

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

Uw brief van
20 mei 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2850016

Datum
10 juni 2008

Ons kenmerk
PAK/28052455

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 08/14: nepafenac (Nevanac®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 20 mei 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CZV) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot nepafenac (Nevanac®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 08/14 dat als bijlage is toegevoegd.

Nepafenac (Nevanac®) oogdruppels als suspensie 1 mg/ml zijn bestemd voor de preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie.

Volgens CFH-rapport 08/14 heeft nepafenac een gelijke therapeutische waarde als de overige NSAID-bevattende oogdruppels (diclofenac, indometacine, ketorolac). Nepafenac kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de overige NSAID-bevattende oogdruppels en daarmee in één cluster worden geplaatst. Als standaarddosering kan worden aangehouden 0,3 ml.

Concluderend adviseren wij u om nepafenac op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 08/14

nepafenac (Nevanac®)

vastgesteld in de CFH-vergadering van 26 mei 2008

Uitgave

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

Volgnummer

28038652

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 50

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. nepafenac (Nevanac®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur

Bijlage(n)

1. Brief van 20 mei 2008 aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, betreft uitvoeringstoets mei 2008
2. Farmacotherapeutisch rapport nepafenac (Nevanac)

1. Inleiding

In de brief van 20 mei 2008 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College van zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over nepafenac 1 mg/ml oogdruppels (Nevanac).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. nepafenac (Nevanac®)

Samenstelling

Nepafenac 1 mg/ml oogdruppels, suspensie.

Geregistreerde indicatie

Preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor nepafenac oogdruppels op te nemen op bijlage 1A in het cluster OS01BCAG, waarin zijn opgenomen diclofenac oogdruppels 1 mg/ml (Naclof, Dicloabak), ketorolac 5 mg/ml (Acular) en indometacine 1mg/ml (Indocollyre).

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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

Voor de onderlinge vervangbaarheid van nepafenac oogdruppels komen de overige NSAID's in aanmerking die worden toegepast in het oog: diclofenac, ketorolac en indometacine oogdruppels.

De onderlinge vervangbaarheid wordt getoetst aan de hand van vier criteria:

een gelijksoortig indicatiegebied, een gelijke toedieningsweg, bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie en geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen. Voor de onderbouwing wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van nepafenac (Nevanac®) [1].

Gelijksoortig indicatiegebied

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Nepafenac is geregistreerd voor de preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie. Ketorolac, indometacine en diclofenac zijn eveneens geregistreerd voor de preventie van inflammatoire verschijnselen na cataractoperatie. Diclofenac is tevens geregistreerd voor preventie van cystoïd macula-oedeem na cataractoperatie en preventie van per-operatieve miosis tijdens de cataractoperatie. Voor de laatstgenoemde indicatie is indometacine eveneens geregistreerd.

Cystoïd macula-oedeem vormt een complicatie van een ontsteking van het oog. Nepafenac voorkomt evenals de overige NSAID's die in het oog worden toegepast ontsteking na cataractoperatie. Het ligt voor de hand te veronderstellen dat hiermee tevens de complicaties van een oogontsteking afnemen. Nepafenac is niet geregistreerd voor cystoïd macula-oedeem. Wel is er een retrospectief onderzoek gepubliceerd waarin het effect van nepafenac op het voorkomen van cystoïd macula-oedeem na cataractoperatie is onderzocht. Conclusie van dit onderzoek was dat in de groep die lokaal prednisolon plus nepafenac kregen toegediend minder macula-oedeem optrad dan in de groep die met alleen prednisolon lokaal werd behandeld (0 vs 5 gevallen; $p=0.0354$).

Nepafenac is tevens niet geregistreerd voor de preventie van miosis. Volgens de richtlijn van de oogartsen gaat de voorkeur uit naar het gebruik van kortwerkende mydriatica om pupilverwijding te bewerkstelligen tijdens cataractoperatie. Het gebruik van NSAID's is geen eerste keus.

Conclusie: Het indicatiegebied is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg

Nepafenac wordt evenals de overige NSAID bevattende oogdruppels lokaal in het oog toegediend.

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Nepafenac en de overige NSAID bevattende oogdruppels zijn allen bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. Er is geen toedieningsvorm die specifiek bedoeld is voor toepassing bij kinderen.

Conclusie: Geen verschil in leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Nepafenac is een prodrug van amfenac, een NSAID. Nepafenac is in drie onderzoeken vergeleken met ketorolac oogdruppels. Op basis hiervan is de conclusie dat nepafenac non-inferieur is aan ketorolac bij de preventie van ontsteking na een cataractoperatie. Bij circa 65% van de patiënten leidde toepassing van zowel nepafenac als ketorolac gedurende 2-3 weken tot het (bijna geheel) afwezig zijn van ontstekingsreacties in het oog.

Nepafenac is niet vergeleken met indometacine en diclofenac na cataractoperatie. In een tweetal overzichtsartikelen is geconcludeerd dat de diverse NSAID's (indomethacine, ketorolac, diclofenac) en corticosteroiden (prednisolon, dexamethason, fluormetholon, rimexolon) die lokaal worden toegepast bij cataractoperatie een vergelijkbare ontstekingsremmende werking hebben [2, 3]. Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat nepafenac een vergelijkbare werkzaamheid/effectiviteit heeft als de overige NSAID bevattende oogdruppels.

De belangrijkste bijwerkingen van nepafenac zijn hoofdpijn, keratitis punctata, oogpijn, verminderde gezichtsscherpte, jeuk in het oog, droge ogen, vreemd lichaam gevoel in het oog

en korstvorming op de ooglidrand. Het bijwerkingenprofiel van nepafenac komt overeen met dat van de overige NSAID's die in het oog worden toegepast. Hierbij dient rekening te worden gehouden met het optreden van corneale bijwerkingen die een bedreiging voor het gezichtsvermogen kunnen vormen. Ernstige bijwerkingen zijn tot nu toe nog niet gemeld met nepafenac, de ervaring is echter nog beperkt.

Nepafenac onderscheidt zich niet in gebruiksgemak of toepasbaarheid van de overige NSAID bevattende oogdruppels.

Conclusie: Er is geen sprake van klinisch relevante verschillen tussen nepafenac en de overige NSAID bevattende oogdruppels.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Nepafenac is onderling vervangbaar met de overige NSAID bevattende oogdruppels: ketorolac, indometacine en diclofenac.

2.a.5. Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld voor nepafenac. De geregistreerde dosering is drie druppels per dag in het te opereren oog.

Bij het bepalen van de standaarddosering wordt uitgegaan van 20 oogdruppels per ml. Tevens wordt uitgegaan van een toepassing in beide ogen. Dit betekent dat 1 druppel overeenkomt met 0,05 ml. Nepafenac wordt in een dosering van driemaal per dag 1 druppel toegediend. Als standaarddosering kan 0,3 ml worden aangehouden.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Nepafenac kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster OS01BCAG, waarin zijn opgenomen diclofenac oogdruppels 1 mg/ml (Naclof[®], Dicloabak[®]), ketorolac 5 mg/ml (Acular[®]) en indometacine 1mg/ml (Indocollyre[®]).

2.a.7. Literatuur

- [1] Farmacotherapeutisch rapport nepafenac (Nevanac[®]).
- [2] Simone JN, Whitacre MM. Effects of anti-inflammatory drugs following cataract extraction. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:63-7.
- [3] Rowen S. Preoperative and postoperative medications used for cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:29-35.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport nepafenac (Nevanac®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel nepafenac (Nevanac®) oogdruppels 1 mg/ml. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de overige NSAID's die worden toegepast in het oog: diclofenac, indometacine en ketorolac. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Nepafenac is een prodrug van amfenac, een NSAID. Nepafenac is in drie onderzoeken vergeleken met ketorolac oogdruppels. Op basis hiervan is de conclusie dat nepafenac non-inferieur is aan ketorolac bij de preventie van ontsteking na een cataractoperatie. Bij circa 65% van de patiënten leidde toepassing van zowel nepafenac als ketorolac gedurende 2-3 weken tot het (bijna geheel) afwezig zijn van ontstekingsreacties in het oog.

Nepafenac is niet vergeleken met indomethacine en diclofenac na cataractoperatie. In een tweetal overzichtsartikelen is geconcludeerd dat de diverse NSAID's (indomethacine, ketorolac, diclofenac) en corticosteroiden (prednisolon, dexamethason, fluormetholon, rimexolon) die lokaal worden toegepast bij cataractoperatie een vergelijkbare ontstekingsremmende werking hebben. Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat nepafenac een vergelijkbare werkzaamheid/effectiviteit heeft als de overige NSAID bevattende oogdruppels.

Het bijwerkingenprofiel van nepafenac komt overeen met dat van de overige NSAID's die in het oog worden toegepast. Waarbij rekening dient te worden gehouden met het optreden van corneale bijwerkingen die een bedreiging voor het gezichtsvermogen kunnen vormen. Ernstige bijwerkingen zijn tot nu toe nog niet gemeld met nepafenac, de ervaring is echter nog beperkt.

Nepafenac onderscheidt zich niet in gebruiksgemak of toepasbaarheid van de overige NSAID bevattende oogdruppels.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de preventie van ontsteking na cataractchirurgie heeft nepafenac een gelijke therapeutische waarde als de overige NSAID-bevattende oogdruppels (diclofenac, indometacine, ketorolac).

2. Inleiding

nepafenac

Geneesmiddel	Nevanac®
Samenstelling	Nepafenac 1 mg/ml oogdruppels, suspensie.
Geregistreerde indicatie	Preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie.
Dosering	Driemaal per dag 1 druppel in de conjunctivale zak van het (de) aangedane oog (ogen). De behandeling starten op de dag vóór de cataractoperatie en voortzetten op de dag van de operatie en gedurende de eerste twee weken, zonodig drie weken, na de operatie. 30-120 minuten vóór de operatie een extra druppel toedienen.
Werkingsmechanisme	Prostaglandinesynthetaseremmer. Nepafenac is een prodrug en wordt onder invloed van hydrolasen van het oogweefsel (m.n. retina, choroidea) omgezet in amfenac. Vermindert ontstekingsreacties van segmenten in de voorste oogkamer. De

	werking berust waarschijnlijk op remming van het enzym cyclo-oxygenase (zowel COX-1 als COX-2) dat is betrokken bij de biosynthese van prostaglandinen.
Bijzonderheden	

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Bij cataract of staar is er sprake van een vertroebeling van de ooglens. Het is een belangrijke oorzaak van slechtziendheid. Ouderdomsstaar of seniel cataract is de meest voorkomende vorm en is een gevolg van het ouder worden. De eiwitten in de normale lens gaan in de loop der jaren samenklonteren waardoor de lens minder helder wordt. Het is niet bekend waarom de lens verandert bij het ouder worden. De erfelijkheid van leeftijdsgerelateerde cataract ligt tussen 48-59%. Andere risicofactoren die tot staar kunnen leiden zijn vrouwelijk geslacht, diabetes mellitus, hoge myopie, eerder operaties (bv trabeculectomie, vitrectomie), zonlicht, steroïden, voeding en socio-economische status, levensstijl (alcohol, roken) en dehydratie.

De ooglens is opgebouwd uit meerdere lagen: een lenskapsel, cortex (de buitenste schil) en kern (nucleus). Het cataract kan uit meerdere vormen bestaan: capsulair (troebeling van het kapsel), subcapsulair (troebelingen net onder het kapsel), corticaal (troebelingen net onder het kapsel), nucleair (troebeling van de kern) of allerlei combinaties (bijv. cortico-nucleair).

Epidemiologie

Staar komt vooral bij ouderen voor boven de 55 jaar. Onder de 65 jarigen is de prevalentie circa 3%, onder 85-jarigen is deze toegenomen tot 20%. Aangeboren cataract is zeldzaam.

Symptomen

Door de vertroebeling van de lens neemt het gezichtsvermogen af. Er ontstaat geleidelijk wazig zicht, vooral voor veraf zien. Andere klachten die kunnen optreden zijn overgevoeligheid voor licht (verblindings/schittering), nachtblindheid en het optreden van dubbelbeelden met 1 oog. Voorts kan de brilsterkte nogals eens wisselen. De snelheid van verslechtering van het gezichtsvermogen is van persoon tot persoon verschillend. Meestal gaat de vertroebeling van de lens heel langzaam en kan het jaren duren voordat de patiënt er iets van merkt. In zeldzame gevallen wordt de lens helemaal wit. Dit kan ontsteking en pijn in het oog en hoofdpijn veroorzaken.

Behandeling

Een bewezen primaire of medicamenteuze behandeling (ter voorkoming) van staar ontbreekt. De enige beschikbare behandeling voor het herstellen of behoud van de visus is het chirurgisch vervangen van de wazige ooglens door een kunstlens. Een dergelijke operatie vindt bij de meerderheid van de patiënten in dagbehandeling onder lokale anesthesie plaats. Voorafgaande aan de operatie wordt de pupil gedilateerd met kortwerkende mydriatica. De waarde van routinematig voorschrijven van pre-operatieve antibiotica ter voorkoming van endophthalmitis is nog niet duidelijk.

Het optreden van ontsteking na een cataractoperatie is een gebruikelijke fysiologische reactie op trauma. Meer ernstige ontsteking kan leiden tot vermindering van de visus, ernstige pijn of fotofobie, verhoging intra-oculaire druk en cystoïd macula oedeem (= ophoping van vocht in de gele vlek van het netvlies). Ontstekingsremmende geneesmiddelen, zoals corticosteroïden en non-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's), worden gegeven voor preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking in het oog, alsmede om de complicaties van ontsteking in het oog zoals het cystoïd macula-oedeem te voorkomen.

De oogartsen hebben in hun richtlijn geen specifieke voorkeur vastgesteld voor het oogdruppelbeleid na cataractextractie. Veel gebruikte geneesmiddelen zijn antibiotica, steroïden, NSAID's of een combinatie van deze middelen. Wel wordt in de cataractrichtlijn het gebruik van NSAID oogdruppels in het voorkomen en behandelen van cystoid macula-oedeem bij cataractchirurgie aangehaald als een effectieve behandeling.¹ In zeldzame gevallen zijn hierbij cornea-afwijkingen, bestaande uit epitheeldefecten, stromale verdunning en ulceratie gerapporteerd.^{2 3}

Het aantal cataractoperaties is in Nederland gedurende de afgelopen 20 jaar toegenomen van 80.000 operaties in 1998 tot meer dan 120.000 in 2003. Circa 1 op elke 23 mensen van 65 jaar en ouder ondergaat een staaroperatie.⁴

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Nepafenac is geregistreerd voor de preventie en behandeling van postoperatieve pijn en ontsteking na cataractchirurgie.

Nepafenac wordt in dit rapport vergeleken met de overige NSAID's die worden toegepast bij cataractchirurgie, te weten ketorolac, diclofenac en indometacine.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 19 mei 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: nepafenac, ketorolac, cataract, topical non-steroidal antiinflammatory drugs. Dit heeft nog een aanvullende literatuurreferentie opgeleverd (Duong H-V et al. J Cataract Refract Surg 2007;33:1925-9).⁵

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid/effectiviteit wordt beoordeeld op de aanwezigheid van ontstekingsparameters, gebaseerd op de scores van aantal kamerwatercellen en 'flare' (proteïnen uit beschadigde bloedvaten), alsmede op het optreden van pijn (subjectief).

Er zijn met nepafenac 4 onderzoeken uitgevoerd waarin is vergeleken met placebo bij patiënten die een cataractchirurgie ondergingen. Daarnaast zijn drie vergelijkende, dubbelblinde onderzoeken uitgevoerd waarin is vergeleken met ketorolac. Hiervan is een gepubliceerd en worden de overige twee vergelijkende onderzoeken beschreven in het registratiedossier (EPAR). In dit rapport zullen achtereenvolgens de resultaten van het placebo-gecontroleerde onderzoek van Lane et al worden besproken, omdat deze inmiddels zijn gepubliceerd.⁶ Tevens worden de drie vergelijkende onderzoeken met ketorolac opgenomen in dit rapport, omdat zij van belang zijn voor het vaststellen van de therapeutische waarde ten opzichte van de overige NSAID's. In al de beschreven onderzoeken ontvingen de patiënten tevens profylaxe met antimicrobiële middelen om endophthalmitis te voorkomen. Het gebruik van antibiotica verschilde niet in de behandelde groepen. Gelijktijdig gebruik van andere ontstekingsremmers vormde een contra-indicatie. Gebruik van paracetamol en acetylsalicylzuur in een profylactische dosering (tot 100 mg/dag) was toegestaan.

Placebo-gecontroleerd onderzoek

In het onderzoek van Lane et al zijn 476 patiënten (gem. leeftijd 70 jaar) die een cataractoperatie ondergingen dubbelblind gerandomiseerd tot behandeling met nepafenac of met placebo. De patiënten die behandeld werden met steroïden werden uitgesloten van het onderzoek. Ca. 28% van de patiënten in beide onderzoekarmen gebruikten acetylsalicylzuur in een gemiddelde dosering van 81 mg/dag.

De behandeling met nepafenac (1 mg/ml) of placebo, in een dosering van driemaal per dag 1 druppel, startte 1 dag voor de ingreep en werd voortgezet op de dag van de ingreep (dag 0) en gedurende minimaal 14 dagen na operatie. Tevens werd 30 tot 120 minuten voor de operatie een extra druppel toegediend.

Primair eindpunt: het aantal patiënten dat volledig was hersteld op dag 14. Genezing werd daarbij als volgt gedefinieerd: score kamerwatercellen + 'flare' =0.

Secundaire eindpunten: percentage patiënten zonder pijn, scores van kamerwatercellen en/of 'flare'. Oogpijn werd geëvalueerd met behulp van een zespunten schaal (0=geen; 5=ernstig). Met spleetlamponderzoek wordt de score van de kamerwatercellen met een 5-puntsschaal vastgesteld (0=geen; 4=meer dan 30 cellen), de score van 'flare' met een 4-puntschaal (0=geen; 3=zeer dicht).

Resultaten: De belangrijkste resultaten worden weergegeven in tabel 1. In de nepafenac groep waren de scores van de kamerwatercellen (dag 1: 1.6 vs 1.9; dag 3: 1.3 vs 2.0; dag 7: 1.0 vs 2.1; dag 14: 0.6 vs 2.0) en 'flare' (dag 1: 0.8 vs 1.1; dag 3: 0.6 vs 1.2; dag 7: 0.3 vs 1.2; dag 14: 0.2 vs 1.1) op alle controledagen lager dan in de placebogroep ($p < 0.0001$).

Tabel 1. Placebogecontroleerd onderzoek

Studie, duur	Geneesmiddel	N	% genezing op dag 14 *	% zonder pijn bij controle (dag 1, 3, 7 en 14)
Lane SS et al	nepafenac	243	62.6	83-93
	placebo	233	17.2	42-46

* gedefinieerd als kamerwatercellen + 'flare' score =0

Direkt vergelijkend onderzoek nepafenac versus ketorolac

Twee vergelijkende, dubbelblinde onderzoeken worden beschreven in het EPAR van nepafenac (C-04-65, C-04-41).

In studie C-04-65 is nepafenac (1 mg/ml) vergeleken met placebo en ketorolac (5 mg/ml) voor de preventie en behandeling van pijn en ontsteking in het oog geassocieerd met cataractchirurgie (ITT populatie: 225). De dosering was driemaal per dag 1 druppel. De behandeling werd een dag voorafgaande aan de ingreep gestart en gedurende 21 dagen voortgezet. Bovendien werd een extra druppel 30-120 minuten voor de operatie toegediend.

Primair eindpunt: Percentage genezing op dag 14 (nepafenac vs placebo).

Secundair eindpunt: o.a. score kamerwatercellen en 'flare' op dag 21 (nepafenac vs ketorolac).

Resultaten: De belangrijkste resultaten van de vergelijking nepafenac versus placebo zijn opgenomen in tabel 2. De belangrijkste redenen om het onderzoek te staken waren bijwerkingen (n=7) en falen van de behandeling (n=14).

De resultaten van de vergelijking nepafenac versus ketorolac worden niet in getallen weergegeven. Het volgende staat hierover in het EPAR vermeld. De ontstekingscores (kamerwatercellen en 'flare') op dag 21 geven aanwijzingen dat nepafenac niet inferieur is aan ketorolac (analyse in de per protocol populatie [n=223]). Bij deze analyse werd een non-inferioriteitscriterium van 1 eenheid aangehouden, omdat dit het kleinst meetbare verschil is in de cellen + 'flare' schalen. Daarnaast was nepafenac o.a. superieur ten opzichte van ketorolac in klinisch succespercentage op dag 14 en percentage pijnvrije patiënten op dag 3.

In studie C-04-41, een non-inferioriteitsonderzoek, is nepafenac (1 mg/ml) vergeleken met ketorolac (4 mg/ml) voor de behandeling van ooginfectie en pijn geassocieerd met cataractchirurgie. De ITT-populatie betrof 264 patiënten (131 nepafenac, 133 ketorolac); de per protocol populatie bestond uit 256 patiënten (127 nepafenac, 129 ketorolac). Nepafenac werd toegediend in een dosering van driemaal per dag 1 druppel; ketorolac in een dosering van viermaal per dag 1 druppel. De behandeling werd een dag voorafgaande aan de ingreep gestart en gedurende 15, maximaal 32 dagen voortgezet. Bovendien werd een extra druppel 30-120 minuten voor de operatie toegediend, alsmede op dag 7.

Primair eindpunt: klinisch succespercentage op dag 14. Klinisch succespercentage was hierbij gedefinieerd als kamercelwaterscore ≤ 1 (0-5 cellen) en flare score = 0 op dag 14 en de daarop volgende controles.

Secundaire eindpunten: o.a. percentage genezing, cel en/of flare score per controle.

Uitkomsten: Non-inferioriteit, gedefinieerd door een δ -grens van 20%, voor het primaire eindpunt werd aangetoond in de per protocol populatie. Daarnaast werden overeenkomstige effecten

aangetoond in beide onderzoekarmen o.a. op basis van het percentage genezing. De resultaten van de secundaire eindpunten worden niet apart vermeld.

Tabel 2. Niet gepubliceerde vergelijkende onderzoeken nepafenac en ketorolac

Studie, duur	Geneesmiddel	% genezing op dag 14 *	% pijnvrij op dag 14
C-04-65, dubbelblind duur 23 dagen n=225	nepafenac	76	86
	placebo	59 (p=0.0241)	63
	ketorolac	resultaten niet vermeld; non-inferioriteit van nepafenac vs ketorolac aangetoond ten aanzien van gem. cel + flare score op dag 21.	resultaten niet vermeld
		klinisch succes % **	
C-04-41, Dubbelblind, duur 15, max. 32 dagen Non-inferioriteits- analyse in de Per protocol populatie (n=256)	nepafenac 1 mg/ml	64 (p=0.93)	
	ketorolac 4 mg/ml	65	

* gedefinieerd als kamerwatercellen + 'flare' score =0 op dag 14 en de daarop volgende controles

** gedefinieerd als kamerwater score ≤1 (0-5 cellen) en flare score = 0 op dag 14 en de daarop volgende controles

Het dubbelblinde, vergelijkende onderzoek van **Duong H-V et al** is inmiddels gepubliceerd.⁵ Hierin wordt nepafenac (1 mg/ml) vergeleken met ketorolac (4 mg/ml) bij patiënten die cataractchirurgie ondergingen (n=183). Patiënten werden gerandomiseerd tot nepafenac, moxifloxacin 0,5%, prednisolon 1% (nepafenacgroep, n=89 [93 ogen]) óf ketorolac, gatifloxacin 0,3%, prednisolon 1% (ketorolac groep, n=94 [100 ogen]). De behandeling met het NSAID werd 3 dagen voorafgaande aan de operatie gestart: nepafenac in een dosering van driemaal per dag 1 druppel, ketorolac in een dosering van viermaal per dag 1 druppel. De behandeling werd gedurende 7 dagen na de operatie voortgezet.

Eindpunten: Subjectieve klachten (branderig gevoel, jeuk, gevoel van vreemdlichaam in het oog, pijn na operatie), geëvalueerd op basis van een vragenlijst. Daarnaast objectieve uitkomsten zoals visus, ontsteking voorste segment, complicaties.

Uitkomsten: Er was geen verschil in visus en ontsteking (gem. p=0.33) tussen beide onderzoeksgroepen. In de nepafenac groep werd een grotere incidentie van vertroebeling van het posterieure kapsel waargenomen (14,3% versus 5.1%; p=0.019). De correlatie tussen de ontwikkeling hiervan en het gebruik van nepafenac is volgens de onderzoekers onzeker. In de ketorolacgroep was de patiënttevredenheid, de therapietrouw en de vermindering van pijn postoperatief beter dan in de nepafenacgroep (p=0.022, p=0.023 en p=0.025 resp.).

Discussie:

Op grond van bovenstaande onderzoeken kan worden geconcludeerd dat met nepafenac bij een significant groter aantal patiënten dan met placebo een vermindering van ontsteking en pijn na de cataractoperatie wordt bereikt.

Nepafenac is binnen de groep van de NSAID bevattende oogdruppels alleen vergeleken met ketorolac. Op basis van de twee niet gepubliceerde onderzoeken is voor nepafenac non-

inferioriteit ten opzichte van ketorolac vastgesteld, gebaseerd op voorkomen van ontstekings symptomen en percentage klinisch succes. Hierbij kan wel de kanttekening worden geplaatst dat de vooraf gedefinieerde grenzen voor non-inferioriteit ruim waren, terwijl in onderzoek C-04-65 de conclusie niet cijfermatig wordt onderbouwd. Overigens zijn de uitkomsten ten aanzien van werkzaamheid/effectiviteit wel consistent in de diverse onderzoeken. Op basis van de onderzoeken kan niet worden vastgesteld of er verschillen waren in verlichting van de pijn tussen de met nepafenac of ketorolac behandelde onderzoeksgroepen. Reden hiervan is dat het gebruik van paracetamol in de genoemde onderzoeken was toegestaan, terwijl de reden van het gebruik niet werd geëvalueerd.⁷ Overigens is ketorolac (trometamol) in Nederland alleen beschikbaar als oogdruppels 5 mg/ml.

Het gepubliceerde vergelijkende onderzoek van nepafenac met ketorolac van Duong et al heeft de volgende beperkingen. De behandeling werd drie dagen voorafgaande aan de operatie gestart en zeven dagen na de ingreep beëindigd. Dit is niet volgens het geregistreerde doseervoorschrift. Daarnaast verschilde de co-medicatie in de nepafenac en ketorolacgroep.

Nepafenac is niet vergeleken met indomethacine en diclofenac na cataractoperatie. In een tweetal overzichtsartikelen is geconcludeerd dat de diverse NSAID's (indometacine, ketorolac, diclofenac) en corticosteroiden (prednisolon, dexamethason, fluormetholon, rimexolon) die lokaal worden toegepast bij cataractoperatie een vergelijkbare ontstekingsremmende werking hebben.^{8 9}

In de cataractrichtlijn wordt het gebruik van NSAID oogdruppels in het voorkomen en behandelen van cystoid macula-oedeem bij cataractchirurgie aangehaald als een effectieve behandeling.¹⁰ Nepafenac is niet geregistreerd voor cystoid macula-oedeem.

Conclusie: Op basis van historische vergelijking en een aantal kleine direct vergelijkende onderzoeken is eerder geconcludeerd dat de ontstekingsremmende werking van NSAID's zoals indometacine, diclofenac en ketorolac na cataractoperatie vergelijkbaar is. Nepafenac is alleen vergeleken met ketorolac, waarbij kan worden geconcludeerd dat nepafenac non-inferieur is aan ketorolac bij de preventie van ontsteking na een cataractoperatie.

4.b. Bijwerkingen

Circa 5% van de meer dan 800 patiënten die in klinisch onderzoek werden behandeld met nepafenac oogdruppels ondervond bijwerkingen. Dit leidde slechts bij 0.5% tot staken van de behandeling (versus 1.3% in de placebogroep). De meest voorkomende bijwerkingen (bij 1-10%) zijn hoofdpijn, keratitis punctata, oogpijn, verminderde gezichtsscherpte, jeuk in het oog, droge ogen, vreemd lichaam gevoel in het oog en korstvorming op het ooglid.

In zeer zeldzame gevallen is na gebruik van topische NSAID's bij oogoperaties cornea verdunning (=corneal melting) opgetreden.¹¹ Post-marketing ervaring met topische NSAID's wijst op een mogelijk verhoogd risico op corneale bijwerkingen die een bedreiging voor het gezichtsvermogen kunnen vormen. Een analyse van 140 geregistreerde gevallen (bij in totaal 129 patiënten) van corneale complicaties bracht aan het licht dat ca. 81% van deze gevallen kon worden geassocieerd met het gebruik van een NSAID. Patiënten met ernstige bijwerkingen zoals wondlekkage of corneaperforatie, bleken hoge doseringen van het NSAID te gebruiken, een anamnese van diabetes mellitus of een oculaire co-morbiditeit te hebben.¹² Tot nu toe zijn voor nepafenac nog geen ernstige bijwerkingen gemeld.

Discussie: In de uitgevoerde onderzoeken zijn er geen relevante verschillen in het bijwerkingenprofiel van nepafenac in de aanbevolen dosering naar voren gekomen ten opzichte van placebo en ketorolac. In het direct vergelijkende onderzoek van Duong et al werd in de nepafenac groep een grotere incidentie van vertroebeling van het posterieure kapsel waargenomen dan in de ketorolacgroep (14,3% versus 5.1%; p=0.019). De correlatie tussen de ontwikkeling hiervan en het gebruik van nepafenac is volgens de onderzoekers onzeker en de betekenis van deze bevinding dient verder te worden onderzocht.

De registratieteksten van de overige topische NSAID's (diclofenac, indometacine) wijzen ook op een overeenkomstig bijwerkingenprofiel.

Conclusie: Het bijwerkingenprofiel van nepafenac komt overeen met dat van de overige NSAID's die in het oog worden toegepast.

4.c. Ervaring

Nepafenac is sinds 19 augustus 2005 door de FDA goedgekeurd. In Europa heeft nepafenac oogdruppels sinds december 2007 een handelsvergunning verkregen.

Met de lokale toepassing van de overige NSAID's is inmiddels ruime ervaring opgedaan.

Conclusie: De ervaring met nepafenac oogdruppels is beperkt.

4.d. Toepasbaarheid

Hieronder volgt een overzicht van de relevante eigenschappen die de toepasbaarheid van nepafenac oogdruppels beperken.

Contra-indicaties: Het gebruik is gecontraïndiceerd bij patiënten bij wie een astma-aanval, urticaria, angio-oedeem of rinitis is opgetreden na toepassing van acetylsalicylzuur of andere prostaglandinesynthetaseremmers.

Interacties: Geen relevante interacties bekend.

Bijzondere groepen

- Zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven: De systemische blootstelling bij gebruik in het oog is verwaarloosbaar. Toch wordt in de registratietekst gebruik tijdens zwangerschap afgeraden. Tijdens gebruik kan wel borstvoeding worden gegeven.
- Ouderen: geen specifieke voorzorgen
- Kinderen: Bij voorkeur niet toepassen bij kinderen jonger dan 18 jaar, vanwege ontbreken van gegevens.

Waarschuwing/voorzorg (evt co-morbiditeit): Tijdens toepassing dient zonlicht en het dragen van contactlenzen te worden vermeden. Bij corneale denervatie of epitheelstoornissen, diabetes mellitus, ziekten van het oogoppervlak (bv. droog-oog-syndroom), reumatoïde artritis en herhaalde of gecompliceerde oogingrepen bestaat een groter risico van ongewenste effecten van de cornea (bv. afbraak epitheel, ulceratie of perforatie van de cornea) bij lokaal gebruik van NSAID's in het oog. Bij tekenen van afbraak van cornea-epitheel het gebruik direct staken. Lokaal gebruik van NSAID's in het oog kan genezingsprocessen vertragen. Gelijktijdig gebruik met lokale steroïden in het oog versterkt dit fenomeen. Het aanwezige conserveermiddel benzalkoniumchloride kan keratopathia punctata en/of toxische ulceratieve keratopathie veroorzaken.

Discussie:

Op basis van de registratieteksten van de diverse NSAID bevattende oogdruppels kan worden geconcludeerd dat er in principe geen klinisch relevante verschillen bestaan ten aanzien van de toepasbaarheid. Wel kan de toepasbaarheid worden beperkt bij daarvoor gevoelige personen door het al dan niet aanwezig zijn van een conserveermiddel. Ketorolac oogdruppels bevatten evenals nepafenac benzalkoniumchloride. Indometacine oogdruppels zijn zowel met (thiomersal of fenylkwikboraat) als zonder conserveermiddel beschikbaar, terwijl diclofenac oogdruppels ook zowel met (benzalkoniumchloride) als zonder conserveermiddel beschikbaar zijn.

Overgevoeligheid tegen conserveermiddelen betreft overigens een relatief klein aantal patiënten (CFH-rapport 02/09 Niet-geconserveerde oogdruppels). Toxische bijwerkingen van een conserveermiddel spelen met name een rol bij langdurige toepassing in hogere doseringen, hetgeen bij cataractoperatie niet aan de orde is.

Voor nepafenac ontbreken gegevens over toepassing bij kinderen. Cataractoperaties vinden met name bij ouderen plaats waardoor dit gegeven minder relevant is.

Conclusie: De toepasbaarheid van nepafenac is vergelijkbaar met de overige lokaal toegepaste NSAID's in het oog.

4.e. Gebruiksgemak

Nepafenac wordt driemaal per dag lokaal in het te opereren oog toegediend, vanaf de dag voorafgaande aan de operatie. Vlak voor de operatie wordt een extra druppel toegediend. De behandelduur is twee, zonodig drie weken.

Discussie: De overige NSAID bevattende oogdruppels worden eveneens een aantal malen (3-5x) per dag in het te opereren oog toegediend, waarbij eveneens preoperatief wordt gestart. De behandelduur is eveneens 2-3 weken.

Conclusie: Nepafenac verschilt niet in gebruiksgemak met de overige NSAID's die lokaal in het oog worden toegepast.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€) per verpakking
Nepafenac	9,52 euro per 5 ml (Nevanac)
Ketorolac	4,70 euro per 5 ml (Acular)
Indometacine	4,08 euro per 5 ml (Indocollyre) 0,16 euro per 10 ml (Indometacine oogdruppels FNA)
Diclofenac	4,83 euro per 5 ml (Naclof)

5.b. Bijzonderheden

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van nepafenac

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant merkt op dat er tussen de diverse NSAID's die lokaal in het oog worden toegepast geen verschillen bestaan in eigenschappen.

Wel somt de fabrikant een aantal voordelen op van nepafenac ten opzichte van de overige NSAID's.¹³

- een snelle penetratie van de cornea
- de significant grotere biologische beschikbaarheid
- de hoge COX-2/COX-1 ratio ten aanzien van de remmende activiteit
- de completere en langerdurende remming van de prostaglandinesynthetase en de vasculaire permeabiliteit
- minder discomfort bij het indruppelen omdat de prodrug nepafenac als base en niet als vrij zuur de cornea penetreert

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

De commissie is van oordeel dat op basis van het beschikbare onderzoek kan worden geconcludeerd dat de therapeutische waarde van nepafenac bij de geregistreerde indicatie in vergelijking met de overige NSAID's die in het oog worden toegepast vergelijkbaar is. De door de fabrikant genoemde voordelen van nepafenac hebben zich niet vertaald in een aangetoond verschil in werkzaamheid/effectiviteit of bijwerkingen in het beschikbare onderzoek.

7. CFH-advies

Ontstekingsremmende geneesmiddelen, zoals corticosteroiden en NSAID's worden gegeven voor de preventie van ontstekingsreactie in het oog na cataractoperatie. Nepafenac heeft geen voordelen boven de overige NSAID bevattende oogdruppels. De ervaring met nepafenac is voornamelijk beperkt, waardoor het geen eerste keus is.

8. Literatuur

•

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2008.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 12/F/50 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

-
- ¹ Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998;105(3):397-405.
- ² Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR et al. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmology* 2000;118:1129-32.
- ³ Congdon NG, Schein OD, Von Kulajta P et al. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:622-31.
- ⁴ NOG. Richtlijn Cataract, maart 2006. Definitief concept.
- ⁵ Duong H-V, Westfield KC, Chalkley THF et al. Ketorolac tromethamine LS 0,4% versus nepafenac 0,1% in patients having cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1925-9
- ⁶ Lane SS, Modi SS, Lehmann RP et al. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:53-8.
- ⁷ Het gebruik van paracetamol varieerde van 2.6 tot 22.6% voorafgaande aan de ingreep. Op de dag van de ingreep en daarna varieerde het gebruik van 7.1 tot 22% en was hoger in de placebogroepen, terwijl het gebruik in de actief behandelde groepen overeenkwam.
- ⁸ Simone JN, Whitacre MM. Effects of anti-inflammatory drugs following cataract extraction. *Curr Opin Ophthalmol* 2001;12:63-7.
- ⁹ Rowen S. Preoperative and postoperative medications used for cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:29-35.
- ¹⁰ Rossetti L, Chaudhuri J, Dickersin K. Medical prophylaxis and treatment of cystoid macular edema after surgery. The results of a meta-analysis. *Ophthalmology* 1998;105(3):397-405.
- ¹¹ Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR et al. Corneal melting associated with the use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1129-32.
- ¹² Congdon NG, Schein OD, Kulajta P von et al. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:622-31.
- ¹³ Walters T, Raizman M, Ernest P et al. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1539-1545.