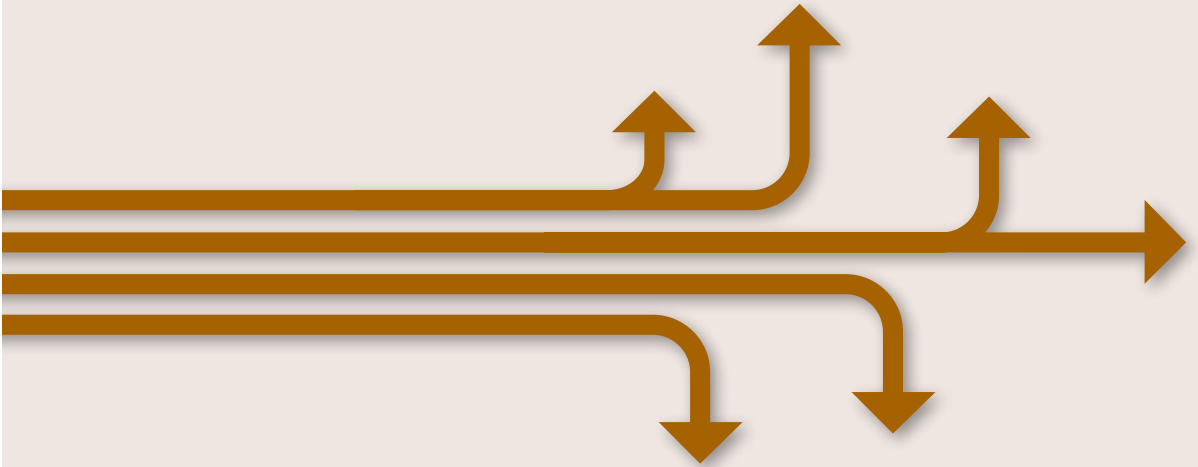


Klinische Relevantie van Therapeutische Alternatieven

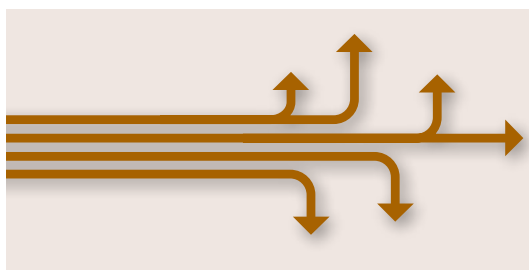


Toegelicht bij: vasculaire aandoeningen van de macula

***Prof. Dr. J.R.B.J. Brouwers, Prof. Dr. C.B. Hoyng,
Prof. Dr. G.P.M. Luyten en Prof. Dr. R.O. Schlingemann***

Klinische Relevantie van Therapeutische Alternatieven

Toegelicht bij: Vasculaire aandoeningen van de macula



*Klinische relevantie van therapeutische alternatieven
Toegelicht bij: vasculaire aandoeningen van de macula*

*Prof. Dr. J.R.B.J. Brouwers, Prof. Dr. C.B. Hoyng,
Prof. Dr. G.P.M. Luyten en Prof. Dr. R.O. Schlingemann*

Serienummer: Rapport 2016-10

Datum: 31 oktober 2016

ISBN: 978-94-91526-08-4

©Europe-ExPro



EXPERT PROCEDURES ON HEALTH, CLINICAL, ECONOMIC, AND PATIENT RELEVANCE

Colofon

Leden Expert Commissie

Prof. Dr. J.R.B.J. (Koos) Brouwers, klinisch farmacoloog

Afdeling FarmacoTherapie, -Epidemiologie & -Economie, Universiteit Groningen, en Stichting Ephor (Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen, www.ephor.nl), Oranjewoud.

Expertise: Preventie en Therapie bij Ouderen, Klinisch Geneesmiddelenonderzoek, Farmaco-economie, Farmacogenetica.

Prof. Dr. C.B. (Carel) Hoyng, oogarts

Afdeling Oogheelkunde, Radboud Universiteit Medisch Centrum, Nijmegen.

Expertise: Hoogleraar oogheelkunde; Aandachtsgebieden medische retina, ophthalmogenetica, uveïtis.

Prof. Dr. G.P.M. (Gré) Luyten, oogarts

Afdeling Oogheelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden.

Expertise: Hoogleraar oogheelkunde; Afdelingshoofd oogheelkunde LUMC; Hoofd clinical trial unit afdeling oogheelkunde LUMC.

Prof. Dr. R.O. (Reinier) Schlingemann, oogarts

Afdeling Oogheelkunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Expertise: Hoogleraar Oogheelkunde, Specialist Medische Retina, Hoofd Trialbureau Afdeling Oogheelkunde AMC, Hoofd Ocular Angiogenesis Research Group AMC, Voorzitter van de Werkgroep Medische Retina van het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG).

Bijdrage

De experts hebben allen substantieel bijgedragen aan de totstandkoming van dit rapport. Professor Hoyng en professor Schlingemann hebben zich specifiek toegelegd op de klinische oogheelkundige aspecten in dit rapport terwijl professor Brouwers en professor Luyten de financiële aspecten met betrekking tot innovatieve geneesmiddelen in het algemeen en in het bijzonder voor de oogheelkunde hebben weergegeven. Een belangenverklaring van ieder van de voornoemde experts is in dit rapport opgenomen. J.H. de Jong, arts, en M.H. Pronk, arts, beiden van Europe-ExPro, hebben deze expert procedure op projectbasis gefaciliteerd en gecoördineerd.

Informatie

Dit rapport bevat informatie die beschikbaar was t/m 30 september 2016.

Europe-ExPro

Op basis van veldconsultaties identificeert Europe-ExPro medische en farmaceutische onderwerpen waarvoor het wenselijk is dat experts de relevantie beoordelen. De relevantie kan worden beoordeeld vanuit gezondheidsperspectief, klinisch, economisch en/of patiënt perspectief. Voor dit doel faciliteert en coördineert Europe-ExPro expert procedures. De uitkomsten van dergelijke expert procedures worden ongeacht de uitkomst gepubliceerd voor extern gebruik en/of samengevat in een manuscript voor publicatie.

Deze expert procedure m.b.t. klinische relevantie van therapeutische alternatieven en het voorbeeld van de vasculaire macula aandoeningen werd door Europe-ExPro geïnitieerd op basis van signalen uit het medisch veld. Vervolgens werd financiering gezocht onder bedrijven die in dit veld werken.

Financiële steun zonder inhoudelijke inbreng is verleend door Bayer B.V..

Een expert procedure wordt uitgevoerd door een commissie van experts. Er wordt geen inbreng of beïnvloeding door externe belanghebbende partijen zoals medisch-farmaceutische bedrijven, verzekeraars en overheid toegestaan.

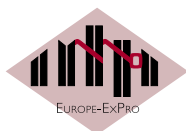
Financiering

Europe-ExPro ontvangt een "onvoorwaardelijke subsidie" van bedrijven en instanties die expert procedures naar relevantie wensen te stimuleren. Europe-ExPro waarborgt dat de subsidiërende instantie(s) geen enkele inbreng, interactie en invloed heeft (hebben) met betrekking tot de expert procedure. Dit zogeheten "nul-beleid" is overigens niet beperkt tot de financierende instantie(s) maar ook tot andere externe, mogelijk belanghebbende, partijen. De financiering wordt aangewend voor veldconsultaties en identificatie van medische en farmaceutische onderwerpen waarvoor het wenselijk is de relevantie te onderzoeken, en voor de uiteindelijke uitvoering en coördinatie van de expert procedure en de publicatie van de uitkomsten.

Informatie

Voor meer informatie over de uitgangspunten en werkwijze van deze expert procedure kunt u contact opnemen met Europe-ExPro, Zeppelinstraße 73, 81669 München, Duitsland.

Tel.: +49 1717577031; W.: www.europe-expro.eu; E.: info@europe-expro.eu.



EXPERT PROCEDURES ON HEALTH, CLINICAL, ECONOMIC, AND PATIENT RELEVANCE

Afkortingen

AMC	Academisch Medisch Centrum
AMD	Age-related Macular Degeneration
BIG	Beroepen Individuele Gezondheidszorg
BRVO	'Branch' Retinal Vein Occlusion
CATT	Comparison of AMD Treatment Trials
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CNV	Choroïdale Neovascularisatie
CRVO	Central Retinal Vein Occlusion
CSC	Centrale Sereuze Chorioretinopathie
DBC	Diagnose Behandelcombinatie
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
DME	Diabetisch Macula Oedeem
DRCRN	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network
EC	Europese Commissie
EMA	European Medicines Agency
Ephor	Expertise Centre Pharmacotherapy in Old Persons
et al.	et alii; en anderen
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europese Unie
EULAR	European League Against Rheumatism
FMS	Federatie Medisch Specialisten
HANNN	Healthy Ageing Network Northern Netherlands
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
LMD	Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
MTX	Methotrexaat
NEI VFQ	National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
NPP	Nationaal Preventie Plan
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
OCT	Optical Coherence Tomography
PDT	PhotoDynamic Therapy
PRN	Pro Re Nata; zo nodig
PROM	Patient-Reported Outcome Measures
PTEE	Pharmacotherapy, Epidemiology & Economics
PXE	Pseudo Xanthoma Elasticum
RA	Reumatoïde Artritis
Ref.	Referentie
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RVO	Retinale Veneuze Occlusie
SmPC	Samenvatting van de Productkenmerken
TNF	Tumor Necrosis Factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
UMC	Universitair Medisch Centrum
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
WGBO	Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ZINL	Zorginstituut Nederland

Samenvatting

Aanleiding voor dit rapport

De tekorten aan ziekenhuisbudget voor bekostiging van noodzakelijke innovatieve geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula is een illustratief voorbeeld om de noodklok te luiden. Binnen afzienbare tijd dient een oplossing te komen voor de financiële tekorten voor behandeling met innovatieve, vaak dure, geneesmiddelen in de ziekenhuizen en andere klinieken. Volgens de laatste stand der wetenschap in de oogheelkunde dient een deel van de patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula met innovatieve geneesmiddelen behandeld te worden. Zonder adequate behandeling worden deze patiënten nagenoeg blind. Hoewel deze innovatieve geneesmiddelen zijn opgenomen in het verzekerde basispakket, dreigt de toegang tot deze middelen voor vele patiënten onmogelijk gemaakt te worden vanwege onvoldoende budget dat door ziekenhuis en zorgverzekeraar ter beschikking wordt gesteld. Dit voorbeeld uit de oogheelkunde staat niet op zichzelf. Volgens het rapport "Visiedocument dure geneesmiddelen" (2016) van de Federatie Medisch Specialisten (FMS) worden afdelingen in ziekenhuizen steeds vaker worden geconfronteerd met financiële knelpunten ten aanzien van adequate behandeling met innovatieve, dure geneesmiddelen.

Budgetproblematiek

De beschikbaarheid van innovatieve, dure geneesmiddelen in ziekenhuizen staat onder grote financiële druk. Een deel van de innovatieve geneesmiddelen heeft reeds een plaats in het verzekerde basispakket verworven. Door de snelle toename van het aantal nieuwe innovatieve geneesmiddelen en door toenemende vraag dreigen (afdelings-)budgetten van ziekenhuizen ontoereikend te worden. Dit plaatst beroepsbeoefenaren, ziekenhuizen en de maatschappij voor ethische dilemma's.

De Federatie Medisch Specialisten (FMS) geeft in haar visiedocument aan dat zorgverzekeraars, ziekenhuizen en medisch specialisten een gezamenlijke verantwoordelijkheid hebben voor het realiseren van doelmatige zorg van hoge kwaliteit. Dit zou bereikt moeten worden door goede afspraken te maken tussen zorgverzekeraar en ziekenhuis. Immers, wanneer de kosten voor dure geneesmiddelen boven het afgesproken maximumbudget uitkomen, worden deze niet door de zorgverzekeraar vergoed maar komen direct ten laste van het ziekenhuis. Daarmee zijn dus de ziekenhuizen en niet de zorgverzekeraars risicodragend geworden voor een budgetoverschrijding. De FMS stelt dat eveneens zorgverzekeraars een grote verantwoordelijkheid hebben en dat in geen geval financiële aspecten van het voorschrijven van dure geneesmiddelen ten koste mogen gaan van de kwaliteit van de behandeling van een patiënt.

De noodzaak voor therapeutische alternatieven toegelicht bij de oogheelkunde

Dit rapport bespreekt waarom voor de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula duurdere therapeutische alternatieven vaak noodzakelijk zijn. Inzichtelijk wordt gemaakt waarom ondanks doelmatige inzet van geneesmiddelen en zorg alsnog financiële tekorten dreigen te ontstaan en wat de consequenties daarvan zullen zijn voor patiënt en ziekenhuis.

Behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula

De macula is het deel van het netvlies waarmee we scherp zien in het centrum van ons gezichtsveld. Er is een aantal aandoeningen waarbij kleine bloedvaatjes in de macula groeien of lekken en daarmee het centrale zicht verslechteren. Dit verlies van gezichtsvermogen maakt het moeilijk om gezichten te herkennen, auto te rijden, te lezen, etc.. Groei en lekkage van bloedvaatjes wordt tegengegaan met geneesmiddelen, in het bijzonder de anti-VEGFs (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor), die meestal één keer per maand in een klein volume in het oog worden geïnjecteerd met als doel het gezichtsvermogen te behouden of zelfs te verbeteren. De meeste patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula zijn ouderen en mensen met diabetes. Behandeling met anti-VEGFs vindt uitsluitend in ziekenhuizen plaats. Per jaar worden er ongeveer 200.000 anti-VEGF behandelingen verricht.

De oogartsen behandelen volgens hun richtlijnen de vasculaire aandoeningen van de macula al jaren uiterst doelmatig 'off label' met een goedkoop startmiddel, het anti-VEGF bevacizumab. Dit middel is echter niet bij alle patiënten blijvend effectief. Afhankelijk van het type macula aandoening wordt in de praktijk vastgesteld dat de noodzaak tot switchen naar andere duurder anti-VEGFs zich bij 15 tot 30% van de patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula voordoet.

Er bestaat een groot prijsverschil tussen bevacizumab en de andere anti-VEGFs in het voordeel van bevacizumab. Op basis van de vergelijkbare effectiviteit tussen bevacizumab en andere anti-VEGFs hebben de Nederlandse oogartsen in samenwerking met zorgverzekeraars en ziekenhuisdirecties het gebruik van anti-VEGFs strikt geprotocolleerd om een doelmatige toepassing van deze anti-VEGFs te kunnen realiseren. In de richtlijnen is bevacizumab het middel van eerste keus. In Nederland heeft de voorkeur voor bevacizumab in plaats van andere anti-VEGFs geleid tot een kostenreductie op de post geneesmiddelen van € 60-120 miljoen per jaar.

Door een steeds grotere vraag (o.a. steeds meer oudere patiënten) en door nieuwe onderzoeksresultaten die laten zien dat niet alleen switchen naar, maar soms ook starten met een duurder anti-VEGF effectiever is, signaleren wij dat het budgetplafond voor de duurder oogheeskundige medicatie inmiddels is bereikt.

Er dreigt een situatie te ontstaan waarbij patiënten die alternatieve anti-VEGFs nodig hebben, ondanks dat deze duurder middelen zijn opgenomen in het verzekerde pakket, worden gedwongen te gaan 'shoppen' bij andere ziekenhuizen om de noodzakelijke duurder behandeling te kunnen krijgen. Het fenomeen van de 'postcode geneeskunde' steekt daarmee weer de kop op.

In sommige ziekenhuizen gaat het zelfs zo ver dat het afhangt van de zorgverzekeraar van de patiënt of er wel of geen budget is om een alternatief, duurder anti-VEGF te kunnen toedienen.

Het moge duidelijk zijn dat patiënten en oogartsen zich grote zorgen maken over deze ontwikkeling.

In het belang van de patiënt

Vanuit medisch en maatschappelijk oogpunt is het onacceptabel dat patiënten slechtziend of maatschappelijk blind zouden worden terwijl er effectieve therapeutische alternatieven in het verzekerde pakket zijn opgenomen. Een beperkt gezichtsvermogen geeft een hoge ziektelast voor de patiënt met een groot verlies van kwaliteit van leven. De kosten voor de samenleving zijn enorm door de kosten voor ondersteuning van dagelijkse handelingen en activiteiten voor deze patiënten, en soms opname in verpleeghuizen. Een aanzienlijk deel van deze patiënten betreft kwetsbare ouderen die vaak niet kunnen opkomen voor hun belangen.

Gezond en actief ouder worden is topprioriteit van de Europese Commissie en individuele lidstaten om de gezondheidszorg duurzaam te houden ten tijde van de groter wordende omvang van de populatie ouderen. Vasculaire aandoeningen van de macula zijn een zeer goed voorbeeld van aandoeningen die een grote negatieve impact hebben op het concept van gezond en actief ouder worden.

Therapeutische alternatieven

Behalve voor weesziekten bestaan er voor nagenoeg alle ziekten therapeutische alternatieven voor het geval de behandeling van eerste keuze niet effectief genoeg is of door de patiënt niet wordt verdragen. In het rapport bespreken wij enkele voorbeelden. Het hebben van therapeutische alternatieven (2e en 3e keus middelen) is uitgangspunt voor goed medisch handelen. De oogheekunde krijgt thans onvoldoende budgettaire ruimte om therapeutische alternatieven toe te passen en loopt daarmee in toenemende mate uit de pas bij andere medisch specialismen.

Aanbevelingen

Ten aanzien van het voorbeeld uit de oogheekunde doen wij op basis van de beschreven situatie en de conclusies daaromtrent de volgende aanbevelingen:

- Behandeling van patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula met anti-VEGF geneesmiddelen behoort op basis van evidence-based medicine en stand der wetenschap en de praktijk geprioriteerd te worden. Dit houdt in dat er in voldoende mate toegang moet zijn tot de bestaande alternatieve anti-VEGFs als aanvulling op bevacizumab. Het betreft primair de patiënten die moeten switchen, maar ook een bepaalde groep patiënten met diabetisch macula oedeem (DME) die - op basis van de beschikbare evidence - hiermee als eerste keus middel moeten worden behandeld.
- Om de zorgplicht jegens deze patiënten te kunnen voldoen is het noodzakelijk dat zorgverzekeraars de budgetten voor 2017 verruimen. De zorgplicht gebiedt ook dat indien in

de loop van het budgetjaar de vraag groter is dan ingeschat, het contract over het aantal te behandelen patiënten wordt heropend en aangepast of via nacalculatie wordt verrekend.

- Ondanks de reeds bereikte bijzonder doelmatige inzet van geneesmiddelen en de doelmatige inzet van oogheekundige zorg ten aanzien van de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula blijft het van belang om kwaliteitsinstrumenten te ontwikkelen en te implementeren. Daartoe wijzen wij op de implementatie van een registratie systeem voor uitkomsten en complicaties waarmee thans een pilot loopt. Voorts biedt dat mogelijkheden voor de implementatie en registratie van start- en stopcriteria en voor de ratio van inzet van anti-VEGF geneesmiddelen binnen de verschillende type vasculaire aandoeningen van de macula en voor het multidisciplinair overleg bij de inzet van therapeutische alternatieven.

De aanbevelingen vormen mogelijk een blauwdruk voor andere specialistische afdelingen in ziekenhuizen en klinieken.

Inhoudsopgave

Colofon	3
Afkortingen	5
Samenvatting	7
1. Inleiding en rationale	13
1.1 Introductie	13
1.2 Rationale.....	13
1.3 Structuur van het rapport	14
2. Vasculaire aandoeningen van de macula en hun behandeling	15
2.1 Overzicht van de vasculaire aandoeningen van de macula	15
2.2 Overzicht van de behandeling	16
2.3 Disease management	18
2.3.1 Disease management van Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie	20
2.3.2 Disease management van Diabetisch Macula Oedeem	22
2.3.3 Disease management van Retinale Veneuze Occlusie	24
2.3.4 Disease management van de overige vasculaire aandoeningen van de macula	25
3. Huidige situatie rondom behandeling met anti-VEGF geneesmiddelen	27
3.1 Introductie	27
3.2 Tekort aan anti-VEGF behandeling.....	27
3.3 Vergelijking met andere therapeutische gebieden	31
3.4 Financiële knelpunten	34
3.5 Vergelijking met andere landen.....	37
4. Discussie, conclusies en aanbevelingen	39
4.1 Discussie	39
4.2 Conclusies	39
4.3 Aanbevelingen	40
Belangenverklaring	43
Referenties	45

1. Inleiding en rationale

- 1.1 Introductie - het voorbeeld van de vasculaire aandoeningen van de macula
- 1.2 Rationale van het rapport
- 1.3 Structuur van het rapport

1.1 Introductie

Dit rapport werd geïnitieerd naar aanleiding van de observatie dat de beschikbaarheid van innovatieve geneesmiddelen in ziekenhuizen onder grote financiële druk staat. Door de snelle toename van het aantal beschikbare innovatieve - vaak dure - geneesmiddelen dreigen (afdelings-)budgetten van ziekenhuizen ontoereikend te worden. Hierdoor dreigt een situatie te ontstaan dat de patiënten niet adequaat en volgens de stand der wetenschap kunnen worden behandeld. Dit ondanks het feit dat deze middelen onderdeel zijn van het verzekerde pakket en opgenomen zijn in de richtlijnen en standpunten van de beroepsverenigingen van specialisten. Dit plaatst beroepsbeoefenaren, ziekenhuizen en de maatschappij voor ethische dilemma's. De Federatie Medisch Specialisten (FMS) heeft voornoemde problematiek onderkend en publiceerde hierover dit jaar het rapport "Visiedocument dure geneesmiddelen" (Ref. Visiedocument dure geneesmiddelen FMS, 2016).

De geschetste problematiek laat zich het beste illustreren door een voorbeeld uit de oogheelkunde waar, ondanks maximaal doelmatige inzet van geneesmiddelen en doelmatige inzet van oogheekundige zorg, door ontoereikende budgetten een groot tekort aan de beschikbaarheid van innovatieve anti-VEGF geneesmiddelen wordt gesignaleerd.

1.2 Rationale

Dit rapport bespreekt het voorbeeld van de dreigende grote financiële knelpunten bij de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula met anti-VEGF geneesmiddelen in Nederland. Inzichtelijk wordt gemaakt waarom duurdere therapeutische alternatieven noodzakelijk zijn, waarom financiële tekorten dreigen te ontstaan en wat de consequenties daarvan zullen zijn voor patiënt en ziekenhuis. Dit voorbeeld van de vasculaire aandoeningen van de macula staat niet op zichzelf en is daarom een goed voorbeeld om de noodzaak aan te geven dat er op afzienbare tijd een oplossing moet komen voor deze problematiek.

1.3 Structuur van het rapport

Voordat de problematiek aan de hand van het voorbeeld van de vasculaire aandoeningen van de macula wordt toegelicht, gaan we eerst in hoofdstuk 2 kort in op de medisch inhoudelijke aspecten van deze aandoeningen, behandelingen, richtlijnen en standpunten.

Hoofdstuk 3 bespreekt de huidige situatie van het tekort aan therapeutische alternatieven met anti-VEGF geneesmiddelen bij de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula. We maken daarbij een vergelijking met andere therapeutische gebieden waar in grote mate wel toegang is tot therapeutische alternatieven.

Hoofdstuk 4 bevat de discussie, de conclusies en de aanbevelingen.

2. Vasculaire aandoeningen van de macula en hun behandeling

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">2.1 Overzicht van de vasculaire aandoeningen van de macula2.2 Overzicht van de behandeling2.3 "Disease Management" |
|--|

2.1 Overzicht van de vasculaire aandoeningen van de macula

De macula is het deel van het oog waarmee we scherp zien, en contrast en kleuren kunnen waarnemen in het centrale deel van ons gezichtsveld. Als de macula is aangetast, vermindert het centrale zien en wanneer dit niet adequaat behandeld wordt ontstaat uiteindelijk een ernstige mate van invaliditeit. Patiënten worden slechtziend of maatschappelijk blind, wat een grote negatieve invloed heeft op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven. De kosten voor de samenleving zijn enorm door de kosten voor ondersteuning van dagelijkse handelingen en activiteiten voor deze patiënten, en soms opname in verpleeghuizen.

De focus van dit rapport ligt bij drie veel voorkomende aandoeningen van de macula:

1. Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie (LMD), de zogenaamde "natte" vorm
2. Diabetisch Macula Oedeem (DME)
3. Macula oedeem bij Retinale Vasculaire Occlusie (RVO)

Deze drie aandoeningen hebben verschillende onderliggende ziekteprocessen maar bij elk speelt Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) een rol bij het verlies van het gezichtsvermogen, vandaar dat deze ziektebeelden behandeld worden met anti-VEGF geneesmiddelen (anti-VEGFs). Zie verder paragraaf 2.3 Disease Management.

Er is een evidence based Richtlijn van het Nederlands Oogheilkundig Gezelschap (NOG) voor de behandeling van LMD. Voor DME en RVO zijn zogenaamde Critical Appraisals opgesteld omdat richtlijnen nog niet beschikbaar zijn. In de Richtlijn en de Critical Appraisals worden de anti-VEGFs beschreven als de hoeksteen van de huidige behandeling. Andere bewezen effectieve therapieën zijn intravitreale glucocorticosteroiden, fotodynamische therapie (PhotoDynamic Therapy, PDT) en laserbehandeling.

Een vierde groep "overige macula aandoeningen" omvat centrale sereuze chorioretinopathie (CSC), choroidale neovascularisatie ten gevolge van pathologische myopie (Myope CNV), Pseudo-Xanthoma Elasticum (PXE), bestralingsretinopathie, en andere vaatnieuwvormingen secundair aan verschillend onderliggend lijden. Deze macula aandoeningen hebben waarschijnlijk dezelfde gemeenschappelijke factor als bovengenoemd en worden ook met anti-VEGFs behandeld. Ze komen minder vaak voor dan de drie bovenstaande aandoeningen.

2.2 Overzicht van de behandeling

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van de behandelingen met geneesmiddelen van de vasculaire aandoeningen van de macula: anti-VEGF geneesmiddelen, intravitreale glucocorticosteroiden en fotodynamische therapie met gebruik van verteporfine. Lasertherapie is eveneens een behandeling van DME en RVO maar hiervoor verwijzen wij naar de critical appraisals en valt de bespreking ervan buiten de scope van dit rapport.

Anti-VEGF geneesmiddelen

Er zijn momenteel vier anti-VEGFs op de markt. Deze middelen worden intravitreeaal gebruikt. Pegaptanib wordt in de praktijk niet meer gebruikt vanwege geringere effectiviteit ten opzichte van de andere anti-VEGFs en wordt om die reden niet in dit rapport besproken. De overige anti-VEGFs worden in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1: Overzicht van anti-VEGF geneesmiddelen.

Product	Registratie	Indicaties				Prijs (in euro) ^a	
		Natte LMD	DME	RVO	Myope CNV	Afleverenheid en dosering per toediening	Per toediening 1x/4 weken (excl. apotheekkosten)
Bevacizumab ^b AVASTIN [®] (Roche)	Niet geregistreerd (<i>off-label gebruik</i>)	<i>Off-label gebruik</i> 1e keus in de LMD Richtlijn				Voorgevulde spuit (apothekbereiding) 2,5 mg/ml in 0,05 ml; dosering 1,25 mg	€ 42,40
ranibizumab LUCENTIS [®] (Novartis)	2007 EMA-EU	X	X	X	X	Voorgevulde spuit 10 mg/ml in 0,17 ml; dosering 0,5 mg	€ 898,24
Aflibercept ^c EYLEA [®] (Bayer)	2012 EMA-EU	X	X	X	X	Voorgevulde spuit 40 mg/ml in 0,1 ml; dosering 2 mg	€ 906,50

LMD = Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie; CNV= Choroïdale Neovascularisatie; CVO = Centraal Veneuze Occlusie; DME = Diabetisch Macula Oedeem; EMA: European Medicines Agency; EU = Europese Unie.

^a www.medicijnkosten.nl: dit zijn de prijzen van de geneesmiddelen inclusief 6% BTW maar nog exclusief het aflevertarief door de apotheek. Dit aflevertarief kan verschillen per ziekenhuis. Geraadpleegd 14 oktober 2016.

^b Bevacizumab is voor diverse oncologische indicaties geregistreerd;

^c Aflibercept heeft tevens een registratie (2013 EU) voor gemetastaseerd colorectaal carcinoom (merknaam ZALTRAP[®] 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie). De SmPc vermeldt dat deze formulering niet intravitreeaal toegepast mag worden.

Bevacizumab werd in januari 2005 met een oncologische indicatie in de EU geregistreerd onder de merknaam Avastin[®], en is inmiddels wegens verlopen van het octrooi ook beschikbaar als biosimilar. Bevacizumab is niet voor macula aandoeningen ontwikkeld en toepassing als zodanig valt onder zogenaamd "*off-label gebruik*". Bevacizumab injecties zijn als eerste keus therapie opgenomen in de

Nederlandse richtlijn voor LMD. Deze keuze is gebaseerd op een grote Amerikaanse studie door de CATT Research Group uit 2011 (1-jaars resultaten) en 2012 (2-jaars resultaten) waarin is aangetoond dat met bevacizumab eenzelfde effect bereikt werd als met ranibizumab (Lucentis) (Ref. CATT Research Group 2011, 2012). Dit is bevestigd in een grote Nederlandse studie, de BRAMD-studie, waarin ook naar kosteneffectiviteit werd gekeken (Ref. BRAMD-studie: Schauwvlieghe et al, 2016; zie ook paragraaf 2.3.1. LMD-behandeling).

Kwaliteitsaspecten bevacizumab intravitreale injectie

Recent is door Jacobs et al. een onderzoek gepubliceerd naar de houdbaarheid van bevacizumab in door de apotheek klaargemaakte spuiten voor intravitreale injectie. Bevacizumab voor intravitreaal gebruik wordt in de ziekenhuisapotheek of daartoe bevoegde apotheken onder aseptische condities in een Laminar Air Flow kast bereid. Sommige apotheken maken de aseptisch bereide spuiten op voorraad. Volgens Jacobs et al. zijn de bereiding en controle op bewaarcondities in de verschillende apotheken variabel met mogelijk een risico op verminderde werking. Bij de vorming van aggregaten van een monoclonaal antilichaam kan de effectiviteit verminderen. Controle op aggregaatvorming bij bewaring hoort een essentieel onderdeel te zijn van kwaliteitsborging maar wordt – voor zover de auteurs konden nagaan – niet systematisch toegepast. Ook de keuze van de spuit, de voorbereiding en de manier van bewaring kunnen invloed hebben op de kwaliteit van het eindproduct (Ref. Jacobs et al. 2016).

Intravitreale glucocorticosteroiden

Intravitreale slow-release glucocorticosteroiden zijn reeds enige tijd beschikbaar. Deze middelen worden over het algemeen alleen gebruikt in gespecialiseerde oogcentra.

Tabel 2: Overzicht van intravitreale glucocorticosteroiden.

Product	Registratie	Indicaties		Toediening	Prijs (in euro) ^a
		DME	RVO	Frequentie	Per implantaat
Dexamethason OZURDEX® ; (Allergan)	2010 (EMA-EU)	X	X	1x/3-4 maanden tot maximaal 7 implantaten (gemiddeld 3-4/jaar)	€ 1.107,44 (0,7 mg)
Fluocinolon-acetonide ILUVIEN® (Alimera)	2014 (CBG-NL)	X		1x, maximaal 1 her-implantaat na 12 maanden	€ 9.733,87 (0,19 mg)
Triamcinolonacetonide ^{b c} Vistrec® (ook wel: Kenacort-A® , Triesence® en diverse generieke vormen)	2013 (CBG-NL),	<i>Off-label gebruik</i>		1x/2-3 maanden (apotheekbereiding)	Injectieflacon 40 mg/ml in 1 ml; dosering 2 mg; € 2,43 – 91,46

LMD = Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie; CNV= Choroïdale Neovascularisatie; CVO = Centraal Veneuze Occlusie; DME = Diabetisch Macula Oedeem; EMA: European Medicines Agency; EU = Europese Unie; CBG: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen; NL = Nederland.

^a www.medicijnkosten.nl: dit zijn de prijzen van de geneesmiddelen inclusief 6% BTW maar nog exclusief het aflevertarief door de apotheek. Dit aflevertarief kan verschillen per ziekenhuis. Geraadpleegd 14 oktober 2016.

^b Off-label generiek triamcinolonacetonide wordt in de praktijk ook gebruikt. De injectievloeistof dient door de ziekenhuisapotheek geschikt gemaakt te worden voor gebruik als intravitreaal implantaat. (Ref. Yilmaz T et al. 2009; Qi HP et al. 2012; Bucolo C et al. 2015).

^c Z-index, taxe oktober 2016, KNMP.

Verteporfine bij fotodynamische therapie (PDT)

Verteporfine is een middel dat wordt gebruikt als enhancer bij PDT. Het is geregistreerd voor behandeling van specifieke vormen van natte LMD die gepaard gaan met nieuwvorming van bloedvaatjes (predominante klassieke subfoveale choroïdale neovascularisatie en klassieke subfoveale choroïdale neovascularisatie door pathologische myopie).

Tabel 3: Overzicht van PDT enhancers.

Product	Registratie	Indicaties		Toediening	Prijs (in euro) ^a
		Natte LMD	Myope CNV		
verteporfine VISUDYNE® (Novartis)	2000 (EMA-EU)	X	X	Flacon van 15 mg; 6 mg/m ² 1x/3 maanden; maximaal 4 x per jaar	€ 1.184,18 (±10 mg)

LMD = Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie; CNV= Choroïdale Neovascularisatie; CVO = Centraal Veneuze Occlusie; DME = Diabetisch Macula Oedeem; EMA: European Medicines Agency; EU = Europese Unie.

^a www.medicijnkosten.nl: dit zijn de prijzen van de geneesmiddelen inclusief 6% BTW maar nog exclusief het aflevertarief door de apotheek. Dit aflevertarief kan verschillen per ziekenhuis. Geraadpleegd 14 oktober 2016.

In de praktijk is PDT met verteporfin de standaard behandeling van polypoïdale choroïdale vasculopathie, choroïdale hemangiomen en chronische centrale sereuze chorioretinopathie. Voor deze indicaties is PDT off-label gebruik. Behandeling met PDT wordt toegepast in enkele gespecialiseerde oogheelkundige centra, veelal UMC's.

2.3 Disease management

In deze paragraaf geven we een overzicht van de disease management structuren voor de diverse vasculaire aandoeningen van de macula. Voorbeelden van disease management structuren zijn: aanwezigheid van een richtlijn of standpunt, start- en stopcriteria, en monitoring. Tabel 4 biedt een overzicht en in paragraaf 2.3.1. t/m 2.3.4 worden per aandoening de disease management structuren besproken.

Monitoring

Monitoring is een essentieel onderdeel van disease management. Het biedt een operationeel kader en is een bron voor evaluatie van de behandeling. We onderscheiden protocol-gestuurd monitoren door middel van richtlijnen, critical appraisals, protocollen etc., en praktijk-monitoring van hoe er daadwerkelijk in de praktijk behandeld wordt en wat daarvan de resultaten zijn, bijv. in zogenaamde registratiesystemen. Protocol-gestuurde therapie is de eerste stap in het monitoren van behandelingen. Protocollen bevatten goed gedefinieerde start- en stopcriteria, objectieve beoordelingscriteria en regels voor onderlinge visitatie. Protocollen reguleren "gepast gebruik" van de duurder geneesmiddelen door toepassing van tevoren vastgelegde klinische criteria en borgen de uniformiteit van de behandeling per regio en per centrum.

Tabel 4: Overzicht van de disease management structuren voor de verschillende vasculaire aandoeningen van de macula.

Subtypes van vasculaire aandoeningen van de macula en patiënt-kenmerken	Disease management structuren							
	Richtlijn / Critical appraisal	1 ^e keus therapie	2 ^e keus therapie	Start criteria	Switch criteria	Behandelschema anti-VEGFs Duur van de behandeling	Stop criteria	Monitoring
Natte LMD Oudere populatie; start: 40-50 jaar (meerderheid >70-80 jaar)	Richtlijn LMD 2014	bevacizumab	ranibizumab of aflibercept	+	+	1x / 4-13 weken Treat & Extend schema Duur: lange termijn	+	Pilot
DME Treedt op na 5-10 jaar diabetes	Critical Appraisal DME 2014 & Expert opinion op basis van stand van de wetenschap	Lasertherapie en/of bevacizumab & aflibercept of ranibizumab indien 0,06<visus<0,4	ranibizumab	+	+	1x / 4 weken Treat & Extend schema of PRN gemiddeld 6 injecties/jaar Duur: circa 2-3 jaar	?	-
RVO >65 jaar	Critical Appraisal RVO 2014	bevacizumab	ranibizumab of aflibercept of glucocorticosteroiden	+	+	1x / 4-13 weken Treat & Extend schema of PRN Duur: gemiddeld 3 jaar	+	-
Overig CSC	Critical Appraisal CSC 2014	PDT	-	-	-	1x / 4-13 weken Treat & Extend schema of PRN Duur: variabel	-	-

LMD = Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie; CVO = Centraal Veneuze Occlusie; DME = Diabetisch Macula Oedeem;

CSC= Centrale Sereuze Chorioretinopathie; PDT= Photodynamic Therapy; PRN = Pro Re Nata (zo nodig).

Patiënt databank registraties

Het opnemen van patiënten in registratiesystemen is een ander aspect van monitoring. Een registratiesysteem is een structuur voor het in kaart brengen en evalueren van patiëntkenmerken en therapeutische uitkomsten. De data worden gebruikt voor verder onderzoek. Het bijhouden van alle gegevens in een registratiesysteem is een tijdrovende aangelegenheid en kan niet eenvoudig worden ingepast in de normale patiëntenadministratie. Om dit te vereenvoudigen zijn koppelingen tussen het elektronische patiëntendossier en het registratiesysteem noodzakelijk. Tevens moet er goed gekeken worden naar de privacyregels en er moeten speciaal opgeleide medewerkers zijn die toezien op het bijhouden van de registratiesystemen.

Op dit moment loopt er een pilot registratiesysteem "Fight Retinal Blindness" bij LMD. Dit registratiesysteem wordt opgezet in samenwerking met het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG). De verwachting is dat dit registratiesysteem ook voor de andere aandoeningen van de macula toepasbaar zal zijn. Het registratiesysteem verzamelt uitkomstgegevens met betrekking tot de toepassing van geneesmiddelen en is hiermee een stuurinstrument voor kwaliteit en kosten. Een goed voorbeeld dat navolging in andere specialismen verdient is de reumatologie. De registratie van patiëntkenmerken, follow-up en effecten en bijwerkingen van biologicals wordt al vele jaren uitgevoerd ("Dream database").

2.3.1 Disease management van Leeftijdsgebonden Macula Degeneratie

Ziektebeeld

Maculadegeneratie of leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) komt voornamelijk voor in de oudere populatie vanaf de leeftijd van 50 jaar en neemt toe met het vorderen van de leeftijd. De meeste patiënten zijn 70-80 jaar oud. Er treedt een langzame verslechtering op van het centrale zien in het aangedane oog (in 50% van de gevallen betreft het beide ogen). Als één oog is aangedaan dan is het risico dat het tweede oog ook LMD ontwikkelt tussen de 10-14% per jaar (Ref. www.oogartsen.nl). Verlies van centraal gezichtsvermogen maakt het moeilijk om gezichten te herkennen, auto te rijden, te lezen, etc.. LMD maakt een ernstige inbreuk op de dagelijkse activiteiten van een patiënt en de kwaliteit van leven neemt sterk af (Ref. Chatziralli, 2016). LMD komt voor in de zogenaamde droge vorm (80%) waarin het gezichtsvermogen vrij geleidelijk afneemt en een natte vorm (20%) die ernstiger en sneller verloopt. In ongeveer 10% van de gevallen gaat de droge vorm over in de natte vorm. Er is geen behandeling voor droge LMD, alleen voor natte. In Nederland worden per jaar ongeveer 120.000 behandelingen verricht met anti-VEGFs bij de natte vorm van LMD (schatting op basis van extrapolatie van gegevens klinieken van de experts).

Management

Behandelstrategie, start-, stop/switchcriteria en onderhoudstherapie

De criteria en behandelstrategie zijn afkomstig uit de Nederlandse Richtlijn LMD van 2014 (Ref. NOG, 2014).

Startcriteria:

- Alle nieuwe patiënten met exsudatieve (d.w.z. natte) LMD wordt geadviseerd te starten met anti-VEGF behandeling.
- Eerste keus therapie is intravitreale injectie met 1,25 mg bevacizumab (0,05 ml Avastin). De eerste injectie wordt zo vroeg mogelijk gegeven d.w.z. maximaal 1 week na vaststellen van de noodzaak tot behandeling. Standaard wordt de eerste serie van 3 injecties maandelijks gegeven.
- Speciale vormen van natte LMD behoeven mogelijk aanvullende therapie met PDT.

Switchcriteria (criteria voor het switchen naar een ander anti-VEGF):

- Switchen naar een ander anti-VEGF dient te worden overwogen indien er na 3 injecties geen afname van de lekkage te zien is (en er geen speciale vorm van natte LMD aanwezig is, d.w.z. geen polypoïdale choroïdale vasculopathie, retinale angiomateuze proliferatie of een mengbeeld van centrale sereuze chorioretinopathie en choroïdale neovascularisatie).
- Als de patiënt een speciale vorm van LMD heeft zoals hierboven genoemd, dient behandeling met PDT of PDT/anti-VEGF te worden overwogen.
- In geval van choroïdale neovascularisatie dient ook naar een ander anti-VEGF te worden geswitcht wanneer:
 - er sprake is van hypersensitiviteit voor (een bestanddeel) van het gebruikte anti-VEGF.
 - er sprake is van een uveïtis ten gevolge van de behandeling met het anti-VEGF.

Onderhoudstherapie (na de eerste serie van 3 anti-VEGF injecties):

- Vervolg-injectie elke 4 weken.
- Injecties PRN (Pro Re Nata) d.w.z. "zo nodig" met een follow-up elke 4 weken en vervolg-injectie alleen wanneer aan de criteria voor vervolg-injectie wordt voldaan.
- "Treat-and-extend" schema met iedere keer 1-3 vervolginjecties als de patiënt komt voor de controle, wat inhoudt dat iedere patiënt elke 4 weken een vervolg-injectie krijgt tenzij niet aan de criteria voor vervolg-injectie wordt voldaan. In dat geval wordt de injectie wel gegeven maar wordt de follow-up periode voor het volgende bezoek met 2 weken verlengd. Er bestaat ook een variant van dit schema. Treat-and-extend strategieën hebben een groot aantal voordelen in het reduceren van de patiënten- en zorgbelasting.
- De behandeling wordt zo lang voortgezet tot de stopcriteria bereikt zijn.

Stopcriteria: Criteria voor het definitief staken van anti-VEGF behandeling:

- Structurele schade d.w.z. subretinale fibrose/littekenvorming met afwezigheid van de fotoreceptorlaag, zonder subretinaal of intraretinaal vocht en met een visus van <0.05 .
- Visus <0.05 zonder subretinaal of intraretinaal vocht en geen andere verklaring voor het lage gezichtsvermogen.
- Visus <0.05 met permanent subretinaal of intraretinaal vocht in combinatie met structurele schade na intensieve behandeling met meerdere anti-VEGFs en na aanvullend onderzoek indien noodzakelijk.

Nieuwe ontwikkelingen

Nieuwe gegevens omtrent switchen

Recent werd een abstract gepubliceerd van een Nederlandse pilotstudie waarin switchen naar aflibercept bij non-respons op bevacizumab werd onderzocht (Ref. Van Asten, 2016). Ook in een recente meta-analyse werd switchen naar aflibercept onderzocht bij onvoldoende respons op behandeling met het eerste keus anti-VEGF (Ref. Seguin-Greenstein, 2016). Deze meta-analyse omvatte 7 prospectieve en retrospectieve studies uit de jaren 2013-2014. Er werd na 6 maanden behandeling met aflibercept een significante verbetering van de centrale retinadikte waargenomen. Ook werd een kleine maar significante verbetering van de visus gevonden.

Nieuwe gegevens over behandelprogramma's

In 2015 is een review gepubliceerd over 'treat-and-extend' schema's bij retinale aandoeningen. Er bestaat geen consensus in het veld over wat het optimale toedieningsschema is. Het treat-and-extend schema is een effectieve benadering gebleken om de injecties zo goed mogelijk individueel af te stemmen en daarmee de last van de behandeling (ziekenhuisbezoek en injecties) zo veel mogelijk te reduceren in vergelijking met vaste maandelijkse injecties of "zo nodig" schema's. Het treat-and-extend schema wordt ook beschouwd als een goede benadering voor andere retinale aandoeningen waarin patiënten met anti-VEGFs behandeld worden, gegeven het feit dat alle ogen en alle patiënten individueel verschillen met betrekking tot het aantal benodigde vervolginjecties (Ref. Freund, 2015).

2.3.2 Disease management van Diabetisch Macula Oedeem

Ziektebeeld

Diabetische retinopathie ontstaat 5 tot 10 jaar nadat de diagnose diabetes mellitus is gesteld en leidt tot vermindering van het gezichtsvermogen. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door de ontwikkeling van diabetisch macula oedeem (DME).

In Nederland worden per jaar ongeveer 50.000 behandelingen verricht met anti-VEGFs bij DME (schatting op basis van extrapolatie van gegevens klinieken van de experts).

Management

Behandelstrategie, start-, stop/switchcriteria en onderhoudstherapie

De criteria en behandelstrategie zijn afkomstig uit de Nederlandse Critical Appraisal DME van 2014 (Ref. NOG, 2014). Een update van de Critical Appraisal is in bewerking.

Startcriteria:

- Focale en grid lasertherapie blijft de behandeling van eerste keus bij patiënten met significant macula oedeem zonder centraal oedeem (op basis van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study of ETDRS criteria).

- Bij centraal diabetisch macula oedeem met visusafname is anti-VEGF de behandeling van eerste keus voor de duur van 1 tot 3 jaar. Binnen dit tijdsbestek kan laserbehandeling vaak achterwege blijven, ook vanwege (late) laser coagulatie-effecten in de fovea (onderdeel van de macula).
- Bij een combinatie van centraal oedeem en plaatselijke (recidiverende) lekkage buiten de fovea wordt aanvullende lasertherapie wel aanbevolen (d.w.z. aanvullend aan anti-VEGF), maar alleen minimaal 1200-1500 micron van het centrum van de fovea.

Switchcriteria (criteria voor het switchen naar een ander anti-VEGF):

In de Critical Appraisal DME staat dat bij "onvoldoende respons" op bevacizumab wordt geadviseerd om over te stappen op ranibizumab. Dit advies is gebaseerd op het mogelijke verschil in werking tussen beide middelen.

Onderhoudstherapie:

In tegenstelling tot LMD waarbij de behandeling in principe blijft doorlopen, is de duur van de behandeling bij DME beperkt tot 2 à 3 jaar met een gemiddeld aantal anti-VEGF injecties van 6 per jaar. In de praktijk hanteren de meeste oogartsen na de eerste standaardperiode van 3-maandelijkse injecties een aangepast treat-and-extend schema voor patiënten met DME.

Nieuwe ontwikkelingen

Nieuwe stand van de wetenschap met betrekking tot eerste keus anti-VEGF

Er zijn recent nieuwe data verschenen met betrekking tot de eerste keus anti-VEGF bij DME-patiënten. Het Diabetic Retinopathy Clinical Research Network publiceerde in 2015 de 1-jaars en in 2016 de 2-jaar data van een grote vergelijkende studie naar de drie anti-VEGF middelen ter behandeling van diabetisch macula-oedeem (DME) waarbij ook het centrum is aangetast, met een gestandaardiseerd regime voor follow-up en herbehandeling (Ref. DRCRN, 2015; Wells, 2016). De resultaten tonen dat bij alle drie de met anti-VEGF behandelde groepen er na 2 jaar sprake was van verbetering van de visus ten opzichte van de uitgangswaarde, waarbij het aantal injecties in het tweede jaar verminderd kon worden. Bij de ogen met een betere aanvangsvisus waren de visusresultaten bij de drie middelen vergelijkbaar. Bij de ogen met een slechtere aanvangsvisus was het visusresultaat na 2 jaar met aflibercept beter dan met bevacizumab, maar was de na 1 jaar geconstateerde superioriteit van aflibercept ten opzichte van ranibizumab verdwenen. Gezien het hogere aantal ongewenste voorvallen na 2 jaar bij ranibizumab dient dit aspect in toekomstig onderzoek nader te worden beoordeeld. Deze nieuwe stand van de wetenschap is in Nederland nog niet opgenomen in een officiële Nederlandse richtlijn of een critical appraisal. In de praktijk zijn veel oogartsen op basis van deze evidence-based medicine gegevens al wel overgestapt naar eerste keus aflibercept bij DME patiënten met een slechte visus bij aanvang van de therapie.

2.3.3 Disease management van Retinale Veneuze Occlusie

Ziektebeeld

Wereldwijd is macula oedeem bij retinale veneuze occlusie (RVO) één van de meest voorkomende oorzaken van verlies van gezichtsvermogen. Het is de derde meest voorkomende oorzaak van blindheid door retinale vaataandoeningen na LMD en het diabetisch macula oedeem. Risicofactoren voor RVO zijn onder meer hoge bloeddruk, diabetes en glaucoom. RVO wordt ingedeeld naar de locatie waar het veneuze bloedvat is afgesloten namelijk centraal of in een vertakking ('branch'): centrale retinale veneuze occlusie of 'branch' retinale veneuze occlusie, CRVO resp. BRVO. De meeste patiënten met RVO zijn ouder dan 65 jaar.

In Nederland worden per jaar ongeveer 30.000 behandelingen verricht bij patiënten met macula oedeem bij een RVO (schatting op basis van extrapolatie van gegevens klinieken van de experts).

Management

Behandelstrategie, start-, stop/switchcriteria en onderhoudstherapie

De criteria en behandelstrategie zijn afkomstig uit de Nederlandse Critical Appraisal Retinale Veneuze Occlusies van 2014 (Ref. NOG, 2014).

Startcriteria:

Behandeling van eerste keus bij macula oedeem ten gevolge van CRVO (onafhankelijk van macula ischemie) en BRVO is het starten met een anti-VEGF in een serie van 3 maandelijkse injecties (Refs. Brown, 2010; Ferrara, 2007; Figueroa, 2010).

Switchcriteria (criteria voor het switchen naar een ander anti-VEGF):

Indien het oedeem na de eerste 3 injecties niet vermindert dient er te worden geswitcht naar een ander anti-VEGF of vervolgens naar intravitreale glucocorticosteroiden (triamcinolonacetonide of dexamethason) (Refs. Ip, 2009; Haller, 2010).

Onderhoudstherapie (met anti-VEGF injecties):

De non-ischemische vorm van CRVO:

- De eerste 3-6 maanden elke 4-6 weken; daarna elke 2-3 maanden tot 1 jaar, afhankelijk van de fundus. Cave conversie naar de ischemische vorm gedurende deze periode. Patiënten dienen hierover goed geïnformeerd te worden.

De ischemische vorm van CRVO:

- Maandelijks tot 6 maanden; daarna hetzelfde schema als voor de non-ischemische vorm.

CRVO met macula oedeem:

- Na de eerste drie injecties dient de behandeling op geleide van Optical Coherence Tomography (OCT) en visus te geschieden met maandelijkse controle of met een treat-and-extend schema.

BRVO zonder of met matige ischemie en geen eerdere behandeling:

- Maandelijkse injecties gedurende 3 maanden en daarna iedere 2 maanden. Na 6 maanden dient er afhankelijk van de fundus elke 3 maanden een controle plaats te vinden.

BRVO met macula oedeem:

- Zie boven.

Gemiddeld wordt bij RVO 3 jaar behandeld, maar er is een grote inter-patiënt variabiliteit met betrekking tot de vereiste duur van de behandeling.

Stopcriteria:

Overweeg de behandeling te staken als het oedeem vermindert maar de visus niet verbetert. In dat geval kan onderliggende ischemie de oorzaak zijn van blijvende visusafname.

In de praktijk hanteren de meeste oogartsen na de eerste standaardperiode van 3 of 4 maandelijkse injecties een treat-and-extend schema voor patiënten met RVO.

Nieuwe ontwikkelingen

In 2014 werd een review gepubliceerd van een klein aantal cases van patiënten (n=6) met CRVO en persistent macula oedeem na injecties met anti-VEGFs. Deze patiënten werden geswitcht naar aflibercept waarna in alle gevallen verbetering van het oedeem werd vastgesteld (Ref. Eadie, 2014).

2.3.4 Disease management van de overige vasculaire aandoeningen van de macula

Ziektebeeld

Andere macula aandoeningen met vaatgroei waarbij VEGF een rol speelt zijn choroïdale neovascularisatie (CNV) ten gevolge van pathologische myopie, pseudoxanthoma elasticum (PXE) en andere oorzaken, en bestralings-retinopathie en bepaalde gevallen van centrale sereuze chorioretinopathie (CSC).

Management

Er is een Critical Appraisal van CSC beschikbaar via het Nederlands Oogheelkundig Genootschap (Ref. Critical Appraisal Centrale Sereuze Chorioretinopathie, NOG, 2014). Hierin staat dat er geen standaardbehandeling is vastgesteld voor acute en chronische CSC omdat er geen gecontroleerde trials zijn die daar uitsluitsel over kunnen geven. Op basis van uitgebreide, voornamelijk retrospectieve literatuur zijn de meeste nationale en internationale experts geneigd patiënten met chronische CSC binnen 3-4 maanden na het stellen van de diagnose te gaan te behandelen met PDT. In sommige gevallen wordt een mix van chronische CSC en CNV gezien, met name bij patiënten ouder dan 60 jaar. Deze patiënten worden met anti-VEGFs of met combinatietherapie behandeld. Voor de overige vasculaire macula aandoeningen zijn er geen Nederlandse richtlijnen/appraisals of anderszins protocol-gestuurde behandelingen vastgelegd.

3. Huidige situatie rondom behandeling met anti-VEGF geneesmiddelen

- 3.1 Introductie
- 3.2 Tekort aan anti-VEGF behandeling
- 3.3 Vergelijking met andere therapeutische gebieden
- 3.4 Financiële knelpunten
- 3.5 Vergelijking met andere landen

3.1 Introductie

In dit hoofdstuk bespreken we de huidige kritieke situatie waarin een tekort is geconstateerd aan adequate anti-VEGF behandeling voor vasculaire aandoeningen van de macula in Nederland. Inzichtelijk wordt gemaakt hoe deze situatie is ontstaan en wat de consequenties zijn voor patiënt en ziekenhuis. Deze situatie is overigens niet alleen tekenend voor de oogheelkundige afdeling van ziekenhuizen. De Federatie Medisch Specialisten (FMS) signaleerde in het rapport "Visiedocument dure geneesmiddelen" (2016) eveneens dat door de snelle toename aan innovatieve dure geneesmiddelen afdelingen in ziekenhuizen steeds vaker worden geconfronteerd met financiële knelpunten ten aanzien van adequate behandeling met dure, innovatieve geneesmiddelen (Ref. Visiedocument dure geneesmiddelen FMS, 2016).

3.2 Tekort aan anti-VEGF behandeling

Er worden in Nederland drie anti-VEGF middelen toegepast voor intravitreaal gebruik. Het anti-VEGF, bevacizumab, is niet voor intravitreale toepassing geregistreerd. Op basis van klinische studies (alleen verricht bij LMD) waarin een vergelijkbare effectiviteit werd gevonden tussen bevacizumab en andere anti-VEGFs wordt de off-label toepassing van bevacizumab verantwoord geacht. De beschikbare studies konden geen verschil in veiligheid aantonen omdat de onderzoeken daarvoor niet waren opgezet. Anti-VEGFs worden uitsluitend in ziekenhuizen toegepast (universitaire centra, zelfstandige behandelcentra en niet-universitaire ziekenhuizen). Per jaar worden er ongeveer 200.000 anti-VEGF behandelingen verricht. Er bestaat een groot prijsverschil tussen bevacizumab en de andere anti-VEGFs in het voordeel van bevacizumab. Op basis van de vergelijkbare effectiviteit tussen bevacizumab en andere anti-VEGFs hebben zorgverzekeraars en ziekenhuisdirecties in samenwerking met het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) het gebruik van anti-VEGFs strikt geprotocolleerd om een doelmatige toepassing van anti-VEGFs te kunnen realiseren. In de richtlijnen en critical appraisals van het NOG is bevacizumab het middel van eerste keus bij vasculaire aandoeningen van de macula. In Nederland heeft de voorkeur voor bevacizumab in plaats van

andere anti-VEGFs geleid tot een kostenreductie op de post geneesmiddelen van € 60-120 miljoen per jaar.

Om de omvang van de specialistische zorg omtrent de toediening van anti-VEGFs te kunnen opvangen heeft het NOG een doelmatige oplossing aangewend door in de Nederlandse richtlijn op te nemen dat "ander gekwalificeerd personeel" (anders dan de oogarts zelf, zoals gespecialiseerde verpleegkundigen of basisartsen) intravitreale injecties mag toedienen onder eindverantwoordelijkheid van de oogarts. Dit betekent een efficiënte bedrijfsvoering door goedkoper personeel waardoor additionele kostenreductie wordt gerealiseerd.

Ondanks de maximaal doelmatige inzet van geneesmiddelen en oogheekundige zorg signaleren wij dat thans door ontoereikende budgetten een groot tekort aan de beschikbaarheid van andere anti-VEGFs dan bevacizumab dreigt. Hierdoor dreigen patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula niet langer meer volgens de stand der wetenschap te kunnen worden behandeld en dreigen deze patiënten slechtziend dan wel maatschappelijk blind te worden. Patiënten hebben recht om volgens de stand der wetenschap te worden behandeld en verzekeraars, specialisten en ziekenhuizen hebben daartoe een zorgplicht.

Stijgende vraag naar duurdere anti-VEGFs

De eerste reden waarom de vraag naar andere, duurdere, anti-VEGFs bestaat, is dat 15 tot 30% van de patiënten niet goed reageren op de eerste anti-VEGF of het middel van eerste keus niet goed verdragen. Daarom wordt er in de richtlijn/critical appraisals op basis van evidence-based medicine en practice-based medicine aangeraden om te switchen naar één van de andere anti-VEGFs. Er is uitgebreide literatuur waarin klinische studies zijn beschreven die onderbouwen dat dergelijke patiënten beter kunnen reageren op een ander anti-VEGF (Ref. Katz G, 2016; Hanhart J, 2015; Moissejev E, 2015; Pinheiro-Costa J, 2015; Cho H, 2013). Afhankelijk van het soort macula aandoening wordt in de praktijk vastgesteld dat de noodzaak tot switchen zich bij 15 tot 30% van de patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula voordoet. Door zorgverzekeraars wordt thans onvoldoende budget beschikbaar gesteld om te kunnen switchen naar een effectief therapeutisch alternatief, indien de effectiviteit of verdraagbaarheid van bevacizumab onvoldoende is.

Een tweede reden voor de stijgende vraag naar anti-VEGFs is de publicatie van een groot vergelijkend onderzoek bij patiënten met DME waaruit bleek dat het voor een bepaalde categorie DME-patiënten (namelijk die patiënten die al slechtziend zijn wanneer zij met anti-VEGF behandeling beginnen) beter is om met aflibercept of ranibizumab te starten dan met bevacizumab. De studieresultaten laten zien dat de met aflibercept en ranibizumab behandelde patiënten na 1-2 jaar een significant beter gezichtsvermogen hebben dan patiënten die met bevacizumab werden behandeld (Ref. DRCRN, 2015; Wells, 2016). Ten tijde van het opstellen van de Critical Appraisal DME in 2014 waren deze gegevens nog niet bekend en wordt bevacizumab derhalve bij alle patiënten nog als eerste keus anti-VEGF genoemd. In de dagelijkse praktijk wordt echter op basis van de nieuwe resultaten aflibercept als eerste keus behandeling bij DME-patiënten met een slechte visus als evidence-based medicine en stand der wetenschap gezien. Door deze nieuwe inzichten zal de vraag naar de andere anti-VEGFs de komende jaren verder stijgen.

Een derde reden voor de stijgende vraag naar anti-VEGFs is de verdere groei van de groep ouderen. Bij ouderen >55 jaar is leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) een vaak voorkomende aandoening. Op een leeftijd van 80 jaar heeft 20% van deze groep een vorm van LMD. Ook DME komt frequent voor. Onderzoek hieromtrent rapporteert dat gedurende type II diabetes mellitus, 3 tot 28% van de patiënten na 5-20 jaar DME ontwikkelen (Ref. Romero-Aroca, 2010). De omvang van diabetes mellitus type II patiënten in Nederland is groot (bron Volksgezondheidszorg.info) en is nog steeds groeiende.

Financiële consequenties

De sterk stijgende vraag naar andere, duurdere, anti-VEGFs leidt tot een onhoudbare grote druk op het oogheelkundige budget voor innovatieve geneesmiddelen in ziekenhuizen. In 2016 zijn hiervan de tekenen duidelijk geworden. We noemen enkele voorbeelden.

- In sommige regio's worden steeds vaker patiënten die een duurder anti-VEGF nodig hebben doorgestuurd naar de universitaire centra. Dit heeft tot gevolg dat de universitaire ziekenhuizen na de instelling van de behandeling deze patiënten niet kunnen terugverwijzen naar de regionale ziekenhuizen en zelfstandige behandelcentra voor de verder routinematige continuering van de behandeling omdat deze de behandeling vanwege budget tekorten niet kunnen voorzetten. Dit proces is niets anders dan het overhevelen van het probleem naar een andere locatie en lost de uiteindelijke financiële knelpunten niet op.
- Per instelling/kliniek worden er afspraken gemaakt en plafonds afgesproken. Deze kunnen heel verschillend zijn per verzekeraar en per kliniek. Het kan zelfs zo zijn dat wel of geen andere anti-VEGF krijgen in één en dezelfde kliniek afhangt van waar de patiënt verzekerd is. De ene patiënt van verzekeraar A krijgt dan wel een ander therapeutisch alternatief en kan daarmee effectief worden behandeld, terwijl de andere patiënt van verzekeraar B niet behandeld kan worden met als gevolg ernstige medische consequenties voor deze patiënt. Dit wordt veroorzaakt doordat verschillende verzekeraars verschillende budgetplafonds hanteren. Dit speelt meest in het westen van het land waar meerdere zorgverzekeraars afspraken maken per kliniek en minder in het oosten en noorden van het land waar monopolisten zijn die de afspraken maken ook voor de andere zorgverzekerden (minderheid). Voor verzekerden is het thans nagenoeg onmogelijk deze verschillen in aanspraak bij verschillende zorgverzekeraars te beoordelen en daarmee de juiste zorgverzekeraar te kiezen.
- Een vergelijkbare situatie treedt op tussen ziekenhuizen onderling. Verzekeraars geven ziekenhuizen verschillende budgetplafonds voor de toepassing van anti-VEGFs. Hierdoor dreigt opnieuw de postcode geneeskunde (zie maatschappelijke consequenties).

Medische consequenties

Vasculaire aandoeningen van de macula leiden tot geleidelijk verlies van het centrale zien waardoor het moeilijk wordt om gezichten te herkennen, te lezen, auto te rijden en andere normale dagelijkse activiteiten te ondernemen. Zowel vroege als late stadia van deze aandoeningen hebben een enorme impact op de kwaliteit van leven. Zonder adequate behandeling met de juiste anti-VEGF zal het gezichtsvermogen van patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula verder verslechteren

en uiteindelijk kan dit tot maatschappelijke blindheid leiden.

Verminderd gezichtsvermogen vraagt uitermate grote sociale ondersteuning bij dagelijkse activiteiten en transport. DME- en ook RVO-patiënten zijn relatief jong; de invloed op werk, sociaal leven en bijvoorbeeld autorijden is aanzienlijk. De LMD-patiënten betreffen de oudere patiënten, waaronder vooral kwetsbare ouderen. Patiënten hebben doorgaans intensieve en langdurige revalidatie nodig of opname in een verzorgings- of verpleeghuis. Daarnaast leidt verlies van gezichtsvermogen tot grote sociale isolatie en aantasting van de kwaliteit van leven en voorts tot een hoge ziektelast voor patiënt en maatschappij (Ref. Chatziralli, 2016). Kwaliteit van leven is in meerdere studies bij LMD en DME-patiënten onderzocht. De impact van LMD op de kwaliteit van leven is vergelijkbaar met AIDS, nierfalen of beroertes. Een studie naar de kwaliteit van leven van LMD-patiënten liet grote achteruitgang zien op het gebied van bijvoorbeeld geestelijke gezondheid en autorijden. De belangrijkste voorspellende factoren met betrekking tot kwaliteit van leven waren gezichtsscherpte, thuiszorg en maatschappelijke dienstenverlening (Ref. Matamoros, 2015). Studies met anti-VEGF geneesmiddelen hebben grote verbeteringen in de kwaliteit van leven scores laten zien (gemeten met de NEI-VFQ-25 vragenlijst) (Ref. Schmidt-Erfurth, EURETINA Guidelines, 2014). De anti-VEGFs zijn daardoor dus zeer kosteneffectief. In een recente Nederlandse studie werd eveneens aangetoond dat bij patiënten met een uitgangsvision van $>0,05$ het behoud van het gezichtsvermogen een relevante invloed heeft op de kwaliteit van leven. Het is dus van belang om bij de behandeling van deze patiënten de visus boven de 0,05 trachten te houden (Ref. Elshout, 2016). In een Zweedse studie werd de kwaliteit van leven gemeten bij DME-patiënten met slechtziendheid voorafgaand aan de start met anti-VEGF behandeling. Deze patiënten scoorden opvallend laag op de schaal van "algehele gezondheid" (NEI VFQ-25). Ook wanneer deze patiënten eerder een laserbehandeling hadden ondergaan, dan nog scoorden zij zeer slecht op algehele gezondheid. De auteurs pleiten voor meer bekendheid van deze bevinding bij beroepsbeoefenaren en derhalve tijdig te starten met een anti-VEGF behandeling (Ref. Granström, 2015).

Vanuit medisch en maatschappelijk oogpunt is het onacceptabel dat patiënten slechtziend of maatschappelijk blind zouden worden terwijl er effectieve therapeutische alternatieven in het verzekerde pakket zijn opgenomen.

Politiek perspectief

De Europese Commissie (EC) en de individuele lidstaten hebben als belangrijk speerpunt "gezond en zelfstandig ouder worden" gedefinieerd (Ref. Decision No 940/2011/EU, 2012; EC Communication Strategic Implementation Plan Healthy Aging, 2013). De steeds omvangrijker wordende oudere bevolkingsgroepen en de toename in het vóórkomen van chronische ziekten in deze groepen dwingt de Europese landen ertoe om te zorgen voor een duurzame gezondheidszorg. De EC stelt dat er antwoorden dienen te worden gevonden op vragen als: hoe chronische ziekten te voorkómen, hoe de kwaliteit van leven te bevorderen en hoe de participatie in werk en samenleving zo lang mogelijk - tot op hoge leeftijd - te realiseren. In Nederland zijn zowel op nationaal als lokaal niveau plannen ontwikkeld en geïmplementeerd. Eind 2013 heeft het Ministerie van Volksgezondheid hiertoe samen

met vijf andere ministeries het Nationale Preventie Plan 2014-2016 aan het Nederlandse parlement gepresenteerd (Ref. NPP Rapport, 2013). Er zijn ook lokale initiatieven ondernomen in het kader van gezond ouder worden, zoals het Healthy Ageing Network Northern Netherlands (HANNN) door het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Het UMCG werkt hierbij samen met kennisinstituten, regionale overheden en de private sector met de bedoeling om kennis, valorisatie en spin-off activiteiten te ontwikkelen. Gezond en actief ouder worden is een topprioriteit voor een duurzame gezondheidszorg.

Vasculaire aandoeningen van de macula zijn een goed voorbeeld van aandoeningen die een grote negatieve impact hebben op het concept van gezond en actief ouder worden. Een aanzienlijk deel van de patiënten betreft kwetsbare ouderen die vaak niet kunnen opkomen voor hun belangen. Vanwege de sterk groeiende ouder wordende bevolking vormen deze aandoeningen een grote sociaal economische uitdaging voor de maatschappij.

Maatschappelijke consequenties, 'l'histoire se répète'

Het budget tekort om in de toenemende medisch noodzakelijke anti-VEGF behandeling te voorzien is onhoudbaar geworden en dreigt te leiden tot wachtlijsten en/of onder-behandeling.

In het verleden hebben vergelijkbare financiële knelpunten geleid tot de zogeheten 'postcode geneeskunde', d.w.z. dat patiënten uit bepaalde regio's geen behandeling kregen en in andere regio's wel vanwege het al of niet meer beschikbaar zijn van ziekenhuisbudget. In 2007 bestond deze zelfde problematiek voor Nederlandse borstkankerpatiënten die beperkte toegang hadden ("postcode geneeskunde") tot behandeling met, toevalligerwijs hetzelfde bevacizumab, maar dan als geregistreerd middel voor borstkanker (Ref. Klappe-Sabadi et al. 2008). Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft destijds een politieke beslissing genomen waardoor extra budget voor de bekostiging van innovatieve geneesmiddelen in het ziekenhuis beschikbaar kwam. Echter, de huidige snelle toename van innovatieve dure geneesmiddelen houdt geen pas meer met de door ziekenhuizen en zorgverzekeraars gecontracteerde budgetten en zorgt ervoor dat de afgesproken maximale groei van de kosten van de medisch-specialistische zorg in het Bestuurlijk Hoofdpijnen Akkoord wordt overstegen. Gegeven de medisch en maatschappelijke grondslag van de gezondheidszorg in Nederland dienen echter de budgetten de zorgplicht te volgen, tenzij de minister van VWS een beslissing neemt om innovatieve dure geneesmiddelen niet meer in het verzekerde pakket toe te laten. Indien er niet spoedig een oplossing voor de financiële knelpunten wordt gerealiseerd of anderzijds structurele beslissingen ten aanzien van het verzekerde pakket worden genomen, dreigt de postcode geneeskunde zich in grote omvang te gaan herhalen.

3.3 Vergelijking met andere therapeutische gebieden

Algemene principes voor het switchen van een behandeling

Behalve voor zeldzame ziekten bestaan er voor nagenoeg alle ziekten therapeutische alternatieven voor het geval de behandeling van eerste keuze niet effectief genoeg is of door de patiënt niet wordt

verdragen. Het hebben van therapeutische alternatieven (2^e en 3^e keus middelen) is uitgangspunt voor goed medisch handelen. Dit is doorgaans verankerd in nationale en internationale richtlijnen. In de Nederlandse gezondheidszorg is dit principe herkenbaar in het basispakket. Hierin zijn per ziekte doorgaans één of meerdere therapeutische alternatieven opgenomen naast de eerste keus behandeling, mits deze voldoen aan de pakketcriteria.

Hoewel de andere duurdere anti-VEGFs zijn opgenomen in het verzekerde pakket krijgt de oogheekunde thans onvoldoende budgettaire ruimte om deze therapeutische alternatieven toe te passen en loopt daarmee structureel uit de pas bij andere specialismen.

Hieronder bespreken we enkele ziekten waarbij voldoende budgettaire ruimte bestaat voor de toepassing van therapeutische alternatieven in de categorie innovatieve, dure, geneesmiddelen. Andere welbekende voorbeelden zijn de oncologische en hematologische aandoeningen en de neurologische aandoening multipele sclerose. De hieronder besproken voorbeelden van therapeutische alternatieven zijn net als de anti-VEGFs opgenomen in richtlijnen en standpunten of critical appraisals en zijn onderdeel van het verzekerde basispakket.

Voorbeelden van switchen naar therapeutische alternatieven in niet-oogheekundige indicaties Reumatoïde Artritis (RA)/Artritis Psoriatica en de behandeling met biologicals

De aanbevelingen van de Europese Liga tegen Reuma (European League Against Rheumatism, EULAR) uit 2013 beschrijven algemene aspecten zoals het bereiken van remissie of van lage ziekteactiviteit door middel van een treat-to-target benadering, en de noodzaak van het gezamenlijk nemen van beslissingen tussen reumatologen en patiënten (Ref. Smolen 2014; Ramiro, 2016). De meer specifieke aspecten gaan over de strategie van het starten van DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) behandeling met een conventionele, synthetische DMARD (csDMARD) in combinatie met glucocorticosteroïden, gevolgd door toevoeging van een biologische DMARD (bDMARD) of een andere csDMARD (na stratificatie op basis van aan- of afwezigheid van risicofactoren) in geval het behandeldoel na 6 maanden niet is bereikt of in geval er na 3 maanden nog geen verbetering is. Er wordt hierbij vanuit gegaan dat de bDMARDs, de TNF- α blokkers adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, abatacept, tocilizumab en onder bepaalde omstandigheden ook rituximab, een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid kennen: "Als de eerste bDMARD strategie niet werkt, kan iedere andere bDMARD worden gebruikt". De aanbevelingen beschrijven het gebruik van tofacitinib als een targeted synthetische DMARD (tsDMARD) die - daar waar geregistreerd - wordt aanbevolen na gebruik van tenminste één eerdere bDMARD. Biosimilars worden ook beschreven. De aanbevelingen van de EULAR zijn bedoeld om reumatologen, patiënten, landelijke reumatologieverenigingen en andere betrokkenen te informeren over EULARs meest recente consensus met betrekking tot behandeling van RA met csDMARDs, glucocorticosteroïden en bDMARDs.

Al deze biologicals worden, nadat gestart is met de, goedkope, csDMARDs, vergoed uit het ziekenhuisbudget. Indien de eerste bDMARD niet effectief is, kan met iedere andere bDMARD vervolgd worden, zonder enige budgetrestrictie (Ref. Chen, 2006).

Tabel 5: Overzicht van eerste en tweede keus behandeling van ernstige, actieve RA.

Product	Prijs (in euro) ^a	Product	Prijs (in euro) ^a
Eerste stap csDMARDs	Per jaar	Tweede stap bDMARDs	Per jaar
MTX (methotrexaat)	€ 37.44	Infliximab + MTX	€ 11,111.13
		Etanercept + MTX	€ 14,828.32
		Adalimumab + MTX	€ 11,940.57
		Certolizumab pegol + MTX	€ 15,127.58
		Golimumab + MTX	€ 14,923.80
		Abatacept + MTX	€ 14,357.52
		Tocilizumab + MTX	€ 17,353.85
		Rituximab* + MTX	€ 7,281.90

^a Vergelijkend overzicht gebruikt uit rapportage van het Zorginstituut Nederland juni 2014:

<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl->

[www.documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1406-rituximab-mabthera/1406-rituximab-mabthera/rituximab+-MabThera-.pdf](https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-ww/documenten/publicaties/geneesmiddelbeoordelingen/2014/1406-rituximab-mabthera/1406-rituximab-mabthera/rituximab+-MabThera-.pdf);

*Bij ernstige, actieve RA komt behandeling met rituximab (in combinatie met methotrexaat) in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met één of meerdere TNF- α blokkers.

Chronische darmontsteking ofwel *Inflammatory Bowel Disease* (Colitis Ulcerosa en Ziekte van Crohn) en de behandeling met biologicals

Een ander voorbeeld van probleemloos switchen van het ene innovatieve, dure geneesmiddel (biological) naar de andere in dezelfde klasse van monoklonale antilichamen is infliximab versus adalimumab. In de Nederlandse Richtlijn van de gastro-enterologen van 2008 staat: "In geval van onvoldoende effect of intolerantie voor infliximab kan adalimumab worden gebruikt" (Ref. Sandborn 2007; Dutch Guideline IBD 2008). Beide biologicals worden vergoed binnen het ziekenhuisbudget.

Discussie

Bovenstaande voorbeelden illustreren dat therapeutische alternatieven noodzakelijk zijn wanneer de specialist niet uitkomt met de therapie van eerste keuze en het switchen naar een ander geneesmiddel een effectieve behandeling mogelijk maakt. Indien deze therapeutische alternatieven onderdeel zijn van het verzekerde basispakket, worden deze alternatieven doorgaans bekostigd zonder financiële knelpunten.

De beschreven behandelstrategieën voor reumatoïde artritis en voor chronische darmontstekingen lijken zeer vergelijkbaar met de oogheelkundige behandeling met anti-VEGFs. Zelfs het soort geneesmiddel is vergelijkbaar, namelijk bevacizumab en ranibizumab zijn beide monoklonale antilichamen, terwijl aflibercept een fusiemolecuul is en dit is dezelfde situatie in RA waarbij infliximab en adalimumab monoklonale antilichamen zijn en etanercept een fusiemolecuul.

Toch zijn er grote verschillen in financiële knelpunten op specialisten en ziekenhuis niveau en grote verschillen in beschikbaarheid van geneesmiddelen op patiëntniveau. Bij beide gaat het om geneesmiddelen die in het verzekerde basispakket zijn opgenomen en die bij de ene ziekte wel toegankelijk zijn voor de patiënt maar bij patiënten met een andere aandoening niet.

De wijze van behandelen waarbij naast de eerste keus behandeling effectieve therapeutische alternatieven worden toegepast is 'state of the art' in alle ziekten uitgezonderd zeldzame ziekten waar doorgaans geen therapeutische alternatieven bestaan. Het huidige verzekerde basispakket is ook als zodanig ingericht dat financiering van therapeutische alternatieven zijn opgenomen. Deze structuur van gezondheidszorg draagt bij aan een hoge standaard van patiëntenzorg.

3.4 Financiële knelpunten

De financiële knelpunten met betrekking tot de anti-VEGF geneesmiddelen gelden niet alleen voor de oogheelkundige afdelingen van ziekenhuizen. De Federatie Medisch Specialisten (FMS) signaleerde in het visiedocument dure geneesmiddelen in algemene brede zin de financiële knelpunten in de ziekenhuizen als gevolg van de toenemende stroom aan innovatieve dure geneesmiddelen. In dit document worden deze knelpunten benoemd alsmede de rol beschreven van specialisten (medisch specialisten en ziekenhuisapothekers) en wetenschappelijke verenigingen - verenigd in de Federatie Medisch Specialisten - bij het beheersbaar houden van de zorgkosten rondom het gebruik van dure geneesmiddelen. Wij geven hieronder enkele relevante onderdelen uit dit document weer.

Visiedocument dure geneesmiddelen (FMS)

Financiële knelpunten

De FMS geeft aan dat de financiële knelpunten rondom dure geneesmiddelen hun oorsprong hebben in de toename van het gebruik van de dure geneesmiddelen tezamen met andere innovatieve zorgkosten waardoor de afgesproken maximale groei van de kosten van de medisch-specialistische zorg in het Bestuurlijk Hoofdlijnen Akkoord overstegen wordt. De gewenste kwaliteit van de individuele patiëntenzorg kan daardoor op gespannen voet komen te staan met de beschikbare financiële ruimte om goede zorg te leveren.

Geneesmiddelen in de medisch-specialistische zorg worden in principe integraal gedeclareerd binnen een DBC-zorgproduct. Bij dure geneesmiddelen kan dit ertoe leiden dat de kosten van het geneesmiddel een onevenredig deel van het DBC-tarief uitmaken. Daarom is er een aparte bekostigingssystematiek ontwikkeld, de zogeheten add-on bekostiging. De NZa stelt vast of een geneesmiddel bij een bepaalde indicatie voor add-on bekostiging in aanmerking komt. Ziekenhuizen onderhandelen zelf, of in inkoopgroepen, met de fabrikanten/leveranciers over de inkoopprijs van de geneesmiddelen. Zorgverzekeraars kopen deze dure geneesmiddelen als onderdeel van de medisch-specialistische zorg in voor hun verzekerden bij de ziekenhuizen. In de onderhandelingen met het ziekenhuis over de aard, omvang en kosten van te leveren zorg worden ook de kosten van de inzet

van dure geneesmiddelen meegenomen. Zorgverzekeraars dragen sinds 2015 meer risico voor de kosten van add-on bekostigde geneesmiddelen. Dat komt omdat zij vanaf 2015 niet langer achteraf gecompenseerd worden voor onverwacht hoge kosten door het gebruik van dure geneesmiddelen. Om die reden stellen zorgverzekeraars in de onderhandelingen met de ziekenhuizen veelal een maximumbudget vast voor de bekostiging van dure geneesmiddelen. Wanneer de kosten voor dure geneesmiddelen boven het maximumbudget uitkomen, worden deze niet door de zorgverzekeraar vergoed maar komen direct ten laste van het ziekenhuis. Daarmee zijn dus de ziekenhuizen en niet de zorgverzekeraars risicodragend geworden voor een eventuele overschrijding.

In de afspraken die het ziekenhuis maakt met de zorgverzekeraar moet derhalve helder worden vastgelegd wat de voorwaarden zijn voor bekostiging van dure geneesmiddelen. Onderdeel hiervan zijn afspraken over hoe de zorgverzekeraar omgaat met de bekostiging van dure geneesmiddelen wanneer plafondafspraken worden overschreden. Ook moet vastgelegd worden wat het verwijsbeleid is bij patiënten die behandeld moeten worden met een duur geneesmiddel dat ofwel niet in het betreffende ziekenhuis verstrekt kan worden omdat dit niet gecontracteerd is, ofwel leidt tot bekostigingsproblemen omdat de omzetplafonds worden overschreden.

Zorgverzekeraars hebben hierin ook een grote verantwoordelijkheid. In geen geval mogen financiële aspecten van het voorschrijven van dure geneesmiddelen ten koste gaan van de kwaliteit van de behandeling van een patiënt. De toenemende complexiteit en de steeds groter wordende financiële risico's bij het inkopen van dure geneesmiddelen vragen om medisch-inhoudelijke expertise voor een optimale contractering van zorg en een optimale inzet van geneesmiddelen binnen het ziekenhuis.

De rol van specialisten en wetenschappelijke verenigingen

De Federatie Medisch Specialisten (FMS) stelt vast dat artsen zich medeverantwoordelijk voelen voor de kosten van de zorg. Zij dienen te staan voor het maken van heldere afspraken over het voorschrijven en doelmatig toepassen van innovatieve en dure geneesmiddelen. Doel van deze afspraken is te voorkomen dat, door een discussie over de financiële knelpunten de kwaliteit van de individuele patiëntenzorg in het gedrang komt. De FMS is van mening dat de kosten van een behandeling op zichzelf geen doorslaggevende rol mogen spelen in het besluit deze wel of niet toe te passen bij een individuele patiënt. Medisch specialisten zijn in hun dagelijkse handelen gebonden aan de eed die zij hebben afgelegd en aan de verplichtingen die voortvloeien uit de Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (Wet BIG) en de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO). Vanuit die verplichtingen heeft de medisch specialist als behandelaar de professionele ruimte nodig om alle - dus ook de nieuwste - behandelingen en geneesmiddelen in te kunnen zetten bij patiënten die dit nodig hebben volgens de op dat moment geldende stand van de wetenschap en de praktijk.

Echter, de FMS is tevens van mening dat de medisch specialist zich in de discussie over kosten en baten niet beperkt tot zijn/haar rol als behandelend arts en bondgenoot van de individuele patiënt. Samen met de wetenschappelijke vereniging speelt de medisch specialist een belangrijke rol om de doelmatige inzet van dure geneesmiddelen te bevorderen: door zijn/haar kennis en gedrag; door het opstellen van richtlijnen en behandelprotocollen, en door transparantie over uitkomsten.

Het gezondheidszorgbeleid van de FMS richt zich derhalve niet alleen op kwaliteit maar ook op doelmatigheid van zorg: het realiseren van zoveel mogelijk gezondheidswinst tegen zo laag mogelijke kosten. Door doelmatig te werk te gaan, kunnen zoveel mogelijk patiënten geholpen worden binnen het beschikbaar gestelde financieel kader.

De rol van specialisten bij de inkoop van geneesmiddelen

Voor het borgen van de doelmatige en veilige inzet van geneesmiddelen moeten medisch specialisten structureel betrokken worden bij het vaststellen van het formularium van het ziekenhuis, bij de afspraken met de zorgverzekeraar over de inzet van geneesmiddelen, bij het toetsen van die inzet aan de gemaakte afspraken (controlefunctie) en bij de (voorbereiding van de) inkoop van dure geneesmiddelen. Medisch specialisten kunnen op grond van hun expertise aangeven voor welke behandeltrajecten nieuwe geneesmiddelen te verwachten zijn, hoe bestaande (nieuwe) dure geneesmiddelen het beste kunnen worden ingezet en welke alternatieve trajecten er al dan niet mogelijk zijn. Deze medisch-inhoudelijke expertise is nodig voor een optimale contractering van zorg door het ziekenhuis en een optimale inzet van geneesmiddelen binnen het ziekenhuis. De inzet van medisch specialisten via vertegenwoordiging vanuit de vakgroep in de diverse gremia zoals de geneesmiddelen- en budget commissies binnen het ziekenhuis, moet dan ook worden geborgd.

De rol van specialisten op individueel patiëntniveau

Medisch specialisten verlenen zorg op basis van richtlijnen die primair kwaliteit en veiligheid van zorg als uitgangspunt hebben, maar medisch specialisten voelen zich ook verantwoordelijk voor de kosten van de zorg en dus voor de toegankelijkheid en beschikbaarheid van die zorg. Met de landelijke programma's "Samen Beslissen" en "Verstandig Kiezen" geeft de FMS concreet invulling aan het convenant "Gepast gebruik van zorg" waarin veldpartijen afspraken hebben vastgelegd om gepast gebruik van zorg te bevorderen. Deze campagnes ondersteunen de medisch specialisten om samen met de patiënt de voor de patiënt best passende behandeling te kiezen. Ervaring met en inzicht in de effecten van innovatieve geneesmiddelen - gepositioneerd binnen richtlijnen en informatie uitregistraties - moeten ervoor zorgen dat artsen hun patiënten steeds beter kunnen informeren over de te verwachten effecten van innovatieve geneesmiddelen in hun individuele situatie. Dit bevordert het gepast gebruik en de mogelijkheid voor de patiënt om zelf goed geïnformeerde keuzes te maken.

De rol van specialisten bij de plaatsbepaling van geneesmiddelen

Het is aan medisch specialisten en hun wetenschappelijke verenigingen om hun expertise in te zetten voor een juiste plaatsbepaling van nieuwe geneesmiddelen binnen het eigen vakgebied. Wetenschappelijke verenigingen dienen zo mogelijk voor elk nieuw duur geneesmiddel, bij voorkeur voorafgaand aan introductie in de medisch-specialistische zorg, tot nadere indicatiestelling te komen door middel van richtlijnen, standpunten en/of een leidraad. Transparantie over de totstandkoming van het indicatie-advies of de plaatsbepaling en het opvolgen van dit advies door de eigen beroepsgroep, is belangrijk voor gepast gebruik van dure geneesmiddelen. De plaatsbepaling kan worden aangescherpt door criteria vast te stellen voor het uitvoeren van de betreffende

behandeling. Innovatieve geneesmiddelen zijn geregistreerd voor een specifieke patiëntenpopulatie en/of in specifieke behandelingsituaties. De inzet van dergelijke geneesmiddelen vereist soms aanvullende faciliteiten of deskundigheid die niet in elk ziekenhuis voorhanden is. De beroepsgroep kan randvoorwaarden vastleggen waar een instelling of team van medisch specialisten aan moet voldoen om behandelingen met nieuwe dure geneesmiddelen uit te voeren. Toepassing van deze criteria kan (verdere) concentratie van zorg tot gevolg hebben, maar dan wel met de garantie dat iedere patiënt die in aanmerking komt, wordt behandeld door een multidisciplinair team dat de nodige ervaring heeft met de indicatiestelling van het geneesmiddel, de toediening ervan, de bijwerkingen en de behandeling van die bijwerkingen. Zorginstellingen en zorgverzekeraars dienen deze normen te hanteren bij de zorginkoop.

De FMS noemt in haar rapport dat het na de introductieperiode van belang is om gegevens over diagnostiek, indicatiestelling en uitkomsten van de behandeling met nieuwe (dure) geneesmiddelen in de dagelijkse klinische praktijk te verzamelen. De gegevens uit registraties kunnen worden gebruikt voor het bijstellen van richtlijnen. In toenemende mate worden Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) opgenomen in de registraties voor kwaliteitsverbetering. PROMs bieden waardevolle informatie over de kwaliteit van leven van patiënten bij de inzet van dure geneesmiddelen. Hiermee kan een juiste inzet van deze geneesmiddelen nog beter worden vastgesteld.

3.5 Vergelijking met andere landen

In tegenstelling tot Nederland wordt in het Verenigd Koninkrijk over het algemeen geen off-label bevacizumab aanbevolen gegeven de regelgeving hierover in aanwezigheid van geregistreerde gelijkwaardige therapeutische alternatieven (regelgeving door de Medicines & Healthcare Regulatory Agency, de Good Medical Practice van de General Medical Council evenals het Department of Health). De uiteindelijke beslissing hierover wordt in de dagelijkse praktijk echter veelal aan de lokale autoriteiten overgelaten. In andere omringende landen waar off-label gebruik van bevacizumab wel is toegestaan, zoals in Duitsland, Zweden en Frankrijk, worden echter naast bevacizumab eveneens de andere anti-VEGFs op indicatie als eerste of tweede keus middel toegepast en bekostigd.

De Nederlandse oogartsen staan voor een verantwoord off-label gebruik van bevacizumab bij de behandeling van de diverse vasculaire aandoeningen van de macula en daar waar aangewezen in te zetten als eerste keus behandeling. Echter bij vaststellen van onvoldoende effectiviteit van bevacizumab of bij nieuwe klinische gegevens die de keuze van behandeling verschuiven naar een eerste keus met een andere anti-VEGF, dient toegang te zijn tot andere anti-VEGFs uit oogpunt van goed medisch handelen.

4. Discussie, conclusies en aanbevelingen

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">4.1 Discussie4.2 Conclusies4.3 Aanbevelingen |
|--|

4.1 Discussie

In dit rapport is de huidige situatie, waarin een budget tekort is geconstateerd om een adequate behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula in Nederland mogelijk te maken met de daarvoor aangewezen anti-VEGF geneesmiddelen, tegen het licht gehouden. Deze situatie geeft inzicht in de financiële knelpunten waarmee niet alleen oogheelkundige afdelingen maar vele andere specialistische afdelingen in ziekenhuizen steeds vaker worden geconfronteerd als gevolg van de snelle ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen enerzijds en het budgetplafond van afdelingen en ziekenhuizen anderzijds. Vervolgens is de vraag gesteld of de beschikbaarheid van therapeutische alternatieven voor de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula van klinisch relevant belang is. Daarbij is gekeken naar soortgelijke behandelingen in ziekenhuizen bij andere aandoeningen.

4.2 Conclusies

Met betrekking tot het voorbeeld uit de oogheelkunde trekken wij 4 conclusies.

1. De noodzaak en klinische relevantie van het beschikbaar zijn van therapeutische alternatieven bij de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula is vanuit evidence-based en practice-based medicine onomstreden en is uitgangspunt van goed medisch handelen. Wanneer patiënten een therapeutisch alternatief wordt onthouden gaat het gezichtsvermogen verder achteruit en kan dit versneld leiden tot maatschappelijke blindheid. Deze consequenties leiden tot ernstig verlies van kwaliteit van leven en een hoge ziektelast voor patiënt en maatschappij. Dit treft veel oudere patiënten onder wie een aanzienlijk deel kwetsbare ouderen. Iedere vorm van blindheid in aanwezigheid van adequate therapeutische alternatieven in het verzekerde basispakket is medisch, ethisch en maatschappelijk onaanvaardbaar.
2. Ten opzichte van andere aandoeningen vormt de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula een uitzondering op het beschikbaar zijn van therapeutische alternatieven. Behalve zeldzame ziekten hebben nagenoeg alle ziekten toegang tot één of meerdere

therapeutische alternatieven. Het is inconsistent financieel beleid wanneer therapeutische alternatieven die nota bene in het verzekerde basispakket zijn opgenomen bij de ene ziekte wel toegankelijk zijn voor de patiënt maar bij de andere ziekte (zoals hier: vasculaire aandoeningen van de macula) niet.

3. Het voorbeeld van de anti-VEGF behandeling bij patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula signaleert dat de zorg die noodzakelijk is volgens de stand der wetenschap niet aan patiënten geleverd kan worden. Wanneer behandelingen evidence-based ofwel stand der wetenschap en de praktijk zijn en deze behandelingen zijn opgenomen in het verzekerde basispakket bestaat er zorgplicht bij behandelaar, ziekenhuis en zorgverzekeraar.
4. Ondanks de reeds bereikte bijzonder doelmatige inzet van geneesmiddelen en de doelmatige inzet van specialistische zorg in de oogheelkunde worden de financiële knelpunten ten aanzien van adequate behandeling met alternatieve geneesmiddelen onaanvaardbaar groot. Het budget tekort om in de toenemende medisch noodzakelijke anti-VEGF behandeling te voorzien is onhoudbaar geworden en dreigt te leiden tot wachlijsten en/of onderbehandeling en postcode geneeskunde, d.w.z. dat patiënten uit bepaalde regio's geen behandeling krijgen en in andere regio's wel vanwege het al of niet meer beschikbaar zijn van ziekenhuisbudget.

4.3 Aanbevelingen

Op basis van het besprokene doen wij de volgende aanbevelingen:

- Behandeling van patiënten met vasculaire aandoeningen van de macula met anti-VEGF geneesmiddelen behoort op basis van evidence-based medicine en stand der wetenschap en de praktijk geprioriteerd te worden. Dit houdt in dat er in voldoende mate toegang moet zijn tot de bestaande alternatieve anti-VEGFs als aanvulling op bevacizumab. Het betreft primair de patiënten die moeten switchen, maar ook een groep patiënten met DME die- op basis van de beschikbare evidence- hiermee als eerste keus middel moeten worden behandeld.
- Om de zorgplicht jegens deze patiënten te kunnen voldoen is het noodzakelijk dat zorgverzekeraars de budgetten voor 2017 verruimen. De zorgplicht gebiedt ook dat indien in de loop van het budgetjaar de vraag groter is dan ingeschat, het contract over het aantal te behandelen patiënten wordt heropend en aangepast of via nacalculatie wordt verrekend.
- Ondanks de reeds bereikte bijzonder doelmatige inzet van geneesmiddelen en de doelmatige inzet van oogheelkundige zorg ten aanzien van de behandeling van vasculaire aandoeningen van de macula blijft het van belang om kwaliteitsinstrumenten te ontwikkelen en te implementeren. Daartoe wijzen wij op de implementatie van een registratie systeem voor

uitkomsten en complicaties waarmee thans een pilot loopt. Voorts biedt dat mogelijkheden voor de implementatie en registratie van start- en stopcriteria en voor de ratio van inzet van anti-VEGF geneesmiddelen binnen de verschillende type vasculaire aandoeningen van de macula en voor het multidisciplinair overleg bij de inzet van therapeutische alternatieven.

De aanbevelingen vormen mogelijk een blauwdruk voor andere specialistische afdelingen in ziekenhuizen en klinieken.

Belangenverklaring

Hiervoor maakt Europe-ExPro gebruik van de werkwijze van de International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) voor het bekendmaken van potentiële belangenverstremelingen (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>).

Prof. Dr. J.R.B.J. (Koos) Brouwers, klinisch farmacoloog

Afdeling FarmacoTherapie, -Epidemiologie & -Economie, Universiteit Groningen, en Stichting Ephor (Expertisecentrum Pharmacotherapie bij Ouderen, www.ephor.nl), Oranjewoud.

Er zijn geen relaties/voorwaarden/omstandigheden die een potentiële belangenverstremeling vormen met betrekking tot dit rapport.

Prof. Dr. C.B. (Carel) Hoyng, oogarts

Afdeling Oogheelkunde, Radboud Universiteit Medisch Centrum, Nijmegen.

In de afgelopen 36 maanden zijn beperkte consultancy activiteiten ondernomen voor Sanofi, Roche, Novartis, Bayer en Allergan; speaker's fees zijn ontvangen van Novartis, Bayer, Allergan en Roche.

Prof. Dr. G.P.M. (Gré) Luyten, oogarts

Afdeling Oogheelkunde, Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden.

Er zijn geen relaties/voorwaarden/omstandigheden die een potentiële belangenverstremeling vormen met betrekking tot dit rapport.

Prof. Dr. R.O. (Reinier) Schlingemann, oogarts

Afdeling Oogheelkunde, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

In de afgelopen 36 maanden zijn beperkte consultancy activiteiten ondernomen voor Bayer, Astellas en Thrombogenics; speaker's fees zijn ontvangen van Novartis en Bayer; een onvoorwaardelijke onderzoekssubsidie werd verstrekt door Novartis.

Referenties

Richtlijnen en critical appraisals

- Boon C, Huiskamp EA. Critical appraisal Centrale sereuze chorioretinopathie. 2014 Website NOG: <http://www.oogheelkunde.org/richtlijn/ca-centrale-sereuze-chorioretinopathie>
- Hecke van MV, Schlingemann RO. Critical appraisal retinale veneuze occlusies. 2014 Website NOG: <http://www.oogheelkunde.org/richtlijn/ca-retinale-veneuze-occlusies-rvo>
- NOG (Nederlands Oogheelkundig Gezelschap). Richtlijn Leeftijdgebonden maculadegeneratie, 27 maart 2014. Geautoriseerde versie 270314. Website NOG: <http://www.oogheelkunde.org/richtlijn/leeftijdgebonden-macula-degeneratie>
- Schlingemann RO, Keunen JEE, Moll AC. Critical appraisal Diabetisch macula oedeem. 2014. Website NOG: <http://www.oogheelkunde.org/richtlijn/ca-diabetisch-macula-oedeem>

Cochrane reviews

- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD005139. DOI: 10.1002/14651858.CD005139.pub3
- Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD007419. DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub4
- Braithwaite T, Nanji AA, Lindsley K, Greenberg PB. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD007325. DOI: 10.1002/14651858.CD007325.pub3
- Mitry D, Bunce C, Charteris D. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD009510. DOI: 10.1002/14651858.CD009510.pub2

Rapporten ZINL en EC

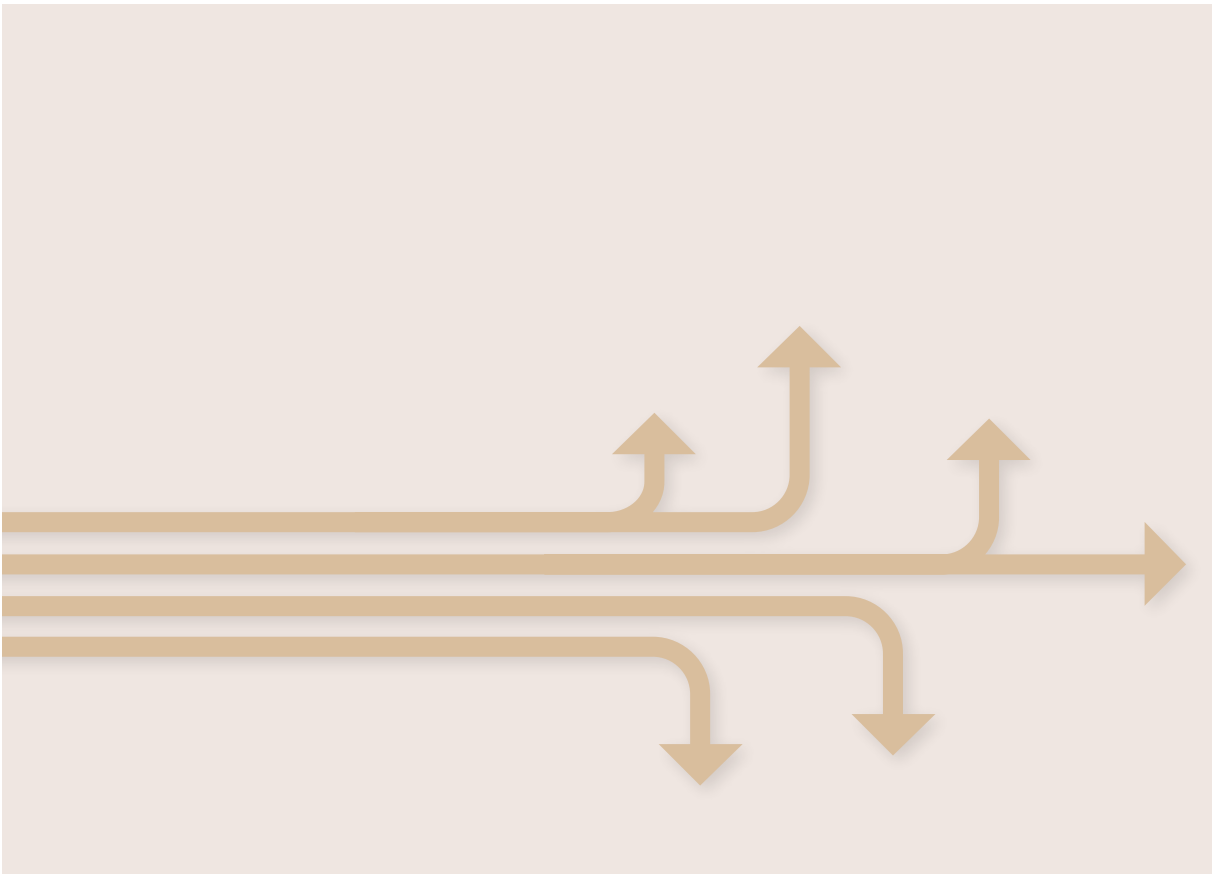
- Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ranibizumab (Lucentis®) bij leeftijdgebonden maculadegeneratie. Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH. 13 Aug 2012. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties>
- Zorginstituut Nederland. Beoordeling ranibizumab (Lucentis®) bij de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME). 15 Sep 2011. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties>
- Zorginstituut Nederland. ACP ranibizumab. June 2012. <http://docplayer.nl/11531371-Acp-32-5-9-bijlagen-agendapunt-4.html>
- Decision No 940/2011/EU of the European Parliament and of the Council of 14 September 2011 on the European Year for Active Ageing and Solidarity between Generations (2012)
- EC Communication on Taking forward the Strategic Implementation Plan of the European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing. European Commission 2013. Retrieved from: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012DC0083&from=EN>
- NPP rapport 2013; <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2013/10/11/alles-is-gezondheid-het-nationaal-programma-preventie-2014-2016-deel-1-en-deel-2.html>

Literatuur

- Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. CRUISE investigators: Ranibizumab for macular edema following central vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology* 2010;117:1124-1133e1

- Bucolo C, Grosso G, Drago V et al. Intravitreal triamcinolone acetonide in the treatment of ophthalmic inflammatory diseases with macula edema: a meta-analysis. *J Ocol Pharmacol* 2015;31(\$)²²⁸⁻⁴⁰
- CATT (Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388-98. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053. Epub 2012 May 1
- Chatziralli I, Mitropoulos P, Parikakis E et al. Risk Factors for Poor Quality of Life among Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2016 Aug 10:1-9. [Epub ahead of print]
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229
- Cho H, Shah CP, Weber M, Heier JS. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol*. 2013 Aug;97(8):1032-5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303344. Epub 2013 Jun 13
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:609-14
- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264. Epub 2015 Feb 18
- Dutch Guideline IBD 2008 (Richtlijn IBD-MDL artsen Nederland): http://www.mdl.nl/uploads/240/565/IBD-volwassenen_definitief_juni_2009.pdf
- Eadie JA, Ip MS, Kulkarni AD. Response to aflibercept as secondary therapy in patients with persistent retinal edema due to central retinal vein occlusion initially treated with bevacizumab or ranibizumab. *Retina*. 2014 Dec;34(12):2439-43. doi: 10.1097/IAE.0000000000000238
- Elshout M, van der Reis M, de Jong-Hesse Y et al. Distinguishing between Better and Worse Visual Acuity by Studying the Correlation with Quality of Life in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016 Aug 25. pii: S0161-6420(16)30664-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.015. [Epub ahead of print]
- ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group). (1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch. Ophthalmol*. 103, 1796-1806
- ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group). (1987) Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987;94: 761-74
- Granström T, Forsman H, Leksell J. Visual functioning and health-related quality of life in diabetic patients about to undergo anti-vascular endothelial growth factor treatment for sight-threatening macular edema. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 29 (2015) 1183-1190
- Ferrara DC, Koizumi H, Spaide RF: Early bevacizumab treatment of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2007;144:864-871
- Figueroa MS, Contreras I, Noval S, Arruabarrena C: Results of bevacizumab as the primary treatment of retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1052-1056
- Freund KB, Korobelnik JF, Devenyi R. Treat and extend regimens with anti-VEGF agents in retinal diseases.: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina*. 2015 Aug;35(8):1489-506. doi: 10.1097/IAE.0000000000000627
- Haller JA, Bandello R, Belfort R Jr, et al: Ozurdex GENEVA Study Group: randomized sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patient with macular edema due to retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2010;117:1134-1146
- Hanhart J, Chowers I. Evaluation of the Response to Ranibizumab Therapy following Bevacizumab Treatment Failure in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Case Rep Ophthalmol*. 2015 Feb 10;6(1):44-50. doi: 10.1159/000375230

- Ip MS, Scott IU, vanVeldhuisen PC, et al. SCORE Study Research Group: A randomized trial comparing the efficacy and safety of intravitreal triamcinolone with observation to treat vision loss associated with macular edema secondary to central retinal vein occlusion: the Standard Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion (SCORE) study report 5. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1101-1114
- Jacobs MS, Hemminga WL, Woerdenbag HJ et al. Kwalificatie van de zero-residual syringe (Zeringe) als verpakkingsmateriaal voor bevacizumab als intravitreale injectie. *Pharm Weekbl (Ned Platvorm Farm. Onderzoek)* 2016;1:A1624
- Katz G, Moisseiev E, Goldenberg D. Ranibizumab for persistent diabetic macular edema after bevacizumab treatment. *Eur J Ophthalmol*. 2016 Jul 18;0. doi: 10.5301/ejo.5000838. [Epub ahead of print]
- Klappe-Sabadi G, Jansman FGA, Honkoop HA, Otter R, Willemse PHB, Brouwers JRB. Regionale verschillen in voorschrijfgedrag opnieuw getoetst. *Pharm Weekblad WP*: 2008;2:145-168
- Matamoros E, Maurel F, Léon N et al. Quality of Life in Patients Suffering from Active Exudative Age-Related Macular Degeneration: The EQUADE Study. *Ophthalmologica*. 2015;234(3):151-9. doi: 10.1159/000433448. Epub 2015 Aug 25
- Moisseiev E, Katz G, Moisseiev J. Switching treatment for neovascular age-related macular degeneration from bevacizumab to ranibizumab: Who is likely to Benefit From the Switch? *Retina*. 2015 Jul;35(7):1323-30. doi: 10.1097/IAE.0000000000000500
- Pinheiro-Costa J, Costa JM, Beato JN. Switch to Aflibercept in the Treatment of Neovascular AMD: One-Year Results in Clinical Practice. *Ophthalmologica*. 2015;233(3-4):155-61. doi: 10.1159/000381221. Epub 2015 Apr 17
- Qi HP, Bi S, Wei SQ et al. Intravitreal versus subtenon triamcinolone injection in diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Curr Eye Res* 2012;37(12):1136-47
- Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2484-5. doi: 10.2337/dc10-1580
- Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:490-498 doi:10.1136/annrheumdis-2015-208466
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 829-38
- Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hooymans JM, et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. *PLoS One*. 2016 May 20;11(5):e0153052. doi: 10.1371/journal.pone.0153052. eCollection 2016
- Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144-1167 doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
- Seguin-Greenstein S, Lightman S, Tomkins-Netzer O. A Meta-Analysis of Studies Evaluating Visual and Anatomical Outcomes in Patients with Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration following Switching to Treatment with Aflibercept. *J Ophthalmol*. 2016;2016:4095852. doi: 10.1155/2016/4095852. Epub 2016 Mar 6
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509
- Van Asten F, Klevering BJ, Hoyng CB. Switching to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration not responding to bevacizumab: a pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2016 Jun 27. doi: 10.1111/aos.13146. [Epub ahead of print] No abstract available
- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022. Epub 2016 Feb 27
- Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ et al. Intravitreal triamcinolone acetate injection for treatment of refractory macular edema: a systematic review. *Ophthalmology* 2009;116(5):902-11



Europe-ExPro

Zeppelinstraße 73

81669 Munich, Germany

Tel.: +49 1717577031

E-mail: info@europe-expro.eu

Web: www.europe-expro.eu

