

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van  
15 september 2009

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ-2956117

Datum  
24 maart 2010

Ons kenmerk  
ZA/2010043820

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
CFH-rapport 10/05 tafluprost (Saflutan®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 15 september 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot tafluprost (Saflutan®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/05 dat als bijlage is toegevoegd.

Tafluprost (Saflutan®) oogdruppels zijn in de handel in een concentratie van 15 microg/ml (conserveermiddelvrij) voor eenmalig gebruik. Eén verpakking van 0,3 ml bevat 4,5 microg tafluprost.

Het product is geregistreerd voor verhoogde intra-oculaire druk bij open-kamerhoekglaucoom als monotherapie indien initiële therapie onvoldoende effectief is, niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is en geen conserveermiddel wordt verdragen. Tevens als adjuvante therapie bij  $\beta$ -blokkers.

Tafluprost conserveermiddelvrij heeft therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten die in aanmerking komen voor een prostaglandine-agonist (in mono- of in combinatietherapie met een  $\beta$ -blokker) en niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels.

Opname van de conserveermiddelvrije oogdruppels met tafluprost in het GVS gaat gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget. Afhankelijk van het aantal gebruikers en de marktpenetratie liggen de totale kosten ten laste van het GVS van tafluprost monotherapie tussen de € 23.763,- en € 38.615,- 1 jaar na opname en tussen de € 94.721,- en € 154.129,- 3 jaar na opname. De besparing op de kosten van dorzolamide behandeling ligt in dezelfde orde van grootte.

Opname van tafluprost in combinatie met timolol CV in het GVS gaat eveneens gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget, de besparingen voor de combinatietherapie zijn lager dan die voor monotherapie. De totale kosten ten laste van

het GVS liggen tussen de € 367.220,- en € 671.660,- 1 jaar na opname en tussen de € 1.469.310,- en € 2.686.640,- 3 jaar na opname.

Vanwege de minderkosten is de rapportage inzake de onderbouwing van de doelmatigheid niet uitgebracht.

Tafluprost is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel dat is opgenomen in het GVS. Het heeft therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten die in aanmerking komen voor een prostaglandine-agonist (in mono- of in combinatietherapie met een  $\beta$ -blokker) en niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels. Tafluprost komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van het GVS. Opname gaat gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 10/05**

**tafluprost (Saflutan®)**

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 22  
maart 2010**

***Uitgave***

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

***Volgnummer  
Afdeling  
Auteur***

29105231  
Pakket  
Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8892

***Bestellingen***

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

In de brief van 15 september 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Saflutan®.

**Samenstelling**

**1.a. tafluprost (Saflutan®)**

Tafluprost 15 microgram per ml.

**Geregistreerde indicatie**

Vermindering van verhoogde intraoculaire druk bij openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie.

Als monotherapie bij patiënten:

-die baat hebben bij oogdruppels zonder conserveermiddel

-waarbij initiële therapie onvoldoende effectief is

-die initiële therapie niet verdragen of bij wie de initiële therapie is gecontra-indiceerd.

Als adjuvante therapie bij bètablokkers.

**1.a.1. Voorstel fabrikant**

De fabrikant laat de keus voor plaatsing in het GVS over aan de Commissie, afhankelijk of de eerder door de CFH toegepaste uitzonderingsregel voor conserveermiddelvrije oogdruppels van toepassing is.

Indien de uitzonderingsregel niet van toepassing is komt tafluprost in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A in het cluster van de prostaglandine agonisten. In het geval dat de uitzonderingsregel wel van toepassing is komt tafluprost CV in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B van het GVS.

**1.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.

De Commissie heeft in het verleden een uitspraak gedaan over conserveermiddelvrije oogdruppels. De conclusie van het rapport was dat niet-geconserveerde oogdruppels niet onderling vervangbaar zijn met geconserveerde oogdruppels. Conserveermiddelvrije oogdruppels hebben in een aantal specifieke situaties een therapeutisch voordeel. Toetsing van de onderlinge vervangbaarheid met de overige prostaglandine-agonisten is niet aan de orde, omdat hiervan alleen geconserveerde toedieningsvormen beschikbaar zijn.

Voor de vergelijking van de onderlinge vervangbaarheid komen dan de andere enkelvoudige conserveermiddelvrije oogdruppels in aanmerking die zijn opgenomen in het GVS. Beschikbaar zijn de  $\beta$ -blokker timolol en de koolzuuranhydraseremmer dorzolamide.

Toetsing van de onderlinge vervangbaarheid met timolol is niet aan de orde, vanwege de geregistreerde indicatie van

tafluprost als toevoeging aan bètablokkers of indien niet uitgekomen wordt met bètablokkers vanwege contra-indicatie, bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit.

Daarnaast is al eerder vastgesteld dat de betablokkers, prostaglandine-agonisten en de koolzuuranhydraseremmers (in de vorm van conserveermiddelbevattende oogdruppels) niet onderling vervangbaar zijn. Zij zijn daarom ondergebracht in aparte clusters op bijlage 1A: respectievelijk OS01EDAG en OS01EDCG, OS01EXAG, OS01ECAG.

Dit betekent dat er geen middelen zijn om de onderlinge vervangbaarheid mee te toetsen.

**Gelijksoortig  
indicatiegebied  
Gelijke  
toedieningsweg  
Bestemd voor  
dezelfde  
leeftijdscategorie  
Klinische relevante  
verschillen in  
eigenschappen**

#### *1.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

n.v.t.

n.v.t.

n.v.t.

n.v.t.

#### *1.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Tafluprost conserveermiddelvrij is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel dat is opgenomen in het GVS en kan daarmee niet geplaatst worden op bijlage 1A. Bekeken moet worden of tafluprost conserveermiddelvrij in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B.

### **1.b.**

#### *1.b.1. Therapeutische waardebeoordeling*

De werkzaamheid van tafluprost conserveermiddelvrij (CV) is vergelijkbaar met tafluprost geconserveerd.

De werkzaamheid van tafluprost geconserveerd is vergelijkbaar met die van de overige prostaglandine agonisten. De bijwerkingen die met tafluprost conserveermiddelvrij zijn gemeld komen overeen met die van de overige prostaglandine-analoga en verschillen niet met die van tafluprost met conserveermiddel.

De toepasbaarheid van tafluprost en de overige prostaglandine-agonisten is breed en vergelijkbaar.

#### *1.b.2. Conclusie therapeutische waarde*

Tafluprost heeft therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten die in aanmerking komen voor een prostaglandine-agonist (in mono- of in combinatietherapie met

een  $\beta$ -blokker) en niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels.

## **1.c.**

### *1.c.1. Kostenconsequentieraming*

#### **Gebruikers Lage schatting**

Volgens de fabrikant werden in 2008 5.168 verpakkingen Trusopt® CV en 41.008 verpakkingen Cosopt® CV gebruikt. Behandeling met Trusopt® CV bestaat uit 3 flacons per dag, en Cosopt® CV bestaat uit 2 flacons per dag. Eén verpakking bevat 60 flacons, op jaarbasis zijn per patiënt 18 verpakkingen Trusopt® CV nodig en 12 verpakkingen Cosopt® CV. Uitgaande van chronisch gebruik en 100% therapietrouw betekent dit dat 287 patiënten behandeld werden met Trusopt® CV en 3417 patiënten met Cosopt® CV.

#### **Hoge schatting**

Conserveermiddelvrij tafluprost zal na verloop van tijd naar schatting gemiddeld 13% van het totale gebruik uitmaken. In 2008 waren er 7.055 gebruikers van Trusopt® en 1.293.000 DDD's. Het marktaandeel van 13% conserveermiddelvrije DDD's van Trusopt® CV is dan 168.090 DDD's, hetgeen overeenkomt met 504.270 flacons in 8405 verpakkingen, waarmee 467 patiënten een jaar te behandelen zijn. Voor Cosopt® waren in 2008 63.234 gebruikers en 17.300.800 DDD's. Dit komt overeen met 4.498.208 flacons in 74970 verpakkingen, waarmee 6248 patiënten een jaar te behandelen zijn.

#### **Kosten**

De apotheekinkoopprijs van conserveermiddelvrije oogdruppels met tafluprost bedraagt € 25,58 per 30 flacons voor eenmalig gebruik. Uitgaande van gemiddeld 90 flacons per voorschrift bedragen de totale kosten per voorschrift € 82,51. De totale kosten per jaar bedragen € 330,04. Als combinatietherapie met de bètablokker timolol bedragen de totale kosten per jaar € 430,00.

### *1.c.2. Conclusie kostenconsequentieraming*

#### **Conclusie**

Opname van de conserveermiddelvrije oogdruppels met tafluprost in het GVS gaat gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget. Afhankelijk van het aantal gebruikers en de marktpenetratie liggen de totale kosten ten laste van het GVS van tafluprost monotherapie tussen de € 23.763,- en € 38.615,- 1 jaar na opname en tussen de € 94.721,- en € 154.129,- 3 jaar na opname. De besparing op de kosten van dorzolamide behandeling ligt in dezelfde orde van grootte. Opname van tafluprost in combinatie met timolol CV in het GVS gaat eveneens gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget, de besparingen voor de combinatietherapie zijn lager dan die voor monotherapie. De totale kosten ten laste van het GVS liggen tussen de € 367.220,- en € 671.660,- 1 jaar na opname en tussen de € 1.469.310,- en € 2.686.640,- 3 jaar na opname. Voor details wordt verwezen naar de uitgebreide

kostenconsequentieraming dat als bijlage hierbij gaat.

*1.c.3. Literatuur*

CVZ. CFH: Farmacotherapeutisch Rapport tafluprost

CVZ. Niet geconserveerde oogdruppels. Amstelveen, 2002.

CFH-rapport 02/09

European Glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd ed. Savona: Dogma, 2009

## 2. Conclusie

Tafluprost is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel dat is opgenomen in het GVS. Bij opname in het GVS dient het middel opgenomen te worden op bijlage 1B. Het heeft therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten die in aanmerking komen voor een prostaglandine-agonist (in mono- of in combinatietherapie met een  $\beta$ -blokker) en niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels. Opname in het GVS gaat gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff



## Farmacotherapeutisch rapport tafluprost (Saflutan®) bij de indicatie glaucoom

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel tafluprost (Saflutan®) oogdruppels, conserveermiddelvrij. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met de overige prostaglandine-agonisten (zowel in monotherapie, als in combinatie met de  $\beta$ -blokkers) en met de  $\beta$ -blokkers. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

#### Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid van tafluprost conserveermiddelvrij (CV) is vergelijkbaar met tafluprost geconserveerd.

Voor tafluprost geconserveerd is aangetoond dat de werkzaamheid minder dan tot gelijk aan die van de prostaglandine-agonist latanoprost is, maar ten minste even werkzaam als timolol. Als adjuvante therapie naast een  $\beta$ -blokker is tafluprost geconserveerd werkzaam gebleken.

#### Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van tafluprost komt overeen met dat van overige prostaglandine-agonisten. Het bijwerkingenprofiel van de conserveermiddelvrije toediening tafluprost komt overeen met de geconserveerde formule.

#### Ervaring

De ervaring met zowel tafluprost geconserveerd als conserveermiddelvrij is gering en kleiner dan met andere prostaglandineagonisten of  $\beta$ -blokkers.

#### Toepasbaarheid

De toepasbaarheid van tafluprost (CV) en de overige prostaglandine-agonisten is breed en vergelijkbaar. Van  $\beta$ -blokkers is de toepasbaarheid minder breed dan prostaglandine agonisten.

#### Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van tafluprost (CV) is overeenkomstig dat van overige prostaglandineagonisten en van  $\beta$ -blokkers.

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

Tafluprost conserveermiddelvrij heeft therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten die in aanmerking komen voor een prostaglandine-agonist (in mono- of in combinatietherapie met een  $\beta$ -blokker) en niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels.

### 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Tafluprost (Saflutan®)
<b><i>Samenstelling</i></b>	Oogdruppels 15 microg/ml (conserveermiddelvrij) oogdruppels voor eenmalig gebruik. 1 verpakking van 0,3 ml bevat 4,5 microg tafluprost.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	Verhoogde intra-oculaire druk bij open-kamerhoekglaucoom als monotherapie indien initiële therapie onvoldoende effectief is, niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is en geen conserveermiddel wordt verdragen. Als adjuvante therapie bij $\beta$ -blokkers.
<b><i>Dosering</i></b>	Aanbevolen dosis: 1 druppel in de conjunctivazak van het aangedane oog (ogen) eenmaal per dag 's avonds.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Tafluprost is een analogon van prostaglandine. De actieve metaboliet tafluprostzuur is een krachtige, selectieve agonist van de humane prostanoid-FP-receptor. Verlaagt de intraoculaire druk door de uveoscerale afvoer van kamerwater te vergroten.

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

**Symptomen.** Glaucoom wordt op basis van oorzaak verdeeld in openkamerhoekglaucoom, afgesloten kamerhoekglaucoom, normale oogdruk glaucoom en congenitaal glaucoom. Daarnaast kan een indeling worden gemaakt in primair en secundair glaucoom.

Het onderscheid tussen hoge en lage druk glaucoom wordt gemaakt op basis van de oculaire druk. Bij hoge druk glaucoom is de intraoculaire druk gelijk of hoger dan 21 mmHg. Bij normale druk glaucoom is de druk lager dan 21 mmHg maar is er wel schade aan de oogzenuw. In het beginstadium van de ziekte zijn de gezichtsveldafwijkingen gering, bij voortschrijden van de ziekte worden de gezichtsvelddefecten groter en degeneratie van de oogzenuw leidt tot kokerzien en verminderd zicht in schemer of in het donker.

**Ontstaanswijze.** Oogvocht wordt aangemaakt en loopt via de achterste oogkamer en de pupilopening naar de voorste oogkamer. De afvoer vindt plaats via kanaaltjes in de kamerhoek tussen iris en hoornvlies. Wanneer het oogvocht onvoldoende afgevoerd wordt kunnen door verhoging van de oogdruk beschadigingen optreden van de zenuwvezels.

**Prevalentie/incidentie.** Primaire open hoek glaucoom komt voor bij 70% van alle glaucoompatiënten. De prevalentie is ongeveer 1.10%. De prevalentie neemt toe met de leeftijd.

**Ernst.** De ernst van de aandoening is per patiënt verschillend. De ziektelast is vooral afhankelijk van de schade aan de oogzenuw die al is opgetreden. De schade is irreversibel.

**Behandeling.** Het doel van de behandeling van open hoek glaucoom is het verlagen van de oogdruk, het verminderen van de progressie van de beschadiging van de oogzenuw, het verminderen van de achteruitgang van het gezichtsveld, het uitstellen van een operatie en het voorkomen van blindheid. In recent gepubliceerde richtlijnen<sup>3)</sup> zijn bij de behandeling van openkamerhoekglaucoom en oculaire hypertensie zowel  $\beta$ -blokkers als prostaglandine-agonisten middelen van eerste keus. Bij onvoldoende drukdaling (minder dan 20% daling van de intraoculaire druk) door een  $\beta$ -blokker of een prostaglandine agonist door tolerantie (uitdoven van het effect) of progressie van het gezichtsveldverlies kan gekozen worden voor combinatie therapie. De CFH heeft in 2002 een herbeoordeling gedaan voor de behandeling bij patiënten met overgevoeligheid voor conserveermiddelen. Geconcludeerd werd dat er sterke aanwijzingen zijn dat voor een groep patiënten met overgevoeligheid voor conserveermiddelen (1,5-2 %), de conserveermiddelvrije oogdruppels klinisch relevant verschillen van de geconserveerde oogdruppels.<sup>4)</sup>

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

In recente richtlijnen gaat bij de behandeling van glaucoom de voorkeur uit naar een bèta-blokker of een prostaglandine-agonist. Om de therapeutische waarde van tafluprost te beoordelen wordt het geneesmiddel vergeleken met de overige prostaglandine-agonisten. In dit geval is een vergelijking gemaakt met latanoprost. Daarnaast is vergeleken met een  $\beta$ -blokker (timolol). Voor het gebruik van tafluprost als adjuvans bij een behandeling met  $\beta$ -blokkers wordt vergeleken met de toevoeging van de overige prostaglandine-agonisten aan een  $\beta$ -blokker.

#### 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 reviewing tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 13 oktober 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: tafluprost gelimiteerd met [RCT]. Dit leverde 4 artikelen op. Drie hiervan zijn opgenomen in het beoordelingsdossier (Egorov E. 2009, Hamacher T. 2008 en Uusitalo H. 2008) Niet meegenomen is Sutton A. A comparative, placebo-controlled study of prostanoid fluoroprostaglandin-receptor agonists tafluprost and latanoprost in healthy males. J Ocul Pharmacol Ther. 2007 Aug;23(4):359-56. Dit betreft een fase I studie.

## 4. Therapeutische waarde

### 4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid is beoordeeld op een vermindering van de intra-oculaire druk. De effectiviteit is beoordeeld op een vermindering van de complicaties van glaucoom.

#### **Werkzaamheid van tafluprost ten opzichte van overige prostaglandine-agonisten.**

Voor de beoordeling van de plaatsbepaling van tafluprost 0.0015% ten opzichte van de overige prostaglandine-agonisten is een vergelijking gemaakt met latanoprost 0.005%. Er zijn twee vergelijkende onderzoeken met tafluprost versus latanoprost uitgevoerd (Uusitala et al <sup>8)</sup>, Traverso et al <sup>9)</sup>. Het onderzoek van Traverso et al wordt hier niet beschreven omdat dit een kortdurend (6 weken) klein (n=38) fase 2 onderzoek betreft.

Ook is er een onderzoek uitgevoerd naar de werkzaamheid van tafluprost conserveermiddelvrij ten opzichte van de geconserveerde formulering van tafluprost (Hamacher et al, 2008)<sup>7)</sup>.

#### **Studie Uusitala et al <sup>8)</sup>**

Betreft een voor publicatie geaccepteerd fase 3 onderzoek, waarin tafluprost (geconserveerde formule) wordt vergeleken met latanoprost.

Opzet en methodiek: Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, non-inferioriteitsonderzoek met een parallelgroep (latanoprost) N= 533. De bovengrens van non-inferioriteit werd vastgesteld op 1.5 mmHg.

Inclusie: > 18 jaar, openkamerhoekglaucoom, capsulair glaucoom, pigmentair glaucoom of oculaire hypertensie. Intra Oculaire Druk (IOD) 22-34 mmHg in één oog tijdens de baseline meting (08:00 uur 's ochtends) na de benodigde wash-out periode (≥ 4 weken: β-blokkers & prostaglandine-agonisten; ≥ 5 dagen: miotica).

Interventie: Tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eenmaal per dag gedurende 12 maanden. Het onderzoek werd later uitgebreid tot 24 maanden.

Eindpunten: Het primaire eindpunt was de verandering in IOD t.o.v. de uitgangswaarde na 6 maanden. Secundair eindpunt: IOD t.o.v. baseline na 12 maanden en na 24 maanden.

**Tabel 1 Uusitala: vergelijking tafluprost/latanoprost**

	tafluprost	latanoprost
Gerandomiseerd:	N= 269	N= 264
12 maanden deelname	N= 229	N= 247
24 maanden	N= 185	N= 217
Gemiddelde afname intra-oculaire druk na 24 maanden	-7.1 mmHg	-7.7 mmHg

**Tabel 2 Verschil in IOD verlagend effect van tafluprost tov latanoprost (Uusitala.<sup>8)</sup>)**

Vervolgduur	Dataset	RM ANCOVA		RM ANOVA	
		Verschil mmHg	Bovengrens (95% CI)	Verschil mmHg	Bovengrens (95% CI)
6 maanden	ITT (n=511)	1.44	1.84	1.08	1.56
	PP (n=467)	1.29	1.69	0.93	1.41
24 maanden	ITT (n=409)	1.15	1.62	0.81	1.39
	PP (n=377)	1.07	1.55	0.75	1.32
<b>totaal</b>	<b>ITT (n=511)</b>	<b>1.20</b>	<b>1.52</b>	<b>0.95</b>	<b>1.38</b>
	<b>PP (n=467)</b>	<b>1.07</b>	<b>1.55</b>	<b>0.75</b>	<b>1.32</b>

Het ANCOVA model analyseert het verschil in intra-oculaire drukverlaging (IOD) tussen beide behandelarmen en corrigeert voor de gem. uitgangswaarde van de IOD in beide armen. Het RM ANOVA model analyseert zonder te corrigeren voor de baseline IOD.

Discussie:

In het geaccepteerde manuscript van Uusitala et al wordt de verandering in intra-oculaire druk ten opzichte van de uitgangswaarde na 24 maanden gepresenteerd. Op basis van het RM ANCOVA model voldoet de uitkomst na 24 maanden niet aan het vooraf vastgestelde non-inferioriteitscriterium. De bovengrens van non-inferioriteit van 1,5 mmHg wordt overigens ook gehanteerd door de EMEA bij de evaluatie van IOD verlagende oogdruppels voor de behandeling van glaucoom. De onderzoekers lichten toe dat de centrale hypothese van parallelle regressielijnen voor het ANCOVA model in dit onderzoek niet geldt. De reden hiervoor is waarschijnlijk dat de patiëntenkarakteristieken niet gelijk zijn geweest. Tijdens screeningmetingen was de IOD steeds 0.71 mmHg hoger in de tafluprostgroep dan in de latanoprostgroep. Een verklaring hiervoor kan zijn dat het percentage patiënten met geneesmiddelresistente IOD in de tafluprostgroep ten tijde van de screening hoger was dan in de latanoprostgroep. Op basis van het ANOVA model (sensitiviteitsanalyse zonder baseline IOD als een co-variant) wordt het non-inferioriteitscriterium wel gehaald na 24 maanden (bovengrens 95% BI: 1.38) .

De gevonden daling van de intra-oculaire drukverlaging van 27-31% ten opzichte van de uitgangswaarde van tafluprost in het onderzoek van Uusitala et al <sup>8)</sup> komt overeen met die is gevonden in de meta-analyse van van der Valk et al (2005)<sup>9)</sup> voor drie andere prostaglandine-agonisten: latanoprost 28-31%, bimatoprost 28-33%, travoprost 29-31%. <sup>9)</sup>

Het onderzoek van **Hamacher** <sup>7)</sup> betreft een gerandomiseerde studie, multicenter, cross-over fase III waar de farmacodynamiek en veiligheid van tafluprost geconserveerde oogdruppels worden vergeleken met de niet-geconserveerde toedieningsvorm gedurende 4 weken bij 43 patiënten. Het eindpunt werd geformuleerd als diurnale intra-oculaire druk (IOD) na 4 weken behandeling.

Resultaten: De afname van de IOD was meetbaar bij 1 week na behandeling en nog aanwezig bij week 4. Het verschil tussen de beide toedieningsvormen na behandeling was 0,01 mmHg (CI 95%: -0,46 tot 0,49; p=0,96) Er zijn geen onverwachte bijwerkingen opgetreden.

Conclusie:

De werkzaamheid van tafluprost is minder tot gelijk aan die van de prostaglandineagonist latanoprost ( $\leq 1$  mmHg).

De werkzaamheid van tafluprost (CV) is vergelijkbaar met tafluprost geconserveerd.

**Werkzaamheid van tafluprost ten opzichte van timolol**

Studie 15-003, gepubliceerd in het Assessment report. <sup>10)</sup>

Opzet:

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde studie is éénmaal daagse toediening van tafluprost 0,0015% vergeleken met tweemaal daags timolol (0,5%). De opzet was het aantonen van non-inferioriteit van tafluprost op het eindpunt intra-oculaire drukverlaging na 6 en 12 maanden.

	Tafluprost n=267	Timolol n=191
Gemiddelde intra-oculaire druk (IOD) bij inclusie (SD)	25,6 (3,06)	25,6 (3,18)
IOD na 3 maanden, mmHg		
08:00	19,0 (3,4)	19,3 (3,9)
10:00	17,8 (3,2)	17,9 (3,5)
16:00	17,3 (2,9)	17,7 (3,4)
IOD afname na 3 maanden, mmHg (% afname)		
08:00	-6,67 (25,8%)	-6,28 (24,4%)
10:00	-5,74 (23,7%)	-5,87 (24,1%)
16:00	-5,21 (21,9%)	-4,84 (20,5%)
Vershil in IOD afname tafluprost tov timolol		
Na 3 maanden	-0,27 mmHg	
Na 6 maanden	-0,28 mmHg	
Na 12 maanden	-0,09 mmHg	

**Conclusie:** In beide behandelarmen werd een drukverlagend effect gezien na 6 en 12 maanden. Het verschil na 12 maanden varieerde tussen de -0,08 en -0,26 mmHg in het voordeel van tafluprost, waarbij de BI 95% bovengrens varieerde tussen de 0,30 en 0,46 mmHg. Hiermee voldeed tafluprost aan het non-inferioriteitscriterium van een BI95% bovengrens van 1,5 mmHg.

**Werkzaamheid van tafluprost toegevoegd aan de behandeling met  $\beta$ -blokkers**

In het onderzoek van **Egorov et al**<sup>6)</sup> is het effect van toevoeging van tafluprost aan de behandeling met  $\beta$ -blokkers onderzocht.

**Opzet:**

Het betreft een dubbelblind gerandomiseerde studie naar de werkzaamheid en veiligheid van tafluprost als aanvullende therapie naast een  $\beta$ -blokker. Na een 4 weken open run-in periode met timolol 0,5% (2x/dag) werden patiënten die onvoldoende reageerden op timolol gerandomiseerd naar toevoeging van tafluprost 0.0015% (1x/dag) of placebo. Gedurende 6 weken wordt tafluprost vergeleken met placebo. In de 6 daaropvolgende weken krijgt de totale groep tafluprost.

**Primair eindpunt:** verschil in intra-oculaire druk na 6 weken tussen de tafluprost en de placebogroep.

**Tabel: veranderingen in intraoculaire druk (mmHg) na toevoeging aan timolol van tafluprost ten opzichte van placebo. (Egorov)<sup>6)</sup>**

		Tafluprost n=96 (12 weken)	6 weken placebo gevolgd door 6 weken tafluprost (n=89)
Week 6	08:00	-5,49	-4,01
	10:00	-5,82	-3,99
	16:00	-5,53	-4,15
Week 12	08:00	-6,79	-6,72
	10:00	-6,75	-6,44
	16:00	-6,22	-6,12

**Tabel: Geschat behandelverschil van toevoeging van tafluprost of placebo aan timolol (Ropo)<sup>11)</sup>**

Week 6	RM ANCOVA			RM ANOVA		
	Verskil	Bovenste BI 95 %	P-waarde	Verskil	Bovenste BI 95%	P-waarde
ITT populatie werkzaamheid N=181	-1,49	-0,66	< 0.001	-1,54	-0,69	<0.001
PP populatie werkzaamheid N=160	-1,54	-0,72	<0.001	-1,63	-0,75	<0.001

**Uitkomsten:** Vergeleken met de uitgangswaarden (gemeten na een run-in van 4 weken met timolol) was de intraoculaire drukverlaging na 6 weken in de timolol/tafluprost groep groter dan in de timolol/placebogroep (verschil -1.49 mmHg [bovenste grens 95% BI : -0,66]; (p<0,001). De patiënten die na 6 weken overschakelden van placebo op tafluprost bereikten een vergelijkbare intraoculaire druk als degenen die gedurende 12 weken de combinatie tafluprost/timolol gebruikten (verschil -0,09 mmHg, p=0.812).

**Discussie:**

In het assessment report wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid van tafluprost minder is ten opzichte van de andere prostaglandine-analoga, omdat de non-inferioriteitsgrens niet helemaal gehaald wordt, maar de verklaring hiervoor vinden de registratie-autoriteiten acceptabel. Gecombineerd met een werkzaamheid die tenminste gelijk is aan die van  $\beta$ -blokkers is de werkzaamheid toch acceptabel.

Het intraoculaire drukverlagende effect die in de studie van Egerov werd gevonden door toevoeging van tafluprost aan de  $\beta$ -blokker timolol is vergelijkbaar met die is gevonden bij eerdere studies die de toevoeging van een prostaglandine-analoog aan een  $\beta$ -blokker onderzochten.<sup>12)</sup>

**Conclusie:**

De werkzaamheid van tafluprost is minder dan tot gelijk aan die van de prostaglandine-agonist latanoprost, maar ten minste even werkzaam als timolol.

Als adjuvante therapie naast een  $\beta$ -blokker is tafluprost werkzaam gebleken en op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met toevoeging van andere prostaglandine-analoga zoals latanoprost.

De werkzaamheid van tafluprost (CV) is vergelijkbaar met tafluprost geconserveerd.

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

Bijwerkingen die gemeld zijn met het gebruik van tafluprost zijn mild van aard.

De klinisch meest relevante bijwerking die voorkomt bij het gebruik van tafluprost is het optreden van conjunctivale- of oculaire hyperemie (vaker dan 10%). Verder komen hoofdpijn en lokale bijwerkingen regelmatig voor, zoals jeuk, irritatie, pijn, wazig zien en visusvermindering. Wimperverandering, afscheiding in het oog en tranen, fotofobie, irispigmentatie, bleferale pigmentatie. Vanwege het optreden van de bijwerking hyperemie stopt 0,4% met de behandeling.

In het direct vergelijkend onderzoek waren de bijwerkingen tussen de geconserveerde formulering van tafluprost en het conserveermiddelvrije tafluprost vergelijkbaar. De onderzoekspopulatie bestond uit patiënten zonder overgevoeligheid voor conserveermiddelen. Hyperemie werd vaker gerapporteerd door patiënten die met de conserveermiddelvrije toediening zijn behandeld dan met de geconserveerde vorm, dit verschil was echter niet statistisch significant. (14.0% vs. 4.8%;  $p=0.125$ ).

#### Discussie:

De bijwerkingen die met tafluprost conserveermiddelvrij zijn gemeld komen overeen met die van de overige prostaglandine-analoga (bron 1 b-teksten).

#### Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel van tafluprost komt overeen met dat van overige prostaglandine-agonisten. Het bijwerkingenprofiel van de conserveermiddelvrije toediening tafluprost komt overeen met de geconserveerde formule.

#### **4.c. Ervaring**

De ervaring met tafluprost conserveermiddelvrij is beperkt.

De ervaring met prostaglandine-agonisten is ruim.

#### Conclusie:

De ervaring met tafluprost is gering en kleiner dan met de andere prostaglandine-agonisten of  $\beta$ -blokkers.

#### **4.d. Toepasbaarheid**

##### **Tafluprost en overige prostaglandine-analoga**

#### Contra-indicaties:

er zijn geen absolute contra-indicaties.

#### Specifieke groepen:

Niet toepassen bij

- kinderen <18 jaar vanwege het ontbreken van ervaring
- tijdens zwangerschap en lactatie vanwege de potentieel toxische effecten;

Voorzichtigheid is geboden bij

- nier en leverinsufficiëntie vanwege het ontbreken van ervaring
- bij bekende risicofactoren voor cystoïd maculair oedeem (zoals pseudo-afakie) of iritis/uveïtis.

Interacties: zijn niet waarschijnlijk, omdat de systemische concentraties heel laag zijn na toediening in het oog.

#### **$\beta$ -blokkers**

#### Contra-indicaties:

astma en ernstige chronisch obstructieve longaandoeningen. Sinusbradycardie, sick-sinussyndroom, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok; latent of onvoldoende gecontroleerd hartfalen. Cardiale shock.

Specifieke groepen:

Gebruik tijdens zwangerschap en lactatie wordt ontraden.

Bij ernstig gestoorde lever- of nierfunctie is er meer kans op systemische bijwerkingen.

Interacties:

Combinatie met epinefrine (systemisch of oculair) kan leiden tot mydriasis. Combinatie met calciumantagonisten (systemisch) kan leiden tot hypotensie of bradycardie.

Conclusie:

De toepasbaarheid van tafluprost CV en de overige prostaglandine-agonisten is breed en vergelijkbaar. Van  $\beta$ -blokkers is de toepasbaarheid minder breed dan die van de prostaglandine agonisten.

**4.e. Gebruiksgemak**

Tafluprost CV als monotherapie wordt eenmaal per dag toegediend in de avond. Andere prostaglandine agonisten worden eveneens eenmaal per dag toegediend.  $\beta$ -Blokkers worden tweemaal per dag toegediend.

Discussie:

Het is niet aangetoond in klinische studies dat het verschil in toedieningsfrequentie een klinisch relevant verschil in uitkomstmaten heeft. Het is wel indenkbare dat een eenmaaldaagse toediening prettiger is.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van tafluprost CV is overeenkomstig dat van overige prostaglandineagonisten en van  $\beta$ -blokkers.

## 5. Overige overwegingen

**5.a. Kosten**

30 dagen behandeling met tafluprost CV bedraagt € 25,58.

30 dagen behandeling met de overige prostaglandine-analoga (bimatoprost, latanoprost, travoprost) varieert van € 14,71 -16,29.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van tafluprost

**6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant claimt dat tafluprost een gelijke therapeutische waarde heeft als overige prostaglandine agonisten en ten minste een gelijke therapeutische waarde als dorzolamide wat een uitbreiding aan conserveermiddelvrije toedieningsvormen in het arsenaal betekent.

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

De werkzaamheid van tafluprost is minder dan tot gelijk aan die van de prostaglandine-agonist latanoprost, maar ten minste even werkzaam als timolol. Bij de behandeling van glaucoom heeft tafluprost conserveermiddelvrije oogdruppels een therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met prostaglandine-analoga (in mono- of in combinatietherapie met een  $\beta$ -blokker) en niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels.

## 7. CFH-advies

### 7.a. CFH Advies

Prostaglandine-analoga zijn, samen met  $\beta$ -blokkers de eerste keus in de behandeling van glaucoom. Wanneer overgevoeligheid voor conserveermiddelen aanwezig is en behandeling met prostaglandine-analoga is aangewezen kan gekozen worden voor een conserveermiddelvrije toediening zoals tafluprost.

## 8. Literatuur

1. van Loenen AC. Farmacotherapeutisch Kompas. College voor zorgverzekeringen 2009. [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).
2. EMEA/EPAR tafluprost.
3. SPC tekst tafluprost.
4. CVZ. Niet geconserveerde oogdruppels. Amstelveen 2002. CFH rapport 02/09.
5. European Glaucoma society. Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd ed. Savona: Dogma, 2009
6. Egorov E, Ropo A et al Adjunctive use of tafluprost with timolol provides additive effects for reduction of intraocular pressure in patients with glaucoma. Eur J Ophtalmol. 2009 19(2):214-22
7. Hamacher T, Airaksinen J et al. Efficacy and safety levels of preseved and preservative-free tafluprost are equivalent in patients with glaucoma or ocular hypertenstion: results from a pharmacodynamic analysis. Acta Ophtalmol Suppl (Oxf). 2008;242:14-9
8. Uusitalo H, Kaarniranta K et al: Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of preserved and preservative-free tafluprost in healthy volunteers.
9. Van der Valk R et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs. A meta-analysis of randomized clinical trials. Ophtalmology 2005;112:1177-85.
10. Assessmant report Mutual recognition Procedure Tafluprost. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.
11. Clinical Study Report. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% eye drops as adjunctive therapy with timolol 0,5% eye drops. A randomised, placebo-controlled, phase III study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertenstion. *Data on file 2006*.
12. Webers CA, van der Valk R, Schouten JS. Intraocular pressure-lowering effect of adding dorzolamide or latanoprost to timilol: a meta-analysis of randomized clinical trials.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 maart 2010.*

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



# Kostenconsequentieraming van opname van tafluprost (Saflutan®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

## 1. Inleiding

Tafluprost is geregistreerd ter vermindering van verhoogde intraoculaire druk bij openhoekglaucoom en oculaire hypertensie, als monotherapie bij patiënten die baat hebben van oogdruppels zonder conserveermiddel en waarbij initiële therapie onvoldoende effectief is, niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is en als adjuvante therapie bij bètablokkers<sup>1</sup>. Tafluprost heeft een therapeutische meerwaarde voor een beperkte groep patiënten die in aanmerking komen voor een prostaglandine-agonist – in monotherapie of in combinatietherapie met een bètablokker – en die niet kunnen worden behandeld met geconserveerde oogdruppels<sup>2</sup>.

De behandeling van openhoekglaucoom is gericht op het normaliseren van de oogdruk. Volgens de recente richtlijnen van de 'European Glaucoma Society', die zijn overgenomen door de 'Nederlandse Glaucoom groep' van het 'Nederlands Oogheelkundig gezelschap' bestaat de eerste keus behandeling veelal uit bètablokkers<sup>3,4</sup>. Ook prostaglandine-agonisten worden in toenemende mate als eerste keus behandeling gegeven. Hierna kunnen koolzuuranhydraseremmers en sympaticomimetica als medicamenteuze behandeling worden ingezet. Als monotherapie niet effectief is wordt combinatietherapie gestart.

Voor de behandeling van glaucoom is door het CVZ in samenspraak met de Nederlandse glaucoomgroep een behandelprotocol opgesteld<sup>5</sup>. Door het beschikbaar komen van conserveermiddelvrije (CV) oogdruppels met tafluprost bestaat de behandelstrategie voor de hierboven omschreven groep patiënten uit bètablokker CV, gevolgd door tafluprost CV, gevolgd door dorzolamide CV, en daarna door tafluprost CV plus bètablokker CV, gevolgd door dorzolamide CV plus bètablokker. Pas daarna komen invasieve behandelingen (lasertrabeculoplastiek, trabulectomie) in aanmerking. Patiënten die na lasertrabeculoplastiek nog medicatie nodig hebben ter controle van de intraoculaire druk worden behandeld met de bètablokker timolol CV<sup>6,7</sup>.

Voor deze relatief kleine groep patiënten worden in deze kostenconsequentieraming de meer- dan wel minderkosten van opname van tafluprost in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) berekend. De fabrikant stelt dat tafluprost monotherapie als substituuat geldt voor dorzolamide CV en de combinatietherapie tafluprost plus bètablokker CV als substituuat voor dorzolamide CV plus bètablokker CV. Dit aangezien de conserveermiddelvrije prostaglandine-agonist eerder in het behandelalgoritme is geplaatst dan de conserveermiddelvrije koolzuuranhydraseremmer.

## 2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze kostenconsequentieraming volgt deels de berekeningen van de fabrikant.

### a. Aantal patiënten

Het aantal patiënten dat aangewezen is op conserveermiddelvrije oogdruppels voor de behandeling van openkamerhoekglaucoom en/of oculaire hypertensie betreft een relatief kleine groep. Te weten patiënten 1) met een aangetoonde allergie tegen het betreffende conserveermiddel; 2) met een contra-indicatie voor een conserveermiddel zoals bij beschadigingen van het cornea-epitheel of bij perforerende hoornvliestransplantaties; en 3) met een chronisch frequent gebruik van oogdruppels, met name bij het droge oogsyndroom en glaucoom<sup>8</sup>. Het is niet bekend hoe groot deze groep patiënten is.

De fabrikant geeft aan dat het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tafluprost (monotherapie en als adjuvant met een bètablokker) de patiënten betreft die een behandeling met dorzolamide (Trusopt® CV) ontvangen als monotherapie of in vaste combinatie met timolol (Cosopt® CV). Dit aangezien patiënten waarbij de initiële behandeling met een bètablokker niet effectief is, nu de mogelijkheid hebben om behandeld te worden met tafluprost. Een deel van deze patiënten zal mogelijk alsnog behandeld worden met dorzolamide.

### Schatting A (laag)

Volgens de fabrikant werden in 2008 5.168 verpakkingen Trusopt® CV en 41.008 verpakkingen Cosopt® CV gebruikt<sup>9</sup>. De betreffende gegevens zitten niet in het dossier (data on file, MSD) en

zijn dus niet verifieerbaar. Behandeling met Trusopt® CV bestaat uit 3 maal daags 1 druppel per oog, zijnde 3 flacons. Voor Cosopt® CV bestaat behandeling uit twee maal daags 1 druppel per oog, zijnde 2 flacons. De inhoud van 1 flacon is voldoende voor het behandelen van beide ogen. Eén verpakking bevat 60 flacons, op jaarbasis zijn per patiënt 18 verpakkingen Trusopt® CV nodig en 12 verpakkingen Cosopt® CV. Uitgaande van chronisch gebruik en 100% therapietrouw betekent dit dat 287 patiënten behandeld werden met Trusopt® CV en 3417 patiënten met Cosopt® CV.

#### Schatting B (hoog)

In de eerder uitgebrachte kostenconsequentieramingen van Trusopt® CV en Cosopt® CV werd aangenomen dat de patiëntenpopulatie, in andere opzichten dan het niet kunnen verdragen van conserveermiddelen, identiek is aan de algemene glaucoompopulatie die met de conserveermiddelbevattende oogdruppels wordt behandeld. Van alle beschikbare bètablokkers werd in de GIP-cijfers gekeken welk percentage DDD's in 2005 werd ingenomen door de conserveermiddelvrije opties. Het aandeel conserveermiddelvrije DDD's voor deze middelen bedroeg gemiddeld 13%. Vervolgens werd uitgegaan van een verwachte marktaandeel van 13% voor Trusopt® CV en Cosopt® CV (spreiding: 10-16%). Waarbij 1 DDD conserveermiddelbevattende oogdruppels met dorzolamide werd vervangen door 3 flacons conserveermiddelvrij dorzolamide (Trusopt® CV); en 1 DDD conserveermiddelbevattend dorzolamide met timolol werd vervangen door 2 flacons conserveermiddelvrij dorzolamide/ timolol (Cosopt® CV). Hierbij werd uitgegaan van behandeling van beide ogen zodat per flacon 2 druppels per keer gebruikt kunnen worden. Hetgeen een conservatieve schatting is aangezien er bij patiënten waarbij slechts 1 oog behandeld wordt meer spillage plaatsvindt<sup>6,7</sup>.

Uit de GIP cijfers blijkt dat er in 2008 7.055 gebruikers van Trusopt® waren. In totaal waren er 1.293.000 DDD's. Het marktaandeel van 13% conserveermiddelvrije DDD's van Trusopt® CV is dan 168.090 DDD's, hetgeen overeenkomt met 504.270 flacons in 8405 verpakkingen, waarmee 467 patiënten een jaar te behandelen zijn<sup>10</sup>.

Voor Cosopt® waren in 2008 63.234 gebruikers. In totaal waren er 17.300.800 DDD's. Het marktaandeel van 13% conserveermiddelvrije DDD's van Cosopt® CV is dan 2.249.104 DDD's, hetgeen overeenkomt met 4.498.208 flacons in 74970 verpakkingen, waarmee 6248 patiënten een jaar te behandelen zijn<sup>10</sup>.

#### Combinatie van schatting A (laag) en B (hoog)

Voor het aantal patiënten tafluprost monotherapie wordt in deze berekening uitgegaan van de populatie die conserveermiddelvrij dorzolamide gebruikt (Trusopt® CV): 287 lage schatting - 467 hoge schatting.

Voor het aantal patiënten dat tafluprost in combinatie met een bètablokker gebruikt wordt in deze berekening uitgegaan van de populatie die conserveermiddelvrij dorzolamide en timolol gebruikt (Cosopt® CV): 3417 lage schatting - 6248 hoge schatting.

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

Zoals blijkt uit voorgaande verwacht de fabrikant dat uiteindelijk alle patiënten eerst met tafluprost behandeld worden, alvorens ze wellicht alsnog met dorzolamide behandeld worden.

#### *c. Kosten*

De apotheekinkoopprijs van conserveermiddelvrije oogdruppels met tafluprost bedraagt € 25,58 per 30 flacons voor eenmalig gebruik. Uitgaande van gemiddeld 90 flacons per voorschrift bedragen de totale kosten per voorschrift € 82,51 (inclusief receptregel €7,28, 6% BTW, 8,53% clawback). De totale kosten per jaar bedragen € 330,04.

De apotheekinkoopprijs van conserveermiddelvrije oogdruppels met dorzolamide bedraagt €33,38 per 60 flacons<sup>11</sup>. Uitgaande van gemiddeld 270 flacons per voorschrift bedragen de totale kosten per voorschrift € 160,14 (inclusief receptregel €7,28, 6% BTW, 8,53% clawback). De totale kosten per jaar bedragen € 640,56.

De apotheekinkoopprijs van conserveermiddelvrije oogdruppels met dorzolamide en timolol bedraagt €39,47 per 60 flacons. Uitgaande van gemiddeld 180 flacons per voorschrift bedragen de totale kosten per voorschrift € 126,43 (inclusief receptregel €7,28, 6% BTW, 8,53% clawback). De totale kosten per jaar bedragen € 505,73.

De apotheekinkoopprijs van conserveermiddelvrije oogdruppels met timolol bedraagt € 6,04 per 60 flacons. Uitgaande van gemiddeld 180 flacons per voorschrift bedragen de totale kosten per

voorschrift € 24,99 (inclusief receptregel €7,28, 6% BTW, 8,53% clawback). De totale kosten per jaar bedragen € 99,96.

De totale kosten per jaar van tafluprost in combinatie met timolol CV bedragen € 430,00 (330,04 + 99,96).

Zoals aangegeven kunnen beide ogen met 1 flacon conserveermiddelvrije oogdruppels behandeld worden. In deze kostenconsequentieraming is uitgegaan van behandeling van beide ogen, hetgeen resulteert in een conservatieve kostenschatting omdat patiënten waarbij slechts één oog behandeld hoeft te worden per toediening ook één flacon gebruiken en er bij deze patiënten dus relatief veel spillage optreedt ten opzichte van het gebruik van geconserveerde oogdruppels.

### 3. Kostenconsequentieraming

De fabrikant gaat uit van een snelle marktpenetratie van trafluprost: 25% in het eerste jaar en na 3 jaar een volledige substitutie van conserveermiddelvrije dorzolamide behandeling door tafluprost voor zowel monotherapie als in combinatie met een bètablokker.

Daarnaast rekent de fabrikant ook een scenario door waarbij de helft van alle patiënten gesubstitueerd wordt.

De fabrikant schat dat voor 25% van de patiënten behandeling met tafluprost niet effectief is en dat deze patiënten uiteindelijk toch met dorzolamide CV al dan niet gecombineerd met timolol CV behandeld zullen worden. Dit is in de kostenberekening opgenomen door een doorrekening te doen voor de lage en hoge inschatting van het aantal patiënten waarbij 75% van de patiënten na 3 jaar met tafluprost behandeld wordt.

In tabel 1 wordt de doorrekening voor tafluprost monotherapie gepresenteerd, in tabel 2 staat de doorrekening voor de combinatietherapie tafluprost met een bètablokker.

<b>Tabel 1 Doorrekening kostenconsequenties tafluprost monotherapie</b>					
	<b>Markt penetratie</b>	<b>Aantal gebruikers</b>	<b>Kosten Tafluprost</b>	<b>Bespaarde kosten dorzolamide</b>	<b>Totale besparing</b>
<b>Jaar 1 (2010)</b>					
Lage inschatting 287	<b>25%</b>	<b>72</b>	<b>€ 23.763</b>	<b>€ 46.120</b>	<b>€ 22.357</b>
Hoge inschatting 467	<b>25%</b>	<b>117</b>	<b>€ 38.615</b>	<b>€ 74.946</b>	<b>€ 36.331</b>
<b>Jaar 3 (2012)</b>					
Lage inschatting 287	<b>100%</b>	<b>287</b>	<b>€ 94.721</b>	<b>€ 183.841</b>	<b>€ 89.120</b>
Hoge inschatting 467	<b>100%</b>	<b>467</b>	<b>€ 154.129</b>	<b>€ 299.142</b>	<b>€ 145.013</b>
Lage inschatting 287	<b>75%</b>	<b>215</b>	<b>€ 71.289</b>	<b>€ 138.360</b>	<b>€ 67.071</b>
Hoge inschatting 467	<b>75%</b>	<b>350</b>	<b>€ 116.053</b>	<b>€ 225.237</b>	<b>€ 109.184</b>

### 4. Conclusie

Opname van de conserveermiddelvrije oogdruppels met tafluprost in het GVS gaat gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget. Afhankelijk van het aantal gebruikers en de marktpenetratie liggen de totale kosten ten laste van het GVS van tafluprost monotherapie tussen de € 23.763,- en € 38.615,- 1 jaar na opname en tussen de € 94.721,- en € 154.129,- 3 jaar na opname. De besparing op de kosten van dorzolamide behandeling ligt in dezelfde orde van grootte (tabel 1, laatste kolom).

Opname van tafluprost in combinatie met timolol CV in het GVS gaat eveneens gepaard met minderkosten ten laste van het farmaciebudget, de besparingen voor de combinatietherapie zijn

lager dan die voor monotherapie. De totale kosten ten laste van het GVS liggen tussen de € 367.220,- en € 671.660,- 1 jaar na opname en tussen de € 1.469.310,- en € 2.686.640,- 3 jaar na opname.

In geval behandeling met tafluprost niet effectief is en patiënten alsnog overgaan op behandeling met dorzolamide CV dan zal de totale besparing ten laste van het GVS lager zijn. Dit geldt ook voor de combinatietherapie.

<b>Tabel 2 Doorrekening kostenconsequenties tafluprost combinatietherapie</b>					
	<b>Markt penetratie</b>	<b>Aantal gebruikers</b>	<b>Kosten Tafluprost/ timolol</b>	<b>Bespaarde kosten dorzolamide/ timolol</b>	<b>Totale besparing</b>
<b>Jaar 1 (2010)</b>					
Lage inschatting 3417	<b>25%</b>	<b>854</b>	<b>€ 367.220</b>	<b>€ 431.893</b>	<b>€ 64.673</b>
Hoge inschatting 6248	<b>25%</b>	<b>1562</b>	<b>€ 671.660</b>	<b>€ 789.950</b>	<b>€ 118.290</b>
<b>Jaar 3 (2012)</b>					
Lage inschatting 3417	<b>100%</b>	<b>3417</b>	<b>€ 1.469.310</b>	<b>€ 1.728.079</b>	<b>€ 258.769</b>
Hoge inschatting 6248	<b>100%</b>	<b>6248</b>	<b>€ 2.686.640</b>	<b>€ 3.159.801</b>	<b>€ 473.161</b>
Lage inschatting 3417	<b>75%</b>	<b>2563</b>	<b>€ 1.101.660</b>	<b>€ 1.295.679</b>	<b>€ 194.019</b>
Hoge inschatting 6248	<b>75%</b>	<b>4686</b>	<b>€ 2.014.980</b>	<b>€ 2.369.850</b>	<b>€ 354.870</b>

## 5. Referenties

- 1B tekst Saflutan®. CBG-MEB 2009. URL: <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h103823.pdf>.
2. Farmacotherapeutisch rapport tafluprost (Saflutan®).
3. European Glaucoma Society (EGS). Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3<sup>rd</sup> edition 2008.
4. Nederlandse glaucoom groep (NGG). Nederlandse aanpassingen op EGS richtlijn. Brief aan alle NOG leden. April 2005.
5. Farmacotherapeutisch Kompas. <http://www.fk.cvz.nl>.
6. Kostencosequentieraming Trusopt® CV - CVZ 2006.
7. Kostenconsequentieraming Cosopt® CV - CVZ 2006.
8. CFH rapport 06/27 Dorzolamide/ timolol (Cosopt®) CV - CVZ 2006.
9. MSD - data on file; niet in dossier.
10. GIP Databank. <http://www.gipdatabank.nl/>
11. Apotheek inkoop prijzen gebaseerd op de Z-index augustus 2009.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 maart 2010.*