes mellitus (~14.798 patiënten in Nederland in 2007).^{10,11} De incidentie was ongeveer 0,6% bij incidentie patiënten met diabetes mellitus (~426 patiënten in 2007) en 0,1% bij prevalentie patiënten met diabetes mellitus (~740 patiënten in 2007).^{10,11}

Ernst. Ongeveer 50% van de onbehandelde patiënten met DME heeft 2 jaar na de diagnose een visusdaling van 10 of meer letters (≥ 2 lijnen) op de EDTRS leeskaart.¹² Door de vermindering van de gezichtsscherpte worden patiënten gehinderd in hun dagelijkse bezigheden (bv. bij het aflezen van bloedglucosemeter en autorijden [waarvoor de gezichtsscherpte minimaal 20/40 moet zijn]).¹³ DME is verder de meeste voorkomende oorzaak van blindheid bij patiënten met diabetes mellitus.⁹

Behandeling. Bij ongeveer 33-35% van de patiënten verdwijnt het macula-oedeem zonder behandeling binnen 6 maanden.¹⁴ Het risico op visusverslechtering door DME kan beperkt worden door medische behandeling van systemische risicofactoren zoals hyperglykemie en hypertensie. Bij patiënten met CSME, met name wanneer de visus bedreigd wordt of gedaald is, dient laserbehandeling overwogen te worden.⁶ Laser vernietigt een deel van het netvlies en herstelt daarmee vermoedelijk de balans tussen vraag en aanbod van zuurstof. In het geval van focaal macula-oedeem worden lasercoagulaten geplaatst ter plekke van de lekkage.⁶ Bij diffuus macula-oedeem met of zonder cystoïde lekkage wordt lasercoagulaten geplaatst in een rasterpatroon.⁶ Behandeling met laserfotocoagulatie kan bij veel patiënten visusdaling voorkomen of vertragen, maar bij weinig patiënten treedt verbetering van de visus op (< 3%). Laser verlaagt het risico op milde visusverslechtering met zo'n 50%, namelijk van 24% naar 12% 3 jaar na de start van de behandeling (data ETDRS studie).¹⁵ Over het algemeen is de gezichtsscherpte gestabiliseerd na drie jaar behandelen met laser. Patiënten met diffuus macula-oedeem reageren slechter op een behandeling met laser dan patiënten met focaal macula-oedeem. Bij patiënten met uitgebreide ischemische maculopathie is laserbehandeling niet zinvol.¹

Andere behandelmethoden die in de praktijk kunnen worden toegepast, zijn de toepassing van ranibizumab, off-label bevacizumab (in de oogheelkundige dosering), off-label pegaptanib en off-label triamcinolon per intravitreale injectie.⁸ Ranibizumab en pegaptanib zijn geregistreerd voor de behandeling van patiënten met neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). Bevacizumab is verwant aan ranibizumab en wordt vaak off-label toegepast bij patiënten met LMD. Ranibizumab en het grotere bevacizumab (149 vs. 48 kD) zijn beide werkzaam tegen alle isovormen van VEGF-A. Bevacizumab is geregistreerd voor de intraveneuze behandeling van verschillende vormen van kanker. Bij patiënten met kanker wordt een veel hogere dosis bevacizumab toegediend dan bij de intravitreale toediening. Ranibizumab is specifiek ontwikkeld voor intravitreaal gebruik bij de behandeling van LMD en bevat geen Fc domein in tegenstelling tot bevacizumab.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

In de richtlijn diabetische retinopathie, die in 2006 door het Nederlandse Oogheelkundig Gezelschap (NOG) geschreven is, worden focale en grid-laserfotocoagulatie genoemd als de standaardbehandeling bij patiënten met DME.¹ Echter toen de richtlijn geschreven werd, waren de resultaten van klinische onderzoeken die de effectiviteit van ranibizumab, pegaptanib, bevacizumab, en triamcinolon onderzochten nog niet beschikbaar.¹ Het NOG werkt op dit moment aan een revisie van de richtlijn. Aangezien de richtlijn uit 2006 verouderd is, is er gekeken wat op dit moment de gebruikelijke behandelingen zijn die in de dagelijkse praktijk worden gezien als eerstekeusbehandeling, waarvan mogelijk de effectiviteit in onderzoek (nog) niet bewezen is.

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de toediening van triamcinolon per intravitreale injecties kortdurend de retinale verdikking verminderde en de gezichtsscherpte verbeterde bij patiënten met DME. Echter na 2 jaar was de behandeling met laser effectiever dan de behandeling met triamcinolon.¹⁶ Daarbij was de kans op ernstige bijwerkingen (bacteriële endoftalmitis, cataract, verhoogde intraoculaire druk en glaucoom) verhoogd bij patiënten behandeld met triamcinolon t.o.v. patiënten behandeld met laser.^{17,18} Triamcinolon wordt momenteel niet vaak voorgeschreven aan patiënten met DME.⁸ Net als bij LMD, wordt pegaptanib ook niet vaak toegediend aan patiënten met DME. In een klein kortdurend (36 weken) fase II onderzoek boekten patiënten die behandeld werden met pegaptanib gemiddeld 5 letters winst t.o.v. patiënten behandeld met placebo. Patiënten met DME krijgen wel vaak intravitreaal bevacizumab toegediend in een oogheelkundige dosering.⁸

Daarom wordt in dit rapport, ranibizumab vergeleken met laser en bevacizumab.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 30 maart 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: ranibizumab, lucentis, bevacizumab, avastin, and diabetic macular (o)edema.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomst-maten	stat. analyse (ITT/PE)	Kans op bias
		Aantal	Kenmerken					
Massin, 2010 ¹⁹	Gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase II, RESOLVE (A2)	151	focaal of diffuus DME (max. 9 mnd DME); BVCA: 73-39 letters; CRT ≥ 300 µm	- ranibizumab (0,3 - 0,6 mg) - ranibizumab (0,5 - 1,0 mg) - placebo injectie	12 mnd	verandering gezichts-scherpte	ITT	-

Elman, 2010 ²⁰	Gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek, fase III (B)	691 (854 ogen)	focaal of diffuus DME; BVCA: 78-24 letters; CRT ≥ 250 μm	- ranibizumab (0,5 mg) + laser - ranibizumab (0,5 mg) + laser uitgesteld - placebo injectie + laser	12 mnd	verandering gezichts-scherpte	ITT	enkelblind
Mitchell, 2011 ²¹	Gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek, fase III, RESTORE (A2)	345	Focaal of diffuus DME; 78-24 letters	- ranibizumab (0,5 mg) + sham laser - ranibizumab (0,5 mg) + laser - placebo injectie + laser	12 mnd	verandering gezichts-scherpte	ITT	-
Michaelides, 2010 ²²	Gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek, BOLT (B)	80	focaal of diffuus DME; BVCA: 69-35 letters; CRT ≥ 270 μm	- bevacizumab (1,25 mg) - placebo injectie	12 mnd	verandering gezichts-scherpte	ITT	enkelblind
Curtis, 2010 ²³	Retrospectief cohort onderzoek (B)	146.942	LMD	- ranibizumab - bevacizumab - fotodynamische therapie - pegaptanib	2 jaar	MI herseninfarct dood bloedingen	-	confounding, selectie bias
Carneiro, 2011 ²⁴	Retrospectief medisch status onderzoek (B)	378	LMD	- ranibizumab - bevacizumab	-	trombo-embolische complicaties	-	confounding, selectie bias
CATT research group, 2011 ²⁵	Gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek, CATT (B)	1208	LMD	- ranibizumab (0,5 mg) - bevacizumab (1,25 mg)	52 wk	verandering gezichts-scherpte bijwerkingen ^a	ITT	enkelblind
Yilman, 2010 ²⁶	Meta-analyse (B)	492	DME	- bevacizumab (1,25 -2,5 mg)	12 -36 wk	verandering gezichts-scherpte (6 en 12 wk) bijwerkingen ^a	-	2 van de 4 studies waren niet geblindeerd

BVCA = best gecorrigeerd gezichtsscherpte; CRT = centrale retina dikte; DME = diabetisch macula-oedeem; LMD = neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie; MI = myocardinfarct

^a Alleen de resultaten m.b.t. de bijwerkingen zijn in dit rapport verwerkt.

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1^e auteur en jaar van publicatie [ref] reden van verwerpen

Nguyen, 2010 ²⁷	READ-2	kleine (n=126) niet geblindeerd kortdurende (6 mnd) fase II studie; andere toedieningsfrequentie van ranibizumab (maand 1, 3 en 5) dan beschreven in de 1B-tekst
Nguyen, 2010 ²⁸	READ-2	kleine (n=101) niet geblindeerde fase II studie; veel cross-over tussen behandel-armen
Cunningham, 2005 ²⁹		klinisch onderzoek met pegaptanib
DRCRN, 2007 ³⁰		data beschreven in meta-analyse
Faghihi, 2008 ³¹		
Scheilan, 2007 ³²		
Soheilan, 2009 ³³		
Ahmadie, 2008 ³⁴		data verandering gezichts-scherpte in log(MAR) weergegeven

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
assessment report for Lucentis ¹²	EMA, Londen
richtlijn diabetische retinopathie	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
evidence review: ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema ⁸	National Institute for Health and Clinical Excellence, Londen

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van ranibizumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

In Nederland wordt normaliter de gezichtsscherpte bepaald met de zogenaamde Snellen-letterkaart. Met behulp van de letterkaart wordt de gezichtsscherpte berekend door de afstand van de letterkaart tot de patiënt in meters te delen door de afstand waarop een normaalziend oog de letter nog zou herkennen. In internationale studies wordt de gezichtsscherpte gemeten met de ETDRS-letterkaart (een algemeen geaccepteerde test). Deze kaart bevat 5 letters per regel. Per 3 regels wordt de minimale hoek van resolutie verdubbeld. De gezichtsscherpte wordt gebaseerd op het totaal aantal correcte letters geïdentificeerd.

Een gemiddeld oog ziet 1,0 (Snellen equivalent = 20/20; ~ ETDRS letter score = 85). Sommige ogen zien meer dan normaal, bijvoorbeeld 1,25 (Snellen equivalent 20/16; ~ETDRS letter score = 90). Een oog dat minder ziet dan normaal ziet < 1 (bijvoorbeeld Snellen equivalent 20/40; ~ETDRS letter score = 70 of Snellen equivalent 20/160; ~ETDRS letter score = 39).

Uitkomstmaten. In het EMA 'assessment report for Lucentis' werden de volgende uitkomstmaten als belangrijke uitkomstmaten genoemd: de gemiddelde verandering van de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BVCA gemeten met de ETDRS-letterkaart) over alle bezoeken t.o.v. de uitgangswaarde, de gemiddelde verandering van de BVCA bij het laatste bezoek t.o.v. de uitgangswaarde, het percentage patiënten met winst of verlies van 10 letters (2 ETDRS regels) t.o.v. de uitgangswaarde, het percentage patiënten met winst of verlies van 15 letters (3 ETDRS regels) t.o.v. de uitgangswaarde, het percentage patiënten met een BCVA > 73 letters en het percentage patiënten met een BCVA < 39 letters.¹²

Vanwege de continue toename van de gezichtsscherpte over de tijd werd de gemiddelde verandering van de BVCA over alle bezoeken t.o.v. de uitgangswaarde als conservatief beschouwd.¹² Daarom zijn alleen de data van de gemiddelde verandering van de BVCA bij het laatste bezoek t.o.v. de uitgangswaarde in dit rapport beschreven.

Secundaire en exploratieve uitkomstmaten waren volgens de EMA: centrale retina dikte (CRT), retinale perfusie, kwaliteit van leven en ernst van de diabetische retinopathie.¹²

Directe vergelijking ranibizumab versus laser

Tabel 4. Gunstige effecten van ranibizumab en laser, bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van DME, na 12 maanden behandeling²¹

	<i>ranibizumab + sham laser t.o.v. uitgangswaarde</i>	<i>ranibizumab + laser t.o.v. uitgangswaarde</i>	<i>placebo injectie + laser t.o.v. uitgangswaarde</i>	<i>ranibizumab + sham laser t.o.v. placebo injectie + laser LS gemiddelde verandering (95% BI)</i>	<i>ranibizumab + laser t.o.v. placebo injectie + laser LS gemiddelde verandering (95% BI)</i>
	<i>(n = 115)</i>	<i>(n = 118)</i>	<i>(n = 110)</i>		
verandering BVCA (gemiddeld aantal letters (± SD))	6,1 ± 6,4	5,9 ± 7,9	0,8 ± 8,6	5,4 (3,5 - 7,4)	4,9 (2,8 - 7,0)
verandering BVCA (mediaan aantal letters (range))	6,1(-10,9 - 25,2)	6,0 (-26,7 - 27,6)	1,3 (-37,8 - 26,8)	Geen data	Geen data
winst van ≥ 15 letters of BVCA ≥ 84 (%)	22,6*	22,9*	8,2	Geen data	Geen data
winst van ≥ 10 letters of BVCA ≥ 84 (%)	37,4**	43,2**	15,5	Geen data	Geen data
verlies van ≥ 10 letters (%)	3,5	4,2	12,7	Geen data	Geen data
verlies van ≥ 15 letters (%)	0,9	3,4	8,2	Geen data	Geen data
BCVA > 73 letters (%)	53,0	44,9	23,6	29,4 (17,3 - 41,5)	21,3 (9,3 - 33,3)
BCVA < 39 letters (%) ¹²	0	2,5	3,7	-4,6 (-9,2 - 0,0)	-2,1 (-7,4 - 3,3)

* = P < 0,001 en P ≥ 0,0001 t.o.v. placebo injectie + laser; ** = P < 0,0001 t.o.v. placebo injectie + laser
 BVCA = best gecorrigeerde gezichtsscherpte; LS = least squares; SD = standaard deviatie

Methode: In een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (RESTORE) werd de effectiviteit van ranibizumab 0,5 mg (n=115) en ranibizumab 0,5 mg + laser (n=118) versus laser (n=110) onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus (HbA1c ≤ 10% ten tijde van het

screeningsonderzoek) en visusverslechtering (78 - 39 letters) als gevolg van focaal of diffuus DME.¹² Als bij een patiënt beide ogen voldeden aan de in- en exclusiecriteria, werd alleen het slechtste oog geïncludeerd in het onderzoek. Best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BVCA) werd gemeten met een leeskaart die leek op de EDTRS leeskaart. Een score van 85 letters was gelijk aan een normale gezichtsscherpte (~20/20 Snellen equivalent).

Behandeling: Behandeling met intravitreale ranibizumab of placebo werd gestart met maandelijkse injecties. De behandeling werd voortgezet totdat de gezichtsscherpte stabiel was gedurende drie achtereenvolgende maandelijkse controles of een BVCA > 84 werd bereikt na drie achtereenvolgende maandelijkse controles. Als de BVCA door DME weer achteruit ging, werd de behandeling met maandelijkse injecties hervat totdat weer werd voldaan aan de bovengenoemde criteria. De behandeling met laser (sham [schijn behandeling] of actief) werd gestart op dag 1, ten minste 30 minuten voor de intravitreale injectie. Herbehandeling met laser startte op basis van de ETDRS criteria.¹⁵ Een voorgaande laserbehandeling moest tenminste 13 weken geleden zijn.

Resultaten: Over het algemeen waren de uitgangswaarden tussen de behandel-armen gelijk. De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte in de ranibizumab-arm was $\sim 65 \pm 10$ letters en de CRT was $\sim 427 \pm 118 \mu\text{m}$. In totaal, kregen patiënten gemiddeld zo'n 7 injecties met ranibizumab (7,0 in de ranibizumab + sham laser-arm en 7,0 in de ranibizumab + laser-arm) en ~2 laser behandelingen (sham of actief). Er werden gemiddeld minder injecties met ranibizumab gegeven aan patiënten met centrale retina dikte (CRT) van $300 \mu\text{m}$ ($\sim 5,3$ injecties) dan aan patiënten met CRT > $400 \mu\text{m}$ ($\sim 7,8$ injecties).¹² De winst in gezichtsscherpte (BVCA) was groter bij patiënten behandeld met ranibizumab dan bij patiënten behandeld met laser (tabel 4). Een klinisch belangrijke verbetering in de winst van ≥ 10 letters en ≥ 15 letters werd eveneens waargenomen (tabel 4). Ook was ranibizumab beter t.o.v. laser met betrekking tot het hoger percentage van patiënten met een BVCA van meer dan 73 letters en een lager percentage van patiënten met een BVCA van minder dan 39 letters (tabel 4). Het behandelingseffect van ranibizumab trad snel op en leek zich te stabiliseren na 6-8 maanden. De combinatietherapie van ranibizumab en laser is niet effectiever dan monotherapie met ranibizumab (P-waarde = 0,61) (tabel 4).

Verder had de behandeling met ranibizumab een positief effect op de CRT en de overall score van de kwaliteit van leven (gemeten met Visual Function Questionnaire (VFQ)-25). Er werd geen significant effect gevonden m.b.t. tot de volgende subschalen: afhankelijkheid en autorijden (P > 0,05). Er werden wel significant veranderingen gevonden bij de volgende subschalen: algemeen gezichtsvermogen, dichtbij zien en veraf zien.

De verandering in de gezichtsscherpte lijkt overeenkomstig tussen de meeste subgroepen. Patiënten met focaal versus diffuus DME lijken evenveel baat te hebben van de intravitreale toepassing van ranibizumab (P-waarde = onbekend). Echter patiënten met een redelijke goede uitgangswaarde van de BVCA (> 73 letters) en CRT (< $300 \mu\text{m}$) hebben mogelijk minder baat bij een behandeling met ranibizumab (P-waarde = onbekend).³⁵ Mogelijk dat ook patiënten ≥ 65 jaar minder baat hebben bij een behandeling met ranibizumab (P-waarde = onbekend).

Tabel 5. Gunstige effecten van ranibizumab en laser, bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van DME, na 12 maanden behandeling²⁰

	<i>ranibizumab + laser t.o.v. uitgangswaarde (n = 187)</i>	<i>ranibizumab + laser uitgesteld t.o.v. uitgangswaarde (n = 188)</i>	<i>placebo injectie + laser t.o.v. uitgangswaarde (n = 293)</i>	<i>ranibizumab + laser t.o.v. placebo injectie + laser (95% BI)</i>	<i>ranibizumab + laser uitgesteld t.o.v. placebo injectie + laser (95% BI)</i>
verandering BVCA (gemiddeld aantal letters \pm SD)	9 \pm 11	9 \pm 12	3 \pm 13	5,8 (3,2 - 8,5) ^a	6,0 (3,4 - 8,6) ^a
verandering BVCA (mediaan aantal letters (25-75%))	10 (3 - 16)	9 (5 - 15)	5 (-2 - 10)	Geen data	Geen data
winst van ≥ 15 letters (%)	30	28	15	2,09 (1,35 - 3,22) ^b	1,89 (1,25-2,87) ^b
winst van 14-10 letters (%)	20	19	13	Geen data	Geen data
winst van 9-5 letters (%)	18	29	23	Geen data	Geen data
winst van 4 tot verlies van 4 letters (%)	20	19	29	Geen data	Geen data
verlies 5-9 letters (%)	7	3	7	Geen data	Geen data
verlies 10-14 letters (%)	2	1	5	Geen data	Geen data
verlies ≥ 15 letters (%)	2	2	8	0,21 (0,05 - 0,87) ^b	0,28 (0,08 - 0,97) ^b

^a gemiddelde verandering

^b relatief risico

Method: In de studie van *Elman et al.*²⁰ werd de effectiviteit van ranibizumab 0,5 mg + laser (3-10 dagen na toediening ranibizumab; n=187 ogen) en ranibizumab 0,5 mg + een laserbehandeling die tenminste 24 weken kon worden uitgesteld (n=118 ogen) versus laser (3-10 dagen na toediening placebo injectie; n=293 ogen) onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus (HbA1c gemiddeld 7%) en visusverslechtering (78 - 24 letters) als gevolg van focaal of diffuus DME. Als bij een patiënt beide ogen voldeden aan de in- en exclusiecriteria, konden beiden ogen in de studie geïnccludeerd worden. Één oog werd behandeld met laser en het andere oog met ranibizumab.

Behandeling: Behandeling met intravitreale ranibizumab of placebo werd gestart met 3 initiële maandelijkse injecties. Na drie maanden werd 1 injectie per maand gegeven totdat de behandeling een succes was (BVCA \geq 84 of CRT < 250 μ m). De behandeld arts mocht daarna zelf de beslissing nemen of en wanneer de behandeling hervat moest worden. Herbehandeling met laser startte als de voorgaande behandeling tenminste 13 weken geleden was en oedeem het centrum van de macula bereikte of dreigde te bereiken. Als een patiënt geen verbetering (verlies van \geq 10 letters of centrale retina dikte \geq 250 μ m) kreeg met de door de randomisatie toegewezen behandeling kon de patiënt een alternatieve ("rescue") behandeling krijgen.

Resultaten: Over het algemeen waren de uitgangswaarde tussen de behandel-armen overeenkomstig. De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte was 63 ± 12 letters en de CRT was 405 ± 134 μ m. De mediaan van het aantal injecties gedurende het eerste studiejaar was: 11 placebo injecties, 8 injecties in de ranibizumab + laser-arm en 9 injecties in de ranibizumab + laser uitgesteld-arm. Tijdens het tweede studiejaar werden er 2-3 injecties toegediend aan patiënten in de ranibizumab-arm (58% van de patiënten behandeld met ranibizumab). Tijdens het eerste studiejaar kreeg 63% van de patiënten in de ranibizumab + laser-arm 2 of minder laserbehandelingen en 40% in de placebo + laser-arm. In totaal, kreeg maar 28% van de patiënten in de ranibizumab + laser uitgesteld-arm een laser behandeling tijdens het eerste studiejaar. Één oog in de ranibizumab + laser-arm, 0 ogen in de ranibizumab + laser uitgesteld-arm en 14 ogen in de laser-arm kreeg een alternatieve behandeling.

De gezichtsscherpte (BVCA) verbeterde meer bij patiënten behandeld met ranibizumab dan bij patiënten behandeld met laser (tabel 5). Een verbetering in de winst van \geq 15 letters werd eveneens waargenomen (tabel 5). Ook hadden significant meer patiënten een winst van \geq 10 letters (ranibizumab + laser versus placebo injectie + laser: relatief risico = 1,84 [95% BI: 1,40 - 2,42] en ranibizumab + laser uitgesteld versus placebo injectie + laser: relatief risico = 1,68 [95% BI: 1,27 - 2,21]). Verder was de behandeling met ranibizumab superieur t.o.v. laser m.b.t. het verlies van \geq 10 letters (ranibizumab + laser versus placebo injectie + laser: relatief risico = 0,24 [95% BI: 0,09 - 0,65] en ranibizumab + laser uitgesteld versus placebo injectie + laser: relatief risico = 0,24 [95% BI: 0,08 - 0,68]). Waarschijnlijk is de combinatietherapie van ranibizumab en indien nodig een laser behandeling (28% van de patiënten kreeg maar een laser behandeling in de ranibizumab + laser uitgesteld-arm) even effectief als de combinatietherapie van ranibizumab + laser (P-waarde = onbekend) (tabel 5). Verder had de behandeling met ranibizumab een positief effect op de CRT. De verbetering in gezichtsscherpte met ranibizumab ging ook gepaard met een positief effect op de progressie van diabetische retinopathie.

Vergelijking ranibizumab versus placebo

Tabel 6. Gunstige effecten van ranibizumab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van DME, na 12 maanden behandeling¹²

	<i>ranibizumab (3-6 mg/ml) t.o.v. uitgangswaarde</i>	<i>ranibizumab (5-10 mg/ml) t.o.v. uitgangswaarde</i>	<i>gepooled ranibizumab (3-10 mg/ml) t.o.v. uitgangswaarde</i>	<i>placebo injectie t.o.v. uitgangswaarde</i>	<i>Gepooled ranibizumab injectie t.o.v. placebo injectie LS gemiddelde verandering (95% BI)</i>
	<i>(n = 37)</i>	<i>(n = 40)</i>	<i>(n = 77)</i>	<i>(n = 32)</i>	
verandering BVCA (gemiddeld aantal letters \pm SD)	12,4 \pm 6,8	9,2 \pm 11,9	10,7 \pm 9,8	-0,4 \pm 12,1	11,1 (6,7 - 15,5)
winst van \geq 15 letters (%)	40,5	32,5	36,4	9,4	Geen data
winst van \geq 10 letters (%)	73,0**	52,5*	62,3**	18,8	Geen data

* = P < 0,01 en P \geq 0,001 t.o.v. placebo injectie; ** = P < 0,0001 t.o.v. placebo injectie

Method: In het gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (*RESOLVE*) werd de effectiviteit van ranibizumab (n=77) versus placebo (n=32) onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus (HbA1c \leq 12% ten tijde van het screeningsonderzoek) en visusverslechtering (73 - 39 letters) als gevolg van focaal of diffuus DME (max. 9 maanden tussen diagnose DME en start studie).¹²

Patiënten werden alleen geïncludeerd als de verwachting was dat de eerste drie maanden geen laser behandeling nodig was. Na 3 maanden waren laserbehandelingen toegestaan als “rescue” behandeling. Als bij een patiënt beide ogen voldeden aan de in- en exclusiecriteria, werd alleen het slechtste oog in de studie geïncludeerd. Aangezien een groep patiënten niet geblindeerd waren in dit onderzoek (“groep A”) zijn alleen de resultaten van de geblindeerde patiënten in dit rapport beschreven (data EMA assessment rapport¹²).

Behandeling: Intravitreale toediening van ranibizumab werd gestart met 3 maandelijks injecties. Na 1 maand kon het injectievolume verdubbeld worden. De maandelijks behandeling werd na 3 maanden voortgezet tenzij de behandeling een succes was (BVCA \geq 79 of CRT \leq 225 μ m).

Als de BVCA (verlies \geq 5 letters en BVCA $<$ 74 letters) of CRT (met 50 μ m of meer) achteruit ging, moest de behandeling met maandelijks injecties worden hervat totdat weer werd voldaan aan de criteria van een succesvolle behandeling. Bij de placebo-arm werd maandelijks de top van de injectie (zonder naald) gedrukt op een geanesthetiseerde oppervlak van het oog.

Resultaten: Over het algemeen waren de uitgangswaarde tussen de behandelarmen overeenkomstig. De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte in de ranibizumab-arm was $\sim 60 \pm 10$ letters en de CRT was $455 \pm 114 \mu$ m (data inclusief groep A).¹⁹ In totaal, kregen patiënten zo’n 10 injecties (placebo of ranibizumab). De gemiddelde ranibizumab dosis was 0,61 mg (data inclusief groep A).¹² In totaal, kregen 5 patiënten (5%) in de ranibizumab-arm en 17 patiënten (35%) in de placebo-injectie arm een “rescue” laserbehandeling (data inclusief groep A; 0,47 mg in de 3-6mg/ml groep en 0,76 in de 5-10mg/ml groep).

De gezichtsscherpte (BVCA) verbeterde meer bij patiënten behandeld met ranibizumab dan bij patiënten behandeld met placebo (tabel 6). Er werd een klinisch belangrijke verbetering in de winst van ≥ 10 letters en ≥ 15 letters waargenomen (tabel 6). Het behandelingseffect van ranibizumab op de gezichtsscherpte trad snel op en er leek continue een gemiddelde verbetering te zijn gedurende de 12 maanden. Het was onduidelijk of een plateau was bereikt aan het einde van de studie.¹² Verder had de behandeling met ranibizumab een positief effect op de CRT. Er was geen toename van het totale gebied zonder perfusie met ranibizumab.

Indirecte vergelijking ranibizumab versus bevacizumab

Tabel 7. Gunstige effecten van bevacizumab en laser, bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van DME, na 12 maanden behandeling²²

	<i>bevacizumab t.o.v. uitgangswaarde (n = 42)</i>	<i>laser t.o.v. uitgangswaarde (n = 38)</i>	<i>bevacizumab t.o.v. laser P-waarde</i>
verandering BVCA (mediaan aantal letters (range))	8 (1 - 10)	-0,5 (-15 - 5)	0,0002
winst van ≥ 15 letters (%)	11,9	5,3	0,43
winst van ≥ 10 letters (%)	31,0	7,9	0,01
verlies $<$ 15 letters (%)	97,6	73,7	0,002
verlies ≥ 30 letters (%)	0	5,3	0,22

Methodes: In de studie van *Michaelides et al.*²² (een gerandomiseerd enkelblind klinisch onderzoek [BOLT]) werd de effectiviteit van bevacizumab 0,5 mg (n=42) versus laser (n=38) onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus (HbA1c \leq 11% ten tijde van het screeningsonderzoek) en visusverslechtering (69 - 35 letters) als gevolg van focaal of diffuus DME.¹² Patiënten moesten tenminste 1 laser behandeling hebben gehad voor de start van de studie. Als bij een patiënt beide ogen voldeden aan de in- en exclusiecriteria, werd alleen het slechtste oog in de studie geïncludeerd.

Behandeling: Behandeling met intravitreale bevacizumab werd gestart met injecties iedere 6 weken. De behandeling werd voortgezet totdat de centrale macula dikte (CMT) stabiel ($\pm 20 \mu$ m van de laagste gemeten CMT) was gedurende tenminste drie achtereenvolgende controles (iedere 6 weken) en een CMT $<$ 270 μ m bereikt was. Als de CMT door DME weer achteruit ging, moest de behandeling met maandelijks injecties hervat worden totdat weer werd voldaan aan de bovengenoemde criteria. De behandeling met laser werd gestart tussen dag 1 en 7. Indien nodig volgde vervolgbehandeling met laser op basis van de ETDRS criteria.

Resultaten: Over het algemeen waren de uitgangswaarde tussen de behandelarmen gelijk. De gemiddelde uitgangswaarde van de gezichtsscherpte in de bevacizumab-arm was $\sim 56 \pm 10$ letters en de CMT was $507 \pm 145 \mu$ m. In totaal, was de mediaan van het aantal injecties 9 en de mediaan van het aantal laser behandelingen 3. De mediaan van aantal laserbehandeling voor de start van de studie was 3 (interquartile range 2-4) in de bevacizumab-arm en 3,5 (interquartile range 3-5) in de laser-arm.

De gezichtsscherpte (BVCA) verbeterde meer bij patiënten behandeld met bevacizumab dan bij patiënten behandeld met laser (tabel 7). Ook was bevacizumab beter t.o.v. laser met betrekking tot de winst van ≥ 10 letters (tabel 7). De behandeling had geen significant positief effect op de CMT ($P=0,06$).

Via indirecte vergelijking lijkt het effect op de gezichtsscherpte vergelijkbaar tussen ranibizumab (ranibizumab versus laser: gemiddeld ~ 5 letters; mediaan 4,8 letters) en bevacizumab (bevacizumab versus laser: mediaan 8,5 letters). Er waren meer injecties met bevacizumab (mediaan = 9 injecties) nodig dan met ranibizumab (mediaan = 7 injecties) om tot dit resultaat te komen. Verder lijkt het verschil in percentage van patiënten met winst van ≥ 10 letters overeen te komen tussen ranibizumab (ranibizumab versus laser: 37% versus 16%) en bevacizumab (bevacizumab versus laser: 31% versus 8%). Mogelijk dat meer patiënten die met ranibizumab behandeld worden een winst van ≥ 15 letters (secundaire uitkomstmaat) kunnen halen dan met bevacizumab.

Extrapolatie. In de meeste studies waren patiënten met diabetes mellitus ingesloten met een betere controle van het bloedglucosegehalte t.o.v. van de gehele populatie van patiënten met DME. Daarom is het mogelijk dat niet alle data van de bovengenoemde studies met ranibizumab en bevacizumab geëxtrapolerd kan worden naar de gehele populatie van patiënten met diabetes mellitus en visusverslechtering als gevolg van DME.¹²

Ook is het de vraag of de data van de onderzoeken geëxtrapolerd kunnen worden naar patiënten met DME waarbij beide ogen behandeld moeten worden voor visusverslechtering als gevolg van DME.³⁶ Deze subgroep zou zo'n 25-30% van de populatie met DME omvatten.³⁶

Aangezien bij de meeste patiënten met type I diabetes mellitus verslechtering van de visus meestal niet optreedt als gevolg van DME, zijn er weinig data beschikbaar van deze subgroep van patiënten. Het is dus onbekend of de data van de bovengenoemde studies met ranibizumab en bevacizumab geëxtrapolerd kan worden naar patiënten met type I diabetes mellitus. Al lijkt het erop dat de gunstige effecten bij patiënten met type I diabetes mellitus vergelijkbaar zijn met de effecten die gevonden zijn bij patiënten met type II diabetes mellitus.¹²

Discussie. De verandering in de gezichtsscherpte met ranibizumab was kleiner in de ranibizumab + sham laser-arm in de *RESTORE* studie dan in de ranibizumab-arm (3-10 mg/ml) in de *RESOLVE* studie. De patiënten in de *RESTORE* studie hadden echter bij de start van de studie gemiddeld een betere gezichtsscherpte (+3 letters) en een minder dikke macula ($-40 \mu\text{m}$) dan in de *RESOLVE* studie. Ook waren de criteria voor herbehandeling verschillend tussen de twee studies. Al deze verschillen zouden mogelijk hebben kunnen bijgedragen aan het verschil in het aantal injecties in het *RESTORE* onderzoek versus de *RESOLVE* studie. Het is ook mogelijk dat al deze factoren hebben bijgedragen aan de kleinere verandering in de gezichtsscherpte in de *RESTORE* studie t.o.v. de *RESOLVE* studie.¹²

De verschillen in studiepopulatie, uitgangswaarden, studieopzet en behandelstrategieën maakt het moeilijk het effect van ranibizumab indirect te vergelijken met bevacizumab. Het effect op de gezichtsscherpte (gemeten als de mediane verandering van de BVCA t.o.v. laser) leek bij ranibizumab iets lager dan bij bevacizumab. Mogelijk dat dit verschil verklaard kan worden door verschillen in de gemiddelde uitgangswaarde van de BVCA of CRT/CMT tussen de twee studies (ranibizumab = 65 letters versus bevacizumab = 56 letters). Ook kan het verschil veroorzaakt zijn doordat er meer injecties met bevacizumab (mediaan = 9 injecties) werd gegeven dan met ranibizumab (mediaan = 7 injecties). In onderzoeken waarin het effect van ranibizumab werd bestudeerd, concludeerde de EMA dat patiënten met een lagere uitgangswaarde van de BVCA en/of CRT meer baat hadden bij de behandeling met ranibizumab.¹² Ook concludeerde de EMA dat de effectiviteit/risico ratio waarschijnlijk niet positief is voor patiënten met een uitgangswaarde van de BVCA > 73 letters en een CRT $< 300 \mu\text{m}$.¹² Echter vanwege een mogelijk plateau effect (sommige patiënten behaalde een BVCA ≥ 84 letters), kon de EMA hierover geen definitieve conclusie trekken.

In alle subgroepanalyses in de *RESTORE* studie was het effect bij ranibizumab numeriek beter dan bij laser, maar het verschil was niet altijd statistisch significant. Dit laatste kan mogelijk veroorzaakt zijn door de het kleine aantal patiënten in de subgroepen. De EMA besloot verder dat

alleen de mate van visusverslechtering, en niet de CRT, bepalend zou moeten zijn voor de keuze van herbehandeling met ranibizumab.

Het is onbekend welke subgroep van patiënten het meeste voordeel hebben van de combinatiebehandeling van laser en ranibizumab. Mogelijk dat patiënten met combinatietherapie in de toekomst minder injecties met ranibizumab nodig hebben.³⁶ Echter dit is nog niet aangetoond en vervolgstudies met langere follow-up zijn nodig.

Het langetermijn effect van de behandeling met ranibizumab en bevacizumab is nog onbekend. Hierdoor is het onbekend wanneer stabilisatie van de gezichtsscherpte optreedt met de behandeling met ranibizumab of bevacizumab. In de studie van *Elman et al.*¹⁶ is het effect van ranibizumab gemeten na 2 jaar behandelen (secundaire uitkomst). Deze data zijn echter niet besproken in dit rapport vanwege de hoge "drop-out rate" (van ongeveer ~200 van de 377 patiënten waren de data na 2 jaar beschikbaar). De hoge uitval kan mogelijk geleid hebben tot selectiebias (namelijk patiënten die niet goed reageerden op de behandeling deden niet langer aan de studie mee). Hierdoor is het mogelijk dat de data niet geëxtrapolerd kunnen worden naar de gehele populatie van patiënten met DME. Aangezien patiënten met DME gemiddelde 10-15 jaar jonger zijn dan patiënten met LMD, is de verwachting dat patiënten met DME langer behandeld moeten worden met VEGF-remmers dan patiënten met LMD.¹²

Conclusie. Direct vergelijkende kortdurende onderzoeken toonden aan dat de gemiddelde toename van de gezichtsscherpte 6 ETDRS letters was bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van DME die behandeld werden met ranibizumab t.o.v. laser. Verder hadden patiënten die behandeld waren met ranibizumab een hogere kans op een winst van ≥ 10 letters en op een winst van ≥ 15 letters t.o.v. patiënten behandeld met laser. Ook de combinatietherapie van ranibizumab en laser was effectiever dan alleen laser. De combinatietherapie van ranibizumab en laser is niet effectiever dan monotherapie met ranibizumab. Via indirecte vergelijking lijken de gunstige effecten van ranibizumab vergelijkbaar met die van bevacizumab.

3b Ongunstige effecten

Tabel 8. Bijwerkingen van ranibizumab en vergeleken behandelingen na 12 of 24 maanden behandelen

	<i>ranibizumab</i> ¹²	<i>laser</i> ¹⁶	<i>bevacizumab</i> ²²
meest frequente bijwerkingen ($\geq 7\%$) in klinische onderzoeken	- oog pijn - conjunctivale hyperaemia - conjunctivale bloedingen	- cataract operatie - oog pijn ¹² - oog bloedingen - verhoogde intraoculaire druk	- oog pijn / irritatie - rode ogen, incl. bloedingen - verhoogde intraoculaire druk

Evidentie. Er werd geen verhoogde frequentie van oculaire bijwerkingen gevonden bij patiënten met DME na de intravitreale toediening van ranibizumab t.o.v. van de frequentie bij patiënten met LMD. Verder waren er geen nieuwe of onverwachte oculaire bijwerkingen bij patiënten met DME die behandeld waren met ranibizumab. De bijwerkingen van ranibizumab bij patiënten met DME waren over het algemeen mild tot matig van intensiteit.³⁵ Ernstige bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de intravitreale injectieprocedure zijn onder meer endoftalmitis, regmatogene retinale loslating, verhoogde intraoculaire druk, retinale scheur en iatrogene traumatische cataract.³⁵

Vaak voorkomende niet-oculaire bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met ranibizumab zijn: nasofaryngitis, anemie, angst, hoofdpijn, hoesten, misselijkheid, allergische reacties en artralgie.³⁵ Behalve een hogere frequentie van urineweginfecties bij patiënten met DME (3,5%) dan bij patiënten met LMD werden er geen onverwachte niet-oculaire bijwerkingen gevonden. De niet-oculaire gerelateerde bijwerkingen van ranibizumab waren voornamelijk mild tot matig van intensiteit bij patiënten met DME. In de *RESTORE* studie hadden 4 patiënten ernstige niet-oog gerelateerde bijwerkingen die mogelijk gerelateerd waren aan het gebruik van ranibizumab. Deze gebeurtenissen waren: occlusie van de coronaire arterie, pulmonaire embolie (2 patiënten) en arteriële trombose (been).

Bijwerkingen van laserbehandeling kunnen zijn: hinderlijke paracentrale scotomen, uitbreiding van de laserlittekens met toename van scotomen, epiretinale fibrose en, zeldzaam, een plotselinge visusdaling door centrale toename van het oedeem.¹⁵ Met langdurig herbehandelen met laser zullen uiteindelijk grote delen van de retina worden beschadigd met als gevolg dat de perifere visus zal verslechteren.

In de SmPC van bevacizumab staan de volgende bijwerkingen vermeld bij het niet door de EMA geregistreerde toepassing in het oog: infectieuze endoftalmitis, intraoculaire ontsteking zoals steriele endoftalmitis, uveïtis en vitritis, loslaten van het netvlies, scheurtje in het retina pigmentepitheel, toegenomen intraoculaire druk, intraoculaire bloedingen, zoals glasvochtbloedingen of netvliesbloedingen, conjunctivale bloeding.³⁷ Een aantal van deze bijwerkingen was ernstig.³⁷ In de studie van *Michaelides et al.*²² kwamen in totaal 20 oculaire bijwerkingen voor in de bevacizumab-arm en 8 in de laser-arm. In totaal, werden 75% van de oculaire bijwerkingen in de bevacizumab-arm veroorzaakt door verstoring van de oppervlakte van het oog. Één patiënt in de bevacizumab-arm kreeg een ernstige bijwerking, namelijk een oculaire hypertensie. Er waren 2 ernstige niet-oculaire bijwerkingen in de bevacizumab-arm (voet ulcer en verwijdering van galblaas) en 4 ernstige niet-oculaire bijwerkingen in de laser-arm. Na 1 jaar behandelen met bevacizumab was er geen significant verschil in de bloeddruk in vergelijking met de uitgangswaarde. Ook in andere kleine onderzoeken waren er geen onverwachte bijwerkingen bij patiënten met DME.²⁶

Er is een theoretisch verhoogd risico op arteriële trombo-embolische complicaties of gebeurtenissen na het intravitreaal gebruik van VEGF-remmers.³⁵ De incidentie van arteriële trombo-embolische complicaties tijdens de klinische onderzoeken met ranibizumab en bevacizumab bij patiënten met LMD is laag.^{23,24,25}

Zoals met alle therapeutische eiwitten is er een mogelijkheid op immunogeniciteit met ranibizumab³⁵ en bevacizumab.

Extrapolatie. Aangezien voornamelijk diabeten werden ingesloten in de onderzoeken zonder voorgeschiedenis van beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (TIA) is het mogelijk dat de data van de bovenstaande studies met ranibizumab niet geëxtrapolerd kunnen worden naar de gehele populatie van patiënten met diabetes mellitus en visusverslechtering als gevolg van DME. Het is onbekend of er patiënten met een voorgeschiedenis van TIA of beroerte geïnccludeerd waren in de studie van *Michaelides et al.*²²

Discussie. Het bijwerkingprofiel bij de behandeling met ranibizumab verschilt zeer met die van laser. Bij het begin van de behandeling is het risico op bijwerkingen groter met de intravitreale toediening van ranibizumab of bevacizumab dan met laser.¹² Echter met herhaalde laserbehandelingen kunnen grote delen van de retina beschadigd worden.¹²

Er is minder bekend over mogelijke bijwerkingen met intravitreaal gebruik van bevacizumab. Op basis van klinische onderzoeken^{22,25} lijkt het bijwerkingprofiel m.b.t. frequent voorkomende bijwerkingen vergelijkbaar tussen bevacizumab en ranibizumab. In twee observationele studies werd een statistisch verlaagd risico op trombo-embolische complicaties of gebeurtenissen gevonden bij patiënten met leeftijdsgebonden maculadegeneratie die behandeld werden met ranibizumab t.o.v. bevacizumab.^{23,24} Echter in de studie van *Curtis et al.*²³ werd ook een statistisch verlaagd risico op een herseninfarct gevonden bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. fotodynamische therapie. De NOG concludeerde in hun nieuwsbrief dat voor het gevonden beschermende effect met ranibizumab t.o.v. fotodynamische therapie in de studie van *Curtis et al.*²³ geen a priori argumenten te vinden zijn. De eindconclusie bij één van de artikelen was dat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op sterfte, myocardinfarct, bloedingen of herseninfarcten bij behandeling met intravitreale injecties met ranibizumab of bevacizumab.²³ De eindconclusie in het andere artikel was dat de data alleen suggereren dat de frequentie van nieuwe arteriële trombo-embolische complicaties hoger zijn bij patiënten die behandeld zijn met bevacizumab dan patiënten die behandeld zijn met ranibizumab.²⁴ De resultaten van de recent gepubliceerde direct vergelijkend klinisch onderzoek (CATT studie) bij patiënten met leeftijdsgebonden maculadegeneratie ondersteunt de eindconclusie dat er geen associatie is.²⁵ Er lijkt dus geen verschil in risico op trombo-embolische complicaties of gebeurtenissen te zijn tussen bevacizumab en ranibizumab. Het enige statistisch significante resultaat m.b.t. de bijwerkingen in de CATT studie was dat patiënten die behandeld waren met bevacizumab een significant hoger risico op 1 of meer ernstige systemische gebeurtenissen hadden in vergelijking tot patiënten die behandeld waren met ranibizumab (RR = 1,26; P=0,04). Echter er kon geen orgaan systeem worden aangewezen die het risicoverschil kon verklaren en het resultaat kan een toevalsbevinding geweest zijn. Verschillen in de incidentie van niet veel voorkomende bijwerkingen kunnen echter niet worden uitgesloten. Intravitreaal gebruik van bevacizumab (in de oogheelkundige dosering) wordt

al meerdere jaren toegepast bij patiënten met LMD en tot op heden zijn er bij deze patiëntenpopulatie geen harde bewijzen dat bevacizumab een slechter bijwerkingprofiel heeft dan ranibizumab.³⁸

Conclusie. Bij het begin van de behandeling is het risico op bijwerkingen groter met de intravitreale toediening van ranibizumab of bevacizumab dan met laser. Echter met herhaalde laserbehandeling kunnen grote delen van de retina beschadigd worden. Er zijn geen data m.b.t. (ernstige) bijwerkingen die kunnen optreden na langdurige behandelen (> 1 jaar) met ranibizumab of bevacizumab. Op basis van kortdurende klinische onderzoeken lijkt het bijwerkingprofiel bij intravitreaal gebruik van ranibizumab vergelijkbaar met die van bevacizumab.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met ranibizumab en vergeleken behandelingen*

	ranibizumab	laser	bevacizumab
<i>bepikt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X		X
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X	

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

Conclusie. Er is voldoende ervaring met ranibizumab en bevacizumab en ruime ervaring met laserfotocoagulatie.

3c2 Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van ranibizumab is gebaseerd op de 1B-tekst.³⁵ Er is een vergelijking gemaakt met de toepasbaarheid van bevacizumab op basis van de studie van *Michaelides et al.*²² en de 1B-tekst.³⁷

Contra-indicaties: Ranibizumab is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve of vermoedelijke oculaire of perioculaire infecties. Verder mag ranibizumab niet worden toegediend aan patiënten met actieve ernstige intraoculaire ontsteking.

Aangezien bevacizumab ook intravitreaal wordt toegediend, is de verwachting dat deze contra-indicaties ook gelden voor bevacizumab.

Bij patiënten met uitgebreide ischemische maculopathie is laserbehandeling niet zinvol.¹

Specifieke groepen: Ranibizumab is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie. Er zijn echter geen bijzondere maatregelen vereist voor deze populatie. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie en ouderen. De ervaring met ranibizumab bij patiënten ouder dan 75 jaar met DME is echter beperkt.

Het effect van de intraveneuze toediening van bevacizumab bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie is niet onderzocht. Het is dus onbekend of bij deze groep patiënten een dosisaanpassing nodig is bij de intraveneuze of intravitreale toediening. Bij oudere patiënten was geen dosisaanpassing nodig bij de intraveneuze toediening van bevacizumab. Het is niet onderzocht of bij de intravitreale toediening een dosisaanpassing nodig is. De gemiddelde leeftijd was gelijk in de studie van *Michaelides et al.*²² en de *RESTORE* studie¹². Daarom is de verwachting dat de ervaring met het intravitreaal gebruik van bevacizumab bij patiënten ouder dan 75 jaar met DME beperkt is.

Mogelijk dat de intravitreale toediening van bevacizumab kan leiden tot vroege spontane abortus.³⁹ Ranibizumab moet beschouwd worden als potentieel teratogeen en embryo-/foetotoxisch. Daarom mag ranibizumab niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Interacties: Met ranibizumab is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar interacties. Waarschijnlijk is het risico op interacties laag vanwege de lage systemische expositie.

Het is onbekend of data beschikbaar zijn m.b.t. mogelijke interacties met de intravitreale toediening van bevacizumab.

Overig: Ranibizumab is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met DME zonder visusverslechtering. Hetzelfde geldt hoogstwaarschijnlijk ook voor bevacizumab.

Bevacizumab is niet geregistreerd voor het intravitreaal gebruik bij patiënten met LMD en bij patiënten met DME.

Patiënten met diffuus macula-oedeem reageren slechter op de behandeling met laser t.o.v. patiënten met focaal macula-oedeem.¹

Conclusie. Ranibizumab en bevacizumab zijn even breed toepasbaar als laser bij patiënten met DME.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van ranibizumab en vergeleken behandelingen

	<i>ranibizumab</i>	<i>laser</i>	<i>bevacizumab</i>	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	intravitreale injecties	laser	intravitreale injecties	ranibizumab t.o.v. laser: ja ranibizumab t.o.v. bevacizumab: nee
toedieningsfrequentie	min. eerste drie maanden tot max. gezichtsscherpte wordt bereikt. Herbehandeling wanneer gezichtsscherpte achteruit gaat. Het interval tussen doseringen moet tenminste 1 maand zijn.	Één behandeling. Herbehandeling indien nodig (niet afhankelijk van gezichtsscherpte).	niet beschreven in 1B-tekst	ranibizumab t.o.v. laser: ja ranibizumab t.o.v. bevacizumab: waarschijnlijk soortgelijke toedieningsfrequentie indien middelen even effectief zijn en een gelijk bijwerkingprofiel hebben

Discussie. Het aantal intravitreale injecties ranibizumab versus bevacizumab lijkt gelijk op basis van de mediaan van het aantal injecties in de studie van *Elman et al.*²⁰ (9 injecties in de ranibizumab + laser uitgesteld-arm) en in de studie van *Michaelides et al.*²² (9 injecties). Echter in de studie van *Michaelides et al.*²² werd herbehandeling met bevacizumab gebaseerd op toename van de centrale macula dikte en niet zoals in de studie van *Elman et al.*²⁰ op de achteruitgang van de gezichtsscherpte of toename van de centrale retina dikte. In de *RESTORE* trial was het gemiddelde aantal injecties met ranibizumab lager (7 injecties in de ranibizumab + sham laser-arm).¹²

Conclusie. Het gebruiksgemak met intravitreale injectie met ranibizumab lijkt gelijk aan het intravitreaal gebruik van bevacizumab. Laser heeft een andere toedieningswijze en toedieningsfrequentie.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Op basis van een directe vergelijking zijn de gunstige en ongunstige effecten beter met intravitreaal gebruik van ranibizumab dan laserfotocoagulatie bij de behandeling van patiënten met visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem.

Op basis van een indirecte vergelijking zijn de gunstige effecten en het bijwerkingprofiel vergelijkbaar tussen ranibizumab en bevacizumab. Ook zijn er geen grote verschillen in de ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van laserfotocoagulatie.

Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“De met ranibizumab behaalde uitkomsten op de klinisch relevante eindpunten: de toename van de BVCA-score en verbetering van de visusgerelateerde kwaliteit van leven (VRQoL), bij patiënten met visusverslechtering als gevolg van DME en de combinatie met het gunstige veiligheidsprofiel ten opzichte van lasercoagulatie en ten opzichte van de intravitreale toepassing van triamcinolon, pegaptanib en bevacizumab, onderbouwt de therapeutische meerwaarde van ranibizumab ten opzichte van de huidige standaardbehandeling en gebruikelijke therapieën.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Ten opzichte van de standaardbehandeling (laser) hebben de klinische onderzoeken aangetoond dat ranibizumab beter was m.b.t. de gezichtsscherpte (gemiddelde BVCA score, winst van ≥ 10 letters en winst van ≥ 15 letters). Ook m.b.t. de kwaliteit van leven (een secundaire uitkomstmaat) was de overall score beter bij patiënten behandeld met ranibizumab t.o.v. laser. Verder is het bijwerkingprofiel van ranibizumab bij langdurige behandeling beter dan bij de behandeling met laser. Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab daarom een therapeutische meerwaarde ten opzichte van laser.

Op basis van een indirecte vergelijking lijkt de behandeling met ranibizumab (de gebruikelijke behandeling) te resulteren in een vergelijkbare verbetering van de gezichtsscherpte (verandering BVCA score en winst van ≥ 10 letters) t.o.v. bevacizumab. Ook lijkt het bijwerkingprofiel vergelijkbaar op basis van kortdurende klinische onderzoeken. Het kan niet worden uitgesloten dat er mogelijk een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties is bij de intravitreale toediening van bevacizumab t.o.v. van ranibizumab. De NOG heeft geconcludeerd dat het verhoogde risico dat gevonden werd in de studie van *Curtis et al.* geen basis vormt om het intravitreale gebruik van bevacizumab (in de oogheekundige dosering) te ontraden. Ook Curtis en collega's vonden geen bewijs dat Medicare verzekerden die intravitreale injecties kregen met ranibizumab of bevacizumab een verhoogd risico hadden op sterfte, een myocardinfarct, bloedingen of een herseninfarct. Mede op deze data, de studies bij patiënten met DME en de CATT studie is geconcludeerd dat het bijwerkingprofiel van ranibizumab gelijkwaardig is aan die van bevacizumab. Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab.

5. Literatuur

Zie pagina 17 en 18.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 juni 2011.

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

CFH-advies

Bij de behandeling van patiënten zonder visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem is laserfotocoagulatie de eerste keus. Bij patiënten met visusverslechtering heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van laser. Het is niet aangetoond dat de combinatiebehandeling van laser en ranibizumab beter is dan monotherapie met ranibizumab. Op basis van een indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig.

5. Literatuur

- ¹ Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Richtlijn Diabetische retinopathie. Screening, diagnostiek en behandeling. Alphen aan de Rijn, 2006. Beschikbaar via: www.oogheelkunde.org.
- ² Vinore SA, Yousri AI, Luna JD, et al. Upregulation of vascular endothelial growth factor in ischemic and non-ischemic human and experimental retinal disease. *Histol Histopathol* 1997;12: 99-109.
- ³ Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116: 497-503.
- ⁴ Mavrikakis E, Lam WC, Kan BU. Macular edema, diabetc. *eMedicine Ophthalmology*. Beschikbaar via: <http://emedicine.medscape.com/article/1224138-overview>.
- ⁵ Nederlands Oogheelkundig Gezelschap. Korte samenvatting richtlijnen diabetische retinopathie. Alphen aan de Rijn, 2006. Beschikbaar via: www.oogheelkunde.org.
- ⁶ Wiemer NGM, Polak BCP, Veckeneer MAH. Behandelingsmogelijkheden voor diabetisch macula-oedeem. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 2183-7.
- ⁷ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Diabetes. Hoe vaak komt diabetes voor en hoeveel mensen sterven eraan? Geraadpleegd in maart 2011 via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocriene-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/omvang/>.
- ⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Evidence Review: Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema. London, 2011. Beschikbaar via: www.nice.org.uk.
- ⁹ Varma R, Torres M, Peña F, et al.; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1298-306.
- ¹⁰ Burden of diabetic macular edema with visual impairment in the US. Novartis internal research presentation. 2009
- ¹¹ Laretta, Gallengar et al. The burden of diabetic Macular edema. (abstract). 2010.
- ¹² European Medicines Agency. Assessment report for Lucentis (ranibizumab). London, 2010. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ¹³ Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: literature review. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1587-97.
- ¹⁴ Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2484-5.
- ¹⁵ Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987; 94: 761-74.
- ¹⁶ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008; 115: 1447-9.
- ¹⁷ Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003;121: 57-61.
- ¹⁸ Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-24.
- ¹⁹ Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-405.
- ²⁰ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010; 117: 1064-77.
- ²¹ Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al.; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118:615-25.
- ²² Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078-86.
- ²³ Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010; 128: 1273-9.
- ²⁴ Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Bevacizumab or Ranibizumab. *Ophthalmologica* 2011; 225: 211-21.
- ²⁵ CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-908.
- ²⁶ Yilmaz T, Cordero-Coma M, Gallagher MJ, et al. Systematic review of intravitreal bevacizumab injection for treatment of primary diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2010; in press.
- ²⁷ Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al.; READ-2 Study Group. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2009; 116: 2175-81.
- ²⁸ Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al.; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146-51.
- ²⁹ Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, et al.; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-57.
- ³⁰ Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 1860-7.
- ³¹ Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2008;18: 941-8.
- ³² Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina* 2007;27: 1187-95.
- ³³ Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009;116: 1142-50.

-
- ³⁴ Ahmadi H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 483-9.
- ³⁵ European Medicine Agency. 1B-tekst ranibizumab (Lucentis®). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ³⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Macular Oedema (diabetic) - ranibizumab: appraisal consultation document. Geraadpleegd in april 2011 via guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/30/Consultation/DraftGuidance
- ³⁷ European Medicine Agency. 1B-tekst bevacizumab (Avastin®). London, 2011. Beschikbaar via: www.ema.europa.eu.
- ³⁸ Wong D, Jousen AM. The safety of using anti-VEGF: Is there strength in numbers? Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, et al. (2010) Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 128(10):1273-1279. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 161-2.
- ³⁹ Petrou P, Georgalas I, Giavaras G, et al. Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: e136.

Kostenprognose voor ranibizumab (Lucentis®) bij diabetisch macula oedeem ten behoeve van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NVZ heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor ranibizumab (Lucentis®) bij de behandeling van diabetisch macula oedeem (DME). 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 meerwaarde 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

Ranibizumab is geregistreerd voor

1. De behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie
2. De behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula oedeem

Voor de eerste indicatie is ranibizumab reeds voorlopig opgenomen op de beleidsregel. In deze kostenprognose worden alleen de potentiële kosten voor de tweede indicatie onderzocht. Het oordeel van de CFH over de therapeutische meerwaarde luidt: " Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van laserfotocoagulatie. Bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME heeft ranibizumab een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab."¹

2.2 Aantal patiënten

In 2007 waren er in Nederland 740.000 patiënten gediagnosticeerd met diabetes. In totaal, kwamen er 71.000 nieuwe gediagnosticeerde patiënten met diabetes bij in 2007.² Macula-oedeem komt voor bij ongeveer 6% van de patiënten met diabetes.³ De prevalentie en incidentie van DME hangt samen met de duur en type diabetes. Ongeveer 3% van de patiënten met type 2 diabetes wordt 5 jaar na het ontdekken van de ziekte gediagnosticeerd met DME. Dit percentage stijgt tot zo'n 28% bij patiënten die al 20 jaar type 2 diabetes hebben.⁴ Bij patiënten met type 1 diabetes komt DME bijna niet voor gedurende de eerste 5 jaar na de diagnosestelling. Dit is mede omdat visusverslechtering bij patiënten met type 1 diabetes voornamelijk wordt veroorzaakt door proliferatieve complicaties en niet DME.

Er zijn geen recente data gepubliceerd over de prevalentie of incidentie van DME met visusverslechtering bij patiënten met diabetes. Op basis van niet gepubliceerde data leidde de fabrikant af dat de prevalentie van DME met visusverslechtering zo'n 2% is bij patiënten met diabetes (~14.798 patiënten in Nederland in 2007).^{5,6} De incidentie was ongeveer 0,6% bij incident diabetes (~426 patiënten in 2007) en 0,1% bij prevalent diabetes (~740 patiënten in 2007). Samen komt dit neer op 1.166 nieuwe patiënten met DME per jaar. Deze patiënten komen in principe in aanmerking voor behandeling met ranibizumab. DME treedt bij veel patiënten aan beide ogen op. Op basis van de DRICR-net studie⁷ kan ervan uitgegaan worden dat bij 23% van de patiënten beide ogen behandeld worden. Op basis van de bovengenoemde incidentie komt dit neer op 268 patiënten per jaar die op enig moment ook aan het tweede oog behandeld worden met ranibizumab.

Het is aannemelijk dat in het eerste jaar waarin ranibizumab beschikbaar is een groter aantal patiënten behandeld zal worden. Deze patiënten worden in deze kostenprognose niet meegenomen.

2.3 Dosering en duur van de behandeling

Ranibizumab 0,5 mg wordt toegediend als enkelvoudige intravitreale injectie. De behandeling wordt maandelijks gegeven en duurt voort totdat maximale gezichtsscherpte is bereikt, bevestigd door een stabiele gezichtsscherpte bij drie achtereenvolgende maandelijks controles, die uitgevoerd worden terwijl met ranibizumab behandeld wordt. Hierna moet de gezichtsscherpte van de patiënt maandelijks worden gecontroleerd. Als bij controle blijkt dat de gezichtsscherpte ten gevolge van DME weer achteruitgaat, wordt de behandeling hervat totdat weer een stabiele gezichtscherpte is bereikt gedurende drie achtereenvolgende maanden. Het interval tussen twee doseringen mag niet korter zijn dan een maand.

De aanvrager heeft het gemiddelde aantal injecties per patiënt berekend op basis de RESTORE⁸ studie en de DRCR-net studie⁹. Hieruit blijkt dat patiënten in het eerste jaar van de behandeling gemiddeld 7 injecties krijgen, en in het volgende jaar gemiddeld 3 injecties. Er wordt uitgegaan van een maximale behandelduur van 2 jaar.

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De kosten van de behandeling met ranibizumab bedragen € 963 per injectie. Gemiddeld kost een behandeling in het eerste jaar € 6.741 en in het tweede jaar € 2.889 per oog. De gemiddelde kosten per behandeld oog komen neer op € 9.630

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar ongeveer 1.166 patiënten met nieuw gediagnosticeerde diabetisch macula oedeem voor behandeling met ranibizumab in het eerste oog, en 268 patiënten voor behandeling in het tweede oog in aanmerking. Deze patiënten zullen naar schatting gemiddeld twee jaar behandeld worden met respectievelijk gemiddeld zeven en drie injecties per jaar. Op grond hiervan bedragen de geprognoseerde kosten per jaar ongeveer €14 miljoen euro (zie tabel 1).

Tabel 1: Kostenprognose	Aantal patiënten	Kosten
Kosten per behandeld oog		€ 9.630
Aantal incidente patiënten met DME	1.166	€ 11.228.580
Aantal patiënten waarbij het tweede oog behandeld wordt	268	€ 2.580.840
Totale geprognoseerde kosten per jaar		€ 13.809.420

In het eerste jaar na opname zullen vermoedelijk meer patiënten behandeld worden omdat dan ook prevalentie patiënten behandeld worden. Tegelijkertijd is er in het eerste jaar nog geen overlap van patiënten die in het eerste en tweede jaar behandeld worden. Het is te daarom verwachten dat de kosten pas na enkele jaren een stabiel niveau bereiken. Aangezien er ook andere behandelingen beschikbaar zijn voor DME zullen de werkelijke kosten vermoedelijk lager uitvallen.

Ranibizumab voldoet hiermee aan het kosten criterium voor opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

4. Referenties

- ¹ Farmacotherapeutisch rapport voor ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem', College voor zorgverzekeringen, 2011.
- ² Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Diabetes. Hoe vaak komt diabetes voor en hoeveel mensen sterven eraan? Geraadpleegd in maart 2011 via <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/endocriene-voedings-en-stofwisselingsziekten-en-immuniteitsstoornissen/diabetes-mellitus/omvang/>.
- ³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Evidence Review: Ranibizumab for the treatment of diabetic macular oedema. London, 2011. Beschikbaar via: www.nice.org.uk.
- ⁴ Varma R, Torres M, Peña F, et al.; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004; 111: 1298-306.
- ⁵ Burden of diabetic macular edema with visual impairment in the US. Novartis internal research presentation. 2009
- ⁶ Laretta, Gallengar et al. The burden of diabetic Macular edema. (abstract). 2010.
- ⁷ Michael J. Elman, MD; Lloyd Paul Aiello, MD et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-1077
- ⁸ Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
- ⁹ Michael J. Elman, MD; Lloyd Paul Aiello, MD et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-1077

Vraagstelling Doelmatigheidstoets ranibizumab (Lucentis®) bij diabetisch macula oedeem.

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van diabetisch macula oedeem. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van ranibizumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van diabetisch macula oedeem (4 jaar na opname in de beleidsregel)?
Patiëntenpopulatie	Patiënten met type I of type II diabetes mellitus en visusbeperking als gevolg van macula oedeem.
Vergelijkende behandeling	Ranibizumab is vergeleken met lasercoagulatie.
Effectiviteit	De effectiviteit in het model is gebaseerd op de RESTORE studie. De kwaliteit van leven van patiënten met macula oedeem is in deze studie gemeten m.b.v. de EQ-5D.
Kosten	In de analyse zijn alleen directe medische kosten opgenomen. Deze kosten omvatten de kosten van medicatie of laserbehandeling, de kosten van consulten en de kosten van blindheid.
Tijdshorizon	De tijdshorizon van de analyse bedraagt 15 jaar.
Incrementele kosteneffectiviteit	Een kosten-utiliteitsanalyse (KUA) waarin de incrementele kosten per QALY worden uitgedrukt.
Model	Het Markov model bestaat uit negen gezondheidstoestanden die gebaseerd zijn op de BCVA schaal voor visus.
Doelmatigheidsindicatie	De incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab ten opzichte van lasercoagulatie € 17.283/QALY.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van ranibizumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van ranibizumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
Gegevensverzameling doelmatigheid en doeltreffende toepassing	De aanvrager is voornemens om m.b.v. een uitbreiding van de reeds lopende LUMINOUS studie gegevens te verzamelen over de toepassing en de effectiviteit in de dagelijkse praktijk. Daarnaast geeft de aanvrager aan aanvullend onderzoek te zullen doen naar de kosten gerelateerd aan DME en aan blindheid in de Nederlandse situatie. Deze gegevens zullen op t=4 gecombineerd worden met de gegevens uit klinisch onderzoek.
Duur gegevensverzameling	De aanvrager verwacht dat per patiënt minstens gedurende ca 1 jaar gegevens verzameld zullen worden.
Randvoorwaarden en knelpunten	De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten: <ul style="list-style-type: none">– Medewerking van retinaspecialisten– Toestemming van individuele patiënten– Mogelijke aanvullende toetsing door medische ethische commissie in één centrum, waardoor vertraging kan optreden.
Lopend onderzoek en	Er zijn meerdere lopende onderzoeken over ranibizumab, De resultaten

aanvullende gegevens

van dit onderzoek zijn mogelijk beschikbaar op t=4.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor ranibizumab onvoldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is onvoldoende uitgewerkt. Het uitkomstenonderzoek is onvoldoende uitgewerkt.

De CFH merkt daarbij het volgende op:

- De CFH kan zich niet vinden in de vergelijkende behandeling. Ranibizumab dient ook vergeleken te worden met bevacizumab.
- CFH kan zich er niet in vinden dat voor patiënten die staken met ranibizumab dezelfde overgangskansen gehanteerd zijn als voor patiënten die behandeling met ranibizumab voortzetten. Voor patiënten die de behandeling staken en verder behandeld worden met lasercoagulatie dienen de bijbehorende overgangskansen gehanteerd te worden
- De CFH is van oordeel dat de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte utiliteitswaarden niet adequaat zijn om het effect van behandeling van DME op de kwaliteit van leven te modelleren, omdat niet gecorrigeerd is voor het effect van de onderliggende ziekte op de kwaliteit van leven. Op t=4 dient de analyse gebaseerd te zijn op adequate gegevens over het effect van behandeling op de kwaliteit van leven.
- De CFH merkt op dat op t=4 de volumina van de zorgconsumptie op Nederlandse gegevens gebaseerd moeten zijn.
- De CFH merkt op dat de kosten van blindheid een grote invloed hebben op de incrementele kosteneffectiviteit. De kosten van blindheid op basis van Engelse gegevens zijn niet geschikt voor het modelleren van de Nederlandse situatie. Tijdens het uitkomstenonderzoek dient in het bijzonder aandacht besteed te worden aan het verzamelen van betrouwbare gegevens over de kosten van blindheid in de Nederlandse situatie.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager op t=4 het effect van ranibizumab na >2 jaar op de ICUR zal moeten beschrijven. Het is mogelijk dat ranibizumab bij sommige patiënten langer dan twee jaar zal worden gebruikt. Dit effect kan ook in de gevoeligheidsanalyse worden opgenomen.
- De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek gebaseerd dient te zijn op een op indicatie gebaseerde patiëntenregistratie. Hierbij dienen ook patiënten meegenomen te worden die op een andere manier dan met ranibizumab behandeld worden
- De aanvrager dient aan te geven op welke manier gegevens over behandeling van patiënten met bevacizumab op t=4 in het model meegenomen zullen worden.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager het kostenonderzoek onvoldoende heeft uitgewerkt. Betrouwbare gegevens over de zorgconsumptie van DME patiënten in de Nederlandse praktijk, de kosten van blindheid, het werkverzuim en het aantal injecties met ranibizumab zijn essentieel voor het bepalen van de doelmatigheid op t=4. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk

gemaakt hoe deze gegevens verzameld zullen worden.

- De CFH is van oordeel dat de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte utiliteiten niet adequaat zijn om het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven te modelleren. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk gemaakt op welke wijze het effect van behandeling van DME op de kwaliteit van leven op t=4 gemodelleerd zal worden.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van diabetisch macula oedeem. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van ranibizumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek¹. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor ranibizumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de kosteneffectiviteit van ranibizumab 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: 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 resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 4 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 ranibizumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft een literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van ranibizumab uitgevoerd op 21 oktober 2010 in de database PubMed. De volgende zoektermen zijn gebruikt: 'ranibizumab' of 'lucentis' en/of 'DME' of 'diabetic macula (o)edema' in combinatie met de zoektermen 'cost(s)' of 'cost-effectiveness' of 'quality of life'. De zoekstrategie leverde 134 publicaties op, waarvan 34 economische of kwaliteit van leven studies van ranibizumab betroffen. Het betreft hierbij vooral kosteneffectiviteitsstudies van ranibizumab bij leeftijdsgerelateerde macula degeneratie (LMD). Het CVZ heeft op 7 april 2011 met de vergelijkbare zoektermen in deze database gezocht en één additionele referentie gevonden² waarin de kosteneffectiviteit van ranibizumab bij LMD onderzocht is.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van ranibizumab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in ranibizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van ranibizumab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

De aanvrager vraagt additionele financiering middels de Beleidsregel dure geneesmiddelen aan. De CFH heeft ranibizumab beoordeeld voor de behandeling diabetisch macula oedeem, overeenkomstig de geregistreerde indicatie én de vastgestelde therapeutische waarde. Bij de voorlopige opname van ranibizumab op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van ranibizumab op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=4 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft voor de doelmatigheidsindicatie van ranibizumab gebruik gemaakt van een economisch model. Daarbij is een kostenutiliteitsanalyse uitgevoerd m.b.v. een Markov model. Hiervoor zijn gegevens uit de RESTORE³⁴ studie gecombineerd met gegevens uit aanvullend onderzoek uitgevoerd door de fabrikant van ranibizumab.

Het voorstel voor het uitkomstenonderzoek richt zich zowel op de gegevensverzameling ten behoeve van de doelmatigheid op t=4 jaar als op de doeltreffende toepassing van ranibizumab. De aanvrager stelt voor hiervoor gebruik te maken van de LUMINOUS studie.

Conclusie: De aanvrager heeft een Nederlandse doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek ten behoeve van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing in de vraagstelling beschreven.

4. Doelmatigheidsindicatie

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor ranibizumab ingediend. De doelmatigheidsindicatie zoals berekend middels een Markov model (het t=0 model) is gebaseerd op data uit de RESTORE studie. De modelstructuur, de gebruikte gegevens, de aannames en de resultaten op basis van het t=0 model zijn beschreven in de aanvraag. Op basis van de uitgevoerde analyses worden de kritische parameters aangewezen die een grote impact hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio en waarnaar nader onderzoek zou moeten plaatsvinden voor het vaststellen van de doelmatigheid op t=4. Het t=0 model zal enigszins worden aangepast en dan gebruikt worden voor de berekening van de doelmatigheid op t=4 jaar.

4.1 *Patiëntenpopulatie*

De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op gegevens uit de RESTORE trial. Hierbij is ranibizumab onderzocht bij patiënten met type I of type II diabetes mellitus en visusbeperking als gevolg van macula oedeem. Tabel 1 geeft een overzicht van de patiëntenkenmerken bij begin van de RESTORE studie.

Tabel 1: Baseline patiëntenkenmerken in de RESTORE studie.

	Ranibizumab	Laser	Combination
Sample size	115	110	118
Mean Age (\pm SD)	63 \pm 9.3	64 \pm 8.8	64 \pm 8.2
Type I diabetes	11.2%	10.8%	12.7%
Type II diabetes	88.8%	87.4%	86.4%
Time in years since first diagnosis of diabetes (\pm SD)	15.2 \pm 9.9	12.9 \pm 9.0	14.6 \pm 9.8
Mean VA (letter score \pm SD)	64.8 \pm 10.1	62.4 \pm 11.1	63.4 \pm 10.0

4.2 *Vergelijkende behandeling*

In de RESTORE studie zijn drie behandelopties vergeleken: ranibizumab monotherapie, lasercoagulatie monotherapie, en ranibizumab in combinatie met lasertherapie. Deze behandelingen zijn ook opgenomen in de doelmatigheidsindicatie. In het t=0 model zijn alleen deze behandel mogelijkheden opgenomen. De aanvrager geeft aan dat het model desgewenst aangepast kan worden om ook andere behandel mogelijkheden mee te nemen. De CFH heeft in het farmacotherapeutisch rapport vastgesteld dat ranibizumab een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van lasercoagulatie, en een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van bevacizumab⁵. Ranibizumab dient daarom ook vergeleken te worden met bevacizumab.

4.3 *Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten*

De primaire uitkomstmaten die gebruikt zijn in de doelmatigheidsindicatie 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.

Effectiviteit

De effectiviteit in het model is gebaseerd op gegevens uit de RESTORE studie. De belangrijkste uitkomstmaten van de RESTORE trial zijn de visus (visual acuity) tijdens het eerste behandeljaar en de patiënt-gerapporteerde kwaliteit van leven. De uitkomsten van de studie zijn op basis van de verandering in VA score ingedeeld in drie groepen:

- verbetering + \geq 10 letters
- geen verandering \pm <10 letters
- verslechtering - \geq 10 letters

De verandering in VA is gemeten per 3 maanden. Het percentage patiënten dat door behandeling verbetert, gelijk blijft of verslechtert, is gebruikt voor de overgangskansen in het model.

Utiliteiten

In de RESTORE studie is de kwaliteit van leven van patiënten met DME gemeten m.b.v. de EQ-5D. De EQ-5D is afgenomen op 0, 3, 6, 9 en 12 maanden na begin van studie. De uitkomsten van de EQ-5D zijn in de basecase analyse gewaardeerd aan de hand van Britse utiliteitsgewichten. In een scenario-analyse zijn Nederlandse utiliteitsgewichten gebruikt. Het verband tussen VA-score en utiliteit is gemodelleerd m.b.v. een lineair regressiemodel.

Tabel 2: Overzicht van de gehanteerde utiliteiten.

VA category	Mean utility	Standard error
1: 86-100	0.831	0.034
2: 76-85	0.860	0.014
3: 66-75	0.813	0.012
4: 56-65	0.802	0.014
5: 46-55	0.770	0.018
6: 36-45	0.760	0.027
7: 26-35	0.681	0.053
8: 0-25	0.547	0.083

De CFH is van oordeel dat het berekenen van de gemiddelde utiliteiten per VA-score een overschatting van het effect van ranibizumab geeft. De patiënten in het model lijden naast DME ook aan de onderliggende ziekte (diabetes) en de andere gevolgen daarvan. Bij het berekenen van de utiliteiten zijn cross-sectional gemiddelde utiliteitswaarden berekend per VA-score. Daardoor is niet duidelijk welk gedeelte van de disutiliteit werkelijk gerelateerd is aan de visus, en welk gedeelte veroorzaakt wordt door de onderliggende ziekte. Het is immers aannemelijk dat patiënten met een ernstigere vorm van DME ook lijden aan een ernstigere vorm van diabetes. Daardoor worden bij het toekennen van utiliteiten aan een VA-score ook de effecten van de onderliggende ziekte meegenomen. De behandeling, die gericht is op het verbeteren van de visus, zal echter niet de overige symptomen van de onderliggende ziekte verbeteren. Daardoor wordt het effect van een verandering van de VA-score op de utiliteit overschat. De CFH is van oordeel dat op t=4 het effect van VA-score op de kwaliteit van leven gebaseerd dient te worden op een longitudinale analyse, waarbij onderzocht wordt welk effect een verandering van de VA-score bij individuele patiënten heeft op de kwaliteit van leven van de patiënten.

Kosten

In de analyse zijn alleen directe medische kosten opgenomen. De zorgconsumptie is gemeten m.b.v. vragenlijsten bij Engelse specialisten. De eenheden zijn gewaardeerd aan de hand van de Handleiding voor Kostenonderzoek (versie 2004)⁶. De kosten van blindheid zijn gebaseerd op een Engelse kostenstudie⁷.

De directe medische kosten omvatten de kosten van

- kosten van de behandeling zelf (ranibizumab of lasercoagulatie)
- directe kosten van oogheeskundige zorg, waaronder bezoeken aan specialist, huisarts en verpleegkundige
- kosten van blindheid, inclusief kosten van verpleeghuisopname, thuiszorg etc.

De fabrikant van ranibizumab heeft een kleine studie uitgevoerd waarin de kosten van LMD gemeten werden in Nederland. Deze gegevens zijn in de doelmatigheidsindicatie niet gebruikt.

Kosten door productieverlies zijn buiten beschouwing gelaten. De aanvrager geeft aan dat patiënten met diabetisch macula oedeem vanwege hun leeftijd vaak niet meer deelnemen aan het arbeidsproces, en dat kosten door productieverlies voornamelijk optreden als patiënten blind worden. De aanvrager geeft aan dat blindheid voor de meeste patiënten enkele jaren in de toekomst ligt, en daarom meestal pas zal optreden na het 65^{ste} levensjaar.

De CFH is van mening dat de kosten van blindheid in het Verenigd Koninkrijk geen bruikbare benadering vormen voor de kosten van blindheid in Nederland. Voor de bepaling van de doelmatigheid op $t=4$ dienen betrouwbare gegevens voor de Nederlandse situatie gebruikt te worden.

De CFH merkt op dat een groot gedeelte van de patiënten jonger is dan 65 jaar bij begin van de behandeling. Indirecte kosten door productieverlies kunnen daarom niet buiten beschouwing gelaten worden. Op $t=4$ dienen de indirecte kosten door productieverlies meegenomen te worden in het model.

4.4 Tijdschhorizon

In het model worden patiënten gedurende maximaal twee jaar behandeld met ranibizumab. De tijdschhorizon van de basecase-analyse bedraagt 15 jaar. Na deze periode zijn 33% van de patiënten in het model overleden. In het model kan ook voor een levenslange periode gemodelleerd worden.

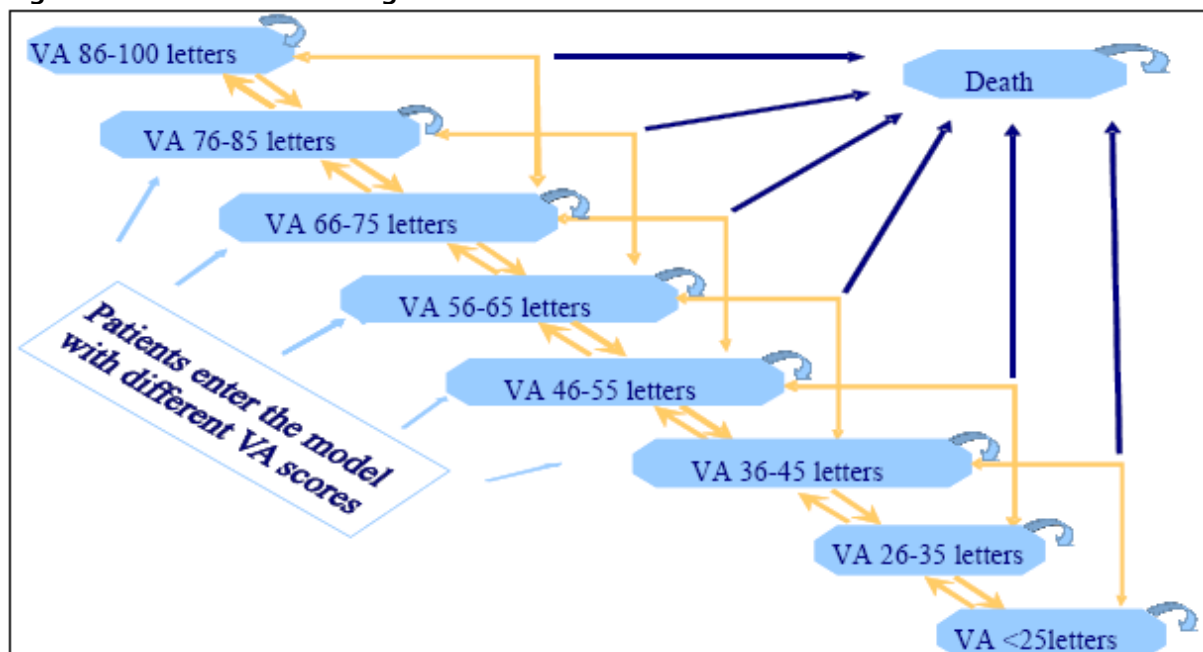
Diabetisch macula oedeem is een chronische aandoening. Op $t=4$ moeten de kosten en effecten daarom over een levenslange tijdschhorizon meegenomen worden.

4.5 Model

Het Markov model is gebaseerd op een eerder gepubliceerd model voor ranibizumab bij patiënten met leeftijdsgebonden macula degeneratie (natte vorm). De cyclus lengte is drie maanden. Het model is aangepast voor modellering van de DME populatie. In het model zijn acht gezondheidstoestanden voor het gezichtsvermogen opgenomen en de gezondheidstoestand 'dood' (zie figuur 1). De gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op de BCVA (best corrected visual acuity) score en variëren van goed zicht (86-100 letters) tot blindheid (≤ 25 letters).

De transitiekansen tussen de verschillende niveaus zijn berekend op basis van de klinische studiegegevens (RESTORE). De overgangskansen op de lange termijn (>12 maanden) zijn gebaseerd op de DRCR-net studie⁸. Patiënten komen het model binnen in verschillende VA stadia. De verdeling van de populatie over de gezondheidstoestanden aan het begin van de analyse is gebaseerd op de verdeling in de RESTORE studie. In tegenstelling tot de RESTORE studie zijn echter patiënten met een VA-score van >75 buiten beschouwing gelaten.

Figuur 1: structuur van het gebruikte Markov model



Modelaannames

In de modelstudie zijn de volgende aannames gedaan voor behandeling tijdens de eerste 12 maanden:

- In het model wordt behandeling en effect op één oog gesimuleerd.
- Patiënten met een VA >75 worden niet behandeld
- Patiënten kunnen binnen een cyclus meer dan één gezondheidstoestand verbeteren of verslechteren.
- Het percentage patiënten dat de behandeling staakt per cyclus is gebaseerd op de RESTORE studie
- Patiënten die de behandeling met ranibizumab staken worden behandeld met lasercoagulatie.
- De transitiekansen zijn gebaseerd op de 'intention to treat' populatie. Daarom zijn de overgangskansen voor patiënten die behandeling met ranibizumab staken gelijk gesteld aan de overgangskansen van patiënten die de behandeling voortzetten.
-

Voor behandeling na >12 maanden zijn de volgende aannames gedaan:

- Patiënten kunnen de behandeling voortzetten na >12 maanden
- De behandel frequenties na >12 maanden zijn gebaseerd op aannames
- Patiënten kunnen maximaal één gezondheidstoestand verbeteren of verslechteren
- Patiënten die in jaar 1 de behandeling gestaakt hebben worden verder behandeld met laser coagulatie. Er zijn geen nieuwe patiënten die na >12 maanden de behandeling met ranibizumab staken
- De transitiekansen na >12 maanden zijn gelijk voor beide behandelarmen
- Patiënten worden actief gemonitord nadat de actieve behandelperiode geëindigd is.
- De maximale behandelduur in het model is twee jaar.

In het model zijn voor patiënten die de behandeling staken dezelfde overgangskansen gehanteerd als voor patiënten die doorgaan met de behandeling. De aanvrager geeft aan dat dit gedaan is omdat de overgangskansen gebaseerd zijn op de 'intention to treat' (ITT) populatie, en dat daarom stakende patiënten reeds meegenomen zijn bij de berekening van de overgangskansen. In de analyse zijn daarom voor stakende patiënten alleen andere behandelkosten berekend, maar niet andere overgangskansen en gezondheidseffecten.

De CFH kan zich niet erin vinden dat voor patiënten die staken met ranibizumab dezelfde overgangskansen gelden als voor patiënten die behandeling met ranibizumab voortzetten. Voor patiënten die de behandeling staken en verder behandeld worden met lasercoagulatie dienen de bijbehorende overgangskansen gehanteerd te worden.

Gevoeligheidsanalysen

In een univariate gevoeligheidsanalyse is de impact van de afzonderlijke parameters op de incrementele kostenutiliteitsratio (ICUR) gepresenteerd. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de ICUR onderzocht.

In de univariate gevoeligheidsanalyse zijn de volgende parameters gevarieerd:

- disconteringsvoet
- aantal injecties
- het aantal laserbehandelingen in jaar 1
- tijdshorizon
- overgangskansen op de lange termijn
- RR op mortaliteit van DM patiënten
- kosten van blindheid
- utiliteiten op basis van een andere studie
- Nederlands tarief voor EQ-5D utiliteiten

- leeftijd van de patiënten
- het aantal monitoring consulten in jaar 2
- BCVA baseline

In de probabilistische analyse zijn de volgende parameters gevarieerd:

parameter	kansverdeling	bron
aantal injecties met ranibizumab per jaar	normaal	RESTORE, DRCR, aannname
aantal laserbehandelingen	normaal	RESTORE, DRCR
kosten van blindheid	gamma	Meads & Hyde
transitiekansen in jaar 1	dirichlet	RESTORE
kans op staken van ranibizumab in jaar 1	beta	RESTORE
transitiekansen lange termijn	dirichlet	aannname
RR op mortaliteit van diabetes patiënten	normaal	
gemiddelde utiliteit per gezondheidstoestand	beta	RESTORE

In een scenario analyse is ook een vergelijking gemaakt tussen de combinatie ranibizumab + lasercoagulatie vs. lasercoagulatie alleen.

In het model wordt alleen behandeling van één oog gesimuleerd. De fabrikant redeneert dat bij de meeste patiënten (71%) in de studie het slechtere oog behandeld wordt, terwijl het verlies aan kwaliteit van leven vermoedelijk sterker beïnvloed wordt door slecht zicht in het betere oog. Daardoor zou het effect van ranibizumab mogelijk onderschat worden. De fabrikant geeft aan dat modelleren van behandeling van beide ogen lastig is en dat evidence voor het behandelen van het tweede oog ontbreekt⁹.

De CFH is van oordeel dat het modelleren van behandeling van beide ogen essentieel is. De kosten van behandeling met ranibizumab hebben een grote invloed op de kosteneffectiviteit. Deze kosten worden onderschat als behandeling van het tweede oog niet meegenomen worden. Daarnaast worden voor patiënten met een VA van <35 de kosten van blindheid meegenomen. Deze kosten zullen echter pas optreden als de VA-score voor beide ogen <35 is. De besparingen door het voorkomen van blindheid door behandeling worden daardoor onderschat. De aanvrager heeft onvoldoende uitgewerkt hoe de kosten en effecten van behandeling van beide ogen meegenomen zullen worden in de analyse.

De CFH is van oordeel dat een langere behandelduur (>2 jaar) met ranibizumab meegenomen dient te worden in de analyse.

4.6 Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

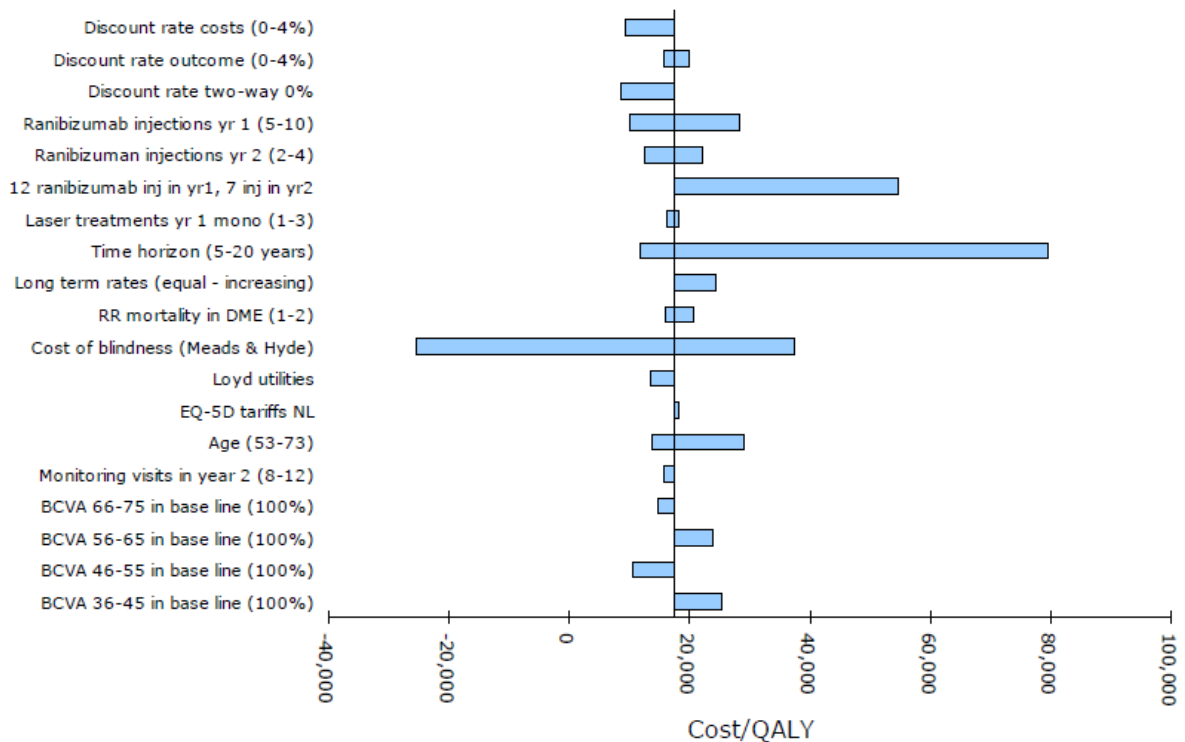
De totale incrementele kosten per patiënt voor de behandeling met ranibizumab ten opzichte van lasercoagulatie bedragen € 4.068. De winst in kwaliteit van leven bedraagt 0,24 QALY per patiënt. Dit komt neer op een incrementele kostenutiliteitsratio van 17.283 €/QALY. Tabel 3 geeft de totale en incrementele kosten en effecten weer zoals gerapporteerd door de aanvrager.

Tabel 3: Incrementele kostenutiliteit van ranibizumab ten opzichte van lasercoagulatie, zoals gerapporteerd door de aanvrager.

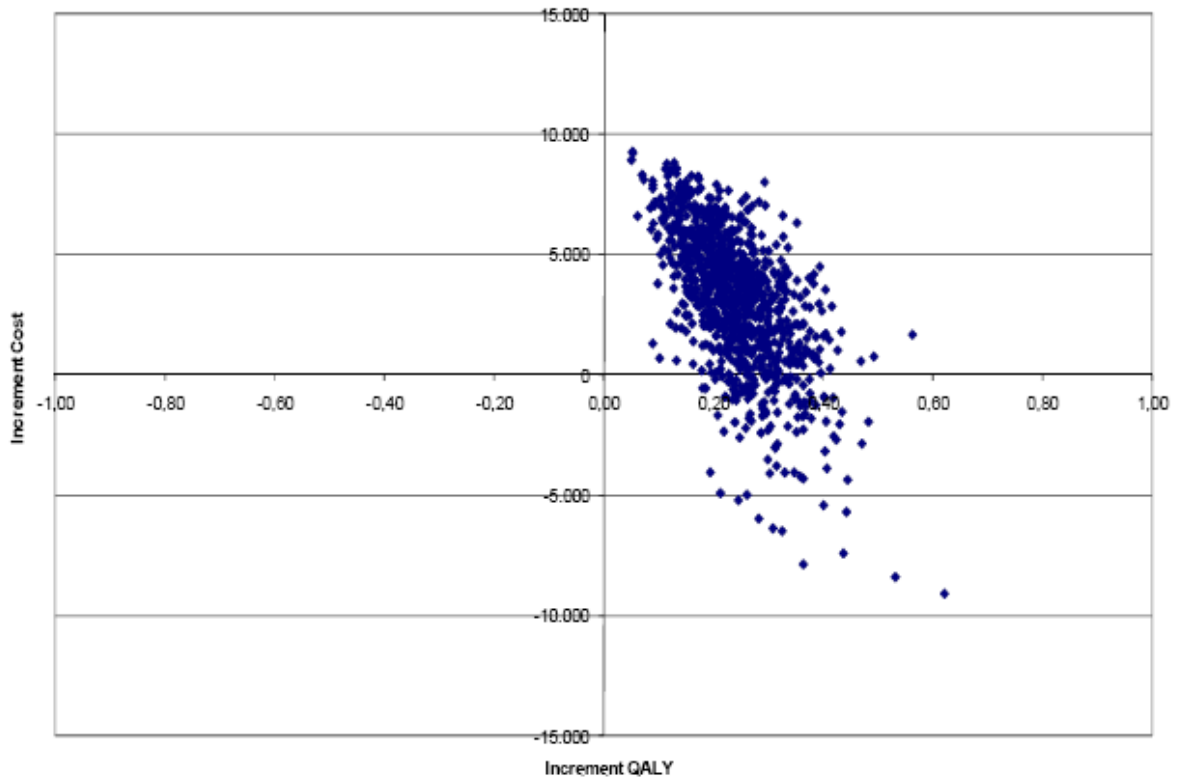
	Ranibizumab	Laser	Increment
<i>15-year scenario</i>			
Costs (€)	22,828	18,760	4,068
Intravitreal injection	9,451	0	9,451
Laser	51	1,115	-1,064
Visits + monitoring	7,848	6,166	1,682
Blindness	5,478	11,479	-6,000
Number of years without severe visual impairment (BCVA>35 letters)	11.34	9.57	1.78
QALYs	9.63	9.39	0.24
Cost per year without severe visual impairment (€)	-	-	2,291
Cost per QALY (€)	-	-	17,283

Figuur 2 geeft de uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de aanvrager. De ICUR blijkt vooral gevoelig te zijn voor de tijdshorizon van het model, de kosten van blindheid en het aantal injecties met ranibizumab.

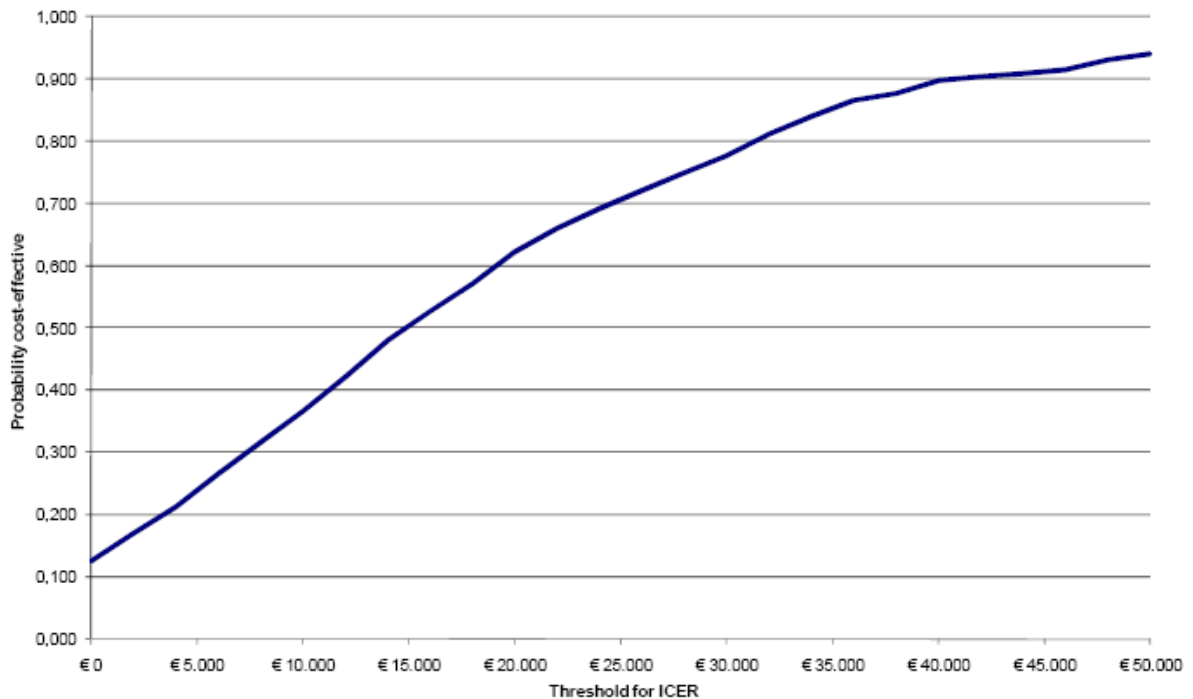
Figuur 3 en Figuur 4 laten de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse zien zoals gerapporteerd door de aanvrager. Bij een willingness to pay van € 15.000/QALY is de kans dat ranibizumab kosteneffectief is ca. 50%, bij een willingness to pay van € 40.000/QALY is de kans ca. 90%.

Figuur 2: Tornado diagram van de uitkomsten van de univariate gevoeligheidsanalyse.

Figuur 3: Scatterplot van de uitkomsten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse van ranibizumab vs. lasercoagulatie.



Figuur 4: Cost-effectiveness acceptability plot van ranibizumab vs. lasercoagulatie.



Conclusie:

De CFH is van mening dat de doelmatigheidsindicatie voorsnog onvoldoende uitgewerkt is en merkt het volgende op bij de analyse:

- De CFH kan zich niet vinden in de vergelijkende behandeling. Ranibizumab dient ook vergeleken te worden met bevacizumab.
- De CFH is van oordeel dat behandeling van beide ogen in het model meegenomen dient te worden. De aanvrager heeft onvoldoende uitgewerkt hoe de kosten en effecten van behandeling van beide ogen meegenomen zullen worden.
- De CFH kan zich niet erin vinden dat voor patiënten die staken met ranibizumab dezelfde overgangskansen gehanteerd zijn als voor patiënten die behandeling met ranibizumab voortzetten. Voor patiënten die de behandeling staken en verder behandeld worden met lasercoagulatie dienen de bijbehorende overgangskansen gehanteerd te worden.
- De CFH is van oordeel dat de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte utiliteitswaarden niet adequaat zijn om het effect van behandeling van DME op de kwaliteit van leven te modelleren, omdat niet gecorrigeerd is voor het effect van de onderliggende ziekte op de kwaliteit van leven. Op t=4 dient de analyse gebaseerd te zijn op adequate gegevens over het effect van behandeling op de kwaliteit van leven.
- De CFH merkt op dat op t=4 de volumina van de zorgconsumptie op Nederlandse gegevens gebaseerd moeten zijn.
- De CFH merkt op dat de kosten van blindheid een grote invloed hebben op de incrementele kosteneffectiviteit. De kosten van blindheid op basis van Engelse gegevens zijn niet geschikt voor het modelleren van de Nederlandse situatie. Tijdens het uitkomstenonderzoek dient in het bijzonder aandacht besteed te worden aan het verzamelen van betrouwbare gegevens over de kosten van blindheid in de Nederlandse situatie.
- De CFH merkt op dat het aantal injecties met ranibizumab een grote invloed hebben op de incrementele kosteneffectiviteit. Tijdens het uitkomstenonderzoek dient in het bijzonder aandacht besteed te worden aan het verzamelen van betrouwbare gegevens over het aantal injecties in de Nederlandse praktijk.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager op t=4 het effect van ranibizumab na >2 jaar op de ICUR zal moeten beschrijven. Het is mogelijk dat ranibizumab in sommige patiënten langer dan twee jaar zal worden gebruikt. Dit effect dient ook in de gevoeligheidsanalyse te worden opgenomen.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager heeft de LUMINOUS observationele studie opgezet ("Study to observe the effectiveness and safety of LUCENTIS® through individualized patient treatment and associated Outcomes"). Deze studie loopt reeds voor patiënten met LMD die behandeld worden met ranibizumab. In de studie zullen patiënten met DME gedurende minstens 1 jaar gevolgd worden. De aanvrager verwacht gegevens van minstens 20-30 centra te verzamelen. De aanvrager geeft aan dat daarnaast aanvullend een onderzoek uitgevoerd zal worden naar de zorgconsumptie en de kwaliteit van leven van patiënten met visuele beperkingen in Nederland. Op t=4 zal de informatie uit de LUMINOUS studie in combinatie met het aanvullende onderzoek gebruikt worden.

5.1 Patiëntenpopulatie

In de LUMINOUS studie worden patiënten geïncludeerd die met ranibizumab behandeld worden voor een van de geregistreerde indicaties van ranibizumab. In de studie zijn daarom ook patiënten met leeftijdsgerelateerde macula oedeem opgenomen. De aanvrager geeft niet

aan hoeveel patiënten binnen Nederland men verwacht te includeren. Patiënten met DME die behandeld worden met andere middelen dan ranibizumab worden niet opgenomen in de studie.

5.2. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat verwacht wordt dat bij beschikbaar komen van ranibizumab voor DME het behandelalgoritme verschuift, en heeft daarom geen vergelijkende behandeling voor het uitkomstenonderzoek gedefinieerd. In de LUMINOUS studie worden alleen patiënten opgenomen die behandeld worden met ranibizumab.

De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek gebaseerd dient te zijn op een op indicatie gebaseerde patiëntenregistratie. Hierbij dienen ook patiënten meegenomen te worden die op een andere manier dan met ranibizumab behandeld worden. De aanvrager heeft aangegeven alleen de LUMINOUS studie met ranibizumab te zullen ondersteunen. Er is op heden geen indicatiegebaseerde patiëntenregistratie opgezet, en de aanvrager geeft aan niet voornemens te zijn een indicatiegebaseerde registratie op te zetten.

5.3. Gegevens uitkomstenonderzoek

De aanvrager geeft aan dat in de patiëntenregistratie de volgende gegevens verzameld zullen worden:

Baseline

- demografische kenmerken van de patiënten
- oculaire en niet oculaire medische geschiedenis
- co-morbiditeiten
- indicatie waarvoor ranibizumab toegepast wordt
- eerdere behandelingen
- visus (VA)
- visus gemeten met BCVA schaal, mits beschikbaar
- NEI-VFQ-25

Follow up:

- Adverse events
- Visus (VA)
- Visus (BRVA schaal, mits beschikbaar)
- NEI VFQ-25
- Behandeling, rechter/ linker oog, indicatie, dosering, reden voor behandeling)
- Wijziging van behandeling (behandeling, dosering, frequentie, reden voor wijziging)

Voor de bovengenoemde gegevens heeft de aanvrager een case report form toegevoegd aan het dossier.

De CFH merkt op dat het uit het dossier niet geheel duidelijk is hoe het aantal injecties met ranibizumab gemeten zal worden in de studie. In het case report form is een onderdeel opgenomen over de toediening van ranibizumab. Hierbij kan precies één injectie met ranibizumab geregistreerd worden. Uit het studieprotocol blijkt echter dat artsen maar eens per 3 (\pm 1) maanden gegevens moeten registreren. Het wordt aan de arts overgelaten of het CRF bij elk bezoek of slechts eens per 3 maanden ingevuld wordt. Het is uit het dossier en het protocol niet duidelijk hoe ermee omgegaan wordt als sinds de laatste registratie meer dan één injectie gegeven is. Het is mogelijk dat in dit geval maar één injectie geregistreerd wordt, en het totale aantal injecties daardoor onderschat wordt. De aanvrager dient bij het

verzamelen van de gegevens bijzonder aandacht eraan te besteden dat alle injecties die gegeven worden ook daadwerkelijk geregistreerd worden.

Utiliteiten

De aanvrager geeft aan de NEI VFQ-25 vragenlijst te zullen gebruiken tijdens het onderzoek. Daarnaast zullen aanvullende gegevens verzameld worden m.b.v. de EQ-5D. In het dossier en het studieprotocol wordt niet nader beschreven bij welke patiënten nader onderzoek m.b.v. de EQ-5D uitgevoerd zal worden.

De CFH is van oordeel dat de utiliteiten zoals gebruikt in de doelmatigheidsindicatie niet geschikt zijn voor het modelleren van het effect van ranibizumab, omdat niet gecorrigeerd is voor het effect van de onderliggende ziekte. Op t=4 dient het model gebaseerd te worden op gegevens die het effect van behandeling met ranibizumab op de kwaliteit van leven op adequate wijze weergeven. De CFH is van oordeel dat de utiliteiten gemodelleerd dienen te worden aan de hand van de verbetering in kwaliteit van leven bij individuele patiënten. De aanvrager geeft aan dat mogelijk een regressieanalyse uitgevoerd zou kunnen worden, waarbij de ernst van diabetes meegenomen wordt als verklarende factor. Deze analyse is echter niet verder uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat de aanvrager onvoldoende duidelijk gemaakt heeft hoe de utiliteiten op t=4 berekend zullen worden.

Kostengegevens

De aanvrager geeft aan gegevens over de directe en indirecte kosten van visuele beperkingen te zullen onderzoeken d.m.v. aanvullend economisch onderzoek. De gegevens zullen verzameld worden m.b.v. vragenlijsten die bij de patiënten en/of de verzorgers afgenomen worden. De vragenlijst is ontwikkeld voor patiënten met leeftijdsgerelateerde macula oedeem¹⁰, en zal één keer afgenomen worden.

Hierbij worden de volgende kostengroepen opgenomen:

Kosten van

- Diagnose
- Behandeling
- Consult bij specialist
- Rehabilitatie
- Opname in een instelling of ziekenhuis
- Co-morbiditeiten
- Vervoer
- Aanpassingen in de eigen omgeving
- Hulpmiddelen voor slechte zicht
- Thuiszorg
- Persoonlijke uitgaven.

De aanvrager heeft het aanvullende kostenonderzoek waarop de zorgconsumptie en de kosten van blindheid in Nederland gebaseerd zullen worden in het dossier nauwelijks beschreven. De aanvrager heeft op navraag van de CFH aangegeven nog bezig te zijn met de opzet van het kostenonderzoek. De CFH is van oordeel dat de aanvrager het kostenonderzoek vooralsnog onvoldoende heeft uitgewerkt. Betrouwbare gegevens over de zorgconsumptie van DME patiënten in de Nederlandse praktijk, de kosten van blindheid, het werkverzuim en het aantal injecties met ranibizumab zijn essentieel voor het bepalen van de doelmatigheid op t=4. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk gemaakt hoe deze gegevens tijdens het uitkomstenonderzoek verzameld zullen worden.

De CFH is van oordeel dat ook gegevens over de indirecte niet medische kosten door ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid meegenomen dienen te worden in het

uitkomstenonderzoek. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk gemaakt hoe deze kosten gemeten zullen worden.

5.4. Incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk

De incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab zal berekend worden met behulp van in de doelmatigheidsindicatie beschreven Markov model, aangevuld met Nederlandse gegevens.

De aanvrager geeft aan dat de volgende gegevens tijdens het uitkomstenonderzoek verzameld zullen worden:

- Nederlandse gegevens over de zorgconsumptie van patiënten (aanvullend economisch onderzoek)
- Gegevens over de kwaliteit van leven bij Nederlandse patiënten (aanvullend economisch onderzoek)
- Gegevens over het aantal injecties met ranibizumab (LUMINOUS)

De CFH merkt op dat het uit het dossier niet geheel duidelijk is hoe het aantal injecties met ranibizumab gemeten zal worden in de studie. In het case report form is een onderdeel opgenomen over de toediening van ranibizumab. Hierbij kan precies één injectie met ranibizumab geregistreerd worden. Uit het studieprotocol blijkt echter dat artsen maar eens per 3 (\pm 1) maanden gegevens moeten registreren. Het wordt aan de arts overgelaten of het CRF bij elk bezoek of slechts eens per 3 maanden ingevuld wordt. Het is uit het dossier en het protocol niet duidelijk hoe ermee omgegaan wordt als sinds de laatste registratie meer dan één injectie gegeven is. Het is mogelijk dat in dit geval maar één injectie geregistreerd wordt, en het totale aantal injecties daardoor onderschat wordt. De aanvrager dient bij het verzamelen van de gegevens bijzonder aandacht eraan te besteden dat alle injecties die gegeven worden ook daadwerkelijk geregistreerd worden.

5.5. De doelmatige toepassing in de dagelijkse praktijk

De aanvrager geeft aan dat op basis van de resultaten uit het LUMINOUS studie een uitspraak over de doeltreffende toepassing van ranibizumab in de dagelijkse praktijk gedaan kan worden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de huidige opzet van het uitkomstenonderzoek onvoldoende is.

- De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek gebaseerd dient te zijn op een op indicatie gebaseerde patiëntenregistratie. Hierbij dienen ook patiënten meegenomen te worden die op een andere manier dan met ranibizumab behandeld worden.
- De aanvrager dient aan te geven op welke manier gegevens over behandeling van patiënten met bevacizumab op t=4 in het model meegenomen zullen worden.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager het kostenonderzoek onvoldoende heeft uitgewerkt. Betrouwbare gegevens over de zorgconsumptie van DME patiënten in de Nederlandse praktijk, de kosten van blindheid, het werkverzuim en het aantal injecties met ranibizumab zijn essentieel voor het bepalen van de doelmatigheid op t=4. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk gemaakt hoe deze gegevens tijdens het uitkomstenonderzoek verzameld zullen worden.
- De CFH is van oordeel dat de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte utiliteiten niet adequaat zijn om het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven te modelleren. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk gemaakt op welke wijze het

effect van behandeling van DME op de kwaliteit van leven op t=4 gemodelleerd zal worden.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat er reeds een bestaand onderzoek is naar ranibizumab bij LME. Voor het uitkomstenonderzoek voor ranibizumab bij DME wordt aangesloten bij dit bestaande onderzoek. De aanvrager verwacht daarom dat het onderzoek goed uitvoerbaar is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Medewerking van retinaspecialisten
- Toestemming van individuele patiënten
- Mogelijke aanvullende toetsing door medische ethische commissie door een centrum, waardoor vertraging kan optreden.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft aan dat momenteel een aantal studies met ranibizumab bij DME lopen. De aanvrager geeft aan dat uit deze studies mogelijk gegevens beschikbaar komen die op t=4 gebruikt kunnen worden voor het bepalen de doelmatigheid. Hierbij gaat het om gegevens over non-responders, de invloed van co-medicatie, en combinatiebehandeling van ranibizumab en lasercoagulatie.

9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor ranibizumab onvoldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie is onvoldoende uitgewerkt. Het uitkomstenonderzoek is onvoldoende uitgewerkt.

De CFH merkt daarbij het volgende op:

- De CFH kan zich niet vinden in de vergelijkende behandeling. Ranibizumab dient ook vergeleken te worden met bevacizumab.
- CFH kan zich niet erin vinden dat voor patiënten die staken met ranibizumab dezelfde overgangskansen gehanteerd zijn als voor patiënten die behandeling met ranibizumab voortzetten. Voor patiënten die de behandeling staken en verder behandeld worden met lasercoagulatie dienen de bijbehorende overgangskansen gehanteerd te worden
- De CFH is van oordeel dat de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte utiliteitswaarden niet adequaat zijn om het effect van behandeling van DME op de kwaliteit van leven te modelleren, omdat niet gecorrigeerd is voor het effect van de onderliggende ziekte op de kwaliteit van leven. Op t=4 dient de analyse gebaseerd te zijn op adequate gegevens over het effect van behandeling op de kwaliteit van leven.
- De CFH merkt op dat op t=4 de volumina van de zorgconsumptie op Nederlandse gegevens gebaseerd moeten zijn.
- De CFH merkt op dat de kosten van blindheid een grote invloed hebben op de incrementele kosteneffectiviteit. De kosten van blindheid op basis van Engelse gegevens zijn niet geschikt voor het modelleren van de Nederlandse situatie. Tijdens het uitkomstenonderzoek dient in het bijzonder aandacht besteed te worden aan het

verzamelen van betrouwbare gegevens over de kosten van blindheid in de Nederlandse situatie.

- De CFH is van oordeel dat de aanvrager op t=4 het effect van ranibizumab na >2 jaar op de ICUR zal moeten beschrijven. Het is mogelijk dat ranibizumab in sommige patiënten langer dan twee jaar zal worden gebruikt. Dit effect kan ook in de gevoeligheidsanalyse worden opgenomen.
- De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek gebaseerd dient te zijn op een op indicatie gebaseerde patiëntenregistratie. Hierbij dienen ook patiënten meegenomen te worden die op een andere manier dan met ranibizumab behandeld worden
- De aanvrager dient aan te geven op welke manier gegevens over behandeling van patiënten met bevacizumab op t=4 in het model meegenomen zullen worden.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager het kostenonderzoek onvoldoende heeft uitgewerkt. Betrouwbare gegevens over de zorgconsumptie van DME patiënten in de Nederlandse praktijk, de kosten van blindheid, het werkverzuim en het aantal injecties met ranibizumab zijn essentieel voor het bepalen van de doelmatigheid op t=4. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk gemaakt hoe deze gegevens verzameld zullen worden.
- De CFH is van oordeel dat de in de doelmatigheidsindicatie gebruikte utiliteiten niet adequaat zijn om het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven te modelleren. De aanvrager heeft onvoldoende duidelijk gemaakt op welke wijze het effect van behandeling van DME op de kwaliteit van leven op t=4 gemodelleerd zal worden.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 juni 2011

10. Literatuur

¹ Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006

² Mitchell P, Annemans L, White R, Gallagher M, Thomas S. Cost effectiveness of treatments for wet age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics*. 2011 Feb 1;29(2):107-31

³ Gerstner O, Burian G, Osborne S A randomized, double-masked, multicenter, lasercontrolled Phase III study assessing the efficacy and safety of ranibizumab (intravitreal injections) as adjunctive and mono-therapy in patients with visual impairment due to diabetic macular edema, Full Clinical Study Report, Novartis.

⁴ Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al The RESTORE Study Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.

⁵ College voor zorgverzekeringen Farmaco-therapeutisch rapport voor ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie 'diabetisch macula oedeem', www.cvz.nl

⁶ Oostenbrink et al Handleiding voor kostenonderzoek, College voor zorgverzekeringen 2004

⁷ C Meads and C Hyde What is the cost of blindness? *Br J Ophthalmol*. 2003 October; 87(10): 1201-1204.

⁸ Michael J. Elman, MD; Lloyd Paul Aiello, MD et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-1077

⁹ IMS Health - The cost-effectiveness of ranibizumab (Lucentis) in diabetic macula edema.

¹⁰ Boland M, The burden of Age-Related Macular Degeneration in the Netherlands, Erasmus Universiteit Rotterdam

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: ranibizumab (Lucentis®)

Aanvraag: T=0

Besproken op: 24 januari 2011, 18 april 2011 en 25 juli 2011

24 januari 2011

Agendapunt 10

Ranibizumab (Lucentis®;WA; visusverslechtering macula-oedeem (DME)) CFH 166/8

Inleiding

Dit agendapunt betreft een verslag van het wetenschappelijk advies dat heeft plaatsgevonden op 16 december 2010 met de fabrikant inzake ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula oedeem (DME). Het verslag is in het Engels opgesteld vanwege de aanwezigheid van een buitenlandse gast bij de vergadering. Na de input van het CFH wordt het verslag aan de fabrikant gestuurd.

Afgelopen week heeft de EMA de officiële goedkeuring gegeven voor de nieuwe indicatie en is een nieuwe EMA assessment rapport gepubliceerd. Verder heeft de NOG onlangs een brief gestuurd aan alle oogartsen naar aanleiding van het artikel van Curtis et al. waarin staat dat zij nog steeds geloven dat bevacizumab net zo veilig is ranibuzumab. Het secretariaat zal de fabrikant verzoeken de brief van het NOG aan het dossier toe te voegen.

Discussie

Het CFH verzoekt het secretariaat om te kijken of patiënten die behandeld worden met bevacizumab een verhoogd risico op infectie hebben. Het secretariaat zal dit nagaan. Het CFH vraagt het secretariaat of er een discussie is geweest of de uitkomstmaat *severe visual impairment* gebaseerd wordt op data van 1 of 2 ogen. Het secretariaat geeft aan dat dit niet besproken is. De CFH raadt aan om in het farmaconeconomische model data te integreren over het effect op beide ogen, want alleen dan is het mogelijk QALYs als uitkomstmaat te formuleren.

De CFH geeft aan dat kosten van blindheid ook gebaseerd moeten zijn op gegevens over beide ogen (kosten zouden moeten verschillen tussen enkelzijdige en dubbelzijdige blindheid) en dat deze kosten geschat moeten worden op basis van Nederlandse data. Gezien de oudere leeftijd van de patiëntenpopulatie vindt de CFH dat, als de kosten van blindheid worden meegenomen er rekening moet worden gehouden met verschillen in pensioensystemen tussen landen. Dit kan namelijk van invloed zijn op de manier waarop DME- patiënten die blind geworden zijn extra pensioen of uitkering krijgen.

18 april 2011

Agendapunt 13

ranibizumab (Lucentis®;BDG) CFH 169/11

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Ranibizumab is in 2007 al beoordeeld voor de indicatie behandeling van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD). De Commissie heeft toen een gelijke therapeutische waarde als bevacizumab en een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfin en behandeling met pegaptanib geconcludeerd. De fabrikant vraagt nu beoordeling voor een nieuwe geregistreerde indicatie, namelijk behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem en vraagt opname op de beleidsregel dure geneesmiddelen.

FT-rapport

De Commissie heeft enkele tekstuele opmerkingen. Op pagina 10 is nu niet duidelijk of de genoemde getallen met betrekking tot de best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA)

en centrale retina dikte (CRT) uitgangswaarden zijn. De Commissie mist informatie over de immunogeniciteit van ranibizumab in het rapport.

Vraagstelling doelmatigheidstoets

De Commissie is van mening dat de doelmatigheidstoets vooralsnog onvoldoende is uitgewerkt. In de doelmatigheidsindicatie wordt geen vergelijking gemaakt met bevacizumab, alleen met lasercoagulatie, dit vindt de Commissie niet acceptabel. De gebruikte modellering op basis van behandeling van één oog is eveneens niet acceptabel. Op zijn minst zou de gezichtsscherpte van beide ogen gemeten kunnen worden. Het voorgestelde uitkomstenonderzoek is problematisch. Onder meer doordat opname in de LUMINOUS studie niet gebaseerd is op de indicatie, maar op de behandeling zelf waardoor geen vergelijking mogelijk is op basis van deze studie. Het aantal injecties met ranibizumab heeft grote invloed op de kosteneffectiviteit, maar wordt in de LUMINOUS studie niet gemeten. De Commissie oordeelt dat dit wel het geval moet zijn. De gebruikte transitiekansen voor patiënten die de behandeling staken, moeten worden aangepast. Het is gebruikelijk om transitiekansen op de intention to treat populatie te baseren en wanneer gewisseld wordt naar een andere behandeling moeten die transitiekansen gebruikt worden. Bij het uitkomstenonderzoek zal meer gespecificeerd moeten worden hoe de kosten bij blindheid gemeten zullen worden, omdat deze een grote invloed hebben op de kosteneffectiviteitsratio.

De Commissie merkt op dat op pagina 6 de kosten van het productieverlies meegenomen moeten worden (dit sluit aan bij de tabel op pagina 5). 50% van de patiënten was jonger dan 65 jaar. In de conclusie van het rapport moet duidelijk vermeld worden dat het uitkomstenonderzoek op een op indicatie gebaseerde patiëntenregistratie gebaseerd moet zijn. In het model is de kwaliteit van leven van de patiënten gebaseerd op de gemiddelde kwaliteit van leven van patiënten met een bepaalde visus. Daardoor worden ook de effecten van de onderliggende ziekte (diabetes) op de kwaliteit van leven gekoppeld aan de visus. Daardoor wordt het effect van het verbeteren van de visus op de kwaliteit van leven overschat. Dit is niet correct. De QoL dient met behulp van een longitudinale analyse gerelateerd te worden aan het effect van verandering van visus op de kwaliteit van leven van individuele patiënten.

Concept-kostenprognose

De kosten van ranibizumab worden voorspeld op 14 miljoen euro per jaar en dit voldoet aan het kostencriterium. De Commissie gaat akkoord met de kostenprognose.

Besluit

Het FT-rapport en het rapport vraagstelling doelmatigheidstoets zullen conform de discussie worden aangepast. De vraagstelling doelmatigheidstoets is naar het oordeel van de Commissie vooralsnog onvoldoende uitgewerkt. De Commissie gaat akkoord met de kostenprognose.

25 juli 2011

Agendapunt 6

ranibizumab (Lucentis®;BDG) CFH 173/4

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking van ranibizumab voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem. De fabrikant heeft gereageerd. Daarnaast zijn reacties ontvangen van de veldpartijen NOG, FIEG en diabetesvereniging Nederland.

Discussie

De Commissie verzoekt om in de brief aan de fabrikant een zin toe te voegen over waarom de vergelijking met het off-label gebruik van bevacizumab geoorloofd is. De Commissie vindt de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek onvoldoende uitgewerkt.

Besluit

De Commissie gaat akkoord met het FT-rapport en de kostenprognose. De Commissie besluit dat de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek onvoldoende zijn uitgewerkt.