

Farmacotherapeutisch rapport ranibizumab (Lucentis®) bij de indicatie neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel ranibizumab (Lucentis®) voor de behandeling van neovasculaire of natte, leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Ranibizumab is hierbij vergeleken met fotodynamische therapie met verteporfin, pegaptanib en bevacizumab.

Bij de meeste patiënten met een minimaal klassieke, overwegend klassieke of occulte chorioïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie nam door een maandelijks intravitreale injectie met ranibizumab de gezichtsscherpte niet verder af en werd de groei van de laesie en de vaatlekkage tot staan gebracht. Bij sommige patiënten trad vooral gedurende de eerste drie maanden van de behandeling een verbetering van het gezichtsvermogen op die gedurende de onderhoudsfase (21 maanden) behouden bleef. In het geregistreerde doseringsschema wordt tijdens de onderhoudsfase alleen behandeld wanneer het in de eerste drie maanden bereikte resultaat weer afneemt. De behandeling met ranibizumab leidde tot een algemene en klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven.

Ranibizumab is het eerste voor de behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie geregistreerde geneesmiddel waarmee de afname van het gezichtsvermogen tot staan wordt gebracht of het afgenomen gezichtsvermogen weer kan worden verbeterd, en het proces van neovascularisatie in de retina en het onderliggende vaatvlies kan worden gestabiliseerd. Door fotodynamische therapie met verteporfin of met pegaptanib kan de afname van het gezichtsvermogen en de neovascularisatie alleen worden vertraagd. De behandeling met ranibizumab is daarom effectiever dan die met fotodynamische therapie of met pegaptanib. Door het ontbreken van vergelijkend onderzoek is het niet duidelijk of de effectiviteit van de behandeling met bevacizumab overeenkomt met die van ranibizumab. Op de korte termijn lijkt het resultaat van de behandeling met bevacizumab echter vergelijkbaar te zijn met dat van ranibizumab. Daarbij is bevacizumab werkzamer dan fotodynamische therapie of pegaptanib.

De belangrijkste bijwerkingen van ranibizumab zijn door de injectieprocedure veroorzaakte, doorgaans tijdelijke oogproblemen zoals oogpijn, subconjunctivale bloedingen, een verhoogde intraoculaire druk, endoftalmitis en verschillende vormen van irritatie. Dit geldt ook voor bevacizumab en pegaptanib. Verteporfin veroorzaakt minder oculaire bijwerkingen dan ranibizumab en waarschijnlijk ook minder dan pegaptanib en bevacizumab. De intraveneuze toediening van verteporfin geeft daarentegen vaak aanleiding tot het optreden van systemische bijwerkingen. Bij het gebruik van ranibizumab is het risico op arteriële thrombo-embolische reacties mogelijk verhoogd. Het is niet duidelijk in hoeverre dit ook geldt voor bevacizumab. Wat betreft bijwerkingen lijken intravitreaal toegediend bevacizumab en ranibizumab vooralsnog overeenkomstig te zijn. De behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie met bevacizumab is veel minder duur dan met ranibizumab, verteporfin of pegaptanib.

Eindconclusie therapeutische waarde

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

2. Inleiding

Geneesmiddel	Ranibizumab
Samenstelling	Ranibizumab (10 mg/ml) in een oplossing voor intravitreale injectie. Per flacon: 3 mg in 0,3 ml oplossing.
Geregistreerde indicatie	De behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie.
Dosering	De aanbevolen dosis is 0,5 mg per injectie (0,05 ml). Bij aanvang van de behandeling wordt gedurende drie maanden één injectie per maand toegediend. Daarna dient de gezichtsscherpte van de patiënt maandelijks te worden gecontroleerd. Bij een verlies van meer dan vijf letters gezichtsscherpte (ETDRS of het equivalent van één Snellen regel [zie voetnoot pag. 4]) wordt wederom met ranibizumab behandeld. Het interval tussen twee injecties mag niet korter zijn dan één maand.
Werkingsmechanisme	Ranibizumab is een gehumaniseerd monoclonaal antilichaamfragment dat bindt aan de vasculaire endotheliale groeifactor type A (VEGF-A). VEGF wordt hierdoor onwerkzaam. Door de afgenomen activiteit van VEGF vermindert de vorming van nieuwe bloedvaten, treedt minder vaatlekkage op en neemt de ernst van de retinale ontstekingsprocessen af.
Bijzonderheden	De eveneens voor de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie geregistreerde geneesmiddelen verteporfin (Visudyne®) en pegaptanib (Macugen®) zijn opgenomen in de NZA beleidsregel 'dure intramuraal geneesmiddelen'.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

De gele vlek of macula lutea (Ø 5 mm) is het centrale deel van het netvlies (retina) met een zeer hoge dichtheid van fotoreceptoren (kegeltjes). In de fovea, het centrale gedeelte van de macula (Ø 0,35 mm), is de dichtheid maximaal. De macula, in het bijzonder de fovea, is niet alleen essentieel voor de scherpte van het zicht, maar ook belangrijk voor het zien van kleuren. Bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie treedt een doorgaans progressieve vermindering van de scherpte op waardoor het gezichtsvermogen achteruitgaat. De beide ogen zijn meestal in verschillende mate aangetast. Leeftijdsgebonden maculadegeneratie wordt zelden waargenomen bij personen jonger dan 55 jaar maar is daarentegen aanwezig bij ongeveer één op de 20 ouderen boven de 75 jaar. Bij ca. 90% van alle patiënten komt de aandoening voor als niet-neovasculaire, atrofierende of droge leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Hierbij neemt het gezichtsvermogen langzaam af. Bij ongeveer 10% van de patiënten gaat de droge vorm over in de neovasculaire of natte vorm. Doorgaans gaat hierbij het gezichtsvermogen in één oog snel achteruit. Bij veel patiënten is er twee jaar na diagnose al sprake van functionele blindheid. Hoewel het perifere gezichtsvermogen vaak nog wel intact is, worden patiënten in hun dagelijkse bezigheden sterk gehinderd door het verminderde en meestal ook vertroebelde centrale gezichtsvermogen. Het optreden van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie is sterk leeftijdsgebonden (Arroyo 2006¹; De Jong 2006²).

De pathofysiologie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie is nog maar ten dele bekend. Er is sprake van chorioïdale neovascularisatie waardoor niet alleen het vaatvlies (chorioïdea) zich verdikt (atrofie) maar in ernstige gevallen zich tussen het vaatvlies en de retina of in de retina lokaal ook vocht ophoopt. Aangenomen wordt dat groeifactoren als de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF), vooral het in het oog meest voorkomende type A, hier een belangrijke rol in spelen. Op

basis van fluorescentie-angiografie onderscheidt men een zichtbare vorm, een occulte vorm en een mengvorm, de minimale klassieke vorm. Leeftijd, roken, een familiale historie, diabetes en hypertensie zijn onder meer onderkend als risicofactoren voor het ontstaan van leeftijdsgebonden maculadegeneratie^{1,2}.

Leeftijdsgebonden maculadegeneratie kan niet curatief worden behandeld. Voor het verlies van centraal gezichtsvermogen kan slechts in zeer beperkte mate optisch worden gecorrigeerd. Bij sommige patiënten met de natte vorm kan de voortgang van het ziekteproces door een thermische laserbehandeling (fotocoagulatie) of door fotodynamische therapie worden vertraagd. Doordat fotoreceptoren worden uitgeschakeld kan fotocoagulatie alleen worden toegepast bij patiënten met een zichtbare, extrafoveale natte vorm (ca. 10% van het aantal patiënten). Fotodynamische therapie met verteporfin (Visudyne®) wordt voornamelijk bij patiënten met klassieke subfoveale neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie of met actieve of recentelijk actieve occulte subfoveale chorioïdale neovascularisatie uitgevoerd^{1,2} (1B-tekst verteporfin³). Een behandeling mag tot vier keer per jaar worden herhaald³.

Blokkering van VEGF is een aanpak gericht op het vertragen van de chorioïdale neovascularisatie en de schadelijke gevolgen daarvan^{1,2} (Wittmer et al. 2003⁴; Ferrara et al. 2006⁵). Door binding van VEGF-A of blokkade van VEGF-1 en VEGF-2 receptoren kan het in het vaatvlies aanwezige specifieke VEGF-A onwerkzaam worden gemaakt. Het monoklonale antilichaam bevacizumab (gehumaniseerd IgG) is als het eerste volgens het principe van VEGF-blokkade werkzame geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van colorectale kanker. Bevacizumab is werkzaam tegen alle isovormen van VEGF-A. Het aan bevacizumab verwante maar door eliminatie van voor de VEGF-A binding niet-essentiële delen van het antilichaam, veel kleinere (48 vs. 149 kD) gehumaniseerde monoklonale antilichaambindende fragment (Fab) ranibizumab is specifiek ontwikkeld voor intravitreaal gebruik bij de behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie⁵. Ook door specifiek ontwikkelde moleculen kan VEGF-A worden gebonden. Een voorbeeld hiervan is het in 2006 voor de behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie geregistreerde, gepegyleerde oligonucleotide (aptameer) pegaptanib, dat specifiek bindt aan de VEGF-A195 isovorm^{4,5} (1B-tekst pegaptanib⁶).

3.a. Toepassingsgebied

Ranibizumab is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met alle vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie⁷.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij patiënten met zichtbare, extrafoveale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie kan een laserbehandeling worden gebruikt (zie boven). Het gebruik van fotodynamische therapie met verteporfin is beperkt tot de behandeling van overwegend klassieke chorioïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Voor alle overige vormen zou een behandeling met pegaptanib aangewezen zijn. Deze na de introductie van dit middel medio 2006 tot stand gekomen consensus over de standaardbehandeling is echter achterhaald door het inmiddels wijd verbreide 'off-label' gebruik van bevacizumab bij de behandeling van alle vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (m.u.v. de zichtbare, extrafoveale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie) (Witjes et al. 2006⁸; Steinbrook 2006⁹; Stone 2006¹⁰; Chakravarthy et al. 2006¹¹; Stellungnahme DOG/BDA 2006¹²; Stellingname Werkgroep Maculadegeneratie NOG 2007¹³; zie verder 4.a. discussie).

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de 1B-tekst⁷, het EPAR¹⁴ en/of artikelen die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de beoordeling is op 1 maart 2007 de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med en de Cochrane Library). Zoektermen waren ranibizumab, bevacizumab en pegaptanib al of niet in combinatie met age-related macula degeneration, AMD, photodynamic therapy, verteporfin, VEGF. Het onderzoek leverde een aantal aanvullende referenties op^{8,12,16,24-35,40,41}.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Het effect van ranibizumab op verschillende vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie is onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde fase III onderzoeken: FVF2598g, gepubliceerd als het MARINA onderzoek (Rosenfeld et al. 2006¹⁵; Boyer et al. 2007¹⁶); FVF2587g, gepubliceerd als het ANCHOR onderzoek (Brown et al. 2006¹⁷); FVF3192g, de resultaten van dit als PIER aangeduide onderzoek worden besproken in het EPAR¹⁴. In het ANCHOR onderzoek is ranibizumab vergeleken met fotodynamische therapie met verteporfin¹⁷.

In het MARINA-onderzoek is het effect van, intravitreaal in één oog toegediend ranibizumab in een dosering van 0,3 (NITT= 238) of 0,5 mg (NITT=240) vergeleken met dat van een schijninjectie (NITT=238). Gedurende twee jaar werd iedere maand één injectie toegediend. Voor de evaluatie van het primaire eindpunt werd na één jaar de blinding opgeheven. Patiënten hadden overwegend occulte leeftijdsgebonden maculadegeneratie zonder een klassieke laesie (ca. 63%) of leeftijdsgebonden maculadegeneratie met een minimale klassieke laesie (ca. 37%). Bij de meeste van hen was de gezichtsscherpte (Snellen equivalenten als bepaald met de ETDRS kaart¹) beter dan 20/200 maar slechter dan 20/40. Bij patiënten bij wie een overwegend klassieke natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie tot ontwikkeling kwam, was ook fotodynamische therapie met verteporfin toegestaan. Het primaire eindpunt van de onderzoeken was een vermindering van de gezichtsscherpte, uitgedrukt als het verlies van minder dan 15 letters (3 regels) op de standaard ETDRS leeskaart¹ en gemeten als het verschil tussen het resultaat bij aanvang en na één jaar. Patiënten met dit resultaat werden als responders beschouwd. Secundaire eindpunten bestonden uit het aantal patiënten met behoud van gezichtsscherpte verdeeld naar laesiegrootte, gezichtsscherpte bij aanvang en type laesie en het aantal patiënten waarbij verbetering van het gezichtsvermogen optrad, gedefinieerd als een winst van 15 letters¹⁵. Na één jaar nam nog meer dan 90% van de patiënten deel aan het onderzoek, na twee jaar tussen de 80 en 90%. Na opheffing van de blinding (na 1 jr) werden twee maanden voor het einde van het onderzoek 12 patiënten overgezet op de behandeling met 0,5 mg ranibizumab. Lopende het onderzoek werden 38 (16%) patiënten uit de controlegroep met fotodynamische therapie behandeld, tegen twee patiënten die met 0,3 mg ranibizumab werden behandeld (0,5 mg: geen). In het tweede behandeljaar werden verder nog 13 (5,5%) patiënten uit de controlegroep met pegaptanib behandeld. Van deze patiënten bleven er acht tot het einde van de vervolgperiode van twee jaar in het onderzoek^{15,16}.

Van de met ranibizumab behandelde patiënten was bij respectievelijk 95% (0,3 mg) en 95% (0,5 mg) de gezichtsscherpte met minder dan 15 letters afgenomen tegen 62% van de patiënten die met de schijninjectie waren behandeld ($P < 0,001$). Na twee jaar bedroegen deze percentages respectievelijk 92 en 90%, en 53%. Zowel na één als na twee jaar behandelen was bij ongeveer 25% van de met 0,3 mg ranibizumab behandelde patiënten en bij éénderde van de met 0,5 mg behandelde patiënten de gezichtsscherpte met 15 of meer letters toegenomen tegen 6% van de met schijninjecties behandelde ogen ($P < 0,001$ voor ranibizumab vs. schijn). Bij met schijninjecties behandelde patiënten nam gedurende het onderzoek het gezichtsvermogen geleidelijk af. Na twee jaar bedroeg de gemiddelde afname 15 letters. De behandeling met ranibizumab leidde daarentegen tot een snelle verbetering van de gezichtsscherpte gedurende de eerste drie maanden. Na ongeveer één jaar bereikte de toename haar maximale waarde en bleef daarna stabiel. Ten opzicht van de Ausgangssituatie nam door de behandeling met ranibizumab het aantal patiënten met een gezichtsscherpte van 20/40 met ca. 25% toe (schijn: afname van ca. 10%) en bleef het aantal patiënten met een gezichtsscherpte slechter dan 20/200 gelijk (schijn: toename van ca. 48% na 2 jaar). Uit een subgroepanalyse over 24 maanden bleek dat ranibizumab in alle subgroepen (oa. leeftijd, gezichtsscherpte bij aanvang, aard, duur en omvang van de aandoening) even actief was¹⁶. Het behandelresultaat werd hierbij vooral bepaald door de gezichtsscherpte bij aanvang van de behandeling, de omvang van de laesie en de leeftijd¹⁶. Als bepaald met fluorescentie-angiografie nam door de behandeling met ranibizumab het oppervlak van het door neovascularisatie aangetaste gebied niet verder toe terwijl ten opzichte van de behandeling met schijninjecties niet alleen het gebied met vaatlekkage maar ook de ernst ervan significant afnam

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

($P < 0,001$). Deze voor beide doseringen gelijke effecten werden bereikt na één jaar behandelen en bleven daarna gelijk¹⁵.

In het ANCHOR onderzoek bij patiënten met overwegend klassieke laesies is het effect van 0,3 (NITT=140) en 0,5 mg ranibizumab (NITT=140) vergeleken met dat van fotodynamische therapie met verteporfin (NITT=143). Gedurende twee jaar weken werd iedere maand één injectie toegediend. Met ranibizumab behandelde patiënten kregen daarbij een schijn- fotodynamische therapie behandeling terwijl met fotodynamische therapie behandelde patiënten maandelijks een schijninjectie kregen. Voor de evaluatie van het primaire eindpunt werd na één jaar de blindering opgeheven. Van dit onderzoek zijn de eerstejaars resultaten gepubliceerd^{14,17}. Het primaire eindpunt van de onderzoeken was een vermindering van de gezichtsscherpte, uitgedrukt als het verlies van minder dan 15 letters (3 regels) op een standaard ETDRS leeskaart¹ en gemeten als het verschil tussen het resultaat bij aanvang en na één jaar. Na één jaar nam nog meer dan 90% van de patiënten deel aan het onderzoek. Gemiddeld kregen patiënten 11 injecties (ranibizumab en placebo) terwijl de behandeling met fotodynamische therapie 2,8 keer werd uitgevoerd bij actief behandelde patiënten en 1,7 keer bij met ranibizumab behandelde patiënten.

Van de met ranibizumab behandelde patiënten was bij respectievelijk 94% (0,3 mg) en 96% (0,5 mg) de gezichtsscherpte met minder dan 15 letters afgenomen tegen 64% van de patiënten die met fotodynamische therapie waren behandeld ($P < 0,001$). Na één jaar behandelen was bij ongeveer 35% van de met 0,3 mg ranibizumab behandelde patiënten en bij ongeveer 40% van de met 0,5 mg behandelde patiënten de gezichtsscherpte met 15 of meer letters toegenomen tegen 6% van de met fotodynamische therapie behandelde groep ($P < 0,001$ voor ranibizumab vs. schijn). Bij de met fotodynamische therapie behandelde patiënten nam gedurende het onderzoek het gezichtsvermogen geleidelijk af. Na één jaar bedroeg de gemiddelde afname 9,5 letters. De behandeling met ranibizumab leidde daarentegen tot een snelle verbetering van het gezichtsvermogen gedurende de eerste drie maanden. De toename bereikte na ongeveer één jaar haar maximale waarde. Ten opzichte van de Ausgangssituatie nam door de behandeling met ranibizumab het aantal patiënten met een gezichtsscherpte van 20/40 met respectievelijk 31% en 39% toe. De door fotodynamische therapie tot stand gekomen verbetering was marginaal (3%). Door ranibizumab namen het oppervlak van de klassieke neovascularisatie en het door vaatlekkage getroffen gebied tijdens de behandeling af maar namen toe tijdens de behandeling met fotodynamische therapie ($P < 0,001$)^{14,17}.

Gezien de resultaten van de MARINA- en ANCHOR-onderzoeken, in het bijzonder de langzame en beperkte verdere toename van de behandeldeffect na de in vergelijking snel opgetreden verbetering gedurende de eerste drie maanden^{14,15}, werd in het PIER onderzoek nagegaan of na de eerste drie behandelingen kon worden volstaan met een éénmaal per drie maanden toegediende onderhoudsbehandeling. Ook in dit onderzoek is bij een met het MARINA onderzoek vergelijkbare groep patiënten het effect van 0,3 (NITT=60) en 0,5 mg (NITT=61) ranibizumab vergeleken met dat van schijninjecties (NITT=63). Ongeveer 93% van de patiënten nam na één jaar nog aan het onderzoek deel waarbij de met ranibizumab behandelde patiënten gemiddeld zes keer werden geïnjecteerd. De behandeling met schijninjecties resulteerde in een geleidelijke daling van de gezichtsscherpte die overeenkwam met het in het MARINA onderzoek waargenomen effect. Evenals bij het MARINA onderzoek trad bij de met ranibizumab behandelde patiënten gedurende de startfase een snelle en klinisch relevante verbetering van de gezichtsscherpte met ongeveer vijf letters op. Gedurende de onderhoudsfase verdween dit effect geleidelijk totdat na ongeveer één jaar de Ausgangssituatie weer werd bereikt¹⁴.

In een gerandomiseerd fase I/II onderzoek is ook het gecombineerde gebruik van ranibizumab en fotodynamische therapie (NITT=106) vergeleken met fotodynamische therapie en schijninjecties (NITT=56)(Heier et al. 2006¹⁸). In vergelijking met de resultaten van het ANCHOR-onderzoek zijn de voorlopige resultaten na één jaar van deze gecombineerde behandeling niet beter dan die van de behandeling met alleen ranibizumab¹⁵⁻¹⁸.

Discussie: bij minimaal klassieke of occulte chorioïdale neovascularisaties leidt de behandeling met ranibizumab bij de meeste patiënten (> 90%) tot een behoud van de gezichtsscherpte. Bij ongeveer één derde treedt zelfs een verbetering van de gezichtsscherpte op die gemiddeld meer dan vijf letters bedraagt. Verslechtering trad maar in zeer geringe mate op. Eenzelfde patroon van behoud en verbetering werd waargenomen bij patiënten met een overwegend klassieke chorioïdale neovascularisatie. Mogelijk door een gunstiger Ausgangssituatie (kleiner gebied met vaatlekkages) of een als zodanig betere behandelbaarheid van deze specifieke vorm van natte leeftijdsgebonden

maculadegeneratie was het door ranibizumab teweeggebrachte effect na één jaar behandeling iets groter dan bij de behandeling van de minimaal klassieke of occulte vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie^{15,18}. Een opvallend kenmerk van de behandeling met ranibizumab is de snel intredende verbetering of stabilisatie die gedurende de gedurende de eerste drie maanden van de behandeling optreedt. Daarna neemt het effect nog maar langzaam toe of blijft het stabiel. Het PIER onderzoek geeft echter duidelijk aan dat voor een behoud van het initiële resultaat de onderhoudsbehandeling vaker dan één keer per drie maanden moet worden toegediend¹³. Op basis van deze klinische onderzoeksresultaten en de uitkomst van een door fabrikant uitgevoerde modelstudie (Schmidli et al. 2006¹⁹) kwam de CHMP tot de conclusie dat na de eerste drie behandelingen voortzetting van de behandeling met ranibizumab alleen noodzakelijk is wanneer het aanvankelijk bereikte resultaat weer afneemt⁷. In de praktijk is het geregisteerde gebruik van ranibizumab nog maar in zeer beperkte mate onderzocht (Rosenfeld et al. 2006²⁰). Uit het kleine maar belangrijke PRONTO onderzoek (N=40) kwam naar voren dat gedurende een zeven maanden durende observatieperiode herbehandeling op geleide van een weer afgenomen gezichtsscherpte en/of een weer toegenomen dikte van de retina en het onderliggende vaatvlies, of de aanwezigheid van (sub-)retinaal vocht slechts bij 50% van de patiënten noodzakelijk was²⁰. Gemiddeld werden gedurende de 12 maanden durende behandel- en observatie periode slechts 5,6 injecties toegediend (MARINA: 12). Het op deze wijze behaalde behandelresultaat was echter vergelijkbaar met dat van het MARINA onderzoek^{15,20}.

De resultaten van het ANCHOR-onderzoek laten zien dat ranibizumab effectiever is dan fotodynamische therapie met verteporfin. Wat betreft fotodynamische therapie zijn de gevonden resultaten vergelijkbaar met die van eerder uitgevoerde onderzoeken (Wormald et al. 2006²¹). Een directe vergelijking met pegaptanib is niet voorhanden. Uit het gerandomiseerde VISION-onderzoek waarbij de primaire onderzoeksparameter dezelfde was als bij de MARINA- en ANCHOR-onderzoeken, kwam naar voren dat door de behandeling met pegaptanib het voortschrijden van de aandoening bij ongeveer 70% van de behandelde patiënten met natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie gedurende twee jaar kon worden vertraagd. Daarbij bedroeg het verschil met de schijnbehandeling ongeveer 15% (Gragoudas et al. 2004²²; Chakravarthy et al. 2006²³). Met betrekking tot overwegend klassieke chorioïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie kwam het effect van pegaptanib overeen met dat van fotodynamische therapie^{3,6,17,21-23} (FR pegaptanib 2006).

OCT

Een tegenwoordig zeer belangrijk hulpmiddel bij de diagnose van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie, de evaluatie van het behandelresultaat en ook de bepaling van het moment van herbehandeling is de **Optische Coherentie Tomografie (OCT)**. Met deze relatief eenvoudig toe te passen techniek wordt nauwkeurige informatie verkregen over de dichtheid en dikte van de retina en het onderliggende vaatvlies en de aanwezigheid van extravasale vocht in deze weefsellagen. Behalve de op basis van OCT-meting vastgestelde toename van dikte van de centrale retina, was bij het PRONTO onderzoek vooral de detectie van (sub-)retinaal vocht met behulp van OCT de aanleiding om direct tot herbehandeling over te gaan²⁰. Bij de registratieonderzoeken met ranibizumab is OCT nog maar in zeer beperkte mate gebruikt (MARINA: N=46; ANCHOR: N=53)¹⁴. Bij het later uitgevoerde PIER onderzoek werd ongeveer tweederde van de patiënten ook met behulp van OCT onderzocht. Voorzover beschreven bleek uit de OCT-data dat al binnen één week na de eerste injectie de dikte van foveale retina en het onderliggende vaatvlies significant was verminderd en dat dit effect gedurende één jaar behouden bleef⁴.

Bevacizumab

Sinds het verschijnen van het eerste case report in 2005 door de auteurs van het MARINA onderzoek (Rosenfeld et al. 2005²⁴) zijn vele duizenden patiënten met intravitreaal toegediend bevacizumab behandeld⁸⁻¹² (Freeman 2006²⁵; Rosenfeld 2006²⁶). Aanvankelijk waren dit vooral patiënten bij wie ondanks de toepassing van fotodynamische therapie met verteporfin en andere gangbare of experimentele behandelingen de voortgang van het ziekteproces niet kon worden gestopt of vertraagd. Door het beperkte resultaat van deze behandelingen en het vaak goede met bevacizumab bereikte resultaat zijn al snel steeds meer nieuw-gediagnosticeerde patiënten direct met bevacizumab behandeld. Inmiddels zijn ook eerder met pegaptanib behandelde patiënten succesvol met bevacizumab behandeld^{8-12,24-26} (zie refs. Lynch & Cheng 2007²⁷; Chen et al. 2006²⁸; Jonas et al. 2007²⁹; Emerson et al. 2007³⁰; Goff et al. 2007³¹). Ondanks de noodzaak daartoe is het effect van bevacizumab tot nu toe niet geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblind, vergelijkende onderzoeksopzet^{8-13,25,26} (Epstein 2007³²). Wel beschikbaar zijn een aanzienlijk aantal

publicaties (ca. 30) van voornamelijk retrospectief, maar ook prospectief uitgevoerde open onderzoeken waarin het gebruik van bevacizumab (1-2,5 mg per injectie), soms in combinatie met fotodynamische therapie, bij ongeveer 1.000 patiënten is beschreven^{8-12,24-32} (Aggio et al. 2006³³; Augustin et al. 2007³⁴; Costa et al. 2007³⁵). Bij deze onderzoeken zijn de gezichtsscherpte en de toestand van de foveale retina en het onderliggende vaatvlies als bepaald door OCT, doorgaans aangevuld met de gegevens van fluorescentie-angiografie, de belangrijkste onderzoeksparameters. Na de eerste injectie vindt herhaalde behandeling meestal plaats als op geleide van de gezichtsscherpte en de uitkomsten van OCT onderzoek, het effect van de voorgaande behandeling weer afneemt. Daarnaast zijn de gegevens gepubliceerd van ongeveer 50 patiënten bij wie bevacizumab systemisch is toegediend (1-3 behandelingen met 5 mg/kg, IV)²⁷ (Bolz et al. 2006³⁶; Geitzenauer et al. 2006³⁷).

Bij een vervolgduur van meestal drie tot vier maanden leidde de intravitreale toediening van bevacizumab bij de meeste patiënten tot een snelle en relatief duurzame verbetering van het gezichtsvermogen en een afname van de oedematische verdikking van de retina. Vaatlekkage nam hierbij sterk af of verdween geheel^{8-10,24-35}. Na intraveneuze toediening werd eenzelfde resultaat waargenomen^{27,36,37}. Het effect van bevacizumab is doorgaans al na één week waarneembaar (OCT) en is bij een enkele intravitreale dosis na vier tot zes weken maximaal. Het effect en de duur ervan lijken op een dosisafhankelijke manier tot stand te komen^{24,25,27} (Costa et al. 2006³⁸). Wat betreft kwaliteit en omvang lijkt het behandelresultaat van bevacizumab overeen te komen met dat van ranibizumab^{8-13,24-38}. Bij niet eerder behandelde patiënten met progressieve natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie lijkt bevacizumab even werkzaam te zijn als bij eerder met fotodynamische therapie behandelde patiënten. Ook bij enige tientallen eerder met pegaptanib behandelde patiënten bleek bevacizumab werkzaam te zijn^{8-10,24-38}.

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

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

4.b. Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen van ranibizumab zijn gerelateerd aan de intravitreale injectieprocedure die bestaat uit een aseptische behandeling van het oog en zijn omgeving, het lokale gebruik van antibiotica en anesthetica en de injectie. Door ranibizumab veroorzaakte oogproblemen lijken veel minder een rol te spelen. Ernstige bijwerkingen tengevolge van de behandeling, soms gepaard gaand met het verlies van het resterende gezichtsvermogen, deden zich bij minder dan 0,1% van alle patiënten voor. Het betrof vooral gevallen van endoftalmitis, cataract, retinale en vitreale bloedingen, loslating van de retina of scheuring van de retinale epitheellaag^{7,14-18}. Het risico op

deze laatste bijwerking is verhoogd wanneer zich veel vocht in de retina en het onderliggende vaatvlies bevindt en de retinale epitheel laag door het oedeem is losgeraakt. Andere ernstige reacties (< 1%) zijn onder meer het ontstaan van een intraoculaire ontsteking en een verhoging van de intraoculaire druk^{7,14-18}.

De meest voorkomende (>10%) bijwerkingen van ranibizumab zijn onder meer tijdelijk optredende oogproblemen als conjunctivale bloeding en hyperemie, oogpijn, ontsteking van de voorste oogkamer, een verhoogde intraoculaire druk, het zien van deeltjes in het gezichtsveld, keratitis punctata, cataract, troebeling van het oogvocht en een tijdelijk verminderde gezichtsscherpte. Een groot aantal andere oogproblemen en -irritaties werd door 1-10% van de patiënten gerapporteerd. Vaak voorkomende niet-oculaire bijwerkingen zijn hoofdpijn, misselijkheid, gewrichts- en rugpijn, bronchitis, anemie en verhoogde bloeddruk^{7,14-18}.

Perifere antilichamen tegen ranibizumab werden in het MARINA-onderzoek bij ongeveer 6% van de met ranibizumab behandelde patiënten gevonden (controle 1%). Bij andere onderzoeken lagen de na één jaar gevonden percentages beduidend lager. Direct aan het gebruik van ranibizumab gerelateerde overgevoeligheidsreacties deden zich tijdens de onderzoeken niet voor¹⁴⁻¹⁸.

Arteriële trombo-embolische reacties waaronder gevallen van vasculair overlijden, niet-fatale myocardinfarcten, niet-fatale ischemische beroerten en niet-fatale hemorrhagische beroerten, zijn in verband gebracht met de systemische aanwezigheid van krachtige VEGF inhibitoren als bevacizumab³⁹ (Rosenfeld et al. 2007⁴⁰). Bij circa 80% van de deelnemers aan de fase III onderzoeken was er sprake van cardiovasculaire co-morbiditeit¹⁴. Uit de gecombineerde eerstejaars gegevens van de fase III onderzoeken blijkt dat voor de hoge dosering ranibizumab (0,5 mg) het aantal trombo-embolische reacties hoger was dan voor de schijninjecties (2,5% vs. 1%). Ook bij een na registratie in de VS opgezette fase IIIb onderzoek is een dergelijk verschil waargenomen (Barron 2007³⁸). In het tweede jaar van het MARINA-onderzoek was het aantal reacties tussen deze groepen echter vergelijkbaar (2,6 vs. 3,2%). In het ANCHOR-onderzoek lag de frequentie op 4,3% versus 2,1% bij met fotodynamische therapie behandelde patiënten¹⁴⁻¹⁷. Bij het post-marketing onderzoek wordt het optreden van arteriële thrombo-embolische reacties specifiek gevolgd^{14,40,41}.

Fotodynamische therapie met verteporfin geeft vaak aanleiding tot visuele stoornissen en een meestal gedeeltelijke en reversibele afname van het gezichtsvermogen (1-10%). Veel minder vaak komt het tot netvliesloslating, intravitreale en retinale bloedingen (0,1-1%). Op de injectieplaats treden vaak pijn, zwelling, extravasatie en ontsteking op terwijl als gevolg van het infuus patiënten vaak last hebben van rugpijn, lichtgevoeligheidsreacties, misselijkheid, asthenie en hypercholesterolemie. Soms komt het ook tot pijn, hypertensie, hypesthesie en koorts (0,1-1%)³ (D'Amico et al. 2006⁴²). In het ANCHOR-onderzoek veroorzaakte ranibizumab (0,5 mg) vaker intraoculaire ontsteking dan verteporfin¹⁷. Wat betreft niet-oculaire bijwerkingen veroorzaakte verteporfin deze vaker dan ranibizumab rugpijn (9 vs 1%)^{14,17}.

Evenals ranibizumab leiden intravitreale injecties met pegaptanib vaak tot doorgaans tijdelijke oogproblemen als oogpijn, een verhoogde intraoculaire druk en het optreden van endoftalmitis en verschillende vormen van irritatie. Doordat bij de onderzoeken met pegaptanib patiënten met cardiovasculaire aandoeningen van deelname waren uitgesloten is het niet duidelijk of pegaptanib veilig door deze patiënten kan worden gebruikt⁶.

Het bijwerkingprofiel van bevacizumab en de incidentie van oculaire bijwerkingen zoals dat uit de gepubliceerde literatuur^{8-10,24-38} en een elektronisch register met daarin de gegevens van 7.113 injecties (5.228 patiënten) (Fung et al. 2006⁴³; Michels 2006⁴⁴) naar voren komt, lijkt overeenkomstig te zijn met dat van ranibizumab. Bij systemisch toegediend bevacizumab trad bij sommige patiënten een lichte en vaak voorbijgaande stijging van de bloeddruk op^{27,36,37}. Bij intravitreaal met bevacizumab behandelde patiënten wordt dit verschijnsel echter zelden waargenomen^{27-35,38,43,44}. De in de 1B-tekst van bevacizumab genoemde door thrombo-embolische reacties ontstane cardiovasculaire bijwerkingen als gevolg van systemisch gebruik in de daarvoor aanbevolen dosering (5 mg/kg, IV) zijn bij het intravitreale gebruik van dit middel ter behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie uiterst zelden of niet waargenomen^{8-10,12,24-35,38,43,44}.

Conclusie: de belangrijkste bijwerkingen van ranibizumab zijn door de injectieprocedure veroorzaakte, doorgaans tijdelijke oogproblemen zoals oogpijn, subconjunctivale bloedingen, een verhoogde intraoculaire druk, endoftalmitis en verschillende vormen van irritatie. Dit geldt ook

voor bevacizumab en pegaptanib. Verteporfin veroorzaakt minder oculaire bijwerkingen dan ranibizumab en waarschijnlijk ook minder dan pegaptanib en bevacizumab. De intraveneuze toediening van verteporfin geeft daarentegen vaak aanleiding tot het optreden van systemische bijwerkingen. Bij het gebruik van ranibizumab is het risico op thrombo-embolische reacties mogelijk verhoogd. Het is niet duidelijk in hoeverre dit ook geldt voor bevacizumab. Wat betreft bijwerkingen lijken intravitreaal toegediend bevacizumab en ranibizumab vooralsnog overeenkomstig te zijn.

4.c. Kwaliteit van leven

Het optreden van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie doet in aanzienlijke mate afbreuk aan de kwaliteit van leven. Op basis van de National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) vragenlijst is bij alle fase III onderzoeken de kwaliteit van leven geëvalueerd¹⁴. Over een periode van één jaar verbeterde in het MARINA-onderzoek de samengestelde score van met ranibizumab behandelde patiënten terwijl deze voor de met schijninjecties behandelde patiënten afnam. Hierbij steeg de score het sterkst gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Het verschil bleef ook na een periode van twee jaar behouden, terwijl over deze periode de kwaliteit van de controlegroep verder verslechterde. De verschillen tussen ranibizumab en de controlebehandeling waren statistisch significant ($0,01 < p < 0,0001$) werden klinisch relevant bevonden¹⁴.

Conclusie: de behandeling met ranibizumab leidt tot een algemene en klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

In juni 2006 is ranibizumab in de Verenigde Staten toegelaten voor gebruik bij dezelfde indicaties als in Europa. In totaal zijn 3.800 patiënten in studieverband behandeld. Buiten studieverband zijn inmiddels meer dan 1.000 patiënten behandeld (opgave fabrikant). Voor dezelfde indicatie als ranibizumab alsmede enige andere met VEGF geassocieerde oogaandoeningen is intravitreaal geïnjecteerd bevacizumab wereldwijd inmiddels bij vele duizenden patiënten toegepast^{8-10,12,24-38,43,44}.

Conclusie: de met ranibizumab opgedane ervaring is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Evenals andere beschikbare middelen mag ranibizumab niet worden gebruikt bij een actieve ernstige intraoculaire ontsteking of bij een oculaire of perioculaire infectie of het vermoeden daarvan^{3,6,7,14}.

Na behandeling met ranibizumab dient men rekening te houden met een verhoogde intraoculaire druk, intravitreale bloedingen, het mogelijke ontstaan van endoftalmitis en het optreden van een soms ernstige allergische reactie^{7,14}. Dit geldt ook voor het gebruik van bevacizumab^{8-10,12, 24-38,43,44}.

Verteporfin mag niet worden gebruikt bij patiënten met porfyrie of ernstige leverfunctiestoornissen⁶. Zowel de toediening van ranibizumab, pegaptanib en bevacizumab als de toepassing van fotodynamische therapie met verteporfin vereisen een bijzondere expertise van de behandelend oogarts^{3,5,7-13,24-27,44}.

4.f. Gebruiksgemak

Ranibizumab wordt aanvankelijk éénmaal per maand onder locale anesthesie en aseptische omstandigheden toegediend door een daartoe opgeleide oogarts⁷. Na drie maanden wordt de behandeling voortgezet op geleide van een maandelijks controle van de gezichtsscherpte. Opeenvolgende injecties mogen niet binnen een periode van één maand worden gegeven⁷.

Pegaptanib wordt éénmaal in de zes weken intravitreaal toegediend⁶. Bevacizumab kan tot één keer per maand worden gebruikt^{8-12,24-27}. Per keer kan met deze middelen één oog worden behandeld^{6,7,24-27}. Intraveneus toegediend verteporfin wordt zonedig één keer per drie maanden gebruikt waarbij de patiënt aan beide ogen kan worden behandeld.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 1. Kosten van behandelingen voor natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (AIP excl. BTW, opgave fabrikant; Z-Index februari 2007).

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering per keer	Kosten (€) per jaar
Ranibizumab injectie	1.133,00	0,5 mg	9.064,00 (8x) ¹
Bevacizumab injectie ²	20,00 – 25,00 ³	1,25-2,5 mg	< 250,00 (9x)
Pegaptanib injectie	681,00	0,3 mg	6.129,00 (9x)
Verteporfin	1251,00	6 mg/m ²	3.753,00 (3x)

¹ het aantal behandeling kan variëren tussen 3 en 12, 7 tot 10 wordt het meest waarschijnlijk geacht.

² Off-label. Ziekenhuisbereiding⁸

³ als vermeld door apothekers Erasmus MC⁸.

Conclusie: ranibizumab is duurder dan pegaptanib en fotodynamische therapie met verteporfin. In vergelijking met de geregistreerde behandelingen is een behandeling met bevacizumab veel minder duur.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van ranibizumab

6.a. Claim van de fabrikant

Ranibizumab is bestemd voor de behandeling van patiënten met natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Ranibizumab is effectiever dan fotodynamische therapie met verteporfin. Als enige behandeling voor minimaal klassieke, overwegend klassieke en occulte chorioïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie bewerkt ranibizumab stabilisatie of een verbetering van de aandoening.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is van mening dat door het gebruik van ranibizumab bij de meeste patiënten met natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie het voortschrijden van de aandoening wordt tegengegaan en dat bij sommige patiënten zelfs verbetering optreedt. Het behandelingseffect heeft betrekking op het proces van neovascularisatie in de retina en het onderliggende vaatvlies en de hierdoor veroorzaakte achteruitgang van het gezichtsvermogen. Ranibizumab is hierbij effectiever dan fotodynamische therapie met verteporfin en behandeling met pegaptanib. Op basis van indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Bij de behandeling van zichtbare, extrafoveale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie is fotocoagulatie de eerste keus. Bij de behandeling van alle overige vormen van natte, leeftijdsgebonden maculadegeneratie hebben ranibizumab en bevacizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfin en behandeling met pegaptanib. Op basis van indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig.

8. Literatuur

1. De Jong PTVM. Age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355:1474-1485.
2. Arroyo JG. A 76-year-old man with macula degeneration. JAMA 2006; 295:2394-2406.
3. 1B-tekst verteporfin. EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
4. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Prog Retin Eye Res 2003; 22:1-29.
5. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. Retina 2006; 26:859-870.
6. 1B-tekst pegaptanib. EMEA, London, 2006 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
7. 1B-tekst ranibizumab. EMEA, London, 2007 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).

8. Witjes BCM, Vingerling JR, Knoester PD, Vermes A, Erasmus MC kiest voor off-label -toepassing bevacizumab. *Pharm Weekbl* 2006; 152:1328-1330.
9. Steinbrook R. The price of sight –ranibizumab, bevacizumab and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1409-1412 (Perspective bij refs. 14 en 15).
10. Stone EM. A very effective treatment for neovascular macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1493-1495 (Editorial bij refs. 14 en 15)
11. Chakravathy U, Soubrane G, Bandello F, et al. Evolving European guidance on the medical management of neovascular age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:1188-1196.
12. Bartz-Schmidt KU, Bertram B, Birngruber R, et al. Stellungnahme (der Deutschen Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte) zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration. *Klin Monatsbl Augenheilk* 2006; 223:271-278.
13. Stellingname Werkgroep Maculadegeneratie van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). De behandeling van exsudatieve leeftijdsgebonden maculadegeneratie met het beschikbaarkomen van ranibizumab (Lucentis®). NOG, Nijmegen, maart 2007.
14. EPAR ranibizumab. EMEA, London, 2007 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
15. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1419-1431.
16. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. (MARINA Study Group). Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:246-252.
17. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355:1432-1444.
18. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:1532-1542.
19. Schmidli H, Racine A, Looby M. Drug and disease model for treatment of age-related macular degeneration (AMD) with ranibizumab, and simulation of the impact of the dosing schedule considered in the proposed label. Novartis Pharma BV, Arnheim/Basel, 2006.
20. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:566-583.
21. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane database of systematic reviews* 2006 (www.cochrane.org).
22. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351:2805-2816.
23. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET, et al. (VEGF Inhibition study in ocular neovascularization [V.I.S.I.O.N.] Clinical Trial Group). Year 2 efficacy results of two randomized, controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113:1508-1521.
24. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:331-335.
25. Freeman WR, Falkenstein I. Avastin and new treatments for AMD: where are we? *Retina* 2006; 26:853-658.
26. Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol*. 2006; 142:141-143.
27. Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacotherapy* 2007. Epub 13-03-2007 - DOI 10.1345/aph.1H316.
28. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-related Macular Degeneration: A Short-term Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:510-512. Epub 2006 Nov 13.
29. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK, et al. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Feb 26 (Epub ahead of print).
30. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27:439-444.
31. Goff MJ, Johnson RN, McDonald HR, et al. Intravitreal bevacizumab for previously treated choroidal neovascularization from age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27:432-438.
32. Epstein P. Trials that matter: two faces of progress in the treatment of age-related macular degeneration (ed). *Ann Intern Med* 2007; 146:532-534.
33. Aggio FB, Melo GB, Hofling-Lima AL, et al. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84:831-813.
34. Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina* 2007; 27:133-40.
35. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (iBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007 Feb 28; [Epub ahead of print].
36. Bolz M, Michels S, Geitzenauer W, et al. Effect of systemic bevacizumab therapy on retinal pigment epithelial detachment. *Epub Br J Ophthalmol*: 2006 Oct 18 10.1136/bjo.2006.102467.
37. Geitzenauer W, Michels S, Prager F, et al. [Early effects of systemic and intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223:822-827.
38. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (iBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47:4569-4578.
39. 1B-tekst bevacizumab. EMEA, London, 2005 (www.emea.eu.int/index/index1.htm [human medicines]).
40. Rosenfeld PJ, Brown DM, Schneider S. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007; 356:749-750 (reply to letters to the editor with comments on refs. 14 and 16).
41. Barron H. 'Dear Health Care Provider'. Letter concerning safety information on Lucentis®, 24/01/2007 (www.gene.com/gene/products/information/tgr/lucentis/).
42. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, et al. (VEGF Inhibition study in ocular neovascularization [V.I.S.I.O.N.] Clinical Trial Group). Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006; 113:992-1001.

27008955 def versie ranibizumab (Lucentis®)

43. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. Br J Ophthalmol 2006; 90:1344-1349.
44. Michels S. Is intravitreal bevacizumab (Avastin®) safe? Br J Ophthalmol 2006; 90:1333-1334.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 april 2007.

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

Kostenprognose gebruik ranibizumab (Lucentis®) ten behoeve van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor ranibizumab (Lucentis®) in 2008-2009. 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

Het oordeel van de CFH over de therapeutische meerwaarde luidt: "Ranibizumab is toepasbaar bij de behandeling van minimaal klassieke, overwegend klassieke en occulte chorioïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Door de grotere effectiviteit en de toegenomen kwaliteit van leven heeft ranibizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfin en de behandeling met pegaptanib. Op basis van indirecte vergelijking zijn ranibizumab en bevacizumab gelijkwaardig."

2.2 Aantal patiënten

De incidentie van neovasculaire maculadegeneratie stijgt sterk met het toenemen van de leeftijd. De gemiddelde incidentie voor personen van 55 jaar en ouder bedraagt 1,1 per 1000 persoonsjaren (95% B.I. 0,7 – 1,5)¹. Dit aantal is gebaseerd op de resultaten van een prospectief cohortonderzoek onder 6418 personen van 55 jaar en ouder. Schattingen van incidentie en prevalentie in andere landen lopen uiteen, waarschijnlijk mede door verschillen in methode van dataverzameling, definitie en steekproefgrootte. Op basis van bevolkingsgegevens over 2006 bedraagt het aantal incidentiegevallen van alle vormen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie circa 4.750

2.2.a Overwegend klassieke chorioïdale natte LMD

De overwegend klassieke chorioïdale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie vormt circa 40%³ van alle gevallen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=1900).

2.2.b. Zichtbare extrafoveale natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie

Deze groep patiënten vormt circa 10% van alle patiënten met enige vorm van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=475). Aangezien bij deze indicatie thermische fotocoagulatie kan worden toegepast, heeft ranibizumab voor deze groep patiënten geen therapeutische meerwaarde.

2.2.c Overige vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie

De overige vormen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie maken circa 50%³ uit van alle patiënten met enige vorm van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=2.375).

2.2.d Conclusie aantal patiënten

In totaal heeft ranibizumab bij circa 4275 patiënten met natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie een therapeutische meerwaarde. Van alle patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie zal naar schatting van een door de NVZ geraadpleegde expert 65% in aanmerking komen voor behandeling met ranibizumab. De overige 35% zal vanwege leeftijd, stadium van de ziekte of angst van de patiënt niet worden behandeld. In totaal komt het aantal nieuwe patiënten dat jaarlijks met ranibizumab behandeld zal worden op circa 2.775.

2.3 Dosering en duur van de behandeling

De behandeling met ranibizumab wordt gestart met een oplaadfase van één injectie met 0,5 mg ranibizumab per maand gedurende drie opeenvolgende maanden, gevolgd door een onderhoudsfase waarin patiënten iedere maand moeten worden gecontroleerd op gezichtsscherpte. Als de patiënt een verlies van meer dan vijf letters gezichtsscherpte ervaart, dan moet ranibizumab worden toegediend. Het interval tussen twee doseringen mag niet korter zijn dan één maand. De NVZ schat dat in het eerste behandeljaar patiënten gemiddeld acht injecties nodig zullen hebben en in het tweede jaar gemiddeld zes. De NVZ baseert deze schatting op een vertrouwelijke modelstudie die gebaseerd op de resultaten van de MARINA, PIER en ANCHOR studies, een schatting maakt van de mogelijke behandelingschema's. In deze modelstudie wordt aangegeven dat conservatieve schattingen gebruikt zijn (waaronder constante snelheid van gezichtsverlies, terugval op natuurlijke ziekteprogressiesnelheid nadat de intravitreale concentratie ranibizumab erg laag is geworden) welke resulteren in een overschatting van het aantal injecties. Waar enerzijds het aantal injecties per jaar enigszins wordt overschat, is waarschijnlijk sprake van onderschatting van de gemiddelde behandelduur. In de door de NVZ opgestelde kostenprognose wordt uitgegaan van een maximale behandelduur van twee jaar, dit terwijl het aannemelijk is dat na staken van de behandeling de achteruitgang in gezichtsscherpte weer door zal gaan.

Aangezien nog veel onduidelijk is over de mate van gebruik in de praktijk wordt de schatting van de NVZ overgenomen. Enerzijds vormt dit waarschijnlijk een overschatting van het gemiddelde aantal injecties per jaar, anderzijds wordt de gemiddelde behandelduur waarschijnlijk onderschat.

2.4 Prijs van het geneesmiddel

De kosten van de behandeling met ranibizumab bedragen EUR 1.133,- per injectie. Gemiddeld kost een behandeling in het eerste jaar € 9.064,- en in het tweede jaar € 6.798,- per patiënt.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar ongeveer 2.775 patiënten met nieuw gediagnosticeerde leeftijdsgebonden maculadegeneratie voor behandeling met ranibizumab in aanmerking. Deze patiënten zullen naar schatting gemiddeld twee jaar behandeld worden met respectievelijk gemiddeld acht en zes injecties per jaar. Op grond hiervan bedragen de geprognosticeerde kosten per jaar ongeveer € 44,1 miljoen euro. In het eerste jaar na opname zullen deze kosten lager zijn omdat zich er dan nog geen patiënten in het tweede jaar van de behandeling bevinden.

Doordat natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie een aandoening is die vooral voorkomt bij 65-plussers is het de verwachting dat in de komende jaren dit gebruik nog iets zal toenemen door een toename van het aantal leeftijdsgebonden maculadegeneratie patiënten. Wel zijn er meerdere geneesmiddelen beschikbaar voor de behandeling van deze aandoening waardoor het gebruik van ranibizumab lager uit zal vallen dan hier maximaal geprognoseerd wordt.

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

4. Referenties

1. Leeuwen, R. et.al. The risk and natural course of age-related maculopathy; Arch Ophthalmol;121,apr 2003;p519-526
2. Farmacotherapeutisch Rapport ranibizumab (Lucentis®), Diemen, College voor zorgverzekeringen 2007
3. Farmacotherapeutisch Rapport pegaptanib (Macugen®), Diemen, College voor zorgverzekeringen 2006

Vraagstelling doelmatigheidstoets ranibizumab (Lucentis®) bij neovasculaire maculadegeneratie

Samenvatting

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

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van ranibizumab in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van neovasculaire maculadegeneratie (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie.
Vergelijkende behandeling	Afhankelijk van de vorm: fotodynamische therapie met verteporfine, pegaptanib of bevacizumab.
Effectiviteit	Aantal gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) en het aantal visusjaren.
Kosten	Directe medische kosten en directe niet-medische kosten.
Incrementele kosten-effectiviteit	Kosteneffectiviteitsanalyse KEA (kosten per gewonnen visusjaar) en KUA kostenutiliteitsanalyse (kosten per QALY).
Model	Internationaal Markov model met vijf gezondheidstoestanden gebaseerd op de visuele activiteit en de gezondheidstoestand 'dood'. De visuele activiteit varieert van goed zicht (>20/50) tot blindheid (≤20/400)
Tijdshorizon	10 jaar
Doelmatigheidsindicatie	De doelmatigheidsindicatie is uitgedrukt in kosten per QALY en kosten per gewonnen visusjaar en is gebaseerd op de registratiestudies van ranibizumab en Nederlandse kostengegevens geanalyseerd met behulp van het beschreven model.
Uitkomstenonderzoek	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van ranibizumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doelmatige toepassing van ranibizumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
Gegevensverzameling doelmatigheid	Patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie die behandeld worden met ranibizumab in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk zullen geïncludeerd worden in de Nederlandse prospectieve studie. Van deze patiënten zal informatie worden verzameld over: <ul style="list-style-type: none">• het klinisch beloop van de ziekte, met name het gezichtsvermogen• doseringen van ranibizumab• het gebruik van gezondheidsvoorzieningen• zorgconsumptieprofielen

***Gegevensverzameling
doelmatige toepassing***

Gegevens die inzicht geven in de doelmatige toepassing van ranibizumab in Nederland zijn:

- diagnose patient en overige patientkenmerken
- aantal en frequentie injecties ranabizumab
- gezichtsscherpte (bij start behandeling)
- klinisch beloop (effectiviteit/ bijwerkingen)

***Duur
gegevensverzameling
Randvoorwaarden en
knelpunten***

2-3 jaar.

- Medewerking van de retinaspecialisten en patiënten.
- Mogelijke ethische toetsing van dit observationele onderzoek.

***Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens
Eindconclusie***

Er is momenteel geen lopend onderzoek.

De CFH concludeert dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor ranibizumab voldoende is uitgewerkt. Het bevat een inzichtelijke doelmatigheidsindicatie en een duidelijk beschreven opzet voor het uitkomstenonderzoek, de prospectieve studie. Om de doelmatigheid na 3 jaar te kunnen vaststellen, is de CFH van oordeel dat de aanvrager echter wel met de volgende punten rekening moet houden:

- Naast fotodynamische therapie met verteporfine en ondersteunende zorg zal ook pegaptanib en bevacizumab als vergelijkende therapie moeten worden meegenomen. Om die reden adviseert de CFH om in het kader van het ZonMW programma 'Dure Geneesmiddelen' de doelmatigheidstoetsen voor pegaptanib en ranibizumab te harmoniseren en de gegevens uit deze toetsen, aangevuld met gegevens over bevacizumab, gemeenschappelijk te analyseren.
- De gevoeligheidsanalyses in het model zullen moeten worden uitgebreid; variaties in de tijdshorizon, het percentage patiënten dat nog ranibizumab behandeling ontvangt na twee jaar ranibizumab behandeling en het percentage patiënten dat aan twee ogen wordt behandeld zullen moeten worden meegenomen in de gevoeligheidsanalyses.
- De aanvrager zal informatie over patiënten met de vergelijkende behandeling, analoog aan de prospectieve verzameling bij patiënten met ranibizumab, ook prospectief en/of retrospectief moeten verzamelen. Daarnaast is het aan te raden om ook informatie over de kosten van blindheid in Nederland te verzamelen.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van ranibizumab (Lucentis®). 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 onderzoek.^{1,3} 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 doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van ranibizumab in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over het doelmatige gebruik van het middel in Nederland mogelijk is. 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 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van ranibizumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van ranibizumab uitgevoerd in PubMed met zoektermen 'ranibizumab', 'Lucentis', 'AMD' of 'macular degeneration' in combinatie met de zoekterm 'cost' op 9 januari 2007. In totaal leverde dit 145 resultaten op waarvan 17 een volledige economische evaluatie van maculadegeneratie. Er zijn op dit moment geen kosteneffectiviteitsstudies voor ranibizumab gepubliceerd. Een lijst met deze referenties is toegevoegd aan de vraagstelling doelmatigheidstoets. Een vergelijkbaar literatuuronderzoek in Medline/EMBASE en OHE-HEED/HTA door de CFH leverde geen additionele referenties op.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 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 doelmatige toepassing van ranibizumab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van ranibizumab in 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=3 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 zowel de doelmatigheidsindicatie als de uitkomstenstudie in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in het meegeleverde 'Economic evaluation of Lucentis versus competitor treatments based on clinical trial data, analysis for the Netherlands'.⁴ De aanvrager heeft de elektronische versie van dit model meegestuurd. De aanvrager heeft de doelmatigheidsindicatie ook gebruikt om vast te stellen welke gegevens zijns inziens dienen te worden bepaald in het uitkomstenonderzoek. Vervolgens heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets ook het uitkomstenonderzoek beschreven dat zal worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab in vergelijking tot de standaard therapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen en tevens de doelmatige toepassing van ranibizumab in de praktijk te bepalen.

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

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het rapport 'Economic evaluation of Lucentis versus competitor treatments based on clinical trial data, analysis for the Netherlands'.⁴

4.1. Patiëntenpopulatie

De vaststelling van de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op klinische studiegegevens uit een drietal klinische studies (ANCHOR, MARINA en PIER)^{6,7} In deze klinische studies zijn ranibizumab behandelde patiënten met neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie vergeleken met patiënten die zijn behandeld met placebo (sham injectie) of met fotodynamische therapie met verteporfine. Patiënten zijn onderverdeeld in drie categorieën: predominant klassieke, minimaal klassieke en occulte neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

4.2. *Vergelijkende behandeling*

Voor de doelmatigheidsindicatie is ranibizumab vergeleken met placebo en fotodynamische therapie met verteporfine

4.3. *Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten*

Primaire uitkomstmaten gebruikt 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. Utiliteiten voor de verschillende gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op een studie van Brazier waar met behulp van contactlenzen de verschillende visusstaten werden nagebootst in 100 gezonde proefpersonen.⁸ Op basis time trade off analyses zijn de utiliteiten voor de verschillende gezondheidsstadia bepaald.

Kostengegevens zijn alle directe kosten (medisch en niet-medisch). Deze kostengegevens zijn berekend door de zorgconsumptiepatronen, vastgesteld door een expertcommissie uit het Verenigd Koninkrijk, te vermenigvuldigen met de Nederlandse tarieven (DBC tarieventabel 20061001). Kosten voor geneesmiddelen zijn gebaseerd op de Z-index G-standaard. Kosten van bijwerkingen zijn een product van het aantal bijwerkingen in de klinische studies (ANCHOR en MARINA)^{6,7}, de bijbehorende zorgconsumptiepatronen en de Nederlandse tarieven.

4.4. *Tijdshorizon*

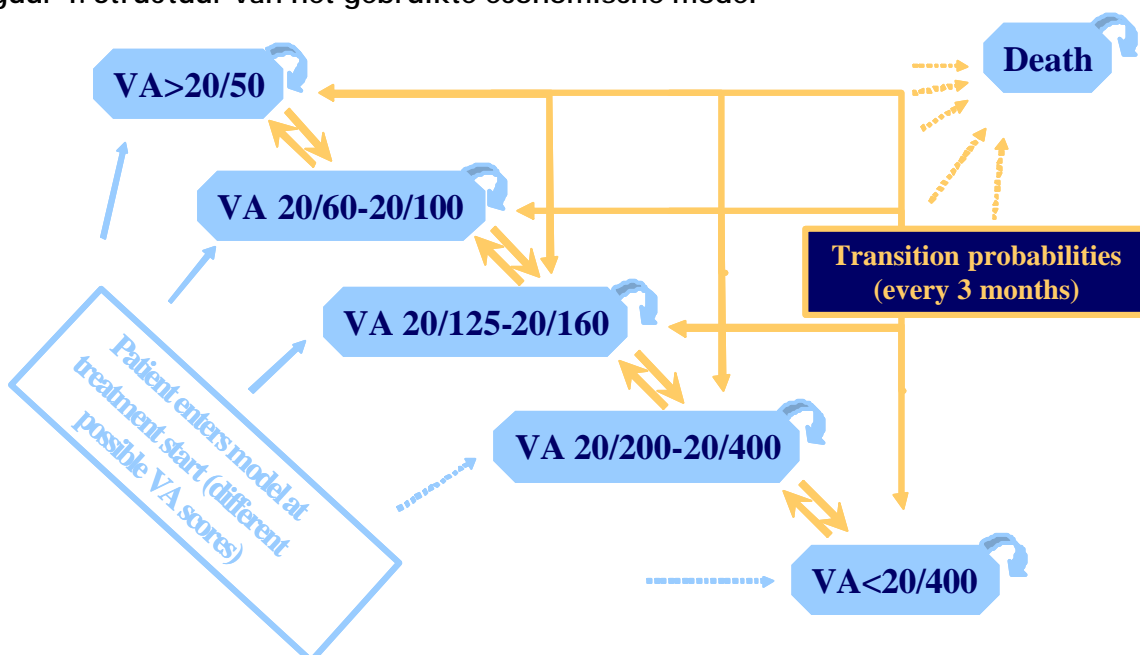
Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is tien jaar genomen. Gezien de gemiddelde leeftijd van de patiënten (76-77 jaar in de Anchor en Marina studies)^{6,7} is dat mogelijk aan de lange kant.

4.5. *Model*

De aanvrager heeft een elektronische versie van het model toegevoegd aan het eerder beschreven rapport 'Economic evaluation of Lucentis versus competitor treatments based on clinical trial data, analysis for the Netherlands'.⁴

- Het gebruikte model is een Markov model met vijf gezondheidstoestanden op basis van visuele activiteit en de gezondheidstoestand 'dood' (zie figuur 1). De visuele activiteit varieert van goed zicht (>20/50) tot blindheid ($\leq 20/400$).

Figuur 1: Structuur van het gebruikte economische model



- De cyclus lengte is drie maanden en de tijdshorizon is tien jaar (40 cycli).
- De transitiekansen tussen de verschillende niveaus zijn berekend op basis van de klinische studiegegevens (ANCHOR, MARINA en PIER).^{6,7} In het meegeleverde rapport worden vervolgens de transitiekansen gebruikt om het aantal patiënten in de verschillende visusstaten te modelleren en te vergelijken met de uitkomsten in de klinische studies.⁴ Het blijkt dat er een grote overeenkomst is tussen de gemodelleerde gegevens en de gegevens van de klinische studie.⁴
- De volgende scenario's werden gemodelleerd:
 - predominant klassieke laesies. Vergelijking van ranibizumab met fotodynamische therapie met verteporfine op basis van directe vergelijking uit de ANCHOR studie.⁶
 - minimaal klassieke laesies. Vergelijking van ranibizumab met best standard care op basis van directe vergelijking uit de MARINA studie.⁷
 - occulte laesies. Vergelijking van ranibizumab met best standard care op basis van directe vergelijking uit de MARINA studie.⁷
 - alle laesies. Vergelijking van ranibizumab met best standard care op basis van directe vergelijking uit de PIER studie.⁹ Hierbij wordt uitgegaan van zes injecties per jaar.
- Op basis van een univariate gevoeligheidsanalyse wordt het effect van een aantal parameters, zoals de duur van het effect van de behandeling, de dosisfrequentie, het risico op blindheid geassocieerde mortaliteit, stop van de behandeling indien gezichtsvermogen is <20/400, kosten van blindheid, en discontering op de robuustheid van het model getest.
- Voor de epidemiologische parameters worden de bevolkingsgegevens van het CBS gebruikt. Met betrekking tot het risico voor overlijden in het geval van blindheid is geen referentie toegevoegd.
- In het model worden in de base-case een aantal aannames gemaakt:
 - Het behandelingseffect van ranibizumab duurt drie maanden voor 100% en daarna nog 3 maanden voor 50%. Deze aanname wordt ook getest in de gevoeligheidsanalyse.
 - Het behandelingseffect van fotodynamische therapie met verteporfine duurt drie maanden voor 100%. Deze aanname wordt niet getest in de gevoeligheidsanalyse.
 - Na het stoppen van de behandeling en de periode van effectiviteit zal verdere ontwikkeling van maculadegeneratie gelijk zijn aan wat is gerapporteerd bij patiënten met best standard care.
 - Op basis van data on file en van de PIER studie⁹ wordt er vanuit gegaan dat ranibizumab niet elke maand maar minder vaak kan worden gegeven. In de base case wordt uitgegaan van 8 injecties in het eerste jaar en 6 injecties in het tweede jaar. Deze aanname wordt ook getest in de gevoeligheidsanalyse.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model laten de volgende resultaten zien:

- Bij predominant klassieke vorm van maculadegeneratie is ranibizumab dominant, zowel voor QALY's als voor de gewonnen visusjaren, ten opzichte van fotodynamische therapie met verteporfine (ANCHOR studie).⁷ In vergelijking met best standard care is de incrementele kostenutiliteit van ranibizumab ongeveer 6000 Euro per QALY (ANCHOR studie).
- Bij de minimaal klassieke vorm van maculadegeneratie is de incrementele kostenutiliteit van ranibizumab in vergelijking met best standard care ongeveer 23000 Euro per QALY (MARINA studie).⁶ Voor de occulte vorm van maculadegeneratie is de incrementele

kostenutiliteit van ranibizumab in vergelijking met best standard care 21000 Euro per QALY.

- Indien wordt uitgegaan van 6 injecties alleen in het eerste jaar (PIER studie)⁹ is de incrementele kostenutiliteit van ranibizumab in vergelijking met best standard care voor alle vormen van maculadegeneratie 8000 Euro per QALY.
- De gevoeligheidsanalyses in de verschillende scenario's laten zien dat het aantal injecties per jaar en de berekende kosten voor blindheid het grootste effect op de incrementele kosteneffectiviteit hebben. Indien wordt uitgegaan van 12 injecties per jaar gedurende twee jaar kan de incrementele kostenutiliteit oplopen tot meer dan 60000 Euro per QALY.

Conclusie: Hoewel de CFH van oordeel is dat de beschreven doelmatigheidsindicatie op basis van het beschreven model inzichtelijk is, zijn er een aantal punten van aandacht voor het beoordelen van de doelmatigheid op t=3 jaar:

- De CFH is van oordeel dat als vergelijkende behandeling naast fotodynamische therapie met verteporfine ook bevacuzimab en pegaptanib zullen moeten worden meegenomen in de beoordeling van de doelmatigheid op t=3 jaar.
- De CFH is van oordeel dat het niet meenemen van indirecte kosten voor deze patiënten met een gemiddelde leeftijd boven de 70 jaar verdedigbaar is.
- De CFH adviseert de aanvrager in de gevoeligheidsanalyse bij de beoordeling van de doelmatigheid op t=3 jaar ook de tijdshorizon te variëren, waarbij naast tien jaar (in de base-case) ook vijf en twee jaar kunnen worden meegenomen.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager het percentage patiënten met een bilaterale aandoening die aan beide ogen wordt behandeld moet meenemen in de bepaling van de incrementele kostenutiliteit bij de beoordeling van de doelmatigheid op t=3 jaar
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager zal het effect van gebruik van ranibizumab na de eerste twee jaar op de incrementele kostenutiliteit bij de beoordeling van de doelmatigheid op t=3 jaar 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 naast het aantal doseringen ranibizumab ook de kosten van blindheid een belangrijke kritische parameter is voor de vaststelling van de incrementele kostenutiliteit. Om die reden adviseert de CFH de aanvrager om deze kosten voor de Nederlandse dagelijkse praktijk in kaart te brengen. Deze gegevens met betrekking tot de kosten van blindheid kunnen dan samen met de gegevens over het aantal doseringen ranibizumab gebruikt worden om de incrementele kostenutiliteit op t=3 jaar te bepalen.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft een uitkomstenstudie waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van ranibizumab in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doelmatige toepassing gebruik van ranibizumab in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen.

5.1 *Patientenpopulatie*

De prospectieve studie bevat een selectie van patiënten die met ranibizumab na opname in de lijst Dure Geneesmiddelen worden behandeld. Patiënten zullen tot minimaal 1 jaar na de eerste behandeling worden gevolgd. Deze patiënten kunnen zowel in de academische centra, in de perifere ziekenhuizen als in de zogenaamde zelfstandige behandelcentra geselecteerd worden aangezien geen laserapparaat voor behandeling noodzakelijk is. De vraagsteller geeft aan dat op dit moment geen duidelijkheid is over het aantal centra/oogartsen dat zal deelnemen aan deze studie. Het aantal patiënten en daarbij horende verdeling over de verschillende subgroepen (predominant klassiek, minimaal klassiek en occult) van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie is daarom nu nog onbekend. De

aanvrager geeft wel aan in de beschrijving van de kostenprognose aan dat wordt verwacht dat ranibizumab zal worden voorgeschreven aan ongeveer 1400 patiënten per jaar vanaf 2008.

5.2 Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de patiënten met een vergelijkende behandeling niet in dit prospectieve onderzoek zullen worden meegenomen. De reden is dat andere behandelingsopties na de introductie van ranibizumab een nieuwe rol hebben gekregen en dat bij directe vergelijking daarom selectiebias zal optreden. Het is echter niet geheel duidelijk hoe informatie, bijvoorbeeld over het aantal specialistenconsulten, de diagnose en overige patiëntkenmerken, bij de vergelijkende behandeling wordt verzameld. De aanvrager geeft aan dat gegevens over doelmatigheid van pegaptanib, die ook in het kader van de beleidsregel worden verzameld, eventueel zouden kunnen worden meegenomen.

5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek

De volgende gegevens worden in het uitkomstenonderzoek verzameld:

- De diagnose en overige patiëntkenmerken
- Gezichtsscherpte
- Gebruik van ranibizumab (dosering, datum)
- Klinisch beloop
- Gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen voor neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie, in het bijzonder de specialistenconsulten.

De gegevensverzameling vindt plaats door middel van een case report form die zal worden ingevuld gedurende of direct na elk regulier consult. De aanvrager geeft echter geen indicatie over hoe vaak deze consulten plaatsvinden.

Daarnaast geeft de aanvrager aan dat zorgconsumptieprofielen zoals die gebruikt zijn in de doelmatigheidsindicatie in aanvullend onderzoek, in overleg met de Nederlandse Oogheelkundig Gezelschap zullen moeten worden vertaald naar de Nederlandse situatie. De aanvrager geeft aan dat dit niet in het uitkomstenonderzoek zal plaatsvinden.

5.4. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De incrementele kostenutiliteit van ranibizumab zal volgens de aanvrager worden berekend op t=3 jaar op basis van een aantal onderdelen:

- Het Markov model (figuur 1).
- Effectiviteit op basis van gegevens uit de klinische studies (ANCHOR, MARINA, PIER).^{6,7,9}
- Dosering van ranibizumab op basis van gegevens uit de uitkomstenstudie.
- Kosten op basis van gegevens uit de uitkomstenstudie en vertaling van de zorgconsumptieprofielen.

Het is echter onduidelijk welke vergelijkende behandeling wordt gebruikt voor de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab in de dagelijkse praktijk op t=3 jaar.

5.5. Doelmatige toepassing van ranibizumab in de dagelijkse praktijk

De uitkomstenstudie zal gebruikt worden om een aantal belangrijke aspecten van de doelmatige toepassing van ranibizumab in de dagelijkse praktijk vast te leggen. Hierbij gaat het name om:

- Diagnose patiënt en overige patiëntkenmerken
- Gebruik ranibizumab (aantal en frequentie injecties)
- Gezichtsscherpte (bij start behandeling)
- Klinisch beloop (effectiviteit, bijwerkingen)

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek op een aantal punten nader moet uitwerken:

- In het prospectieve onderzoek bij de ranibizumab patiënten zal in elk geval ook informatie over voorafgaande therapieën en mogelijke bijwerkingen moeten worden geregistreerd.
- De verzameling van informatie bij patiënten met vergelijkende behandeling is te beperkt. Informatie zoals prospectief zal worden verzameld voor ranibizumab zal ook prospectief of retrospectief voor de andere vergelijkende behandelingen moeten worden verzameld. Daarbij moet rekening worden gehouden met subtype van neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie:
 - overwegend klassieke choroïdale neovasculaire, leeftijdsgebonden maculadegeneratie: bevacuzimab¹⁰ of fotodynamische therapie met verteporfine.
 - andere vormen (met uitzondering van zichtbare extrafoveale maculadegeneratie) : bevacuzimab¹⁰ of pegaptanib.
- Bij de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk zal ranibizumab ook moeten worden vergeleken met de relevante vergelijkende therapieën (zoals beschreven in het vorige punt). Gegevens over de effectiviteit van behandelingen met pegaptanib en bevacuzimab kunnen uit andere klinische studies worden geëxtraheerd en in de modelberekeningen worden verwerkt. Indien dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn uit de klinische studies is een mogelijk alternatief om deze gegevens in deze uitkomstenstudie te verzamelen
- Gedurende het prospectieve onderzoek zal ook informatie over de ontwikkeling van gezichtsvermogen moeten worden verzameld. De relatie tussen het gebruik van ranibizumab en de ontwikkeling van gezichtsvermogen in de dagelijkse praktijk kan worden vergeleken met de effectiviteit uit de klinische studies.
- In lijn met de resultaten van de doelmatigheidsindicatie zal ook informatie over de kosten van blindheid in Nederland zal moeten worden verzameld. Deze kostengegevens kunnen in deze uitkomstenstudie worden verzameld maar kunnen eventueel ook uit andere bronnen worden verzameld.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat de medewerking van de retinaspecialisten essentieel is voor de uitvoering van de prospectieve studie.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een tweetal randvoorwaarden en knelpunten.

- Medewerking van de retinaspecialisten en patiënten.
- Mogelijke ethische toetsing van dit observationele onderzoek. Hoewel dat, omdat er geen belastende procedures in dit onderzoek zijn opgenomen, volgens de wet niet nodig is, kan dit mogelijk tot vertraging leiden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn. Een belangrijk knelpunt is echter volgens de CFH de vergelijking met bevacuzimab¹⁰ en pegaptanib. De CFH is van oordeel dat deze vergelijking meer aandacht moet krijgen. Het is wellicht mogelijk om in het kader van het ZonMW programma 'Dure Geneesmiddelen' de doelmatigheidstoetsen voor pegaptanib en

ranibizumab te harmoniseren en de gegevens uit deze toetsen, eventueel aangevuld met gegevens over bevacizumab¹⁰ gemeenschappelijk te analyseren.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Er zijn op dit moment geen bestaande gegevensverzamelingen of lopend onderzoek die gebruikt kunnen worden voor dit onderzoek.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor ranibizumab voldoende is uitgewerkt met daarin een duidelijke gedefinieerde prospectieve studie en een overzichtelijke doelmatigheidsindicatie. Volgens de CFH zijn er wel een aantal punten van aandacht die van belang zijn voor een goede uitvoering van de studie:

- *Vergelijkende behandeling.* De aanvrager zal naast fotodynamische therapie met verteporfine ook pegaptanib en bevacizumab als vergelijkende therapie moeten meenemen. Om die reden adviseert de CFH om in het kader van het ZonMW programma 'Dure Geneesmiddelen' de doelmatigheidstoetsen voor pegaptanib en ranibizumab te harmoniseren en de gegevens uit deze toetsen, aangevuld met gegevens over bevacizumab, gemeenschappelijk te analyseren.
- *Model.* De gevoeligheidsanalyses in het model zullen moeten worden uitgebreid; variaties in de tijdshorizon, het percentage patiënten dat nog ranibizumab behandeling ontvangt na twee jaar ranibizumab behandeling en het percentage patiënten dat aan twee ogen wordt behandeld zullen moeten worden meegenomen in de gevoeligheidsanalyses.
- *Uitkomstenonderzoek:* De aanvrager zal informatie over patiënten met de vergelijkende behandeling, analoog aan de prospectieve verzameling bij patiënten met ranibizumab, ook prospectief en/of retrospectief moeten verzamelen. Daarnaast is het aan te raden om ook informatie over de kosten van blindheid in Nederland te verzamelen.
- *Incrementele kosteneffectiviteit/doelmatigheid na 3 jaar.* Voor de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit van ranibizumab na drie jaar zullen alle relevante vergelijkende behandelingen zoals fotodynamische therapie met verteporfine, pegaptanib en bevacizumab moeten worden meegenomen.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager de uitwerking van het onderzoek snel kan opstarten indien deze punten van aandacht worden meegenomen.

10. Literatuurlijst

- (1) Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (2) Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (3) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnpreizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (4) Moeremans K, Annemans L. Economic Evaluation of Lucentis versus competitor treatments based on clinical trial data, analysis for Netherlands. 22-1-2007. IMSWorld Publications.

- (5) NICE technology appraisal guidance 118. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. 118. 2007. London, UK.
- (6) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14):1419-1431.
- (7) Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med 2006; 355(14):1432-1444.
- (8) Brazier J, Kang K, Carlton J, Czoski-Murray C. General population survey to obtain values for AMD visual impairment states using lenses. 19-7-2006. Sheffield, UK, University of Sheffield, School of Health and Related Research.
- (9) EPAR Ranibizumab. EMEA, editor. 2007. London.
- (10) Witjes BCM, Vingerling JR, Knoestler PD, Vermes A. Erasmus MC kiest voor off-label-toepassing bevacizumab. Pharmaceutisch Weekblad 2006; 42:1328-1330.