

Budget Impact Analyse

Financiële impact aanbevelingen van de richtlijn Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie (LMD) over keuze van anti-VEGF middel

Budget Impact Analyse

7 juni 2023

Namens de werkgroep van de richtlijn Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie (LMD)

MET ONDERSTEUNING VAN

dr. A. van der Hout, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

drs. A.A. Lamberts, senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

drs. C. de Mortier, PhD student, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De ontwikkeling van deze BIA werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Inhoud

1. Inleiding
2. Methode
3. Resultaten
4. Discussie en conclusie
5. Referenties

1. Inleiding

Deze budget impact analyse (BIA) hoort bij de richtlijn Leeftijdsgebonden Maculadegeneratie (LMD), specifiek bij de module 'Keuze van anti-VEGF middel'. In de richtlijn wordt beschreven wat volgens het beschikbare wetenschappelijke bewijs en overige argumenten de beste zorg is voor patiënten met LMD. De budget impact analyse heeft als doel de implementatie van aanbevelingen te bevorderen door inzichtelijk te maken welke financiële middelen nodig zijn om de zorg te leveren zoals beschreven in de richtlijn.

Patiënten met neovasculaire LMD worden behandeld met intravitreale injecties met anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) middelen. Hiermee kan in veel gevallen slechtziendheid worden voorkomen of langdurig worden uitgesteld. Er zijn steeds meer anti-VEGF middelen beschikbaar, waaronder ook biosimilars. De behandeling van neovasculaire LMD moet meestal jaren worden voortgezet met vele intravitreale injecties en daarom spelen de kosten van anti-VEGF middelen en bijbehorende procedure een belangrijke rol. De prijs van de diverse anti-VEGF middelen verschilt enorm, variërend van ongeveer €35 tot meer dan €800. Dit verschil in kosten heeft belangrijke financiële consequenties voor de maatschappij als het gaat om aanbeveling over middel van eerste keuze en voor het switchen naar een ander anti-VEGF middel bij onvoldoende respons.

Het middel van eerste keuze betreft bevacizumab. Bevacizumab is een monokonaal antilichaam tegen VEGF dat wordt gebruikt bij verschillende indicaties binnen de oncologie. Het middel is echter niet geregistreerd voor de indicatie neovasculaire LMD, in tegenstelling tot andere anti-VEGF middelen, zoals ranibizumab. Echter, al vrij snel na de introductie is door de Nederlandse overheid toestemming gegeven om bevacizumab off-label voor te schrijven, ondanks de beschikbaarheid van het geregistreerde alternatieve middel ranibizumab.

In meerdere landen mogen alleen geregistreerde middelen gebruikt worden voor de indicatie neovasculaire LMD. In Nederland spreekt men van bevacizumab als eerstelijns middel en de duurdere geregistreerde middelen als tweedelijns middel. Deze tweedelijnsmiddelen zijn wel geregistreerd voor intravitreaal gebruik (aflibercept (Eylea[®]), ranibizumab (Lucentis[®]), en brolocizumab (Beovu[®])). Er worden ook steeds meer biosimilars ontwikkeld, die mogelijk een lagere prijs dan de tweedelijnsmiddelen zullen hebben. Op het moment van schrijven zijn deze biosimilars echter nog niet beschikbaar op de Nederlandse markt en is er ook nog geen prijs bekend.

De uitgangsvraag bij de module 'Keuze van anti-VEGF middel' is: *Welk anti-VEGF geneesmiddel is eerste keus bij de behandeling van neovasculaire LMD?*

De aanbevelingen die in deze module worden gedaan zijn:

- Geef intravitreaal bevacizumab (Avastin[®]) als middel van eerste keus bij neovasculaire LMD.
- Geef als middel van tweede keuze aflibercept of ranibizumab (geen voorkeur).
- Geef als middel van derde keuze aflibercept of ranibizumab (geen voorkeur).
- Overweeg als middel van vierde keuze brolocizumab. Dit middel heeft echter een minder gunstig bijwerkingen profiel.

In deze BIA worden twee situaties doorgerekend:

- Situatie 1: Bevacizumab is beschikbaar en is het middel van eerste keuze, een tweedelijnsmiddel is het middel van tweede keuze.
- Situatie 2: Bevacizumab is niet beschikbaar en een tweedelijnsmiddel is daarom het middel van eerste keuze, een ander tweedelijnsmiddel is het middel van tweede keuze.

Vraagstelling

Deze BIA is gebaseerd op de interventies die omschreven worden in de richtlijn Leefstijdsgebonden Maculadegeneratie (LMD) in de module 'Keuze van anti-VEGF middel', om de volgende vraag te beantwoorden: *Wat zijn de verwachte budgettaire consequenties van bevacizumab als eerste keuze ten opzichte van een tweedelijnsmiddel als eerste keuze van anti-VEGF behandeling voor patiënten met LMD?*

De bijbehorende vergelijking is: ***Bevacizumab eerste keuze versus tweedelijnsmiddel eerste keuze (situatie 1 vs. situatie 2).***

2. Methode

De BIA geeft informatie die gebruikt kan worden om de (budgettaire) haalbaarheid van de implementatie van de aanbevelingen in te kunnen schatten. In dit hoofdstuk wordt de methodiek toegelicht. Niet van alle onderdelen van de anti-VEGF behandeling zijn de kostprijzen onderzocht en/of bekend. Er dienen onvermijdelijk aannames te worden gedaan op basis van expert opinion. De hier gehanteerde kosten zijn een grove schatting van de reële kosten.

Het is van belang te benadrukken dat gewerkt is met de aanname dat de effectiviteit van alle middelen gelijk is. Dit komt overeen met hetgeen beschreven staat in de richtlijn Leefstijdsgebonden Maculadegeneratie. Mogelijke kosten als gevolg van bijvoorbeeld productiviteitsverliezen en complicaties zijn vanwege de aanname van gelijke effectiviteit niet gekwantificeerd. Tevens is aangenomen dat de werkingsduur van alle middelen gelijk is. Hoewel op theoretische gronden verschillen zijn te verwachten, lijken deze in de klinische praktijk klein te zijn. Voor redenen van eenvoud is daarom gekozen voor deze aanname.

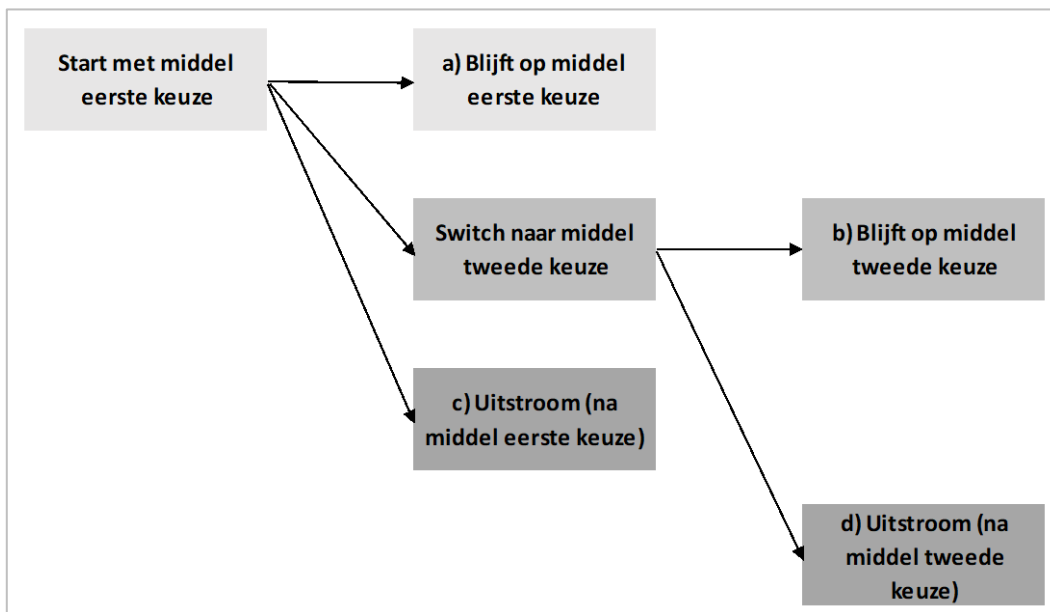
Studiepopulatie

De richtlijn Leefstijdsgebonden Maculadegeneratie (LMD) heeft betrekking op patiënten met neovasculaire LMD bij aanwezigheid van een maculaire neovascularisatie en van atrofische LMD bij aanwezigheid van geografische atrofie. De overall prevalentie in Europa onder personen boven de 60 jaar wordt geschat op 25,3% voor het vroege en intermediaire voorstadium en 2,4% voor het eindstadium LMD (Li, 2020). Deze prevalentie is sterk leeftijdsafhankelijk en varieert voor het eindstadium van 0,3% bij personen jonger dan 65 jaar tot 6,4% bij personen ouder dan 75 jaar. In deze BIA is er gerekend met 34.175 patiënten per jaar (Bron: opendisdata.nl, hoofd diagnosecode: 704 - Subretinale neovascularisatie, jaar: 2021). Een deel van de patiënten wordt gelijktijdig aan beide ogen behandeld. Het percentage patiënten waarbij beide ogen wordt behandeld is niet bekend. Er is daarom door de werkgroep gekozen om alleen met patiëntaantallen te rekenen, niet met het aantal ogen dat geïnjecteerd wordt.

Patiëntvolumes per behandeloptie

Om de kosten voor de totale populatie te berekenen zijn de kosten voor verschillende paden die een patiënt kan afleggen berekend en vermenigvuldigd met het verwachte aantal patiënten per behandelpad. Een patiënt kan namelijk starten met het middel van eerste keuze en kan daar op blijven, of kan switchen naar een middel van tweede keuze, als blijkt dat er onvoldoende respons is (**Figuur 1**).

Om het model te vereenvoudigen is ervoor gekozen om vier patiëntenpaden door te rekenen (zie a, b, c en d in **Figuur 1**). Omdat de berekeningen gedaan zijn onder de aanname dat de effectiviteit en werkingsduur van alle middelen gelijk is, is het niet de verwachting dat een beperking tot vier patiëntenpaden de resultaten veel zal vertekenen en de conclusies zal beïnvloeden.



Figuur 1 - Patiëntpaden bij keuze voor anti-VEGF middelen

Percentage patiënten dat switcht

Er is gewerkt met de volgende aannames voor de transitie naar een volgende fase of switch van geneesmiddel. Overall blijft 58,5% van de patiënten bij het middel van eerste keus (a); 40% maakt een switch naar middel van tweede keus; en 2,5% stroomt binnen een jaar uit (c).

In het tweede t/m vijfde jaar blijft van de 40% die is geswitcht naar een middel van tweede keus 92,5% bij dit middel van tweede keus (b) en 7,5% stroomt uit of stopt met behandeling (d).

Input voor kosten

Personele en materiele kosten

Hoewel personele en materiele kosten een zekere rol spelen bij de berekening van de totale budget impact is ervoor gekozen deze kosten niet in het primaire model mee te nemen. Er zijn volgens de werkgroep te veel onzekerheden rondom de geschatte kosten. Bovendien is de onzekerheid rondom deze schattingen voor alle groepen gelijk. Daarom is het niet de verwachting dat dit het eindresultaat zal vertekenen. Wel is besloten om in een aanvullende analyse te verkennen wat de invloed van de personele en materiele kosten zijn als hier een hypothetisch bedrag voor wordt vastgesteld. Omdat er geen consensus is over de samenstelling van dergelijke kosten dienen deze resultaten met enige terughoudendheid te worden geïnterpreteerd. De hypothetische kosten waarmee is gerekend in het model bedragen €25 euro voor een intravitreale injectie en €100 voor een controle.

Kosten medicatie

De categorieën van middelen en de gehanteerde kostprijzen zijn te vinden in **Tabel 1**. De bron van de kostprijzen staat in de tabel vermeld.

In de module 'Keuze voor anti-VEGF middel' wordt als vierde keuze brolocizumab aanbevolen. Om het model overzichtelijk te houden is ervoor gekozen om slechts één keer switchen naar een ander middel in te bouwen. Aanname was dat het percentage patiënten dat drie of vier keer switcht klein is. Bovendien zijn de prijsverschillen tussen de tweedelijnsmiddelen relatief klein. Dit had tot gevolg dat brolocizumab buiten beschouwing is gelaten in deze BIA, en om binnen de tweedelijnsmiddelen alleen te kijken naar ranibizumab en aflibercept.

Tabel 1 - Prijzen voor anti-VEGF middelen

Categorie/naam anti-VEGF middel	Kosten per injectie	Inhoud spuit/flacon	Bron/aanname	Opmerking
Middel van eerste keuze	€ 35,53			
<i>Bevacizumab</i>				
Avastin®	€ 35,53	spuit 0,1 ml	Inhoud spuit meestal 0,1 ml, één dosis is 0.05 ml, gerekend met gemiddelde prijs twee apotheken: a15 apotheek €31,82, Brocacef ziekenhuisfarmacie, €39,23 (in februari 2023).	Off-label gebruik voor nLMD.
Tweedelijnsmiddelen	€ 762,59		Aanname: In richtlijn is er geen voorkeur voor aflibercept of ranibizumab als middel van tweede keuze, daarom worden de gemiddelde kosten van ranibizumab en aflibercept genomen.	
<i>Ranibizumab</i>				
Lucentis®	€ 693,86	wegwerpspuit 0,165 ml	Farmacotherapeutisch kompas	Geregistreerd voor nLMD.
<i>Aflibercept</i>				
Eylea®	€ 831,31	flacon 0,1 ml	Farmacotherapeutisch kompas	Geregistreerd voor nLMD.
<i>Brolucizumab</i>				
Beovu®	€ 825,41	wegwerpspuit 0,165 ml	Farmacotherapeutisch kompas	Geregistreerd voor nLMD.

Situaties

In de berekening van de budgettaire consequenties van bevacizumab als eerste keuze worden twee situaties met elkaar vergeleken, namelijk de situatie dat bevacizumab beschikbaar is en dit het anti-VEGF middel van eerste keuze is en de situatie dat bevacizumab niet beschikbaar is, en dat een tweedelijnsmiddel het anti-VEGF middel van eerste keuze is. De patiëntstromen zijn bij deze situaties als volgt:

Situatie 1: Bevacizumab eerste keuze

- Een patiënt start met bevacizumab en blijft dit krijgen
- Een patiënt start met bevacizumab, maar switcht naar een tweedelijnsmiddel en blijft op dit middel
- Een patiënt start met bevacizumab, maar stroomt uit en stopt met de injecties
- Een patiënt start met bevacizumab, switcht naar een tweedelijnsmiddel, maar stroomt daarna uit en stopt met de injecties.

Situatie 2: Tweedelijnsmiddel eerste keuze

- Een patiënt start met tweedelijnsmiddel en blijft dit krijgen
- Een patiënt start met tweedelijnsmiddel, maar switcht naar een volgend tweedelijnsmiddel en blijft op dit middel
- Een patiënt start met tweedelijnsmiddel, maar stroomt uit en stopt met de injecties
- Een patiënt start met tweedelijnsmiddel, switcht naar een volgend tweedelijnsmiddel, maar stroomt daarna uit en stopt met de injecties

Volume-eenheden injecties

Op basis van expert opinion en beschikbare literatuur zijn de volume-eenheden geschat. De geïdentificeerde volume-eenheden zijn gewaardeerd in monetaire eenheden. Hierbij is gebruik gemaakt van kostprijzen of referentieprijzen (conform richtlijnen) (Hakkaart-van Roijen, 2015). Kosten van de interventies kunnen gedefinieerd worden met de formule: kosten = volume*prijs (Hakkaart-van Roijen, 2015). Kostprijzen zijn geïndexeerd naar 2020. De gehanteerde waarden voor de verschillende variabelen zijn samengevat in **Tabel 2**.

Het aantal injecties dat één patiënt met anti-VEGF medicatie krijgt is berekend op basis van aannames en literatuur over de Nederlandse situatie (Verbraak, 2021). Omdat gerekend is met de aanname dat de effectiviteit en werkingsduur gelijk zijn, wordt ervanuit gegaan dat voor alle middelen het aantal injecties gelijk is. Voor de gehanteerde volumes per situatie en de kostprijzen, zie **Tabel 2**.

Het aantal injecties is berekend voor vier verschillende patiëntstromen.

- a) Een patiënt start met middel eerste keuze en blijft dit krijgen
Een patiënt krijgt 10 injecties (inclusief oplaadfase) in het eerste jaar en 5 injecties per jaar in de volgende jaren (aannames en Verbraak, 2021). Dit komt neer op 30 injecties met het middel van eerste keuze in 5 jaar.
- b) Een patiënt start met middel eerste keuze maar switcht naar middel tweede keuze en blijft op dit middel
Een patiënt krijgt twee keer de oplaadfase met het middel van eerste keuze ($2 \times 3 = 6$ injecties, duurt 20 weken), en start dan met middel tweede keuze (aanname). In het eerste jaar met middel tweede keuze krijgt de patiënt 10 injecties en in de volgende jaren 7 injecties per jaar (voor 3 jaar en 32 weken) (aannames en Verbraak, 2021). Er wordt de aanname gemaakt dat er gemiddeld meer injecties nodig zijn in de jaren 2-5 bij het middel van tweede keuze dan bij het middel van eerste keuze (7 versus 5 injecties per jaar), omdat dit een groep is die waarschijnlijk minder goed op anti-VEGF behandeling reageert. Dit komt neer op gemiddeld 41,3 injecties in 5 jaar, waarvan 6 injecties met het middel van eerste keuze en 35,3 injecties met het middel van tweede keuze.
- c) Een patiënt start met middel eerste keuze, maar stroomt dan uit
Een patiënt krijgt 2 keer de oplaadfase met het middel van eerste keuze ($2 \times 3 = 6$ injecties), en stroomt daarna uit (aanname). Dit komt neer op 6 injecties met middel eerste keuze in 5 jaar.
- d) Een patiënt start met middel eerste keuze, switcht naar middel tweede keuze, maar stroomt daarna uit
Een patiënt krijgt 2 keer de oplaadfase met middel eerste keuze ($2 \times 3 = 6$ injecties), en daarna 2 keer de oplaadfase met middel tweede keuze, en stroomt daarna uit (aanname). Dit komt neer op 12 injecties in 5 jaar, waarvan 6 injecties met het middel van eerste keuze en 6 injecties met het middel van tweede keuze.

Tabel 2 – Gehanteerde prijzen en volumes

	Situatie 1) Bevacizumab eerste keuze	Situatie 2) Tweedelijnsmiddel eerste keuze
	Middel / Prijs	Middel / Prijs
a) Start middel eerste keuze - blijft bij dit middel	Bevacizumab	Tweedelijnsmiddel
Totale kosten voor a)	€ 1.066	€ 22.878
Aantal middel 1	30	30
Prijs middel 1	€ 36	€ 763
b) Start middel eerste keuze - switch naar middel tweede keuze	Switch naar tweedelijnsmiddel	Switch naar ander tweedelijnsmiddel
Totale kosten voor b)	€ 27.138	€ 31.501
Aantal middel 1	6	6
Aantal middel 2	35,3	35,3
Prijs middel 1	€ 36	€ 763
Prijs middel 2	€ 763	€ 763
c) Start middel eerste keuze - stroomt uit	Uitstroom (na bevacizumab)	Uitstroom (na eerste tweedelijnsmiddel)
Totale kosten voor c)	€ 213	€ 4.576
Aantal middel 1	6	6
Prijs middel 1	€ 36	€ 763
d) Start middel eerste keuze - switch naar middel tweede keuze, stroomt uit	Uitstroom (na switch naar tweedelijnsmiddel)	Uitstroom (na switch naar ander tweedelijnsmiddel)
Totale kosten voor d)	€ 4.789	€ 9.151
Aantal middel 1	6	6
Aantal middel 2	6	6
Prijs middel 1	€ 36	€ 763
Prijs middel 2	€ 763	€ 763

Input voor effectiviteit

Op basis van het literatuuronderzoek dat is uitgevoerd bij de module ‘Keuze van anti-VEGF middel’ wordt er geconcludeerd dat er gemiddeld genomen geen verschil bestaat in effectiviteit tussen de diverse geneesmiddelen voor subretinale neovascularisaties bij LMD (Solomon, 2019; Sarwar, 2016; Dugel, 2021) op de uitkomsten visus behoud/verbetering en dikte van de retina. In een Amerikaanse kostenutiliteitsanalyse vanuit oogheelkundige/medische kosten perspectief, waarbij bevacizumab, ranibizumab en aflibercept werden vergeleken, bleek dat alle drie de middelen kosteneffectief waren over een periode van 11 jaar (Brown, 2020).

Er is weinig data bekend over bijwerkingen en het is daarom lastig om dit te zetten naar monetaire eenheden. Dit tezamen heeft ertoe geleid dat ervoor is gekozen de kosten van bijwerkingen niet mee te nemen.

De analyses zijn uitgevoerd met de aanname dat de effectiviteit en werkingsduur voor alle middelen gelijk is. Dat betekent dat de effectiviteit (bijvoorbeeld verbetering in kwaliteit van leven) niet omgerekend is naar monetaire eenheden omdat hier geen verschil in wordt verwacht.

Follow-up

Bij een BIA is het aantal jaren waarvoor de budget impact berekend wordt relevant. In (inter)nationale richtlijnen wordt standaard geadviseerd om voor vijf jaar de budget impact van een interventie(mix) te bepalen (Sullivan, 2014; ZonMw, 2020). Het gaat om een schatting van de impact op korte termijn voor de Nederlandse maatschappij, het is immers aannemelijk dat gedurende deze periode de interventies de meeste impact hebben op patiënten.

Analyses: base case analyse, sensitiviteitsanalyses, aanvullende analyse met personele en materiele kosten

Base case analyse

Voor de base case analyse wordt uitgegaan van *fixed data*, waarbij geen onzekerheid wordt meegenomen in de schatting van de budget impact. Omdat er sprake zal zijn van een bepaalde marge van onzekerheid zijn sensitiviteitsanalyses gedaan waarbij een aantal scenario's zijn doorberekend, met steeds een variatie in een andere variabele.

Sensitiviteitsanalyses

- *Scenario 1 – Populatiegrootte:* Variatie in de grootte van de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor anti-VEGF behandeling. In de base case analyse is gerekend met 34.715 patiënten per jaar. In dit scenario wordt het aantal patiënten gevarieerd van 25% minder tot 25% meer patiënten.
- *Scenario 2 – Kostenvariatie tweedelijnsmiddel:* Variatie in de kosten van het tweedelijnsmiddel. In de base case analyse is gerekend met een prijs van het tweedelijnsmiddel van €763. In dit scenario worden deze kosten gevarieerd van 50% goedkoper tot 50% duurder.
- *Scenario 3 – Injectiefrequentie:* Variatie in het aantal injecties in jaar 2 t/m 5. In de base case analyses is gerekend met 5-7 injecties in de jaren 2 t/m 5. In dit scenario wordt de injectiefrequentie gevarieerd met 50% minder injecties of 50% meer injecties in jaar 2 t/m 5.
- *Scenario 4 – Variatie in doorstroom naar middel van tweede keuze:* Variatie in het percentage patiënten die switchen naar tweede middel (omdat er onvoldoende respons is op het middel van eerste keuze). In de base case analyse wordt gerekend met een percentage patiënten dat switcht naar een middel van tweede keuze van 40%. In dit scenario wordt het percentage patiënten die switcht gevarieerd van 30% tot en met 70%.

Aanvullende analyse

Hypothetische personele kosten en materiaalkosten meegenomen in het model. In deze aanvullende analyse wordt uitgegaan van de base case analyse, maar zijn daarnaast hypothetische bedragen meegenomen in het model voor personele en materiele kosten. Voor de personele en materiele kosten voor het zetten van de injectie is gerekend met €25 en voor de personele en materiële kosten voor het doen van een controle is gerekend met €100. Een patiënt krijgt gemiddeld om de injectie een controle (aanname). Het aantal controles is berekend voor vier verschillende patiëntstromen.

- a) Een patiënt start met middel eerste keuze en blijft dit krijgen
Een patiënt krijgt gemiddeld om de injectie een controle (aanname). Patiënt heeft dan 5 controles in het eerste jaar en 2,5 controles per jaar in de volgende jaren. Dit komt neer op 15 controles in 5 jaar.

- b) Een patiënt start met middel eerste keuze maar switcht naar middel tweede keuze en blijft op dit middel: Een patiënt krijgt gemiddeld per twee injecties een controle (aanname). Een patiënt heeft in de oplaadfase 2 controles, en in het eerste jaar 5 controles met middel tweede keuze en 2,5 controles per jaar in de volgende jaren (voor 3 jaar en 32 weken). Dit komt neer op 19,7 controles in 5 jaar.
- c) Een patiënt start met middel eerste keuze, maar stroomt dan uit: Een patiënt krijgt gemiddeld om de injectie een controle (aanname). Een patiënt krijgt twee controles en stroomt dan uit.
- d) Een patiënt start met middel eerste keuze, switcht naar middel tweede keuze, maar stroomt daarna uit: Een patiënt krijgt gemiddeld om de injectie een controle (aanname). Een patiënt krijgt 2 controles in de oplaadfase van middel eerste keuze en twee controles in de oplaadfase met middel tweede keuze en stroomt dan uit. Dit komt neer op 4 controles in 5 jaar.

3. Resultaten

Bij de budgettaire gevolgen van de behandeling van LMD met een anti-VEGF middel gaat het om kosten gerelateerd aan de behandeling met een anti-VEGF middelen, oftewel de personele en materiele kosten van injectie en controle en de kosten voor de medicatie. We gaan hierbij uit van kosten die direct gerelateerd zijn aan de zorg en direct verband houden met de interventie (e.g. consulten bij zorgverleners en overige personele inzet, kosten voor injecties).

Base case analyse

In de base case analyse is een model gemaakt waarin is gerekend met 34.715 patiënten per jaar in Nederland. Er is gerekend met de aannames dat de prijs van een tweedelijnsmiddel €763 is, dat er in 5 jaar per patiënt 30-41 injecties met anti-VEGF worden gegeven (tenzij iemand uitstroomt) en dat 40% van de patiënten switcht naar een middel van tweede keuze. Na het middel van eerste keuze stroomt 2,5% uit, na het middel van tweede keuze is dit percentage 7,5%. Dit komt neer op de volgende percentages: a) 57,5% blijft op het middel van eerste keuze, b) 37,0% switcht naar het middel van tweede keuze, c) 2,5% stroomt uit na het middel van eerste keuze en d) 3,0% stroomt uit na het middel van tweede keuze. Omdat gerekend is met de aanname dat de effectiviteit tussen alle middelen gelijk is, is er aangenomen dat het percentage patiënten dat wel of niet switcht voor alle situaties gelijk is.

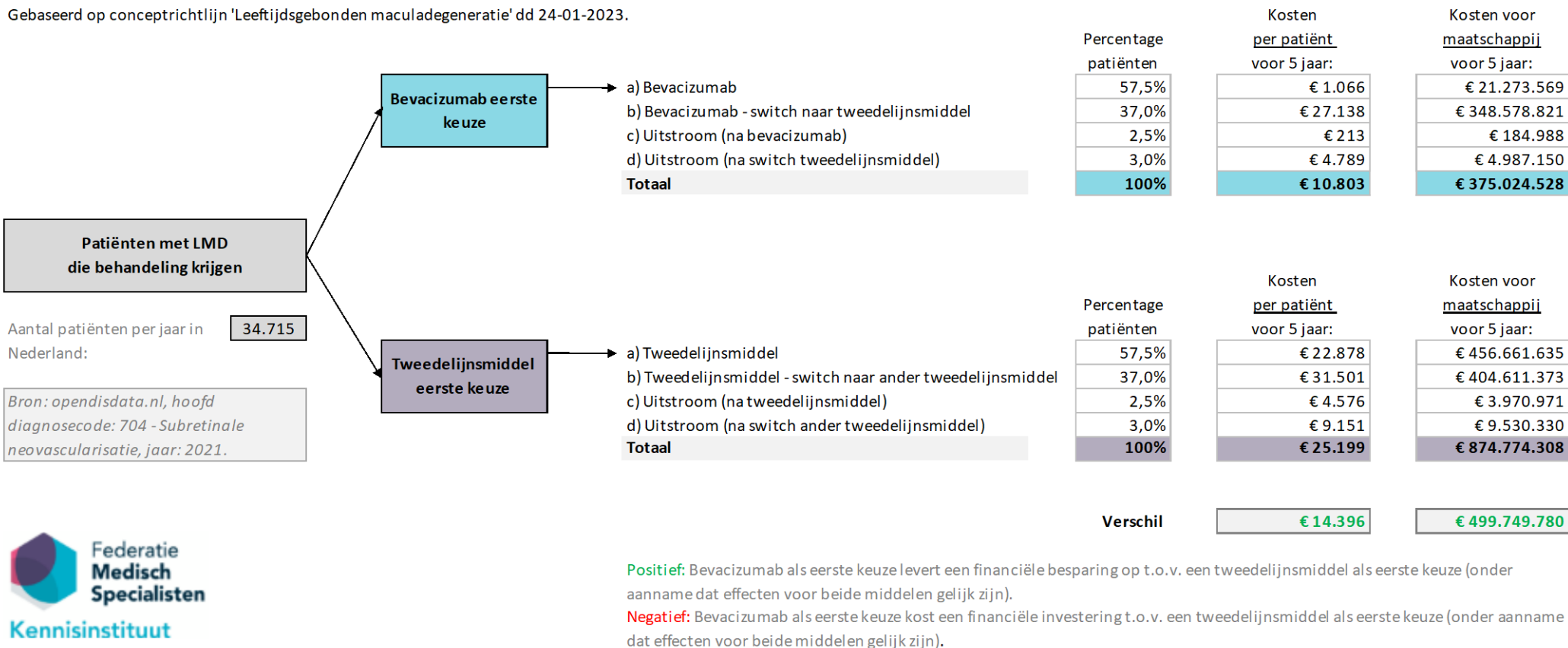
Het model van de base case analyse is gepresenteerd in **Figuur 2**. De totale gemiddelde kosten per patiënt voor 5 jaar zijn €10.803 in de situatie dat bevacizumab de eerste keuze van anti-VEGF behandeling is, en €25.199 in de situatie dat een tweedelijnsmiddel de eerste keuze van anti-VEGF behandeling is. Dit is een verschil van €14.396 per patiënt in het voordeel van bevacizumab als eerste keuze, onder de aanname dat alle middelen een gelijke effectiviteit en werkingsduur hebben.

Als dit verschil wordt doorgetrokken naar alle nLMD patiënten in Nederland dan zal over een periode van 5 jaar bevacizumab als eerste keuze €499,7 miljoen minder kosten voor de maatschappij, in vergelijking met een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.

Budget Impact Analyse voor keuze anti-VEGF: base case model

Bevacizumab eerste keuze versus tweedelijnsmiddel eerste keuze

Gebaseerd op conceptrichtlijn 'Leeftijdsgebonden maculadegeneratie' dd 24-01-2023.



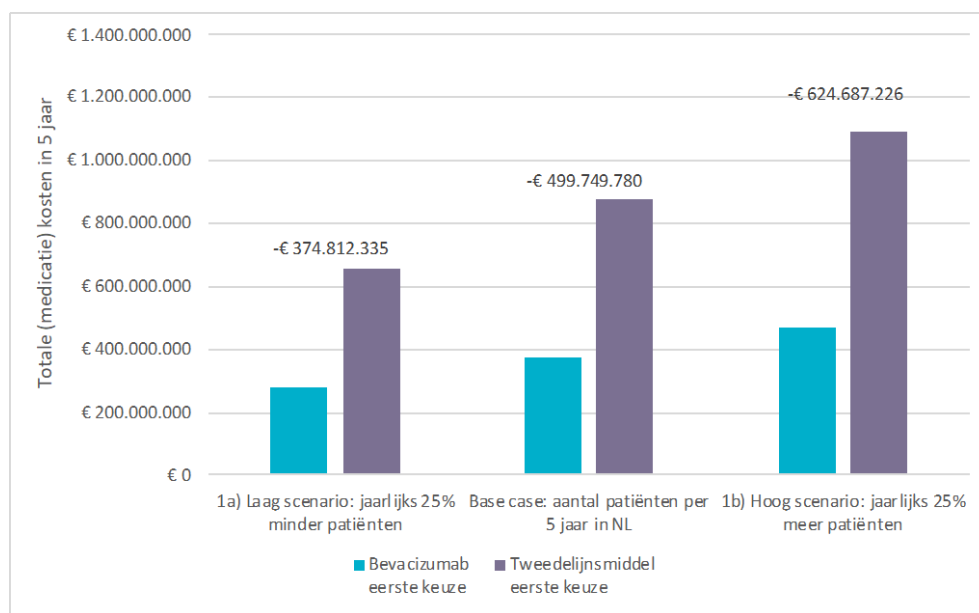
Figuur 2 - Base case model voor de vergelijking: bevacizumab eerste keuze versus tweedelijnsmiddel eerste keuze

Sensitiviteitsanalyses

Scenario 1 - Populatiegrootte

In de base case analyse wordt er vanuit gegaan dat jaarlijks 34.715 patiënten met neovasculaire LMD in aanmerking komen voor een anti-VEGF behandeling. In deze sensitiviteitsanalyse wordt het aantal patiënten dat in aanmerking komt gevarieerd van 25% minder tot 25% meer patiënten, zie **Figuur 3**.

- **1a) 25% minder patiënten:** Als er uitgegaan wordt van een scenario waarin elk jaar 26.036 patiënten per jaar worden behandeld met bevacizumab als eerste keuze zal dit de maatschappij €374,8 miljoen euro per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.
- **1b) 25% meer patiënten:** Als er uitgegaan wordt van een scenario waarin elk jaar 43.394 patiënten per jaar worden behandeld met bevacizumab als eerste keuze zal dit de maatschappij €624,7 miljoen euro per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.

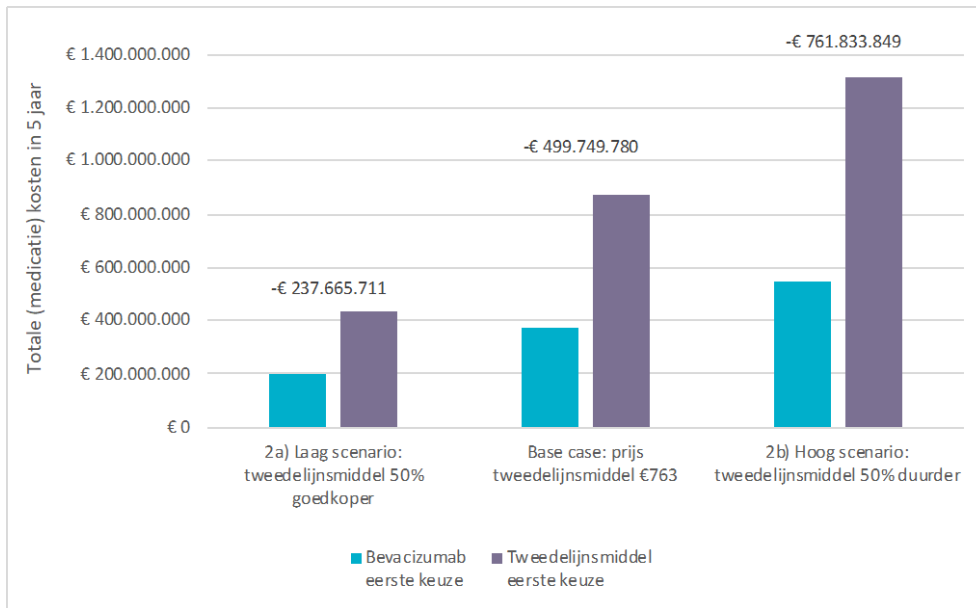


Figuur 3 - Scenario 1: Variatie in patiënten populatie

Scenario 2 – Kosten tweedelijnsmiddel

Voor de base case analyse wordt er vanuit gegaan dat de kosten voor het tweedelijnsmiddel €763 per injectie bedragen. In dit scenario worden deze kosten gevarieerd van 50% goedkoper tot 50% duurder, zie **Figuur 4**.

- **2a) Tweedelijnsmiddel 50% goedkoper:** Als er uitgegaan wordt van een scenario waarin het tweedelijnsmiddel €381 per patiënt kost, dan zal dit de maatschappij in het geval van bevacizumab als eerste keuze €237,7 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.
- **2b) Tweedelijnsmiddel 50% duurder:** Als er uitgegaan wordt van een scenario waarin het tweedelijnsmiddel €1.144 per patiënt kost, dan zal dit de maatschappij in het geval van bevacizumab als eerste keuze €761,8 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.

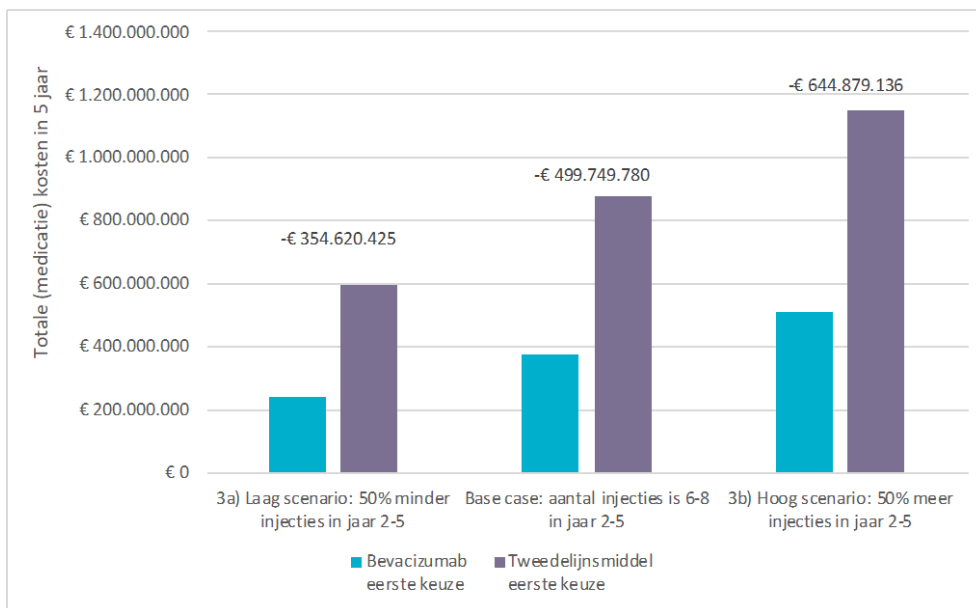


Figuur 4 - Scenario 2: Variatie in prijs van tweedelijsmiddel

Scenario 3 – Aantal injecties in jaar 2-5

Voor de base case analyse wordt er vanuit gegaan dat er 5 (zonder switch) tot 7 injecties (met switch) per jaar nodig zijn in de jaren 2 t/m 5. In dit scenario worden deze aantallen gevarieerd van 50% minder tot 50% meer, zie **Figuur 5**.

- **3a) 50% minder injecties in jaar 2 t/m 5:** Als er wordt uitgegaan van een scenario waarin er 2,5 tot 3,5 injecties in jaar 2 t/m 5 nodig zijn met bevacizumab als eerste keuze, dan zal dit de maatschappij €354,6 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijsmiddel als eerste keuze.
- **3b) 50% meer injecties in jaar 2 t/m 5:** Als er wordt uitgegaan van een scenario waarin er 7,5 tot 10,5 injecties in jaar 2 t/m 5 nodig zijn met bevacizumab als eerste keuze, dan zal dit de maatschappij €644,9 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijsmiddel als eerste keuze.



Figuur 5 - Scenario 3: Variatie in aantal injecties in jaar 2-5

Scenario 4 – Variatie in doorstroom naar middel van tweede keuze

Voor de base case analyse wordt er vanuit gegaan dat 40% switcht naar een middel van tweede keuze. In dit scenario wordt het percentage patiënten dat switcht gevarieerd van 30% tot en met 70%, zie **Figuur 6**. In alle scenario's wordt het aantal patiënten dat uitstroomt na het middel van eerste keuze (2,5%) en uitstroomt na het middel van tweede keuze (7,5%) gelijk gehouden.

- **4a) 30% switcht:** Als er wordt uitgegaan van een scenario dat 30% switcht naar het middel van tweede keuze dan zal, in het geval van bevacizumab als eerste keuze, dit de maatschappij €560,3 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.
- **4b) 50% switcht:** Als er wordt uitgegaan van een scenario dat 50% switcht naar het middel van tweede keuze dan zal, in het geval van bevacizumab als eerste keuze, dit de maatschappij €439,2 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.
- **4c) 60% switcht:** Als er wordt uitgegaan van een scenario dat 60% switcht naar het middel van tweede keuze dan zal, in het geval van bevacizumab als eerste keuze, dit de maatschappij €378,6 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.
- **4d) 70% switcht:** Als er wordt uitgegaan van een scenario dat 70% switcht naar het middel van tweede keuze dan zal, in het geval van bevacizumab als eerste keuze, dit de maatschappij €318,0 miljoen per 5 jaar minder kosten dan een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.



Figuur 6 - Scenario 4: Variatie in doorstroom naar tweede middel

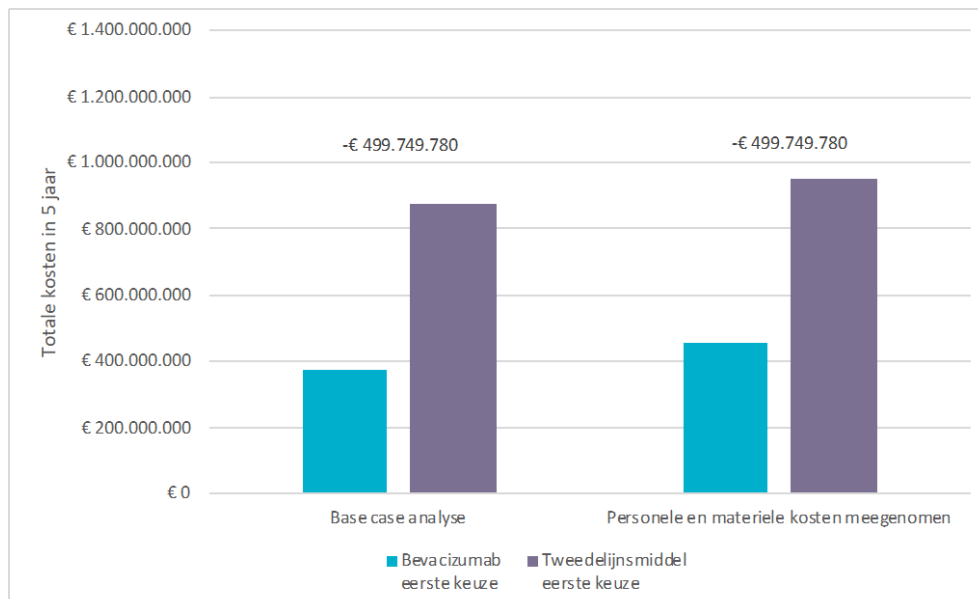
Aanvullende analyse

Deze analyse is gedaan met dezelfde aannames en berekeningen als voor de base case analyse, maar dan is er een hypothetisch bedrag meegenomen van €25 per injectie en €100 per controle.

De totale gemiddelde kosten per patiënt voor 5 jaar zijn €13.094 in de situatie dat bevacizumab de eerste keuze van anti-VEGF behandeling is, en €27.490 in de situatie dat een tweedelijnsmiddel de eerste keuze van anti-VEGF behandeling is. Dit is een verschil van €14.396 per patiënt in het voordeel van bevacizumab als eerste keuze, onder de aanname dat alle middelen een gelijke effectiviteit en werkingsduur hebben. Over een periode van 5 jaar zal bevacizumab als eerste keuze €499,7 miljoen minder kosten voor de maatschappij, in vergelijking met een tweedelijnsmiddel als eerste keuze.

Het verschil tussen de base case analyse en deze aanvullende analyse waarbij personele en materiele kosten zijn meegenomen is gepresenteerd in **Figuur 7**. Het verschil tussen de situatie waarin bevacizumab het middel van eerste keuze is en de situatie dat een tweedelijnsmiddel het middel van

eerste keuze is, is zowel voor de base case analyse als voor deze aanvullende analyse gelijk, namelijk €449,7 miljoen in het voordeel van de eerstgenoemde situatie.



Figuur 7 – Aanvullende analyse waarbij personele en materiele kosten zijn meegenomen

4. Discussie en conclusie

Uit de analyses komt naar voren dat off-label bevacizumab als middel van eerste keuze voor de behandeling van patiënten met nLMD minder kost voor de maatschappij ten opzichte van een geregistreerd tweedelijnsmiddel als eerste keuze. In deze BIA zijn alleen de directe medische kosten van de medicatie meegenomen. Andere kosten, zoals kosten gerelateerd aan complicaties, reiskosten van patiënten en partner, familielid en begeleider, productiviteitsverliezen, materiaalkosten en personeelskosten zijn bij deze analyses buiten beschouwing gelaten.

Uit de analyses blijkt dat de huidige situatie in Nederland waar bevacizumab het middel van eerste keuze is substantieel minder kosten met zich meebrengt dan de situatie waar ranibizumab, aflibercept of een ander tweedelijnsmiddel gebruikt wordt als middel van eerste keuze. Uit de base case analyse die is doorgerekend blijkt dat de wijze waarop de zorg in Nederland is ingericht €499.749.780,- minder kosten met zich meebrengt over een periode van 5 jaar dan wanneer bevacizumab niet gebruikt kan worden bij deze patiënten met LMD, een situatie die in omliggende landen het geval is.

Aannames

Er zijn enkele aandachtspunten waar rekening mee gehouden dient te worden bij de interpretatie van deze BIA. Ten eerste, de resultaten zijn alleen valide onder de aanname dat de effectiviteit en de werkingsduur van de betrokken anti-VEGF middelen vergelijkbaar zijn. Dit houdt in dat de keuze welk middel als eerste, tweede of derde wordt ingezet niet afhankelijk is van de effectiviteit om LMD te behandelen. Er zijn verschillende aannames gedaan wat betreft aantal benodigde injecties en controles gedurende 5 jaar, de prijs van de controles en het percentage patiënten dat van behandelregime switcht. Vanzelfsprekend hebben de schattingen van deze parameters effect op het resultaat van de totale behandelkosten, echter ze variëren voor de meeste parameters niet substantieel tussen de situaties die zijn vergeleken. De prijs van het anti-VEGF middel is de grootste kostendriver als wordt gekeken naar de totale kosten voor de behandeling van patiënten met LMD met anti-VEGF en is hiermee de parameter die het meeste invloed op de resultaten heeft.

Een model is, mede vanwege de aannames, een beperkte weergave van de werkelijkheid. Hoe meer informatie en bewijs er beschikbaar is over de gebruikte parameters in het model, hoe zuiverder de aannames worden en hoe kleiner de onzekerheid in de resultaten zal zijn. Het is daarom belangrijk dat er onderzoek wordt gedaan naar de werkzaamheid, injectie interval en veiligheid van de verschillende anti-VEGF middelen. Daarnaast is een kosteneffectiviteitsanalyse gewenst, waarin ook de kwaliteit van leven gemeten in quality adjusted life years (QALY's) wordt meegenomen, evenals de indirecte medische kosten.

Interpretatie van resultaten

LMD is een veelvoorkomende aandoening in de oogheekundige praktijk bij patiënten boven de 50 jaar. Naar schatting zal bevacizumab als middel van eerste keuze tussen de €375 miljoen en €625 miljoen minder kosten (besparingen) met zich meebrengen dan wanneer een tweedelijnsmiddel de eerste keuze is. Omdat de Nederlandse populatie steeds ouder wordt en daarom LMD steeds vaker voorkomt is de verwachting dat in de komende decennia deze besparing steeds groter zal worden. Dit is met een sensitiviteitsanalyse onderbouwd.

Voor de base case analyse is gerekend met de aanname dat de kostprijs van een tweedelijnsmiddel €763 is. Deze kostprijs is gebaseerd op de gemiddelde kostprijs van ranibizumab en aflibercept in 2022. Omdat er in richtlijn geen voorkeur is uitgesproken voor aflibercept of ranibizumab als middel van tweede keuze en niet in alle ziekenhuizen beide middelen in gelijke mate beschikbaar zijn, is ervoor gekozen om in deze analyses de gemiddelde prijs van ranibizumab en aflibercept te nemen. Omdat er steeds meer anti-VEGF middelen en biosimilars op de markt komen, kan de prijs van een tweedelijnsmiddel variëren. Om de impact van verschillende kostprijzen inzichtelijk te maken, is een sensitiviteitsanalyse gedaan waarin de prijs van een tweedelijnsmiddel is gevarieerd van €381 tot €1.144. De verwachte besparing van bevacizumab zal in dat geval naar verwachting tussen de €238 miljoen en €762 miljoen liggen.

Voor het aantal anti-VEGF injecties in de doorberekende periode van 5 jaar, zijn veel aannames gemaakt, die gebaseerd zijn op literatuur (Verbraak, 2021) en op de ervaring van de werkgroepleden. Voor iemand die start met het middel van eerste keuze en daar op blijft, is berekend dat er 30 injecties in 5 jaar nodig zijn. Als iemand switcht naar het middel van tweede keuze zijn er gemiddeld 41,3 injecties in 5 jaar nodig, omdat een patiënt één keer extra de oplaadfase van drie injecties met een interval van 4 weken doorloopt en waarschijnlijk gemiddeld meer injecties nodig heeft dan een patiënt die niet switcht. Wanneer iemand uitstroomt is het de verwachting dat die patiënt 3 of 6 injecties nodig heeft, afhankelijk of de patiënt stopt na het middel van eerste keuze of na de switch naar het middel van tweede keuze. Er zijn voor de individuele patiënt natuurlijk veel meer opties beschikbaar, en ook de injectiefrequentie kan bij een volledige respons per patiënt verschillen van injecties per 6 tot 12 weken, of zelfs 16 weken (zie module Behandelstrategie voor anti-VEGF medicatie). De onzekerheid rondom de berekeningen in het aantal injectie zit met name in het aantal injecties dat gegeven wordt in jaar 2 tot en met 5. Om de onzekerheid rondom deze schatting inzichtelijk te maken, is het aantal injecties in deze jaren gevarieerd van 50% minder tot 50% meer, wat neerkomt op 20 tot 40 injecties in 5 jaar bij een volledige respons, en 28,7 tot 54 injecties na een switch naar het middel van tweede keuze. De verwachte besparing van bevacizumab ten opzichte van een tweedelijnsmiddel als eerste keuze zal daarom tussen de €355 en €645 miljoen liggen.

Het percentage patiënten dat uitstroomt of switcht naar een ander middel kan tevens variëren. Als base case is uitgegaan dat 40% van de patiënten na het eerste keuze middel switcht naar het middel van tweede keuze. Voor de sensitiviteitsanalyse is dit percentage gevarieerd tussen de 30% en 70%. Wanneer 30% van de patiënten switcht zijn er €560,3 miljoen minder kosten per 5 jaar en wanneer 70% naar het middel van tweede keuze switcht, zijn er voor de maatschappij alsnog €318,0 miljoen minder kosten per 5 jaar.

In deze analyses zijn alleen de kosten voor de medicatie meegenomen. Wanneer er andere direct medische kosten, zoals kosten voor personeel en materieel worden meegenomen, dan zullen de totale kosten voor de behandeling van patiënten met nLMD hoger uitvallen. Het verschil tussen beide situaties blijft echter gelijk (€499,7 miljoen), omdat de verschillen tussen beide groepen wordt veroorzaakt door het verschil in de prijs van de medicatie van off-label bevacizumab en geregistreerde tweedelijnsmiddelen. Benadrukt dient te worden dat de aanvullende analyse laat zien dat de personele en materiele kosten relatief laag zijn ten opzichte van de medicatie kosten (ongeveer 20% op basis van de hypothetische bedragen van €25 voor een injectie en €100 voor een controle).

In de module 'Keuze van anti-VEGF middel' is beschreven dat er uit de literatuur al verschillende gegevens over de kosteneffectiviteit van anti-VEGF middelen bekend zijn. In deze studies (Elshout, 2014; Van Asten, 2018; Quist 2022), waarin is gekeken naar de kosteneffectiviteit van bevacizumab, versus ranibizumab en aflibercept, zijn echter zowel directe als indirecte kosten geanalyseerd en heeft men de effecten van de middelen meegenomen. Hierdoor kunnen de resultaten van deze kosteneffectiviteitsanalyses niet zonder meer naast de resultaten van deze BIA worden gelegd.

Conclusie

De analyses gepresenteerd in dit rapport zijn uitgevoerd om de volgende vraag te beantwoorden: *Wat zijn de verwachte budgettaire consequenties van bevacizumab als eerste keuze ten opzichte van een tweedelijnsmiddel als eerste keuze van anti-VEGF behandeling voor patiënten met LMD?*

De resultaten van de analyses wijzen op variërende budgettaire consequenties, afhankelijk van de verschillende aannames. Maar alle scenario's wijzen op een kostenbesparing wanneer off-label bevacizumab het middel van eerste keuze is ten opzichte van een geregistreerd tweedelijnsmiddel als eerste keuze. Het is daarom aannemelijk dat de implementatie van bevacizumab als eerste keuze in de Nederlandse praktijk kosten zal besparen voor de maatschappij, als de aanname gemaakt wordt dat de effectiviteit en werkingsduur van de anti-VEGF middelen gelijk zijn.

Deze BIA heeft een belangrijk deel van de kosten die gerelateerd zijn aan de keuze voor anti-VEGF middelen inzichtelijk gemaakt. Experts benadrukken de relevantie en toegevoegde waarde van de inzet van bevacizumab, omdat bevacizumab momenteel veel minder kost dan tweedelijnsmiddelen. Uit de analyses wordt duidelijk wat de consequenties zouden zijn als bevacizumab als eerste keuze middel niet meer beschikbaar zou zijn voor patiënten met LMD. Een tweedelijns middel wordt dan het middel van eerste keuze, wat er naar verwachting toe zal leiden dat over een periode van vijf jaar de totale kosten voor de behandeling van patiënten met LMD bijna 500 miljoen euro hoger zouden zijn voor de maatschappij.

5. Referenties

Brown G, Brown MM, Rapuano S, Boyer D. Cost-Utility Analysis of VEGF Inhibitors for Treating Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2020 Oct;218:225-241.

Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadayoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021 Jan;128(1):89-99. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.028. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32574761.

Elshout M, van der Reis MI, Webers CAB, Schouten JSAG. The cost-utility of aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration compared to bevacizumab and ranibizumab and the influence of model parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014 Dec;252(12):1911-20.

Hakkaart-van Roijen, Leona, et al. "Kostenhandleiding." Methodologie van kostenonderzoek en referentieprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg In opdracht van Zorginstituut Nederland Geactualiseerde versie (2015).

Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020 Aug;104(8):1077-1084. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314422. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31712255.

Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, Agarwal A, Sepah YJ, Do DV, Nguyen QD. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 8;2:CD011346. doi: 10.1002/14651858.CD011346.pub2. PMID: 26857947; PMCID: PMC5030844.

Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 4;3(3):CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub4. PMID: 30834517; PMCID: PMC6419319.

Sullivan, Sean D., et al. "Budget impact analysis—principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force." *Value in health* 17.1 (2014): 5-14.

van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, Grutters JPC. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration-A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0197670. doi: 10.1371/journal.pone.0197670. PMID: 29772018; PMCID: PMC5957378.

Verbraak FD, Ponsioen DL, Tigchelaar-Besling OAM, Nguyen V, Gillies MC, Barthelmes D, Klaver CCW. Real-world treatment outcomes of neovascular Age-related Macular Degeneration in the Netherlands. *Acta Ophthalmol*. 2021 Sep;99(6):e884-e892. doi: 10.1111/aos.14712. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33354933; PMCID: PMC8519105.

Quist SW, de Jong LA, van Asten F, Knoester P, Postma MJ, Freriks RD. Cost-minimisation analysis of a treat-and-extend regimen with anti-VEGFs in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Apr;260(4):1083-1095. doi: 10.1007/s00417-021-05359-x. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34643793; PMCID: PMC8511619.

ZonMw. Budget Impact Analyses in de praktijk - Leidraad en rekentool. Februari 2020.