

Kopie

CVZ

College voor zorgverzekeringen

VERKEER

Eekholt 4
1112 XH Diemen

POSTADRES

Postbus 320
1110 AH Diemen

T (020) 797 85 55

F (020) 797 85 00

E info@cvz.nl

I www.cvz.nl

Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum

20 augustus 2012

Ons kenmerk

ZA/2012056679

Behandeld door

W. Goettsch

Doorkiesnummer

(020) 797 80 57

Onderwerp

Pay-for-Performance Overeenkomst omalizumab ((Xolair®) voor de behandeling van ernstige astma

Geachte mevrouw Schippers,

Met genoegen breng ik u de eerste tot stand gekomen pay-for-performance overeenkomst (PfPO) onder uw aandacht, die onder onze regie tot stand is gekomen. De PfPO voor omalizumab past uitstekend binnen het door u geformuleerde beleid om ruimte te bieden voor duurder innovatieve geneesmiddelen als deze ook waarde toevoegen.

Omalizumab kent een onbekende verhouding tussen meerkosten en additionele baten. Hiermee hoort het op basis van het pakketcriterium kosteneffectiviteit niet in het pakket. Omdat het wel om een effectieve behandeling gaat, is het op zich wenselijk dat het in het pakket zit: echter niet tegen die prijs. Daarom moet de kosteneffectiviteit verbeterd worden, als alternatief voor het laten uitstromen van het geneesmiddel. De licentiehouders hebben voorstellen gedaan om de kosten van de behandeling te beperken. Het gaat hierbij om een variant waarbij de registratiehouder alleen kosten rekent bij succesvolle behandelingen (prijs/prestatieafspraken). In de bijlage treft u de uitgangspunten voor de door de individuele partijen afgesloten convenant aan.

Op basis hiervan en onder de voorwaarde dat de licentiehouders van omalizumab met de ziekenhuizen individuele PfPO's sluit, komen wij tot de conclusie en het advies aan u dat de verzekerde aanspraak op omalizumab kan worden gecontinueerd en dat een pakketbeslissing tot uitstroom niet hoeft te worden genomen.

Achtergrond en context

Omalizumab is een medisch specialistisch geneesmiddel dat geregistreerd is voor de behandeling van ernstige IgE gemedieerde astma en wordt ingezet indien andere behandelingen gefaald hebben. Dit geneesmiddel voldoet aan de stand van de wetenschap en de praktijk; is dus verzekerde zorg en sinds 1 januari 2006 voorwaardelijk op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van de NZa opgenomen. Deze voorwaardelijke financiering was voor de periode van 4 jaar en diende 4 jaar na de initiële opname te worden herbeoordeeld (t=4 beoordeling).

Met ingang van 1 januari 2012 is de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen ingetrokken. De bekostiging van deze geneesmiddelen verloopt sindsdien via de zogenaamde add-on's. Het doelmatigheidsonderzoek, dat eerst onderdeel vormde van deze beleidsregel, zal nu worden voortgezet in het kader van het pakketbeheer. U heeft dit geschetst in uw veldpartijenbrief van 23 november 2011 (GMT/VDG/3087059) en uw brief aan de Tweede Kamer van 28 maart 2012 (GMT-3108252).

De Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) diende op 3 juni 2011 in samenwerking met Novartis, de licentiehouders van omalizumab en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) een dossier voor een t=4 beoordeling bij het CVZ. Onze organisatie heeft het dossier in twee fasen beoordeeld. In de eerste, assessment, fase stelde de CFH de farmacotherapeutische waarde, het kostenbeslag, de ziektelast en de doelmatigheid vast. Hoewel de CFH een farmacotherapeutische meerwaarde voor omalizumab als toevoeging aan de bestaande behandeling heeft vastgesteld, was de CFH ook van oordeel dat de kosteneffectiviteit onvoldoende was onderbouwd. De schatting van de kosteneffectiviteitsratio voor omalizumab, zoals in het dossier werd beschreven, was daarom met grote onzekerheid omgeven.

In de tweede fase van de beoordeling is op basis van de CFH assessment een concept pakketadvies opgesteld. Hierin stelden wij, mede op basis van de door de CFH gerapporteerde grote onzekerheid, vast dat de bandbreedte van de kosten per QALY van omalizumab voor de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma' te ongunstig was om onvoorwaardelijke continuering van omalizumab in het pakket te rechtvaardigen. Wij namen ons daarom voor de minister te adviseren hier gericht op in te grijpen. Hiervoor staan in het conceptadvies de volgende mogelijkheden:

- omalizumab voor de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma' uit te sluiten van de prestatie geneeskundige zorg.
- via een pay-for-performance overeenkomst invloed uit te oefenen op de kosten van het geneesmiddel. Een prijsverlaging door de licentiehouders kan de noodzaak verminderen om tot uitsluiting over te gaan. Bedenkingen op het gebied van kosteneffectiviteit worden dan immers kleiner.

Naar aanleiding van de discussie eind 2011 in de Adviescommissie Pakket (ACP) over dit conceptadvies besloten wij om te onderzoeken in hoeverre uitsluiting voor omalizumab op korte termijn zou kunnen worden voorkomen en de tweede optie: een pay-for-performance overeenkomst (PfPO) zou kunnen worden vormgegeven. Naar aanleiding van dit besluit vonden in 2012 een aantal besprekingen plaats tussen Novartis, de NVALT, het Astmafonds (als vertegenwoordiger van de patiënten) en VWS en CVZ over de inrichting van een dergelijke PfPO. Deze besprekingen hebben geleid tot een voorstel voor een PfPO waarbij Novartis de kosten van een niet-succesvolle behandeling voor zijn rekening neemt. Novartis, de NVALT, de Sectie Kinderlongziekten van Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (SKL) en het Astmafonds hebben zich gecommitteerd aan deze PfPO. Dit commitment is door partijen schriftelijk vastgelegd. Door deelname van uw ministerie aan de gesprekken, heeft u kennis van de inhoudelijk gemaakte afspraken.

Vanwege het experimentele karakter van de PfPO wil het CVZ de PfPO in eerste instantie voor een beperkte tijd (twee jaar) afsluiten. Op basis van de opgedane ervaringen kunnen de volgende zaken worden vastgesteld:

- leidt deze PfPO tot een meer doelmatige inzet van omalizumab?
- zijn aanpassingen in de voorwaarden/condities voor deze PfPO noodzakelijk om tot een meer doelmatige inzet van omalizumab te komen?
- zijn PfPO's in het algemeen geschikt om op een doelmatigere (of kosteneffectievere) wijze dure geneesmiddelen in de praktijk in te zetten?

Deze zaken zijn relevant voor het advies aan u of omalizumab over twee jaar inderdaad voldoet aan alle pakketcriteria.

Indien de licentiehouders geen PfPO met de individuele ziekenhuizen sluit, dan wel indien in de PfPO de relevante voorwaarden niet zijn opgenomen, is het CVZ van oordeel dat omalizumab in het Besluit Zorgverzekering dient te worden uitgesloten van het pakket.

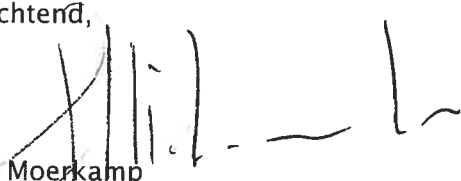
Het CVZ zal daarom de uitkomsten van de PfPO in de komende twee jaar blijven monitoren.

Het CVZ benadrukt dat met de PfPO de verzekerde hiermee aanspraak blijft behouden op een behandeling met omalizumab. Het is aan de deelnemende partijen van het PfPO om te organiseren dat de benodigde gegevens over twee jaar op tafel liggen. Ook vanwege deze inherente spanning, zal het CVZ de ontwikkelingen blijven monitoren.

Conclusie

Samenvattend komt het CVZ op dit moment tot de conclusie dat de verzekerde aanspraak op omalizumab kan worden gecontinueerd onder de voorwaarde dat de licentiehouders van omalizumab met de ziekenhuizen een PfPO sluit betreffende de verstrekking van omalizumab. In de PfPO worden afspraken gemaakt over de uitvoering, de betaling van omalizumab en de monitoring van dit arrangement. De relevante voorwaarden waaronder deze afspraken dienen te worden afgesloten staan in de bijlage van deze brief beschreven.

Hoogachtend,


Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

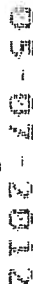
Bijlagen:

- Algemene uitgangspunten voor Pay-for-Performance Overeenkomst omalizumab (Xolair®)
- Schriftelijk commitment PfPO Novartis, NVALT, SKL en Astmafonds
- Pakketadvies rapport omalizumab (Xolair®)
- CFH rapporten omalizumab (Xolair®)

BIJLAGE

Algemene Uitgangspunten voor de Pay-for-Performance Overeenkomst (PfPO) voor omalizumab (Xolair®) voor de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma'

- Om te voorkomen dat omalizumab op korte termijn uit het pakket stroomt op basis van een beslissing van de Minister sluit Novartis individuele pay for performance overeenkomsten (PfPO) met de ziekenhuizen met betrekking tot de vergoeding van het onderhavige geneesmiddel en de registratie van inclusie van patiënten, respons en monitoring. De kern van de overeenkomst is dat Novartis de kosten van omalizumab voor haar rekening neemt wanneer blijkt dat het geneesmiddel niet aanslaat bij de patiënt.
- Naast deze individuele PfPO dienen de vertegenwoordigers van Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten (NVALT), de Sectie Kinderlongziekten van Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (SKL), het Astmafonds en Novartis een gezamenlijk convenant te ondertekenen waarin alle partijen aangeven volledig te willen meewerken aan de PfPO.
- De NVALT, de SKL en het Astmafonds zullen hun achterban en leden informeren en motiveren tot het realiseren van de te maken individuele PfPO.
- De resultaten voor de PfPO voor omalizumab zullen samen met eventueel opvolgende PfPO's tevens gebruikt worden om te bepalen in hoeverre dergelijke overeenkomsten een rol kunnen spelen in pakketbeheer.
- De individuele PfPO overeenkomsten dienen centraal te worden geregistreerd en toegevoegd te worden als bijlage aan het convenant tussen de NVALT, de SKL, het Astmafonds en Novartis.
- De NVALT en SKL stellen criteria op met betrekking tot de inclusie van de patiënten, de respons en de monitoring. De criteria worden als bijlage bij de individuele PfPO's gevoegd.
- De PfPO wordt gesloten voor de duur van twee jaar en eindigt derhalve op 01-08-2014. De resultaten van de PfPO zullen na deze termijn van twee jaar worden geëvalueerd door het CVZ. Partijen kunnen op basis van de resultaten van deze evaluatie afspreken deze PfPO te continueren; eventueel met aanvullende, op de situatie toegesneden voorwaarden.
- De NVALT, de SKL en de Novartis zijn verantwoordelijk voor een inhoudelijke rapportage aan VWS en CVZ over de resultaten van PfPO. Daarbij dient minimaal jaarlijks een rapportage te worden opgesteld, waarbij binnen 4 maanden na het verstrijken van het jaar de rapportage dient te worden ingediend bij CVZ en VWS (idem). Daarbij dient te worden opgemerkt dat de eindrapportage van de NVALT, de SKL en Novartis op zijn laatst 2 jaar en 4 maanden na de start van de PfPO beschikbaar komt en dat gedurende de periode tussen het aflopen van de termijn van twee jaar en het eindoordeel van het CVZ over de PfPO omalizumab de terugbetalingsregeling door Novartis wordt gecontinueerd.



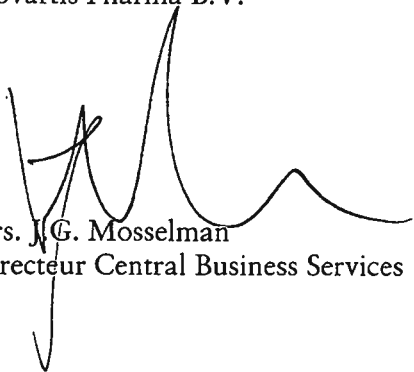
College voor Zorgverzekeringen
T.a.v. dhr. Dr. ir. W.G. Goettsch
Plv. secretaris CFH
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

2 juli 2012


Geachte heer Goettsch,

Hierbij verklaren ondergetekenden namens Novartis Pharma B.V. akkoord te gaan met de definitieve voorwaarden, behorend bij de Pay-for-Performance Overeenkomst (PfPO) voor omalizumab (Xolair®) voor de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma', zoals in schrijven per 22 juni jl. aangereikt (tevens als bijlage bij deze intentieverklaring opgenomen).

Met vriendelijke groet,
Novartis Pharma B.V.



Drs. J.G. Mosselman
Directeur Central Business Services



Drs. M. Goosens
Directeur Business Franchise
Integrated Hospital Care & Critical Care

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

Secretariaat: Luijbenstraat 15
5211 BR 's-Hertogenbosch
tel.: 073 - 612 61 63
fax: 073 - 612 61 54
e-mail: secretariaat@nvalt.nl

Secretaris: dr. H.J. Pennings, longarts
Laurentius Ziekenhuis Roermond
tel.: 0475- 38 26 42
e-mail: hj.pennings@lzt.nl



Bestuur

College voor Zorgverzekeringen (CVZ)
t.a.v. de weledelzeergeleerde Heer
Dr. ir. W.G. Goettsch, Plv. secretaris CFH
Postbus 320
1110 AH Diemen

's-Hertogenbosch, 4 juli 2012

kenmerk: BST/012/341

betreft: pay-for-performance Xolair

Geachte Heer Goettsch,

De NVALT stemt in met het nu geformuleerde voorstel voor de pay-back regeling voor omalizumab.

De NVALT zal haar leden hierover informeren en adviseren de in de regeling opgenomen procedure te volgen.

Ook zal de NVALT zorg dragen voor het verzamelen en analyseren van de formulieren zoals bedoeld in de regeling.

Met vriendelijke groet,
namens het Bestuur,

Prof.dr. G. Wesseling,
voorzitter NVALT

Dr. ir. W.G. Goettsch
Plv. secretaris CFH
College voor Zorgverzekeringen (CVZ)
Postbus 320
1110 AH Diemen

Betreft: Convenant Omalizumab

Nijmegen, Groningen, 26 juni '12

Geachte heer Goettsch,

Bij deze berichten wij u dat de Sectie Kinderlongziekten van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (SKL-NVK) de Pay for Performance Overeenkomst omtrent het behandelen met Omalizumab zal ondersteunen, zoals beschreven in het convenant (bijlage). De SKL-NVK is verheugd dat een werkbare oplossing is gevonden, die zorgt voor meer doelmatigheid en ook garandeert dat Omalizumab in het basispakket beschikbaar blijft voor een selecte groep patiënten.

Met vriendelijke groeten,



Peter Merkus, kinderarts-pulmonoloog
Voorzitter Sectie Kinderlongziekten
Mede namens
Elianne Vrijlandt, kinderarts-pulmonoloog
Secretaris Sectie Kinderlongziekten



05-07-2012

Dr. ir. W.G. Goettsch
Plv. secretaris CFH
College voor Zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
wgoettsch@cvz.nl

Astma Fonds (binnenkort Longfonds)

Postbus 627
3800 AP Amersfoort
t (033) 434 12 12
info@astmafonds.nl
www.astmafonds.nl

ING 55055
K.v.K. Gooi en Eemland nr. 40506839

Betreft: Commitment Pay for Performance
Overeenkomst omalizumab
Amersfoort, 3 juli 2012

Geachte heer Goettsch,

De Astma Fonds Patiëntenvereniging wil u bij middel van dit schrijven laten weten blij te zijn met de totstandkoming van de Pay-for-Performance-Overeenkomst met betrekking tot het geneesmiddel omalizumab tussen het College voor Zorgverzekeringen, Novartis, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en het Astma Fonds. De patiëntenvereniging ondersteunt deze overeenkomst graag. Zij zal haar leden en patiënten hierover informeren en hen motiveren eraan mee te werken.

De patiëntenvereniging onderschrijft de door CVZ beschreven voorwaarden voor deze overeenkomst zoals beschreven in de bijlage die wij op 22 juni jl. van u ontvingen.

Ik vertrouw erop dat de minister het advies voor deze Pay-for-Performance-Overeenkomst zal overnemen, zodat omalizumab beschikbaar zal zijn voor die patiënten met ernstig allergisch astma die het daadwerkelijk nodig hebben.

Met vriendelijke groet,
Astma Fonds



Mevrouw H.H. Witte
Directeur Astma Fonds Patiëntenvereniging

Gezonde longen, van levensbelang



Kopie

Rapport

**Advies omalizumab (Xolair®) bij de indicatie
'ernstig persistent allergisch astma'
Op basis van het herbeoordelingsrapport van de CFH**

Op 2 juli 2012 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave

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

Volgnummer

2011090167

Afdeling

ZORG-ZA

Auteur

dr. ir. W.G. Goettsch

Telefoonnummer

Tel. (020) 797 8057

Inhoud:

	Samenvatting	
3	1. Inleiding	
3	1.a. Aanleiding	
3	1.b. Beoordelingsprocedures CVZ	
3	1.b.1. Vier pakketprincipes	
3	1.b.2. Beoordelingsfases	
4	1.c. Leeswijzer	
5	2. Relevante wet- en regelgeving	
5	2.a. Te verzekeren risico's en prestaties	
5	2.a.1. Geneeskundige zorg	
5	2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk	
6	3. Assessment	
6	3.a. Noodzakelijkheid	
6	3.a.1. Inleiding	
6	3.a.2. Ernst van de ziekte	
7	3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren	
7	3.a. Effectiviteit	
8	3.c. Kosteneffectiviteit	
8	3.d. Uitvoerbaarheid	
10	4. Appraisal	
10	4.a. Advies	
10	4.a.1. De pakketcriteria	
11	4.a.2. Weging criteria	
12	4.a.3. Overwegingen met invloed op weging	
14	5. Voorlopige conclusie CVZ	
14	5.a. Reactie bestuurlijke consultatie	
15	5.b. Advies ACP	
17	6. Eindoordeel CVZ	

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport omalizumab (Xolair®)
2. Feitelijk kostenbeslag omalizumab (Xolair®)
3. Rapport uitkomstenonderzoek omalizumab (Xolair®)
4. Reacties belanghebbende partijen

Samenvatting

- Onderwerp rapport** In dit rapport adviseert het CVZ over de vraag of omalizumab (Xolair®) bij de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' van de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw) dient te worden uitgesloten, dan wel de aanspraak beperkt of gehandhaafd dient te worden.
- Weging vier pakketcriteria** Het advies van het CVZ is gebaseerd op een weging van de vier pakketcriteria, namelijk 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit', 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'. Het CVZ is tot de volgende conclusies gekomen:
- Noodzakelijkheid**
- De ziektelast varieert tussen de 0,23 en 0,67 (op momenten van ernstige exacerbaties). De ernst van de ziekte en de kosten van de behandeling rechtvaardigt een beroep op collectief gefinancierde zorg. Op grond van het bovenstaande, rechtvaardigt de ziekte in beginsel een claim op de solidariteit.
- Effectiviteit**
- Omalizumab heeft als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma met een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.
- Kosteneffectiviteit**
- De kosteneffectiviteit van omalizumab als add-on op de bestaande therapie is onvoldoende onderbouwd. Het is daardoor onmogelijk om een eenduidige, sluitende uitspraak te doen of de verhouding tussen de kosten en baten acceptabel is. Toch is uit de onderliggende data af te leiden in welke bandbreedte de kosten/QALY zich ongeveer zullen bevinden. De kosteneffectiviteitsratio van omalizumab als toegevoegde behandeling ten opzichte van standaardbehandeling alleen is naar schatting minimaal €36.000 per QALY
- Uitvoerbaarheid**
- Een uitsluiting van omalizumab uit het verzekerd pakket is technisch goed uitvoerbaar, maar heeft geen draagvlak hebben onder zorgverleners en patiënten gezien de afwezigheid van een gelijkwaardig alternatief.
- Advies ACP** De ACP adviseert het CVZ om te onderzoeken of een pragmatische oplossing, bijv. via een prijs-volume of pay-for-performance afspraak, mogelijk is om uitsluiting van omalizumab uit het pakket te voorkomen. De reden hiervoor is dat patiënten de meeste gevolgen zullen ondervinden bij het verwijderen van omalizumab van de te verzekeren prestaties, terwijl het hun niet te verwijten valt dat er na 4 jaar onderzoek onvoldoende gegevens over de kosteneffectiviteit van omalizumab beschikbaar zijn.
- Advies CVZ** Het CVZ heeft het advies van de ACP opgevolgd:
- Overleg tussen Novartis, de NVALT, het Astmafonds (als

vertegenwoordiger van de patiënten) en VWS geleid tot een voorstel voor een Pay-for-Performance Overeenkomst (PfPO) waarbij Novartis de kosten van een niet-succesvolle behandeling voor zijn rekening neemt. Novartis, de NVALT en NVK (als vertegenwoordigers van de beroepsgroep) en het Astmafonds hebben zich schriftelijk gecommitteerd aan deze PfPO.

- Het CVZ zal in de komende twee jaar de uitkomsten van de PfPO monitoren.
- Indien na twee jaar blijkt dat de PfPO niet heeft gewerkt kan het CVZ alsnog besluiten de Minister te adviseren om omalizumab in het Besluit Zorgverzekering uit te sluiten van het pakket.

Conclusie CVZ

Het CVZ adviseert de Minister de verzekerde aanspraak op omalizumab voorlopig te continueren onder de voorwaarde dat deze PfPO wordt uitgevoerd. Een pakketbeslissing tot uitstroom hoeft op dit moment niet te worden genomen.

1. Inleiding

1.a. Aanleiding

Beleidsregel

De aanleiding voor dit advies is dat het oorspronkelijk de bedoeling was dat het CVZ uitsluitel zou geven over de continuering van de voorlopige opname van omalizumab voor de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' in de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) beleidsregel dure geneesmiddelen. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft in het herbeoordelingsrapport geadviseerd over de farmacotherapeutische waarde¹, het feitelijk kostenbeslag², en het uitkomstenonderzoek³. Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens in het herbeoordelingsrapport aangewend dienen te worden voor pakketadvisering in het kader van de voorwaardelijke pakkettoelating. In dit rapport heeft het CVZ beoordeeld of omalizumab bij de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' van de te verzekeren prestaties van de Zorgverzekeringswet (Zvw) dient te worden uitgesloten, dan wel de aanspraak beperkt of gehandhaafd dient te worden.

Advies CFH

Overgaan tot pakketadvies

Uitsluiten, beperken of handhaven

In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de procedurele stappen met betrekking tot dit advies.

1.b. Beoordelingsprocedures CVZ

Geneesmiddelen vallen onder verschillende artikelen van de Zorgverzekeringswet. Voor omalizumab bij de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' geldt dat het valt onder artikel 2.4 van het Besluit Zorgverzekering (Bzv), namelijk geneeskundige zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden.

Open omschrijving

De te verzekeren prestatie geneeskundige zorg (artikel 2.4, Bzv) is open omschreven. Dit betekent dat een nieuwe zorgvorm in principe behoort tot de te verzekeren prestaties als deze zorg is:

- zoals medisch-specialisten die plegen te bieden;
- conform de stand van de wetenschap en praktijk.

1.b.1. Vier pakketprincipes

Criteria voor uitsluiten van het pakket of beperken aanspraak

Aan de hand van de weging van de vier pakketprincipes wordt bepaald of een geneesmiddel, dat op zich voldoet aan bovenstaande wettelijke criteria, dient te worden uitgesloten van het verzekerde pakket, dan wel de aanspraak beperkt of gehandhaafd dient te worden. De vier pakketprincipes zijn: 'noodzakelijkheid', 'effectiviteit' (dat overeenkomt met de wettelijke term 'stand van de wetenschap en de praktijk'), 'kosteneffectiviteit' en 'uitvoerbaarheid'.

1.b.2. Beoordelingsfasen

Wetenschappelijke

Het CVZ is eerst gestart met de wetenschappelijke toetsing

toetsing (assessment)	(assessment). Tijdens deze fase is zoveel mogelijk objectieve, kwantitatieve gegevens verzameld over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag en kosteneffectiviteit. Basis hiervoor is het dossier dat is ingediend voor de continuering van plaatsing op de beleidsregel van de NZa. Na het verzamelen van de gegevens, is de onafhankelijke Commissie
CFH	Farmaceutische Hulp (CFH) om advies gevraagd. De CFH heeft de ziektelast ¹ , therapeutische waarde ¹ , feitelijke kosten van omalizumab ² , de kosteneffectiviteit en doeltreffende toepassing van omalizumab in de dagelijkse praktijk ³ beoordeeld. Vast onderdeel van de totstandkoming van het herbeoordelingsrapport van de CFH is een externe
Raadpleging belanghebbende partijen	inhoudelijke raadpleging van belanghebbende partijen (o.a. fabrikant, beroepsgroep, patiëntenvereniging en zorgverzekeraar).
Maatschappelijke toetsing (appraisal)	Zodra de CFH haar definitieve advies heeft vastgesteld, wordt gestart met de maatschappelijke toetsing (appraisal) door de adviescommissie pakket (ACP). Vast onderdeel van de
Raadpleging belanghebbende partijen	totstandkoming van het advies is een externe raadpleging van belanghebbende partijen (zie pagina 16). Na het verwerken van de reacties van de belanghebbende partijen die tijdig zijn binnengekomen, wordt het rapport voorgelegd aan de ACP.
Advies ACP	De ACP baseert zijn advies o.a. op de conclusies van de CFH en de additionele relevante informatie die door het CVZ verzameld is in kader van de toetsing of toepassing van het geneesmiddel in het belang van de volksgezondheid is. ⁴ De
Weging van alle pakketcriteria	ACP komt tot een oordeel door alle vier pakketcriteria gezamenlijk te wegen.
Definitief advies CVZ	Op basis van de gegevens in dit rapport en het advies van de ACP brengt de Raad van bestuur van het CVZ tenslotte een definitief advies uit aan de minister van VWS.

1.c. Leeswijzer

Leeswijzer	Het rapport is als volgt opgebouwd. De relevante wet- en regelgeving is uitgeschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 vat het CVZ het assessment samen. Hoofdstuk 4 beschrijft de weging van de pakketcriteria in samenhang (appraisal). In hoofdstuk 5 staat de voorlopige conclusie van het CVZ, de reacties uit de bestuurlijke consultatie en het advies van de ACP. Het eindoordeel van het CVZ staat beschreven in hoofdstuk 6.
-------------------	--

2. Relevante wet- en regelgeving

De vergoeding van geneesmiddelen is in de Zorgverzekeringswet (Zvw) geregeld. Omalizumab is een behandeling die onder verantwoordelijkheid van een medisch specialist plaatsvindt. In dit hoofdstuk volgt een uitleg van dit wettelijk kader.

2.a. Te verzekeren risico's en prestaties

Artikel 10, onder a, Zvw bepaalt dat de behoefte aan geneeskundige zorg verzekerd moet worden in een zorgverzekering.

Artikel 11, derde lid, Zvw, bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren prestaties nader kunnen worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur is het Besluit zorgverzekering (Bzv).

2.a.1. Geneeskundige zorg

Zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden

Geneeskundige zorg is één van de te verzekeren prestaties ingevolge de Zvw. Die zorg omvat onder meer zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden (artikel 2.4, lid 1, Bzv). Omalizumab bij de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' valt onder de noemer 'zorg zoals medisch specialisten plegen te bieden'.

2.a.2. Stand van de wetenschap en praktijk

Stand van de wetenschap en praktijk

Voor alle zorgvormen die als te verzekeren prestatie in de wet zijn genoemd geldt het gestelde in artikel 2.1, lid 2, Bzv. Daarin is bepaald dat de inhoud en omvang van de zorgvormen mede bepaald worden door de stand van de wetenschap en de praktijk en, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten².

² "Hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg " geldt alleen voor ziekenvervoer en enkele hulpmiddelen.

3. Assessment

Conclusies advies CFH

In dit hoofdstuk heeft het CVZ de conclusies van het advies van de CFH samengevat. De CFH spreekt zich met name uit over de ziektelast, effectiviteit en kosten-effectiviteit. Andere bestanddelen uit de assessment zijn los van het CFH-advies in kaart gebracht door CVZ. Dit geldt met name voor de informatie over het criteria "noodzakelijkheid" en "uitvoerbaarheid".

T=0 en T=4

Het assessment is in feite al een herbeoordeling, want omalizumab is in 2007 (T=0) beoordeeld door de CFH voor voorlopige opname op de beleidsregel dure geneesmiddelen. Het huidige assessment beschrijft dus de stand van zaken vier jaar na toelating op de beleidsregel (T=4).

3.a. Noodzakelijkheid

3.a.1. Inleiding

Bij de beoordeling van het pakketprincipe 'noodzakelijkheid' gaat het om twee verschillende aspecten:

- om de ernst van de ziekte (ziektelast);
- noodzaak om een behandeling te verzekeren.

3.a.2. Ernst van de ziekte (ziektelast)

Ziektelast

Op basis van de ernst van de klachten overdag en 's nachts en de longfunctie werd astma klassiek onderverdeeld in vier klassen: intermitterend, mild persistent, matig persistent en ernstig persistent astma.¹ Door het Global Initiative for Astma (GINA) is recent een indeling gemaakt op basis van de mate van astma-controle, te weten: onder controle, gedeeltelijk onder controle en niet onder controle. Op deze manier wordt niet alleen rekening gehouden met de ernst van de astma maar vooral met de manier waarop de aandoening op de behandeling reageert. De ziektelast van ernstige astma is 0,23 op een schaal van 0 ('helemaal geen nadelige gevolgen') tot 1 ('zeer ernstige nadelige gevolgen').^{5,6}

De indicatie waarvoor omalizumab geregistreerd is, wijkt echter af van ernstige astma. Het is geïndiceerd als aanvullende behandeling bij patiënten met persistente ernstige allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben alsook overdag regelmatig symptotomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties.

Exacte ziektelast onbekend

De exacte ziektelast voor deze indicatie is onbekend, maar het ligt voor de hand dat de gemiddelde ernst van de ziekte rond de 0,23 ligt. Hoewel in het geval van exacerbaties de ziektelast maximaal 0,67 kan bedragen is een gemiddelde schatting van 0,23 waarbij ook de langere periodes zonder exacerbaties worden genomen de meest realistische schatting.

3.a.3. Noodzakelijk te verzekeren

Zorgverzekering als een instrument	Omalizumab bij de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' is zorg dat te verzekeren valt onder de Zvw. Deze kosten die betrekking hebben op deze indicatie zijn niet voorzienbaar en het is niet aannemelijk dat het verzekeren van deze zorg tot gewenst of ongewenste gedragwijzigingen zal leiden.
Financiële toegankelijkheid	Een belangrijk aspect bij de vraag of een zorgvorm noodzakelijk is om te verzekeren is de financiële toegankelijkheid van de betreffende zorgvorm.
Gemiddelde kosten per gebruiker	De gemiddelde A.I.P. prijs van een omalizumab flacon van 150 mg is €389 ² . De gemiddelde kosten per responderende patiënt worden geschat op €16.000 per jaar ² . Het gebruik van omalizumab voor deze indicatie kan mogelijk leiden tot minder ziekenhuisopnamen; voor een individuele patiënt zal dit weinig relevant zijn. Het is niet geheel duidelijk hoeveel andere co-morbiditeiten deze patiënten hebben. Tenslotte is het gebruik van dit middel voor deze indicatie structureel; hoewel de patiënten dit niet continu zullen gebruiken zal over het algemeen de responderende patiënten dit middel meerdere jaren gebruiken.

3.b. Effectiviteit

Inleiding	Bij het pakketprincipe 'effectiviteit' wordt bekeken of het geneesmiddel doet wat er in de breedste zin van wordt verwacht.
Resultaten	<p>Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, verschillende observationele studies en het uitkomstenonderzoek wijzen op een afname van het aantal exacerbaties, een afname van oraal corticosteroïd gebruik en een verbetering van de kwaliteit van leven in patiënten met ernstig persistent allergisch astma, die behandeld worden met omalizumab toegevoegd aan hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.</p> <p>Omalizumab wordt over het algemeen goed verdragen. Over de effecten en veiligheid op langere termijn is nog onvoldoende bekend. Anafylactische reacties komen in minder dan 1% van de patiënten behandeld met omalizumab voor.</p>
Conclusie t=0: meerwaarde	De conclusie van de eerste beoordeling (op t=0) was dat omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus een geïnhaleerde langwerkende

Conclusie t=4: meerwaarde	bèta-2-agonist. Sinds de eerste beoordeling op t=0 zijn er geen nieuwe bijwerkingen naar voren gekomen dan beschreven in de 1B-tekst en omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar.
Conform stand van wetenschap en praktijk	Hieruit volgt dat omalizumab zorg is conform stand van wetenschap en praktijk als aanvullende behandeling bij patiënten met persistente ernstige allergische astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben alsook overdag regelmatig symptotomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties. Omalizumab is dus voor de genoemde indicatie te verzekeren zorg.
Te verzekeren zorg	

3.c. Kosteneffectiviteit

Inleiding	Bij het pakketprincipe 'kosteneffectiviteit' wordt bekeken of de verhouding tussen de kosten en de baten in de breedste zin acceptabel zijn. De kosteneffectiviteit van een geneesmiddel is de indruk van de efficiëntie van het gebruik van een geneesmiddel bij een specifieke indicatie, in een bepaald doseringsschema, in een specifieke patiëntenpopulatie in vergelijking tot de standaard- of gebruikelijke behandeling op dat moment. ⁷ In het rapport uitkomstenonderzoek van de CFH ³ is beoordeeld of de kosteneffectiviteit van omalizumab voldoende is vastgesteld.
Doel	Het doel van dit onderdeel is, op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek uitgevoerd door de aanvrager en een kosteneffectiviteitsanalyse, de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van omalizumab bij de indicatie persistent ernstig allergisch astma in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk vast te stellen.
Onvoldoende onderbouwd	Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitanalyse van de aanvrager vindt de CFH de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van omalizumab gebruik bij patiënten met ernstig persistente allergische astma in de Nederlandse klinische praktijk onvoldoende onderbouwd.

3.d. Uitvoerbaarheid

Draagvlak	Bij dit pakketprincipe bekijkt het CVZ of uitsluiting van de zorgvorm van het pakket haalbaar en houdbaar is. Elementen die bij dit principe een rol kunnen spelen zijn: draagvlak, indicatie en administratie, ingangsdatum, ethiek, gevolgen voor zorgconsumptie en budgetimpact.
	De betrokken partijen kunnen zich vinden in de therapeutische plaatsbepaling van omalizumab. Het is nog geen

geaccepteerde praktijk dat het criterium kosten-effectiviteit een doorslaggevende rol speelt bij pakketbeslissingen, zeker niet daar waar het zorg betreft dat een meerwaarde heeft ten opzichte van alternatieven.

Organisatie van de zorg, inclusief indicatie en administratie Het is van belang te weten of een uitsluiting van deze zorg op een controleerbare manier in de praktijk te brengen is. Aangezien er een specifieke add-on is voor deze zorg en de kosten van het geneesmiddel op geen enkele andere manier in de DBC's zijn verwerkt, is een adequate uitvoering van een pakketmaatregel mogelijk.

Aanpassing Besluit zorgverzekering Indien er tot uitsluiting van omalizumab wordt besloten, dient er een aanpassing van het Bzv plaats te vinden. Het is vervolgens een keuze om de uitsluiting van toepassing te verklaren op alle nieuwe gebruikers of alle bestaande gebruikers. Ook kan er voor een overgangstermijn gekozen worden.

Ethiek Het CVZ heeft niet voor alle vormen van zorg informatie beschikbaar om te komen tot een pakketadvies. De agendering van onderwerpen kan beelden oproepen van willekeur. Ook moet CVZ rekening houden met precedentwerking, immers de wijze waarop deze casus wordt behandeld bepaalt mede elke volgende die op de agenda van het CVZ komt.

Gevolgen voor zorgconsumptie In het geval van omalizumab is er geen dreiging van substitutie naar andere zorg. Er is immers geen alternatief dan niets doen.

Budgetimpact In 2009 lag de budgetimpact van omalizumab voor ernstig persistent allergisch astma tussen de **€7 en €7,6 miljoen**.

Tabel 1 Omzetgegevens omalizumab

Periode	Jaar	Omzet * €1.000'	Nacalculatie netto inkoopkosten NZa
t=0	2006	704	500
t=1	2007	3.406	3.400
t=2	2008	5.262	5.400
t=3	2009	7.003	7.600
t=4	2010	9.004	nog niet bekend

* Bron: Farminform omzetgegevens: januari 2006 t/m december 2010

4. Appraisal

Gewogen oordeel	De wetenschappelijke toetsing (assessment) heeft duidelijke uitspraken over de ziektelast, effectiviteit, kostenbeslag en kosteneffectiviteit opgeleverd. In dit hoofdstuk geeft het CVZ een gewogen oordeel over omalizumab bij de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma', door de vier pakketcriteria in samenhang te interpreteren.
Vraag	De maatschappelijke toetsing (appraisal) zal een antwoord geven op de volgende vraag: <ul style="list-style-type: none">• Adviseert het CVZ aan de minister van VWS om omalizumab uit het verzekerde pakket te verwijderen, dan wel de aanspraak te beperken of te handhaven?

4.a. Advies

4.a.1. De pakketcriteria

Noodzakelijkheid	<p>De ziektelast van ernstige astma is gemiddeld 0,23 op een schaal van 0 ('helemaal geen nadelige gevolgen') tot 1 ('zeer ernstige nadelige gevolgen').⁵ Hoewel in het geval van exacerbaties de ziektelast maximaal 0,67 kan bedragen is een gemiddelde schatting van 0,23 waarbij ook de langere periodes zonder exacerbaties worden genomen de meest realistische schatting.</p> <p>De gemiddelde kosten per responderende patiënt worden geschat op €16.000 per jaar. Een dergelijk bedrag kan niet voor eigen rekening van een individuele burger komen en is niet vooraf te voorzien.</p> <p>Op grond van het bovenstaande, rechtvaardigt de ziekte in beginsel een claim op de solidariteit.</p>
Effectiviteit	Omalizumab heeft als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma met een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.
Kosteneffectiviteit	De CFH heeft geconcludeerd dat de doelmatigheid onvoldoende is onderbouwd. Dit betekent dat de informatie van onvoldoende wetenschappelijke kwaliteit is om betrouwbare uitspraken te doen over de kosten per QALY. Toch is uit de onderliggende data af te leiden in welke bandbreedte de kosten/QALY zich ongeveer zullen bevinden. Ondanks de onzekerheden geeft dit enig inzicht in de kosteneffectiviteit.
Bandbreedte kosten-effectiviteit	De kosteneffectiviteitsratio van omalizumab als toegevoegde behandeling ten opzichte van standaardbehandeling alleen is vanuit een maatschappelijk perspectief naar schatting

minimaal €36.000 per QALY.

Uit univariate gevoeligheidsanalyses blijkt dat enkele parameters (behandelduur en tijdhorizon) sterke invloed hebben op de definitieve resultaten. Dit resulteert in een spreiding tot €87.000 per QALY.

Uitvoerbaarheid	De CFH is tot de conclusie gekomen dat omalizumab een therapeutische meerwaarde als toegevoegde behandeling aan de standaard behandeling. Er is dus geen gelijkwaardig alternatief beschikbaar.
Budgetimpact	Indien omalizumab wordt uitgesloten van de te verzekeren prestaties kan dat tot een maximale besparing van circa €8 miljoen leiden op jaarbasis.
Draagvlak	Het uitsluiten van omalizumab van de te verzekeren prestaties riep grote weerstand op bij belanghebbende partijen. Alle partijen, de patiënten, de beroepsgroep en de fabrikant pleiten voor het beschikbaar houden van omalizumab aangezien er geen alternatief beschikbaar is.
Gepast gebruik	Behandeling met omalizumab is sterk geprotocolleerd. De beroepsgroep geeft aan dat alleen patiënten met ernstige persistente allergische astma in de laatste lijn behandeling met omalizumab zullen ontvangen. Op basis van het aantal patiënten dat nu met omalizumab wordt behandeld, lijken er geen aanwijzingen te zijn dat patiënten buiten deze indicatie met omalizumab worden behandeld.
Samenvattend	Een uitsluiting van omalizumab uit het verzekerd pakket is technisch goed uitvoerbaar, maar heeft geen draagvlak onder zorgverleners en patiënten.

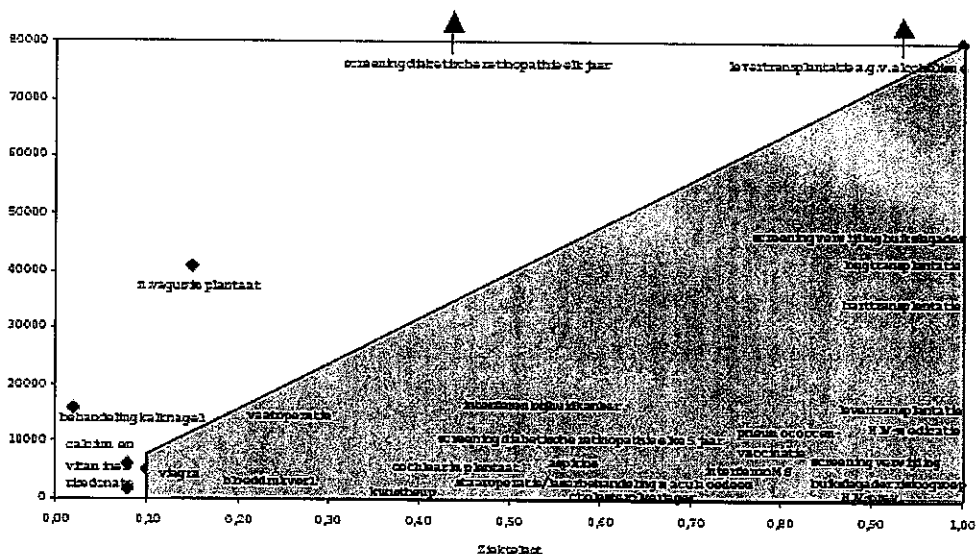
4.a.2. Weging criteria

De feiten op een rij:

- De therapeutische waarde van het geneesmiddel is positief: omalizumab voor de de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' heeft een meerwaarde als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap. Dit betekent dat er voor deze groep patiënten geen gelijkwaardig alternatief is.
- De ziektelast is gemiddeld 0,23 en de kosten per gebruiker zijn dusdanig hoog, dat deze voor een individu niet te dragen zijn.
- De kosten-effectiviteit is niet betrouwbaar en eenduidig vast te stellen, maar ligt naar schatting op minimaal €36.000 per QALY.

In meerdere publicaties is een verband gelegd tussen ernst van

een aandoening en de mate van acceptatie dat de kosten van de behandeling van die aandoening hoog zijn. CVZ en RVZ hebben voorgesteld een variabele drempel voor kosten-effectiviteit te introduceren die afhankelijk is van de ziektelast (zie figuur 2).



Figuur 2: Kosten per QALY naar ernst van de aandoening

Toepassing van de drempel van kosten-effectiviteit op omalizumab voor de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' levert in relatie tot de ziektelast een ongunstige kosten-effectiviteit op. Met andere woorden: voor behandeling van ernstige astma zijn de kosten te hoog. Op grond van het theoretische kader zou €20.000/QALY de maximaal acceptabele investering in gezondheid zijn.

De exacte hoogte van de ziektelast voor ernstig persistent allergisch astma is echter onbekend. De betrouwbaarheid van het getal 0,23 is daarom matig. Het is goed mogelijk dat de ziektelast voor deze doelgroep hoger ligt. Op grond van het theoretisch kader dat een investering van €80.000 per QALY pas gerechtvaardigd is bij een ziektelast van 1, en er een lineair verband is tussen ziektelast en acceptatie van hoge kosten, valt een investering van €36.000/QALY pas te rechtvaardigen bij aandoeningen met een ziektelast van ongeveer 0,45. Daarbij dient ook nog te worden opgemerkt dat de onzekerheid rond de schatting van de kosteneffectiviteit erg groot is en dat waarschijnlijk een realistische schatting van de kosteneffectiviteitsratio hoger zal liggen.

4.a.3. Overwegingen met invloed op weging

Er is een aantal overwegingen die invloed uitoefenen op de drempelwaarden voor kosten-effectiviteit. Naast ziektelast zijn

er overwegingen die de eis van kosten-effectiviteit milder maken, maar ook overwegingen die de eis van kosten-effectiviteit juist strenger maken (CVZ rapport 291).

Overwegingen die een ongunstige kosten-effectiviteit accetabeler maken

De zeldzaamheid van een aandoening heeft invloed op de mate waarin een ongunstige kosten-effectiviteit acceptabeler gevonden wordt. Deze overweging toepassen op de doelgroep van omalizumab voor de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' is lastig. Ernstige astma kwalificeert niet als weesindicatie. Het zou dus voor een fabrikant van geneesmiddelen interessant kunnen zijn nieuwe geneesmiddelen voor deze groep te ontwikkelen. Omalizumab is echter nog de enige mogelijkheid voor ongeveer 750 à 1.500 patiënten per jaar.

Als een interventie naast een gunstig effect op de patiënt ook een aantoonbaar positief effect heeft op informele verzorgers, zou dit theoretisch in een kosten-effectiviteitsanalyse betrokken moeten worden. Voor omalizumab is hier geen informatie over.

Op het moment dat er grote risico's ontstaan voor de volksgezondheid als niet tot een behandeling wordt overgegaan, kan een ongunstige kosten-effectiviteit acceptabel zijn. Hiervan is geen sprake bij omalizumab.

Overwegingen die een ongunstige kosten-effectiviteit minder accetabel maken

Het is rationeel restrictiever te zijn bij het vergoeden van interventies die een groot beslag leggen op het budget. De kosten van omalizumab voor de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' zijn geschat op 7-7,5 miljoen per jaar. Onzekerheid over de doeltreffendheid van omalizumab voor de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' zou ook een ongunstige kosten-effectiviteit minder acceptabel maken. Het aantal patiënten dat op grond van epidemiologische schattingen in aanmerking zou komen voor omalizumab zit tussen 1.100 en 1.700 per jaar. Uit werkelijke verkoopgegevens van de fabrikant blijkt dat er in het 4^e kwartaal van het vierde jaar van opname op de beleidsregel 736 personen daadwerkelijk met dit geneesmiddel behandeld werden. Het aantal mensen dat het geneesmiddel krijgt is dus minder dan het aantal dat op grond van epidemiologische schattingen is te verwachten. Er is dus geen reden te veronderstellen dat er ruimer geïndiceerd wordt dan op grond van de wetenschappelijke gegevens verwacht mag worden.

5. Voorlopige conclusie CVZ

Het CVZ acht de bandbreedte van de kosten per QALY van omalizumab voor de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' te ongunstig om in aanmerking te blijven komen voor vergoeding vanuit het basispakket. Het gaat weliswaar om een groep patiënten van een beperkte omvang en geen alternatieve behandelingsmogelijkheid, maar de ernst van de aandoening is te beperkt om minimaal €36.000 per QALY ten laste van het collectieve budget te laten komen.

Het CVZ neemt zich daarom voor de minister te adviseren hier gericht op in te grijpen. Hiervoor ziet het CVZ de volgende mogelijkheden:

Advies uitstroom

- omalizumab voor de indicatie 'ernstig persistent allergisch astma' uit te sluiten van de prestatie geneeskundige zorg.
- Via een prijs-volume of prijs-performance afspraak invloed uit te oefenen op de kosten van het geneesmiddel. Een prijsverlaging door de fabrikant kan de noodzaak verminderen om tot uitsluiting over te gaan. Bedenkingen op het gebied van kosten-effectiviteit worden dan immers kleiner. Op dit moment beschikken CVZ en VWS niet over de wettelijke mogelijkheid te onderhandelen. De minister heeft al wel te kennen gegeven in 2012 met experimenten op dit onderwerp te willen starten.

Prijs-volume of prijs-performance afspraak

5.a. Reactie bestuurlijke consultatie

Voor de bestuurlijke raadpleging is het rapport voorgelegd aan de Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), de Nederlandse koepel van innovatieve farmaceutische industrie (Nefarma) en de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU). Naast bovenstaande koepels is het conceptrapport voorgelegd aan de fabrikant van omalizumab (Novartis), de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), Long Alliantie Nederland, Vereniging Nederland Davos en Nederlandse Vereniging voor Allergologie. De volgende patiëntenverenigingen hebben het concept ook voorgelegd gekregen: het Astma Fonds longpatiëntvereniging. Reacties zijn ontvangen van de NVZ, NFU, Novartis, NVALT, Long alliantie Nederland, Vereniging Nederland Davos en het Astmafonds. Gezien de korte periode voor de vergadering is niet meer mogelijk geweest om deze reacties per organisatie in dit rapport op te nemen. Wel vindt het CVZ van het belang om de belangrijkste opmerkingen nog kort samen te vatten. Hierbij beperkt het CVZ zich tot de opmerkingen die betrekking hebben op het pakketadvies.

Geen begrip voor

Geen van de geconsulteerde organisaties heeft begrip voor de

<i>uitsluiting</i>	suggestie van het CVZ om omalizumab uit te sluiten van het verzekerde pakket. Door de meeste organisaties wordt aangegeven dat omalizumab het laatste werkzame geneesmiddel is bij patiënten met ernstige persistente allergische astma. Alleen al om die reden zou omalizumab beschikbaar moeten blijven in het verzekerde pakket.
<i>Onduidelijkheid over de procedure</i>	Bij een aantal organisaties bestaat onduidelijkheid over de procedure. Zij geven aan dat ze niet begrijpen dat het CVZ nu naast het eerdere advies over de continuering op de Beleidsregel ook op basis van de T=4 indiening een pakketadvies kan afgeven. Men is van oordeel dat daarvoor een (juridische) basis ontbreekt en de spelregels van tevoren niet zijn vastgesteld.
<i>De rol van de ziektelast in de beoordeling</i>	De meeste geraadpleegde partijen zijn van mening dat de ziektelast zoals deze is vastgesteld bij deze patiëntengroep door het CVZ zwaar wordt onderschat. De waarde van 0,23 zoals wordt benoemd in het CFH rapport is volgens deze partijen een verouderde waarde en doet geen recht aan de ernst van de ziekte in deze specifieke patiëntengroep. Een aantal organisaties is van oordeel dat de ziektelast bij ernstige COPD patiënten (0,53 volgens dezelfde lijst ^{5,6} die door het CVZ wordt gebruikt) goed vergelijkbaar is met de ziektelast bij deze patiëntengroep. Volgens Novartis zou ook gebruik gemaakt moeten worden van de utiliteiten die in kosteneffectiviteitsstudie zijn gebruikt om de ziektelast te berekenen. Volgens Novartis zou de ziektelast dan minimaal 0,48 bedragen.
<i>Kosteneffectiviteit mag en is geen argument voor uitsluiting</i>	De meeste partijen zijn van oordeel dat de kosteneffectiviteit niet mag of kan worden gebruikt om tot een negatief pakketadvies te komen. Ten eerste zijn een aantal partijen het niet eens met het principe dat een drempelwaarde voor de kosten per QALY kan worden gebruikt om tot uitsluiting van een geneesmiddel uit het verzekerde pakket te komen. Ten tweede is men van oordeel dat een onvoldoende onderbouwing van de kosteneffectiviteit ook geen argument moet zijn om patiënten effectieve zorg te ontnemen. Tenslotte merken een aantal partijen op dat als in plaats van een ziektelast 0,23 een ziektelast van 0,53 wordt gebruikt de minimale kosteneffectiviteitsratio van €36.000 per QALY wel onder de variabele drempel voor kosten-effectiviteit zou vallen.

5.b. Advies ACP

De CVZ rapportage ten behoeve van de appraisal van omalizumab is aan de orde geweest tijdens de vergaderingen van 2 december 2011. Hieronder volgen puntsgewijs een korte weergave van de bespreking en het daaraan gekoppelde advies van de ACP.

Discussie ACP

De ACP staat voor de keuze of omalizumab voor ernstig persistent allergisch astma in het pakket kan blijven of niet. Uitgangspunt hierbij is de weging van de pakketcriteria. Kan omalizumab op basis hiervan al dan niet een onderdeel blijven van de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden?

- De ACP constateert dat na vier jaar onderzoek er onvoldoende gegevens boven tafel zijn gekomen om een uitspraak te kunnen doen over een voldoende onderbouwde kosteneffectiviteit van omalizumab. De kosteneffectiviteit kan daarmee onvoldoende betrouwbaar worden vastgesteld.
- De ACP vindt dat het aan de partijen die het dossier hebben ingediend te wijten is dat de gegevens over de kosteneffectiviteit van omalizumab onvoldoende zijn. Zij hebben immers vier jaar geleden de opdracht gekregen om de doelmatigheid en kosteneffectiviteit te onderbouwen.
- De ACP vindt dat indienende partijen een belangrijke en dragende rol dienen te spelen bij de voorwaardelijke toelating. Als partijen dit nalaten, zal het traject van de voorwaardelijke toelating gedoemd zijn te mislukken. Mogelijk dat het in de toekomst noodzakelijk wordt dat de commissie op dit onderwerp meer de regie gaat voeren.
- De gevolgen van het verwijderen van omalizumab van het te verzekeren pakket komt met name bij de patiënt te liggen en niet bij de indienende partijen.
- De ACP dat m.b.t. omalizumab overwogen moet worden of er ruimte bestaat om de zaak praktisch op te lossen. Mogelijk dat de uitkomsten van de NICE gebruikt kunnen worden voor het bepalen van de kosteneffectiviteit, indien deze resultaten vergelijkbaar zijn met de Nederlandse praktijk.

Advies ACP

De ACP adviseert het CVZ om te onderzoeken of een pragmatische oplossing, bijv. via een prijs-volume of pay-for-performance afspraak, mogelijk is om uitsluiting van omalizumab uit het pakket te voorkomen. De reden hiervoor is dat patiënten de meeste gevolgen zullen ondervinden bij het verwijderen van omalizumab van de te verzekeren prestaties, terwijl het hun niet te verwijten valt dat er na 4 jaar onderzoek onvoldoende gegevens over de kosteneffectiviteit van omalizumab beschikbaar zijn.

Signaal

De ACP wil verder het volgende signaal afgeven aan de partijen:

- Deze praktische oplossing is geen voorschot op hoe de commissie in de toekomst met vergelijkbare vraagstukken omgaat.

6. Eindoordeel CVZ

Het CVZ volgt het advies van de ACP.

- Naar aanleiding van het advies van de ACP hebben in 2012 een aantal besprekingen plaats tussen Novartis, de NVALT, het Astmafonds (als vertegenwoordiger van de patiënten) en VWS en CVZ over de inrichting van een dergelijke Pay-for-Performance Overeenkomst. Deze besprekingen hebben geleid tot een voorstel voor een PfPO waarbij Novartis de kosten van een niet-succesvolle behandeling voor zijn rekening neemt. Novartis, de NVALT en het Astmafonds hebben zich schriftelijk gecommitteerd aan deze PfPO.
- Een voorwaarde voor het slagen van dit voorstel is dat de licentiehouders individuele PfPO's met de individuele ziekenhuizen sluit en dat in de PfPO de relevante voorwaarden zijn opgenomen. Om die reden zal het CVZ in de komende twee jaar daarom de uitkomsten van de PfPO blijven monitoren.

Advies CVZ

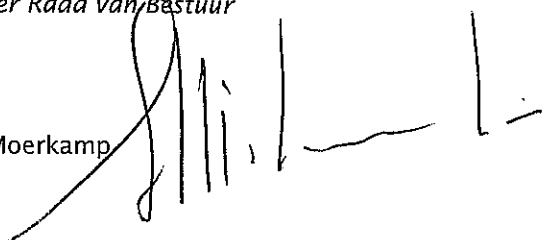
Het CVZ adviseert de minister van VWS om verzekerde aanspraak op omalizumab (Xolair®) voorlopig te continueren, onder voorwaarde dat de licentiehouders van omalizumab met de ziekenhuizen individuele PfPO's sluit.

Indien het CVZ tot het oordeel komt dat de PfPO niet werkt, bv. door onvoldoende medewerking van de individuele ziekenhuizen of doordat er geen terugbetaling heeft plaatsgevonden in het geval van non-respons, dan kan het CVZ alsnog adviseren om omalizumab uit te sluiten van het te verzekeren pakket.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter Raad van Bestuur

Arnold Moerkamp



Literatuurlijst

¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport omalizumab (Xolair®) bij de indicatie 'ernstige persistente allergische astma'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.

² College voor zorgverzekeringen. Feitelijk kostenbeslag omalizumab (Xolair®) voor de indicatie 'ernstige persistente allergische astma'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.

³ College voor zorgverzekeringen. Rapport uitkomstenonderzoek omalizumab (Xolair®) voor de indicatie 'ernstige persistente allergische astma'. Diemen, 2012. Beschikbaar via www.cvz.nl.

⁴ College voor zorgverzekeringen. Procedure herbeoordeling intramurale geneesmiddelen. Diemen, 2010. Beschikbaar via www.cvz.nl.

⁵ Mathers, C; Vos, T; Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.

⁶ World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf

⁷ College voor zorgverzekeringen. Leidraad voor Uitkomstenonderzoek 'ten behoeve van de beoordeling doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.cvz.nl.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de Nza-beleidsregel 'Dure geneesmiddelen'

Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport omalizumab (Xolair®) bij de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma'

Voor opname op de Beleidsregel Dure geneesmiddelen in 2006 (tijdstip $t=0$) is omalizumab, toegevoegd aan hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist, destijds beoordeeld voor de indicatie 'ernstig persisterend allergisch astma'. In de beleidsregels wordt vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip $t=4$) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitsel moet geven over de continuering van de opname. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van omalizumab ten opzichte van de vergelijkende behandeling(en) vereist. Deze betreffen gegevens uit nieuwe gerandomiseerde klinische trials (RCT's) of follow-up van eerdere RCT's en gegevens van observationele onderzoeken, waaronder het door de fabrikant en/of andere partijen uitgevoerde 'uitkomstenonderzoek' dat heeft plaatsgevonden tussen $t=0$ en $t=4$. Deze gegevens worden vergeleken met de resultaten van de eerste beoordeling.

Geneesmiddel. Omalizumab (Xolair®)

Toedieningsvorm. - 150 mg poeder en oplosmiddel voor injectievloeistof (injectieflacon)
- 75 en 150 mg oplossing voor injectie (voorgevulde injectiespuit).

Verskil ten opzichte van eerste beoordeling in 2006 ($t=0$): vanaf februari 2011 is de voorgevulde injectiespuit beschikbaar en heeft dit de injectieflacon, volgens de fabrikant, volledig vervangen.

Geregistreerde indicatie. Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): Omalizumab behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma.

Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben ($FEV_1 < 80\%$) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Verskil ten opzicht van $t=0$ is uitbreiding van de indicatie voor kinderen van 6 tot 12 jaar (sinds juli 2009): Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Dosering. De geschikte dosis en doseerfrequentie wordt bepaald aan de hand van de beginwaarde van het IgE-gehalte (bepaald voor aanvang behandeling) en het lichaamsgewicht.

Op tijdstip $t=0$ was de onderhoudsdosering 75-375 mg per keer in 1 tot 3 injecties elke 2 of 4 weken; maximaal 150 mg per injectieplaats en 375 mg omalizumab iedere twee weken.

Verschil ten opzicht van $t=0$: Vanaf januari 2010 is de maximale aanvangswaarde van het IgE uitgebreid van 700 IU/ml naar 1500 IU/ml en het maximale gewicht van de patiënt van 125 kg naar 150 kg. Op basis daarvan zou 75-600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn elke 2 of 4 weken.

Werkingsmechanisme. Omalizumab is een met behulp van recombinant-DNA-technologie vervaardigd gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, dat selectief bindt aan humaan immuunglobuline-E (IgE). Het voorkomt binding van IgE aan de hoog-affiene FCεRI-receptor, waardoor de hoeveelheid vrij IgE die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen, vermindert.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, verschillende observationele studies en het uitkomstenonderzoek wijzen op een afname van het aantal exacerbaties, een afname van oraal corticosteroïd gebruik en een verbetering van de kwaliteit van leven in patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die behandeld worden met omalizumab toegevoegd aan hoge dosis inhalatiecorticosteroïden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Ongunstige effecten. Omalizumab wordt over het algemeen goed verdragen. Over de effecten en veiligheid op langere termijn is nog onvoldoende bekend. Anafylactische reacties komen in minder dan 1% van de patiënten behandeld met omalizumab voor.

Ervaring. De ervaring met omalizumab is inmiddels voldoende.

Toepasbaarheid. Omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar.

Gebruiksgemak. Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend elke 2 of 4 weken.

Eindconclusie. Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, observationele studies en het uitkomstenonderzoek ondersteunen de conclusie van de eerste beoordeling (op $t=0$) dat omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroïden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist. Sinds de eerste beoordeling op $t=0$ zijn er geen nieuwe bijwerkingen naar voren gekomen dan beschreven in de 1B-tekst en omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar. Over de effecten en veiligheid op langere termijn is nog onvoldoende bekend.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Astma wordt gekenmerkt door aanvallen van dyspneu als gevolg van luchtwegobstructie. Astma onderscheidt zich van COPD door reversibiliteit van de bronchusobstructie en een veelal normale longfunctie tussen de aanvallen. Bij astma reageren de luchtwegen op diverse prikkels met versterkte bronchusobstructie (bronchiale hyperreactiviteit). Bij daarvoor gevoelige personen ontstaat er een diffuse, reversibele (spontaan dan wel door medicamenteuze behandeling) obstructie van de luchtwegen. Deze wordt veroorzaakt door een lokale ontstekingsreactie in de luchtwegen waarbij verschillende typen ontstekingscellen zoals mestcellen, eosinofiele granulocyten en T-lymfocyten betrokken zijn. De bronchusobstructie kan verder toenemen door spasme van de bronchiale musculatuur. Er is sprake van een verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor:

- Niet-specifieke prikkels; waaronder lichamelijke inspanning, rook, mist en kou;
- Allergische prikkels; zoals inhalatie-allergenen. De belangrijkste inhalatie-allergenen zijn: huisstofmijt, gras- en boompollen en huidschilfers van dieren.^{1,2}

Allergisch astma is de primaire aandoening voor astma die gemedieerd is door een immunologisch mechanisme. Als er aanwijzingen zijn voor een IgE-gemedieerd mechanisme (als er sprake is van verhoogde concentraties immunoglobuline E (IgE) in het bloed) wordt aanbevolen om de aandoening "IgE-gemedieerd astma" te gebruiken. IgE-antistoffen kunnen zowel een onmiddellijke als een late astmatische reactie veroorzaken, maar, evenals bij andere allergische reacties, lijken reacties geassocieerd met T-cellen belangrijk te zijn bij late en vertraagde reacties. Gebleken is dat bij ernstig persisterend astma gemiddeld hogere IgE waarden voorkomen dan bij mild of matig allergisch astma.²

Symptomen. De meest kenmerkende symptomen van astma zijn periodes van kortademigheid, een piepende ademhaling en/of vol zitten, hoesten, eventueel met sputumproductie als gevolg van luchtwegobstructie. Een belangrijk aspect bij deze aandoening zijn de astma-aanvallen of exacerbaties. Dergelijke aanvallen kunnen worden uitgelokt door de hierboven genoemde exogene factoren zoals allergenen, irritantia (o.a. rook, stof, koude), inspanning en virale infecties.^{1,2}

Prevalentie/incidentie. Het aantal nieuwe patiënten met astma was in 2007 ongeveer 97.700 (incidentie). In 2007 was het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde astma 541.900 (jaarprevalentie).³ In 2007 overleden 60 personen waarbij astma de primaire doodsoorzaak was.³ De NHG standaard noemt een prevalentie van 28 per 1000 patiënten en een incidentie bij volwassenen van ongeveer 6 per 1000 personen per jaar.² Het aantal patiënten met ernstig allergisch astma en geschikt totaal IgE die voor de behandeling van omalizumab in aanmerking komen is beperkt (zie kostenbeslag).

Ernst. Op basis van de ernst van de klachten overdag en 's nachts en de longfunctie werd astma klassiek onderverdeeld in vier klassen: intermitterend, mild persisterend, matig persisterend en ernstig persisterend astma.¹ Door het Global Initiative for Astma (GINA) is recent een indeling gemaakt op basis van de mate van astma-controle, te weten: onder controle, gedeeltelijk onder controle en niet onder controle (zie tabel 1). Op deze manier wordt niet alleen rekening gehouden met de ernst van de astma maar vooral met de manier waarop de aandoening op de behandeling reageert.^{2,4} De ziektelast van ernstige astma is 0,23 op een schaal van 0 ('helemaal geen nadelige gevolgen') tot 1 ('zeer ernstige nadelige gevolgen').⁵

Tabel 1: Niveaus van astmacontrole^{2,4}

Kenmerk	Onder controle (alle onderstaande kenmerken zijn van toepassing)	Gedeeltelijk onder controle (1-2 van onderstaande kenmerken aanwezig in één week)	Niet onder controle
Symptomen overdag	Ten hoogste 2x/week	Vaker dan 2x/week	
Beperking in activiteiten	Geen	Aanwezig	
Symptomen 's nachts	Geen	Aanwezig	Drie of meer van de kenmerken onder 'gedeeltelijk onder controle'
Gebruik van 'reliever' (zonodig) medicatie (kortwerkende luchtwegverwijder)	Max 2x/week	Vaker dan 2x/week	aanwezig in één week
Longfunctie (PEF of FEV ₁) [¥]	Normaal	< 80% van voorspeld	
Exacerbaties	Geen	1 of meer per jaar*	1 per week [±]

* Elke exacerbatie is aanleiding om te beoordelen of de onderhoudsbehandeling toereikend is

[±] Aanwezigheid van een exacerbatie betekent per definitie dat in die week de astma niet onder controle is

[¥] Een longfunctietest is niet betrouwbaar bij kinderen van 5 jaar en jonger

Behandeling. Het medicamenteuze beleid wordt bepaald door de mate van astma controle (zie tabel 1) en de reeds gebruikte medicatie.

De op de internationale GINA-richtlijnen gebaseerde indeling in tabel 1 wordt ook gehanteerd door de Nederlandse longartsen. Het stappenschema van de GINA-werkgroep bestaat uit vijf stadia, waarbij elk stadium overeenkomt met een oplopende intensiteit van therapie om astma-controle te bereiken. Onderscheid wordt gemaakt tussen onderhouds('controller')-medicatie (inhalatiecorticosteroiden, leukotriënenreceptorantagonisten, langwerkende β 2-sympathicomimetica, theofylline met gereguleerde afgifte) die dagelijks moet worden genomen, en zonodig('reliever')-medicatie (kortwerkend β 2-sympathicomimetica of eventueel het anticholinergicum ipratropium), om acute symptomen aan te pakken. In elk stadium blijft een snelwerkende luchtwegverwijder (zonodig-medicatie) ter beschikking om een aanval van kortademigheid op te vangen.^{1,2,4}

- **Stap 1:** Zonodig-medicatie:
Kortwerkende luchtwegverwijder (salbutamol, terbutaline, ipratropium).
- **Stap 2:** Zonodig-medicatie gecombineerd met een onderhoudsmiddel:
Onderhoudsbehandeling met laaggedoseerde inhalatiecorticosteroid (beclometason, budesonide, fluticason).
- **Stap 3:** Zonodig-medicatie gecombineerd met 1-2 onderhoudsmiddelen:
Toevoegen van langwerkende luchtwegverwijder (salmeterol, formoterol) aan laag gedoseerde inhalatiecorticosteroid.
Bij bijwerkingen van langwerkende luchtwegverwijders dosering inhalatiecorticosteroid verhogen of een alternatief toevoegen: leukotriënenreceptor antagonist (montelukast) of laaggedoseerd theofylline met gereguleerde afgifte.
- **Stap 4** (verwijzing longarts): Zonodig-medicatie gecombineerd met ≥ 2 onderhoudsmiddelen:
Afhankelijk van medicatie in eerder stappen: middelhoge tot hoge dosering inhalatiecorticosteroid gecombineerd met langwerkende luchtwegverwijder, eventueel ook gecombineerd met een leukotriënenreceptorantagonist of theofylline met gereguleerde afgifte.
- **Stap 5:** Zonodig-medicatie gecombineerd met additionele onderhoudsmiddelen:
Toevoegen van orale glucocorticosteroiden en/of een immunomodulus zoals omalizumab.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Volgens de geregistreerde indicatie en volgens het hierboven besproken behandelingschema wordt omalizumab toegepast in stap 5. In de indicatie is tevens de restrictie aangegeven dat de behandeling met omalizumab alleen moet worden overwogen bij patiënten met allergisch astma en een overtuigend IgE-gemedieerd astma (een positieve huidtest of in vitro reactiviteit tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen).

Een andere therapiemogelijkheid in stap 5 is het toevoegen van orale corticosteroiden (in zo laag mogelijke dosering).⁴ In de praktijk blijkt dat de patiëntengroep waarbij gebruik van omalizumab in aanmerking komt meestal reeds orale corticosteroiden gebruikt of gebruikt heeft. Ook is omalizumab het enige middel met specifieke anti-IgE werking. Voor de bepaling van de therapeutische waarde wordt daarom, net als bij $t=0$, add-on behandeling met omalizumab vergeleken met best ondersteunende zorg.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 14 april 2011. De volgende zoektermen werden gebruikt: omalizumab, omalizumab AND astma, omalizumab AND randomized trial, omalizumab AND meta-analyses.

Tabellen 2-4 geven weer welke van de studies, patiëntenregistraties en andere bronnen zijn gebruikt. De studies die meegenomen zijn bij de eerste beoordeling op $t=0$ zijn genoemd in tabel 2a. In tabel 2b staan de gerandomiseerde studies die na de $t=0$ beoordeling zijn gepubliceerd. Verder wordt in tabel 2c vier observationele studies beschreven en in tabel 2d de uitkomstenstudie met gegevens uit Nederland.

Vanwege de methodologische beperkingen van observationele studies wegen deze resultaten minder zwaar dan de resultaten van gerandomiseerde klinische onderzoeken bij de bepaling van de therapeutische waarde. In dit herbeoordelingsrapport zullen de gegevens worden afgezet tegen de bepaling van de therapeutische waarde op t=0.

Om een vergelijking te kunnen maken is een samenvatting van de eerste beoordeling gegeven in paragraaf 3 'Therapeutische waarde'.

Tabel 2a. Klinische studies die betrokken waren in de beoordeling op t=0

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	
Humbert 2005 INNOVATE studie ¹³	Belangrijkste registratiestudie, dient in dit rapport als vergelijking. Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde 28 weken durende studie bij patiënten vanaf 12 jaar met ernstig persisterend allergisch astma die onvoldoende gecontroleerd zijn ondanks behandeling met hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhalerde langwerkende bèta-2-agonist. Add-on behandeling met omalizumab of placebo.
Ayres 2004, ¹⁴ Vignola 2004, ¹⁵ Busse 2001, ¹⁶ Soler 2001, ¹⁷ Holgate 2004 ¹⁸	Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies bij patiënten met matig tot ernstig persisterend allergisch astma
Lanier 2003, ¹⁹ Buhl 2002 ²⁰	Vervolgstudies op studie van resp. Busse 2001 en van Soler 2001
Holgate 2001, ²¹ Bousquet 2005 ²²	Meta-analyses

Tabel 2b. Gerandomiseerde studies betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten N	kenmerken	interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomst-maten	Kans op bias
Niven, 2008 ⁶	Posthoc subgroep analyse van gerandomiseerde, openlabel studie vergeleken met standaard behandeling (B) [ITT]	164	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs ICS + LWBM (2:1)	1 jaar	o.a. exacerbaties, ADRI's, mini-AQLQ	Ja, post hoc sub-groep analyse open-label
Lanier, 2009 ⁷	gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie bij kinderen 6-12 jaar (A2) [ITT]	628	6-12 jaar Matig tot ernstig persisterend allergisch astma en exacerbaties ondanks ICS gebruik, 67% LWBM, IgE 30-1300 IU/l, gem FEV ₁ 86%	Omalizumab vs placebo (2:1) toegevoegd aan ICS (+LWBM) 8 wk run-in vervolgens 24 wk gefixeerde dosis ICS en 28 wk variabele dosis	52 wk	Exacerbaties na 24 en 28 wk, astma symptomen, rescue medicatie en PAQLQ, ernstige exacerbaties, GETE, Veiligheid	-

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = expiratoire piekflow

ADRI = annual rate of asthma deterioration related incidents

GETE = Global evaluation of treatment effectiveness, mini-AQLQ: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst.

EQ-5D = European quality of life questionnaire 5 dimensions

OCS = orale corticosteroiden

ICS = inhalatiecorticosteroiden, LWBM= Langwerkende luchtwegverwijders

PAQLQ = Pediatrische Astma kwaliteit van leven vragenlijst

Tabel 2c. Observationale studies betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
Brusselle 2009 ⁸ PERSIST studie	Prospectieve observationele openlabel studie met historische controle in <u>België</u> (B) [ITT]	153	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; IgE ≥ 76 IU/mL; FEV ₁ <80%	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 35% orale corticosteroïden	52 wk	o.a. exacerbaties, GETE, AQLQ, EQ-5D	Ja*
Korn 2009 ⁹	Prospectieve observationele openlabel studie met historische controle in <u>Duitsland</u> (B) [ITT]	280	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; FEV ₁ <80%; IgE 30 - 700 IU/mL	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 46% orale corticosteroïden	6 mnd	o.a. Astma symptomen, mini AQLQ, exacerbaties, bijwerkingen	Ja*
Molimard 2008 ¹⁰	Prospectieve observationele openlabel studie met historische controle in <u>Frankrijk</u> (B) [ITT]	147	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; IgE gem. 283,4 IU/mL	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 62% orale corticosteroïden	> 5 mnd	o.a. Verandering in astma symptomen en medicatie, bijwerkingen	Ja*
Cazzole 2010 ¹¹	Prospectieve observationele openlabel studie met historische controle in <u>Italië</u> (B) [ITT]	142	Ernstig persisterend allergisch astma ondanks hoge dosis ICS + LWBM gebruik exacerbaties, > 12 jaar; IgE 30-700 IU/mL	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 37% orale corticosteroïden	12 mnd	o.a. Astma symptomen, exacerbaties, GETE vragenlijst bijwerkingen	Ja*

*Kans op bias voor alle studies vanwege observationele open-label karakter, niet gerandomiseerd, historische controle, mogelijke selectie bias.

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = expiratoire piekflow
 GETE = Global evaluation of treatment effectiveness, mini-AQLQ: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst.
 EQ-5D = European quality of life questionnaire 5 dimensions

OCS = orale corticosteroiden, ICS = inhalatiecorticosteroiden, LWBM= Langwerkende luchtwegverwijders

Tabel 2d. Uitkomstenonderzoek betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoekopzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		N	kenmerken				
EXPERIENCE studie (niet gepubliceerde uitkomstenstudie) ¹²	Prospectieve observationele open-label studie met historische controle in <u>verschillende landen waaronder Nederland</u> (B) [ITT]	943	Ongecontroleerde persisterend allergisch astma. Inclusie volgens registratietekst	Omalizumab toegevoegd aan ICS + LWBM vs historie (ICS + LWBM); 28% orale corticosteroïden	8 mnd (interim analyse)	exacerbatie frequentie, GETE, mini-AQLQ;, OCS gebruik; eerste hulp- en ziekenhuisbezoeken; veiligheid	Ja*, open-label, niet gerandomiseerd

*Kans op bias vanwege observationele open-label karakter, niet gerandomiseerd, historische controle, mogelijke selectie bias.

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume. FVC = geforceerde vitale capaciteit, PEF = expiratoire piekflow
 GETE = Global evaluation of treatment effectiveness, mini-AQLQ: gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst.

OCS = orale corticosteroiden, ICS = inhalatiecorticosteroiden, LWBM= Langwerkende luchtwegverwijders

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de herbeoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Molimard 2010 ²³	Gepoolde analyse van de Duitse en Franse observationele studie die beide al besproken worden in dit rapport.

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de herbeoordeling op t=4

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR omalizumab bij kinderen, 2009 ²⁴	EMA, Londen
Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009 ⁴	Global initiative for asthma (GINA) www.ginasthma.org
Meta-analyses	Rodrigo 2010 ²⁸ , Karpel 2010 ²⁹
NHG standaard astma, 2 ^e herziening 2007 ¹	Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht
Farmacotherapeutisch rapport omalizumab versie CFH 23-6-06 ²⁵	CVZ

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van omalizumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak en wordt vergeleken met de bepaling van de therapeutische waarde op t=0. In de verschillende paragrafen wordt alleen naar de eerste beoordeling verwezen indien de resultaten of uitkomstmaten afwijken van de gegevens op t=4.

Samenvatting en conclusies van de beoordeling op t=0²⁵

Gunstige effecten

In de eerste beoordeling op t=0 is omalizumab vergeleken met placebo en is geconcludeerd dat omalizumab toegevoegd aan een hoge dosering inhalatiecorticosteroid gecombineerd met een langwerkende luchtwegverwijder, werkzaam is gebleken bij het verminderen van klinisch significante exacerbaties en andere symptomen bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma en dat toevoegen van omalizumab een duidelijke verbetering van de kwaliteit van leven geeft. Deze effecten waren het meest uitgesproken bij patiënten met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties (conform de registratie).²⁵

Deze conclusie is getrokken op basis van een aantal overwegingen. Hoewel er verschillende placebogecontroleerde studies met omalizumab beschikbaar waren was slechts één studie uitgevoerd bij de geregistreerde indicatie. Om deze reden zijn alleen deze gegevens opgenomen in tabel 5. In deze INNOVATE studie van Humbert 2005 is vanwege een onverwacht verschil in exacerbatiehistorie een posthoc aanpassing uitgevoerd vanwege het effect op de primaire uitkomstparameter (het aantal klinisch significante exacerbaties).¹³ Na deze aanpassing was het verschil in exacerbaties statistisch significant; zonder deze aanpassing niet (zie tabel 5).^{25,26} Hoewel de van tevoren gespecificeerde analyse van deze studie niet leidde tot statistisch significantie, was de EMA van mening dat de uitvoerige totale klinische documentatie van omalizumab de behandeling bij ernstig astma ondersteunt. De waardes kwamen overeen met de resultaten van de meta-analyses.²⁵

Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven werd op t=0 gemeten met behulp van de AQLQ vragenlijst. Er werd een statistisch significante verbetering gevonden in de scores voor kwaliteit van leven vanaf de uitgangswaarde voor de met omalizumab behandelde patiënten in vergelijking met de placebo- of controlegroep. De gegevens van de INNOVATE studie staan in tabel 5. Opvallend was dat in alle studies een sterke placebo respons aanwezig was. Door de onderzoekers werd de verbeterde therapietrouw als een van de redenen gegeven.²⁵

Bijwerkingen. Volgens de 1B-tekst op t=0 traden hoofdpijn, reacties op de injectieplaats zoals pijn, jeuk, erytheem, zwelling vaak op en werd geconcludeerd dat omalizumab over het algemeen goed werd verdragen.²⁵

Ervaring. De ervaring met omalizumab was beperkt.

Toepasbaarheid. Bij patiënten met een hoog risico op worminfecties is voorzichtigheid geboden. Gezien de geregistreerde indicatie is de toepasbaarheid reeds beperkt.

Gebruiksgemak. Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend door een arts of verpleegkundige. Als alternatief kunnen de injecties worden toegediend in de dij.

Eindconclusie therapeutische waarde t=0

Bij de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma heeft omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma met een totaal IgE ≥ 76 IE/ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties.

Tabel 5. Samenvatting t=0 studie: placebo gecontroleerde studie van omalizumab bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 28 weken behandeling¹³

Humbert 2005 (t=0 INNOVATE studie) ¹³ samenvatting eerste beoordeling			
	Placebo (n=210)	Omalizumab (n=209)	frequentieratio p-waarde
Gemiddeld aantal exacerbaties per patiënt na 28 weken	0,92	0,74	0,806; 95% BI [0,600-1,083] p=0,153 n.s.
Na post-hoc analyse	0,91; BI [0,73-1,15]	0,68; BI [0,53-0,87]	0,738; 95% BI [0,552-0,988] -26%; p=0,042
% patiënten <u>zonder</u> <i>ernstige</i> * exacerbaties	73,8%	83,2%	nb
aantal <i>ernstige</i> * exacerbaties per pat. na 28 wk	0,48; BI [0,17-0,35]	0,24; BI [0,17-0,35]	0,499; 95% BI [0,325-0,777] p=0,002
AQLQ vs uitgangswaarde $\geq 0,5$ punten verbetering	47,8%	60,8%	p=0,008
$\geq 1,5$ punten	17,1%	27,5%	p=0,011

nb = Significantie niet bekend
 *Bij *ernstige* exacerbaties is er sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden
 AQLQ = Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, $\geq 0,5$ =klinisch significante verbetering voor patiënt, $\geq 1,5$ =grote klinische relevante verbetering.
 n.s. = niet significant

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten De door de EMA geadviseerde primaire uitkomstmaat bij ernstig astma is de frequentie van astma exacerbaties.²⁷ Een klinisch significante astma exacerbatie is gedefinieerd als een verslechtering van astmasymptomen waarvoor behandeling met systemische corticosteroidtherapie nodig is. Bovendien is de mate van astmacontrole van belang.

Secundaire uitkomstparameters zijn symptoomscores, gebruik van corticosteroiden (oraal steroïd besparend effect), kwaliteit van leven, en ochtendpiekflow.

Bij *ernstige* exacerbaties is er volgens de EMA sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden.²⁷

Exploratieve werkzaamheidsparameters zijn frequentie van ziekenhuisopnames, eerste hulp- of huisartsbezoeken, tijd tot de eerste exacerbatie, longfunctieparameters en beoordeling door de arts en patiënt van de algemene werkzaamheid.

Scores voor kwaliteit van leven kunnen gemeten worden met behulp van de Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven AQLQ vragenlijst. Deze vragenlijst is ontworpen om kleine, persoonsgebonden veranderingen gedurende een bepaalde tijdsperiode waar te nemen. Een verbetering van $\geq 0,5$ punten ten opzichte van placebo wordt als klinisch significant voor de patiënt gezien en een verbetering van $\geq 1,5$ punten ten opzichte van placebo als een grote klinisch relevante verbetering.²⁵

Evidentie.

Placebogecontroleerde gerandomiseerde studies

In 2008 is een post-hoc analyse van de open-label studie van Ayres 2004 gepubliceerd waarbij patiënten met alleen ernstig persisterend astma en hoge doseringen corticosteroiden beschreven werden, conform de geregistreerde indicatie.^{6,14} De resultaten zijn vermeld in tabel 6.

De studie van Lanier 2009⁷ was de basis waarop de registratie bij kinderen van 6-12 jaar met *ernstig* allergisch astma verkregen is in 2009. Echter de kinderen in deze studie hebben *matig* tot ernstig allergisch astma (n=628), wat niet conform de geregistreerde indicatie is. Om een conclusie te kunnen trekken over de effectiviteit van omalizumab bij de geregistreerde indicatie

zijn in de EPAR de gegevens gesplitst en gepresenteerd voor kinderen met alleen ernstig persistent astma (n=235).²⁴ Alleen deze resultaten zijn vermeld in tabel 6. In de EPAR werd geconcludeerd dat na analyse van deze subgroep de resultaten vergelijkbaar waren met de oorspronkelijke groep patiënten.²⁴

In beide placebogecontroleerde studies werd een significante afname van het aantal exacerbaties gevonden bij behandeling van omalizumab na 52 weken bij patiënten met ernstig allergisch astma.

Tabel 6. Gunstige effecten van omalizumab in placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek in een post hoc subgroep analyse bij ernstig astma en bij kinderen met ernstig allergisch astma (subpopulatie), na 52 weken

	Niven 2008, post-hoc subgroep analyse bij ernstig astma 52 weken			Lanier 2009 studie bij kinderen, subpopulatie bij ernstig astma ^a 52 weken		
	Placebo (n=49)	omalizumab (n=115)	Vershil in %; p vs placebo, RR [95% BI]	Placebo (n=76)	omalizumab (n=159)	Vershil in %; p vs placebo, RR [95% BI]
Aantal klinisch significante exacerbaties* RR [95% BI]	-	-	-	0,63	0,42	-34% p=0,047 0,66 [0,441-0,995]
aantal <i>ernstige</i> ** exacerbaties per patiënt, RR [95% BI]	3,06	1,26	-59% p<0,001 0,41 [0,29-0,58]			
Mini-AQLQ vs uitgangswaarde ≥ 0,5 punten	41,7%	76,5%	p<0,001	-	-	-
≥ 1,5 punten	13,9%	45,9%	p<0,001	-	-	-

a = resultaten uit de EPAR

*klin. sign. exacerbaties gedefinieerd als verergering van astmasymptomen waarbij verdubbeling van dosering ICS nodig is en/of behandeling met rescue orale corticosteroiden voor ≥3 dagen.

**ernstige exacerbaties gedefinieerd als de noodzaak voor gebruik orale corticosteroiden en PEF of FEV₁ <60%

RR = relatief risico

FEV₁ = geforceerde expiratoire 1-secondevolume, PEF = expiratoire piekflow

AQLQ = Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, ≥0,5=klinisch significante verbetering voor patiënt, ≥1,5=grote klinische relevante verbetering.

Meta-analyses

De meta-analyses die in de afgelopen 4 jaar gepubliceerd zijn bevatten voornamelijk resultaten van de studies die al besproken zijn op t=0.

In de systematische review van acht placebo gecontroleerde studies van [Rodrigo 2010](#)²⁸ (n=3429) werd naast de reeds op t=0 beoordeelde zes placebogecontroleerde studies (referentie 13-18) ook twee nieuwe studies meegenomen, namelijk de in dit rapport besproken populatie van 6-12 jaar (n=576) en een placebogecontroleerde studie in een Aziatische patiëntengroep (n=315). De gevonden risicoreductie voor astma exacerbaties van 0,57 (zie tabel 7) komt overeen met de eerder gevonden risicoreductie in de gepoolde analyse van [Bousquet 2005](#) (0,62; 95% BI 0,56-0,71; p<0,0001).²² De 'number needed to treat for benefit' van astma-exacerbaties was 10 (95% BI 7-13). De studie van [Karpel 2010](#)²⁹ is een gepoolde analyse van twee placebogecontroleerde studies en twee vervolgstudies. Deze studies waren al besproken op t=0. Naast het aantal exacerbaties (tabel 7) werd gekeken naar de afname van oraal corticosteroid gebruik ten opzichte van placebo. De reductie van gebruik van orale corticosteroiden was in de omalizumab arm significant groter dan in de placebo arm (420 vs 252 microgram/dag; p<0,001).²⁹

Tabel 7. Gunstige effecten van omalizumab bij patiënten met matig tot ernstig allergisch astma, resultaten van meta-analyses van placebogecontroleerde studies

	Rodrigo 2010 ²⁸ 8 placebogecontroleerde studies (n=3429)			Karpel 2010 ²⁹ 2 placebogecontroleerde studies met de 2 vervolgstudies (n=1071)		
	RR	[95% BI]	p-waarde	RR	[95% BI]	p-waarde
Reductie van astma exacerbaties t.o.v. placebo	0,57	[0,48-0,66]	p=0,0001	0,63	[0,50-0,78]	p<0,001
Stoppen van gebruik van orale corticosteroïden	1,80	[1,42-2,28]	p=0,00001	-	-	-
Reductie van gebruik van orale corticosteroïden voor acute exacerbaties	-	-	-	0,56	[0,41-0,76]	p<0,001

RR = relatief risico

Observationele studies van België, Duitsland, Frankrijk en Italië⁸⁻¹¹

In de vier observationele studies en in de EXPERIENCE studie is als vergelijkende groep een historische controle gebruikt, waarbij de behandelend arts bij aanvang van de studie voor elke patiënt in de studie een vragenlijst invulde over de astma gerelateerde uitkomstmaten in de afgelopen 12 maanden. In de observationele studies waren geen strikte in- en exclusiecriteria, maar de patiënten werden ingesloten volgens de geregistreerde indicatie van de EMA (zie pagina 1) en de internationale GINA-richtlijnen.⁴ De dosering van omalizumab werd gegeven conform de toedieningsschema's uit de 1B-tekst. Het effect van de behandeling van omalizumab werd bekeken in de dagelijkse praktijk. In alle vijf de observationele studies naar de dagelijkse praktijk in verschillende landen werd een afname in aantal ernstige exacerbaties gevonden (62-82%) en een toename van patiënten zonder ernstige exacerbaties na behandeling met omalizumab (tabel 8). De verschillen in percentages tussen de studies kan verklaard worden door onder andere de verschillen in de dagelijkse praktijk in de verschillende landen, de verschillende duur van de studies en de verschillende dosering. In de studie in Frankrijk (Molimard 2007)¹⁰ werd bij 31,3% van de patiënten de dosering niet volgens het voorgeschreven schema gegeven (13 patiënten kregen een overdosis en 33 een onderdosis), terwijl in de studie in Italië het behandelingschema strikt werd gevolgd.¹¹ In de studie van Duitsland werd 14,9% niet volgens het doseringsschema behandeld.⁹

Ook werd er in de studies verbetering in kwaliteit van leven gevonden.^{8,9}

Vergelijking met Nederlandse gegevens. In tabel 8 zijn de Nederlandse gegevens van de EXPERIENCE studie toegevoegd ter vergelijking met de andere landen en met de totale groep in de EXPERIENCE studie. Wat opvalt, is dat in Nederland 12 maanden voor de studie (historische gegevens) de patiënten relatief weinig ernstige exacerbaties hebben gehad (0,9 per pat./per jaar) en relatief veel patiënten zonder ernstige exacerbaties (51,4%). Deze gegevens suggereren dat patiënten bij aanvang in de Nederlandse studie beter onder controle waren dan in de studies in de andere landen (tabel 8).

Tabel 8. Gunstige effecten van omalizumab in observationeel onderzoek in België, Duitsland, Frankrijk, Italië en Nederland (EXPERIENCE studie) bij patiënten met ernstig allergisch astma, na resp. 5 tot 12 maanden behandeling

	Bruselle 2009, België, ^a 52 wk		Korn 2009, Duitsland ^a 6 mnd		Molimard 2007 Frankrijk ¹⁰ >5mnd		Cazzole 2010 Italië ¹¹ 12 mnd		EXPERIENCE Nederland ¹² 8 mnd		EXPERIENCE gehele studie ¹² 8 mnd	
	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab	historie	omalizumab
N ^a	n=153	n=130	n=280	n=241	n=75	n=74	n=139	n=93	n=144	n=120	n=806	n=719
aantal ernstige ^b exacerbaties per pat/jaar ±SD	2,73	0,95	4,5 ±7,5	0,3* ±0,8	6,0	2,3	4,87 ±4,00	1 ±1,29	0,9 ±1,66	0,2 ±0,63	2,1 ±2,63	0,1 ±0,37
Verschil %	-66,5%		-82,0%		-62%		-78%		≈ -78% ^c		≈ -95% ^c	
% patiënten zonder ernstige ^b exacerbaties	1,9%	65,6%*	10,0%	81,7%	10,7%	36,5%	11,5%	81,7%	51,4%	85,8%	31,6%	90,3%
% verbetering AQLQ ^d vs uitgangswaarde ≥ 0,5 punten	-	84,4%*	-	-	-	-	-	-	-	65,5% ^e	-	70,8%
≥ 1,5 punten	-	53,3%	-	-	-	-	-	-	-	32,7%	-	38,7%
Mini-AQLQ toename in punten, ±SD	-	-	2,9	4,5 ±1,2	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,79 ±1,13**		1,6*		-		-		-		-	
Verlaging of stoppen OCS gebruik;%pat	-		-		-48,1%		-71%		-		-	

a (n=) door het observationele karakter van de studies is niet alle informatie van alle patiënten beschikbaar

b bij *ernstige* exacerbaties is er sprake van de noodzaak van systemische corticosteroiden of een ziekenhuisopname of eerste hulp bezoek. Bij de EXPERIENCE studie is de definitie: Bij *ernstige* exacerbaties is er sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden

c ≈78% en ≈95% zijn zelf berekend uit de bovenstaande gegevens

d De *mini*-AQLQ is gebruikt in Korn 2009 en de EXPERIENCE studie

AQLQ = Juniper's astma gerelateerde kwaliteit van leven vragenlijst, ≥0,5=klinisch significante verbetering, ≥1,5=grote klinische relevante verbetering.

e *mini*-AQLQ voor Nederland: n = 89 bij uitgangswaarde, op tijdstip 8 maanden hebben 55 (n = 55) patiënten de *mini*-AQLQ vragenlijst ingevuld.

±SD = standaarddeviatie

OCS = orale corticosteroiden

*p<0,001, **p<0,01 overige waarde geen p-waarde bekend

Uitkomstenstudie (EXPERIENCE studie; tabel 8; statistiek nog niet uitgevoerd)¹²

De door de fabrikant opgezette uitkomstenstudie is uitgevoerd in de volgende landen: Argentinië, Bulgarije, Canada, Cyprus, Tsjechië, Hongarije, Portugal, Rusland, Slowakije, Slovenië, Spanje, Taiwan en Nederland. De duur van de studie is 2 jaar. Op dit moment zijn alleen gegevens bekend van een interim-analyse na 8 maanden behandeling met omalizumab. De laatste geïnccludeerde patiënten hebben nog niet de volledige studie doorlopen en er is nog geen statistiek uitgevoerd. Vergeleken wordt met dezelfde patiënten in de periode van 12 maanden voor de start van de behandeling met omalizumab. In tabel 8 is het aantal ernstige exacerbaties en de kwaliteit van leven vragenlijst (AQLQ) weergegeven van beide meetmomenten voor zowel alle geïnccludeerde patiënten als alleen de patiënten uit Nederland.

In tabel 8 staat het aantal *ernstige* exacerbaties voor de EXPERIENCE studie vermeld. Er zijn ook gegevens bekend van het totaal aantal exacerbaties (dus niet alleen de ernstige exacerbaties): Het gemiddeld totaal aantal exacerbaties per patiënt was 12 maanden voor de behandeling met omalizumab 4,8 (±5,26). Na 8 maanden behandeling was het aantal exacerbaties per patiënt lager: 0,4 (±0,73). Voor de Nederlandse patiënten waren deze gegevens resp. 2,5 (±3,27) en 0,4 (±0,81). Het percentage patiënten met geen enkele astma exacerbatie was binnen 12 maanden voor behandeling 6,9% en op maand 8 was het aantal patiënten zonder exacerbaties 72,3%. Voor Nederland waren deze waarden als volgt: in de 12 maanden voor de behandeling: 18,1% en na behandeling op maand 8: 65,8%. In tabel 8 staan alleen de percentages patiënten zonder *ernstige* exacerbaties vermeld.

In de tabel staan de gegevens van de mini-AQLQ gegeven. Van de EXPERIENCE studie zijn ook de gegevens van de totale AQLQ lijst beschikbaar (n=124). AQLQ vs uitgangswaarde, $\geq 0,5$ punten verbetering: 58,2%, $\geq 1,5$ punten verbetering 34,3%. Vijf Nederlandse patiënten hadden aan deze totale AQLQ vragenlijst deelgenomen en van slechts twee patiënten zijn gegevens van maand 8 beschikbaar.¹²

Discussie.

Placebogecontroleerde studies. Bij de eerste beoordeling is in de oorspronkelijke studie van Ayres 2004 een statistisch significant verschil in exacerbaties gevonden: 'Het geannualiseerde gemiddelde aantal exacerbaties per patiënt was met omalizumab significant verminderd: 1.12 tegen 2.86 per patiëntjaar; $p < 0.001$ '. In de post-hoc analyse van deze studie is bij de patiënten met alleen ernstige persisterend astma eveneens een statistisch significant verschil gevonden (Niven 2008). De studie bij kinderen bevestigt dat een afname in onder andere exacerbaties ook bij kinderen gevonden wordt.

Meta-analyses De twee meta-analyses vertonen een significante reductie van astma exacerbaties en afname in oraal corticosteroïd gebruik. De resultaten van deze twee studies komen overeen, echter de twee basis studies in de meta-analyse van Karpel 2010 zijn ook opgenomen in de studie van Rodrigo 2010.

Observationele studies

De besproken studies in deze paragraaf zijn observationele open-label studies en niet gerandomiseerde vergelijkende studies. De ingesloten patiënten voldeden aan de kenmerken zoals aangegeven in de geregistreerde indicatie. In de studie van Brusselle en Molimard werden 100% van de patiënten behandeld met Inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende luchtwegverwijders (LWBM). In de studie van Cazzole hadden 140 van de 142 naast ICS ook een LWBM. In de studie van Korn kreeg 59,3% de combinatie ICS en LWBM, maar werden patiënten ook behandeld met leukotriënenreceptor-antagonisten (48,6%) of theofylline (43,6%) en voldeed 96,8% aan de criteria voor ernstig allergisch astma.

Er is een aantal beperkingen aan deze studies waardoor het moeilijk is om conclusies over de effectiviteit van omalizumab te trekken, onder andere:

- De vergelijkende gegevens van 12 maanden voor de studie werden retrospectief verzameld van dezelfde patiënten (op de startdatum van de studie werd 12 maanden teruggekeken), waardoor bias geïnduceerd kan worden. Het is daardoor niet duidelijk in welke mate de gegevens compleet zijn.
- Het ontbreken van een placebo-arm en randomisatie zijn beperkingen bij deze observationele studies. Er zijn dus geen gegevens over het natuurlijk beloop van deze ziekte indien de patiënten niet behandeld werden met omalizumab. Hierdoor kan geen onderscheid gemaakt worden tussen het farmacologisch effect en het ziekte effect in deze studies.
- De therapietrouw kan beter zijn doordat de patiënten frequenter de artsen bezochten. Ook kan de therapietrouw verhoogd zijn doordat de patiënten naar de kliniek moesten komen voor de injecties omalizumab.
- Er spelen verschillende vormen van bias een rol bij observationele studies, waaronder selectie bias doordat de patiënten geselecteerd werden door de keuze van de arts en niet door strikte in- en exclusiecriteria. Hierdoor kan het zijn dat ziekere patiënten eerder werden ingesloten. In de studie van Brusselle werd bijvoorbeeld aangegeven dat de kwaliteit van leven bij aanvang van de studie slechter was dan in de placebogecontroleerde registratiestudie (INNOVATE studie). Doordat er meer winst te behalen was bij de ziekere patiënten werd waarschijnlijk een hoger dan verwachte effectiviteit in kwaliteit van leven gevonden.⁸

Over het algemeen bevestigen deze studies het gunstige effect van omalizumab in patiënten met ernstig persisterend allergisch astma dat gevonden is in de placebogecontroleerde studies (INNOVATE). Dit wordt bevestigd in de vier verschillende gepubliceerde observationele studies en in de discussie van het artikel van Cazzole 2010 waar deze vier studies met elkaar vergeleken worden.⁸⁻¹¹

Uitkomstenstudie (EXPERIENCE)

In de uitkomstenstudie werden eveneens patiënten geïncludeerd volgens de geregistreerde indicatie. 82,5% van de patiënten gebruikten ICS/LWBM als combinatiepreparaat. ICS monotherapie werd door 26,5% van de patiënten gebruikt en LWBM monotherapie 16,6%. Uit de uitkomstenstudie kwam eveneens naar voren dat omalizumab behandeling verbetering gaf in ernstige exacerbaties en kwaliteit van leven. Echter voor deze studie gelden dezelfde beperkingen als besproken voor de

observatieve studies. Bovendien is de uitkomstenstudie niet gepubliceerd, is er geen statistiek uitgevoerd en betrof het een interim analyse.

Bij de Nederlandse patiënten in de uitkomstenstudie lijkt het aantal ernstige exacerbaties bij aanvang van de studie lager dan in de andere landen. Dit zou kunnen betekenen dat de Nederlandse patiënten bij aanvang van de studie minder ernstige astma hadden of beter onder controle waren dan in de andere landen. Volgens de gegevens van de fabrikant gebruikten meer dan 60% van de Nederlandse patiënten een vaste combinatie inhalatiecorticosteroid (ICS) plus langwerkende luchtwegverwijder (LWBM) en meer dan 30% ICS en LWBM apart.¹²

Conclusie. Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, verschillende observationele studies en het uitkomstenonderzoek wijzen op een afname van het aantal exacerbaties, een afname van oraal corticosteroid gebruik en een verbetering van de kwaliteit van leven in patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die behandeld zijn met omalizumab toegevoegd aan hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhalede langwerkende bèta-2-agonist.

3b Ongunstige effecten

Tabel 9. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische studies, waarin patiënten zijn behandeld met omalizumab

	Omalizumab	Omalizumab bij kinderen 6-12 jaar
Meest frequent	Hoofdpijn, reacties op de injectieplaats zoals zwelling, erytheem, pijn en jeuk.	Hoofdpijn, koorts, pijn in bovenbuik
ernstig	Anafylactische reactie	

Evidentie. De gemelde bijwerkingen die volgens de meest recente 1B-tekst van omalizumab 'vaak' voorkomen zijn niet verschillend ten opzichte van de 1B-tekst van de eerste beoordeling.²⁵

Anafylactische reacties kwamen 'zelden' voor volgens de 1B-tekst bij de EMA-registratie van omalizumab.²⁶ Echter in de huidige 1B-tekst wordt gemeld dat deze ernstige bijwerking 'soms' voorkomt. Dezelfde percentages van anafylactische reacties zijn ook gemeld bij andere monoklonale antilichamen.² Deze type I lokale of systemische allergische reacties kunnen zich ook manifesteren na langdurige probleemloze behandeling. De meeste reacties treden op binnen 2 uur, maar ook 2-24 uur na een injectie omalizumab.

In de klinische studie bij kinderen kwamen de frequenties van bijwerkingen grotendeels overeen tussen de omalizumab en placebo behandelde patiënten.^{7,24}

In een overzichtsartikel van Corren 2009³⁰ werd een gepoolde analyse uitgevoerd van de veiligheidsgegevens van omalizumab uit meerdere klinische studies die 28 weken tot een jaar duurden en waarbij meer dan 7500 patiënten waren betrokken. Bovendien werd in dit artikel een studie geanalyseerd van patiënten met ernstig allergisch astma die gedurende 4 jaar gevolgd werden (n=118 na 104 weken) en werden post marketing gegevens geanalyseerd van naar schatting 57.000 patiënten. In de vier jaar durende studie was de incidentie van anafylactische reacties 0,14% tegenover een frequentie van 0,07% bij de controlegroepen. De frequentie van anafylactische reacties die volgde uit de postmarketing analyse was 0,2%.³⁰ In het artikel van Corren 2009 werd uit de gegevens geconcludeerd dat omalizumab een gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel heeft.

Observatieve studies en uitkomstenstudie

In de Italiaanse observationele studie van Cazzola 2010 stopte 12 van de 142 patiënten met de studie (8,5%). Dit komt overeen met de Belgische studie van Brusselle 2009 (n=19, 12%), terwijl in de Franse- (n=45, 30,6%) en Duitse observationele studie (n=91, 32,5%) bijna een derde van de patiënten stopte met de behandeling. In de Duitse studie stopte 47 patiënten na 4 maanden behandeling (16,8%) en 44 patiënten na 6 maanden (18,3%). De voornaamste reden voor stoppen van de therapie was vanwege onvoldoende effect. De oorzaak van deze redelijk hoge percentages kan zijn dat volgens de Europese registratie patiënten ongeveer 16 weken na starten van de behandeling met omalizumab dienen te worden gecontroleerd om de doeltreffendheid van de behandeling vast te stellen voordat volgende injecties worden toegediend.

Het aantal patiënten met tenminste één gemelde bijwerking was in de Italiaanse, Franse, Duitse en Belgische studies respectievelijk: 6,7% (n=9), 26,5% (n=39), 35,7% (n=100) en 55,6% (n=89). De bijwerkingen die gemeld werden kwamen overeen met de bijwerkingen beschreven in de 1B-tekst.⁸⁻¹¹

In de EXPERIENCE studie stopte 53 (36,8%) van de 144 Nederlandse patiënten met de behandeling. De redenen waren onder andere: 5 patiënten vanwege geen respons na 16 weken, 7 patiënten vanwege bijwerkingen en 35 patiënten om andere redenen (geen waarneembare verbetering, doel gehaald, te zwaar of door zwangerschap).

In de EXPERIENCE studie werd geconcludeerd dat uit de gegevens van de interim-analyse geen nieuwe bijwerkingen naar voren kwamen dan beschreven in de 1B-tekst. In de totale populatie werden 94 ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij 41 patiënten (4,7%). Eén patiënt (0.1%) ontwikkelde een anafylactische reactie. In de Nederlandse populatie werden bij 13 (8,8%) patiënten ernstige bijwerkingen gemeld. 'Niet-ernstige' bijwerkingen werden niet onderzocht in deze studie.¹²

Conclusie. Omalizumab wordt over het algemeen goed verdragen. Anafylactische reacties komen in minder dan 1% van de patiënten behandeld met omalizumab voor.

3c1 Ervaring

Tabel 10. Ervaring met omalizumab*

	Omalizumab
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	[2005]
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Volgens de fabrikant zijn meer dan 5.300 patiënten in klinische studies behandeld met omalizumab en is de cumulatieve blootstelling aan omalizumab sinds het op de markt beschikbaar is ≥ 230.000 patiëntjaren.

Conclusie. De ervaring met omalizumab is inmiddels voldoende.

3c2 Toepasbaarheid

Alleen de verschillen in toepasbaarheid tussen de eerste beoordeling (t=0) en t=4 worden besproken.

Specifieke groepen: Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van omalizumab bij patiënten ouder dan 65 jaar. In een gepoolde analyse van vijf placebo gecontroleerde studies (n=2236) werd de subgroep van patiënten ouder dan 50 jaar onderzocht (n=601).³¹ In deze studie was, ondanks de ernstigere astma in de subgroep van ≥50 jaar, de reactie op de behandeling, het percentage omalizumab gerelateerde bijwerkingen en het percentage patiënten dat stopte met de behandeling vergelijkbaar met de totale populatie.³¹

Voor kinderen van 6-12 jaar is omalizumab inmiddels geregistreerd. Omalizumab is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Overig: Serumziekte en serumziekte-achtige reacties, wat vertraagde allergische type III reacties zijn, zijn waargenomen bij patiënten die worden behandeld met monoklonale antilichamen waaronder omalizumab.

Het effect van omalizumab is pas aangetoond na tenminste 12-16 weken behandeling. Na 16 weken dient de behandeling beoordeeld te worden alvorens te vervolgen met de injectie.

Conclusie. Omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 11. Gebruiksgemak van omalizumab

toedieningswijze	subcutaan
toedieningsfrequentie	1-4 injecties elke 2 of 4 weken

De geschikte dosis en doseringsfrequentie van omalizumab wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE, die wordt gemeten vóór aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht.

Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend. Als alternatief kunnen de injecties worden toegediend in de dij. Toediening is voorbehouden aan een arts of verpleegkundige, aangezien er beperkte ervaring is met zelftoediening. Vanaf februari 2011 is de voorgevulde injectiespuit beschikbaar en heeft dit de injectieflacon, volgens de fabrikant, volledig vervangen.

Conclusie. Omalizumab wordt subcutaan in de arm toegediend elke 2 of 4 weken.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, meta-analyses, observationele studies en het uitkomstenonderzoek ondersteunen de conclusie van de eerste beoordeling (op t=0) dat omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma een verminderde longfunctie en een historie van ernstige exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhalede langwerkende bèta-2-agonist. Sinds de eerste beoordeling op t=0 zijn er geen nieuwe bijwerkingen naar voren gekomen dan beschreven in de 1B-tekst en omalizumab is nu ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar.

Tabel 12. Beoordeling van omalizumab voor ernstig allergisch astma op t=0 en t=4

	omalizumab op t=0 vs omalizumab op t=4
Gunstige effecten t.o.v. placebo/historie	≈
Ongunstige effecten t.o.v. placebo/historie	≈
Ervaring	< ^a
Toepasbaarheid	< ^b
Gebruiksgemak	≈
Therapeutische waarde	=

<a: ervaring met omalizumab op t=0 is beperkt, op t=4 voldoende

<b: op t=4 is omalizumab ook toepasbaar bij kinderen van 6-12 jaar

≈: komt overeen met

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

"Omalizumab is per 1 januari 2006 geplaatst op de beleidsregel dure geneesmiddelen op basis van de door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) vastgestelde therapeutische meerwaarde en een toename in de kwaliteit van leven, bij patiënten van 12 jaar en ouder met IgE gemedieerde allergisch astma, dat ondanks maximale therapie slecht onder controle te brengen is en gepaard gaat met een verminderde longfunctie en meerdere gedocumenteerde ernstige astma exacerbaties. Inmiddels, is met behulp van de EXPERIENCE patiënt registry en enkele sinds 2005 peer reviewed gepubliceerde 'real life' studies, aangetoond dat de op t=0 aanwezige therapeutische meerwaarde ook in de praktijk ruimschoots aanwezig is."

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De recente resultaten uit placebogecontroleerde studies bij kinderen, verschillende observationele studies en het uitkomstenonderzoek die sinds de eerste beoordeling (t=0) beschikbaar zijn gekomen, ondersteunen de conclusie van de eerste beoordeling dat bij de behandeling van ernstig persisterend astma omalizumab als aanvullende behandeling in de laatste behandelstap een meerwaarde heeft bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma-exacerbaties.

5. Literatuur

1. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (2e herziening). Huisarts Wet 2007;50(11):537-51.
2. Farmacotherapeutisch Kompas 2011 <http://www.fk.cvz.nl/>
3. Gommer AM, Poos MJC. Cijfers astma (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010 In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), 17 mei 2010.
4. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009. www.ginasthma.org
5. Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ. Disability weights for diseases. A modified protocol and results for a Western European Region. On behalf of the Dutch Disability Weights Group. Eur J Public Health, 2000; 10: 24-30.
6. Niven, R., et al., Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. Respir Med, 2008. 102(10): p. 1371-8.
7. Lanier, B., et al., Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. J Allergy Clin Immunol, 2009. 124(6): p. 1210-6.
8. Brusselle, G., et al., "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respir Med, 2009. 103(11): p. 1633-42.
9. Korn, S., et al., Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. Respir Med, 2009. 103(11): p. 1725-31.
10. Molimard, M., et al., Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. Respir Med, 2008. 102(1): p. 71-6.
11. Cazzola, M., et al., Italian real-life Experience of omalizumab. Respir Med, 2010. 104(10): p. 1410-6.
12. Peachy, G., J. Thirwell, and J. Pearson, International registry of real-world outcomes for asthma patients treated with Xolair®. Second global interim analysis. 2011.
13. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005; 60: 309-16.
14. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004; 59: 701-8
15. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis. SOLAR. Allergy 2004; 59:709-17.
16. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 184-90.
17. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J. 2001; 18: 254-61 Erratum in: Eur Respir J 2001; 18: 739-40.
18. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004; 34: 632-8.
19. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 154-9.
20. Buhl R, Soler M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. Eur Respir J 2002; 20: 73-8.
21. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. Curr Med Res Opin 2001; 17: 233-40.
22. Bousquet, J., et al., The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy, 2005. 60(3): p. 302-8.
23. Molimard, M., et al., Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. Respir Med, 2010. 104(9): p. 1381-5.
24. EPAR omalizumab bij kinderen, 2009, EMA Londen
25. Farmacotherapeutisch rapport omalizumab versie CFH 23-6-06, CVZ
26. EPAR omalizumab 2005, EMA Londen
27. CHMP note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma. EMA 2002. (and concept paper on the need for revision of the CHMP note for note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma, 2009)
28. Rodrigo JG, Neffen H and Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous systematic review children and adults with asthma: a therapy to corticosteroids for omalizumab versus placebo as add on. Chest 2010.
29. Karpel J, Massanari M, Geba GP et al. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol, 2010. 105(6) p. 465-470.
30. Corren, J., et al., Safety and tolerability of omalizumab. Clin Exp Allergy, 2009. 39(6): p. 788-97
31. Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. J. Asthma. 2008 Apr; 45(3):173-81

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .

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

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH advies

De aanvullende behandeling met omalizumab komt alleen in aanmerking voor patiënten vanaf 6 jaar met IgE-gemedieerd ernstig persisterend astma, met een totaal IgE > 76 IE/ml vóór aanvang van de behandeling en een verminderde longfunctie (definitie bij volwassenen FEV₁ <80%); en die behandeld worden met hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist. Het toevoegen van omalizumab aan deze behandeling geeft een significante afname van het aantal exacerbaties, een significante afname van oraal corticosteroid gebruik en een verbetering van de kwaliteit van leven bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties (≥ 2 binnen een jaar of ≥ 3 binnen 2 jaar).

Na 16 weken dient het effect van omalizumab te worden beoordeeld.

Bij kinderen en jongeren van 6-18 jaar gebeurt indicatiestelling door een kinderarts-pulmonoloog met ruime ervaring in het behandelen van moeilijk behandelbaar of therapieresistent astma, op basis van de richtlijn Moeilijk Behandelbaar Astma (NVK-SKL richtlijn astma)

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen.aspx>

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'Dure geneesmiddelen'

Feitelijk kostenbeslag rapport omalizumab (Xolair®) voor de indicatie ernstig persisterend allergisch astma

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de werkelijke kosten van omalizumab (Xolair®) voor de behandeling van patiënten met ernstig persisterend allergisch astma. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kosten criterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waarde bepaling, het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse de basis voor het besluit over continuering van opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moest worden opgenomen.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de continuering van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Omalizumab is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en (sinds juli 2009) kinderen (6 tot 12 jaar).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)¹

Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 <80%) alsook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Kinderen (6 tot 12 jaar)¹

Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist.

Beleidsregel Dure Geneesmiddelen

Omalizumab is voor de indicatie ernstig persisterend allergisch astma bij volwassenen en adolescenten met terugwerkende kracht opgenomen in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen vanaf 1 januari 2006 (80% vergoeding). Sinds juli 2009 is de indicatie uitgebreid voor kinderen van 6 tot 12 jaar. De therapeutische meerwaarde van omalizumab is op t=0 vastgesteld als aanvullende behandeling in stap 4 bij patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig allergisch astma met een totaal IgE \geq 76 IE/ ml voor aanvang van de behandeling, een verminderde longfunctie en een historie van ernstige astma- exacerbaties.²

2.2 Aantal patiënten

Aantal patiënten met ernstig persisterend allergisch astma die behandeld worden met omalizumab op basis van t=0 schattingen en gepubliceerde bronnen:

Voor een bepaling van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld kan gebruik worden gemaakt van gepubliceerde bronnen. In tabel 1 staat de schatting van het aantal astma patiënten weergegeven. Het aantal Nederlandse astma patiënten werd in 2006 geschat op 519.000.³ Eind 2007 wordt het aantal Nederlandse astma patiënten geschat op 541.900.⁴

Tabel 1 Aantal astma patiënten die omalizumab gebruiken op basis van gepubliceerde bronnen

	T=0 (2006)	T=3 (2009)	Bron:
Aantal astma patiënten Nederland	519.000	541.900*	RIVM, Nationaal Kompas ^{3,4}
% patiënten op basis van leeftijd binnen registratie omalizumab	85%	94%	RIVM en aanname
Aantal astma patiënten op basis van leeftijd binnen registratie omalizumab	441.150	511.012	
% patiënten met ernstig astma	5%	5%	schatting van de American Thoracic Society (ATS) ⁵
Aantal patiënten met ernstige astma	22.058	25.551	
% patiënten met allergisch astma	50%	50%	GINA richtlijnen ⁷
Aantal patiënten met ernstig allergisch astma	11.029	12.775	
% patiënten met IgE waarde ≥ 76 IE/ml	52%-72%	52%-77%	T=0 CFH rapport ² en aanname
Aantal patiënten met IgE waarde ≥ 76 IE/ml	5.740- 7.940	6.643- 9.837	
% patiënten die ondanks optimale therapie niet te controleren zijn	18%	18%	Pharmo onderzoek ⁸
Aantal patiënten met ernstig allergisch astma die voor behandeling met omalizumab in aanmerking komen	1.030- 1.430	1.195- 1.770	

* NB, dit is eigenlijk het aantal patiënten in 2007; recentere schattingen zijn niet beschikbaar

Het aantal astma patiënten binnen de geïndiceerde leeftijd is gebaseerd op de puntprevalentie van astma naar leeftijd en geslacht op 1 januari 2007 uit de gegevens van het RIVM. Hieruit blijkt dat 4,3% van het totaal aantal astmapatiënten zich bevindt in de leeftijdscategorie van 0-4 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de leeftijdscategorie van 0 - 6 jaar. Er is daarom van uitgegaan dat de verdeling van ernstig allergische astma/ astma in de groep 0 - 6 vergelijkbaar is met die in de categorie 0-4 jaar, dus dat er 1,5 keer zoveel patiënten voorkomen in de groep 0-6 als in de groep 0-4. Het aantal patiënten ouder dan 6 jaar is dan $100\% - 6,45\% = 93,55\%$ (~94% Tabel 1). Dit resulteert in 511.012 astma patiënten die binnen de leeftijdsgrenzen van de omalizumab indicatie vallen. In overeenstemming met de kostenprognose van t=0⁵ wordt op t=3 uitgegaan van een percentage van 5% voor de mensen met astma die een ernstige vorm hebben.⁶ Hoeveel van deze mensen een allergische vorm van astma hebben is niet precies bekend en heeft na een zoekactie door de aanvrager ook geen nieuwe informatie opgeleverd. Er wordt daarom een schatting van 50% gebruikt gebaseerd op de GINA guidelines.⁷ Het geschatte percentage patiënten met een geschikt totaal IgE uit het t=0 dossier werd met 5% naar boven bijgesteld omdat de doseringstabel is uitgebreid van een maximale IgE aanvangswaarde van 700 IE/ ml naar 1500 IE/ ml tussen t=0 en t=4. Op basis van gegevens uit Pharmo onderzoek werd op t=0 door de CFH aangenomen dat

82% van de patiënten met ernstige allergisch astma en een voldoende hoge IgE-spiegel afdoende behandeld kunnen worden met bestaande medicatie.⁸ Dat betekent dus dat 18% van de patiënten ondanks optimale behandeling niet onder controle is. Als dus dezelfde schattingsmethode als op t=0 wordt toegepast met correctie van meer recente RIVM-data, zal het aantal voor omalizumab in aanmerking komende patiënten op 1.195 tot 1.770 uitkomen op t=3.

Aantal patiënten met ernstig persisterend allergisch astma dat behandeld wordt met omalizumab op basis van werkelijke verkoopgegevens:

Naast bovenstaande schatting heeft de aanvrager een schatting gemaakt van het werkelijk aantal ernstig persisterend allergisch astma patiënten dat gedurende t=4 omalizumab heeft gebruikt:

- In het vierde kwartaal van 2010 zijn er in totaal 7005 vials verkocht.⁹
- Hieruit volgt dat in het vierde kwartaal van 2010 gemiddeld 2335 vials per maand zijn verkocht (7005/3).
- Er kan uitgegaan worden van een gemiddeld verbruik van 3,17 vials per patiënt per maand (476 mg/ 4wk, 1 flacon bevat 150 mg omalizumab).¹⁰
- Hieruit volgt dat in december 2010 **736 patiënten** met omalizumab behandeld werden (2335/3,17).

Het aantal patiënten van 736 is dus een indicatie voor het aantal patiënten dat gemiddeld in het 4e kwartaal van 2010 met omalizumab behandeld werd. Het betrof hier zowel patiënten die al langere tijd omalizumab (chronisch) gebruiken als die in deze periode gestart zijn met de omalizumab behandeling. Een deel van deze laatste groep (ongeveer 40%) zal uiteindelijk tot de groep non-responders behoren, maar er zullen ook nieuwe patiënten instromen.

Volgens de beroepsgroep Nederlandse Vereniging van Artsen voor longziekten en Tuberculose (NVALT) komt het aantal van 736 patiënten goed overeen met de werkelijkheid. Het aantal behandelde patiënten op t=4 blijft daarmee achter op het door de aanvrager geschatte patiënten op t=0.

Dosering en duur van het gebruik

Omalizumab is bedoeld als een langetermijnbehandeling. Het moet op zijn minst 12 tot 16 weken gebruikt worden voordat vastgesteld kan worden of het doeltreffend is. 16 weken na start met omalizumab worden patiënten gecontroleerd door een arts en wordt bekeken of er een duidelijke verbetering in de totale astma controle te zien is. Als dat het geval is dan kan de behandeling worden voortgezet. Uit het uitkomstenonderzoek (EXPERIENCE studie)⁸ bleek dat 54,9% als responder en 36,8% als non responder kon worden aangemerkt. Van 8,3% ontbraken de data.

2.3 Kosten

De gemiddelde A.I.P. prijs van een omalizumab flacon van 150 mg is € 389. De gemiddelde kosten per responderende patiënt worden geschat op **€16.047** (tabel 2).

Tabel 2 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten omalizumab per patiënt

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per omalizumab flacon	€ 389		Z-Index ¹¹
Aantal mg omalizumab per flacon	150,00	mg	Z-Index ¹¹
Geneesmiddelkosten per mg	€ 2,59		€ 389/ 150 mg
Gemiddelde dosering per patiënt per 4 weken:	476	mg	Uitkomstenonderzoek ¹⁰
Gemiddelde kosten per responder per jaar	€ 16.047		€ 2,59 * 476 mg * 13 (frequentie)
Gemiddelde kosten per niet-responder	€ 4.938		€ 2,59 * 476 mg * 4

3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van de omzetgegevens omalizumab op basis van de groothandel inkooprijzen (tabel 3).

Volgens de aanvrager komt off label gebruik van omalizumab vrijwel niet voor. Zij baseren zich hierbij op hun uitkomstenonderzoek. Omdat omalizumab slechts voor een indicatie geregistreerd staat en off label use dus waarschijnlijk niet voorkomt volstaat voor het feitelijk kostenbeslag een overzicht van de omzetgegevens zoals weergegeven in tabel 3. De data is echter niet verifieerbaar omdat de referentie niet is bijgevoegd; de schattingen komen echter overeen met de schattingen op basis van de NZa gegevens (zie tabel 3).

Tabel 3 Omzetgegevens omalizumab

Periode	Jaar	Omzet * €1.000'	Nacalculatie netto inkoopkosten NZa
t=0	2006	704	500
t=1	2007	3.406	3.400
t=2	2008	5.262	5.400
t=3	2009	7.003	7.600
t=4	2010	9.004	nog niet bekend

* Bron: Farminform omzetgegevens: januari 2006 t/m december 2010

In 2009 zou de omalizumab omzet voor ernstig persistent allergisch astma dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€7 en €7,6 miljoen**. Het kostenbeslag voldoet daarmee aan het kosten criterium van €2,5 miljoen.

4. Referenties

1. SmPC, Xolair, Novartis, Editor. 2010.
2. CFH rapport 26033562 versie CFH 23-05- 26 omalizumab (Xolair®): Farmacotherapeutisch rapport
3. Smit HA (RIVM), Boezen HM (UMCG), Poos MJJC (RIVM). Hoe vaak komt astma voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Ademhalingswegen\ Astma, 10 maart 2006.
4. RIVM. Astma: Omvang van het probleem, Cijfers astma (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. Nationaal Kompas 2010 [cited 2010; Available from: <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/ademhalingswegen/astma/cijfers-astma-prevalentie-incidentie-en-sterfte-uit-de-vtv-2010/>. Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Nationaal Kompas Volksgezondheid. Inflammatoire darmziekten. URL: www.nationaalkompas.nl Geraadpleegd op 20 februari 2011 .
5. CFH rapport 26037242 versie 1. omalizumab (Xolair®): Kostenprognose
6. American Thoracic Society (ATS): Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6):2341-2351.
7. GINA. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009 [cited 2010; Available from: <http://www.ginasthma.com/>.
8. Breekveldt-Postma, N.S., et al., Extent of uncontrolled disease and associated medical costs in severe asthma--a PHARMO study. Curr Med Res Opin, 2008. 24(4): p. 975-83.
9. Farminform, F. Xolair, Editor. 2010.
10. Peachy, G., J. Thirwell, and J. Pearson, International registry of real-world outcomes for asthma patients treated with Xolair®. Second global interim analysis. 2011.
11. Z-index overzicht 2009.

Rapport uitkomstenonderzoek omalizumab (Xolair®) bij de indicatie ernstig persisterend allergisch astma

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een rapport uitkomstenonderzoek vastgesteld voor de herbeoordeling van omalizumab (Xolair®) voor continuering op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie ernstig persisterend allergisch astma enerzijds de doeltreffende toepassing van omalizumab te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van omalizumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Doeltreffende toepassing:

- Vraagstelling** In hoeverre wordt omalizumab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma doeltreffend gebruikt?
- Patiëntenpopulatie** Patiënten (geen kinderen) met ernstig persisterend allergisch astma die niet langer dan 15 weken voor de inclusiedatum met omalizumab startten, en informed consent gaven kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie.
- Vergelijkende behandeling** In de EXPERIENCE studie (het uitkomstenonderzoek) wordt add-on behandeling met omalizumab vergeleken met best ondersteunende zorg die de geïncludeerde patiënten kregen tot een jaar voor de start met omalizumab.
- Studie- opzet** De EXPERIENCE studie is een internationaal prospectief observationele open-label studie met historische controle uitgevoerd in verschillende Europese en niet-Europese landen. In Nederland is het onderzoek uitgevoerd bij 24 Nederlandse ziekenhuizen en (in de interim-analyse) bij 148 patiënten. De duur van de studie is 2 jaar.
- Resultaten** De interim resultaten laten zien dat de meest voorgeschreven dosering in het uitkomstenonderzoek was 2 wekelijks 375 mg of 4 wekelijks 300 mg, wat ook te verwachten valt uit het gemiddelde lichaamsgewicht en het totaal IgE gehalte at baseline. Het gemiddeld aantal exacerbaties nam af van 2,5 voor start van behandeling naar 0,4 en 8 maanden na start van behandeling. De ernstige exacerbaties namen af van 0,9 naar 0,2. Op alle vier de gebruikte kwaliteit van leven schalen is een verbetering in kwaliteit van leven te zien. Verder komt uit het uitkomstenonderzoek naar voren dat 12 maanden voor de start met omalizumab een patiënt per jaar €4.257 aan kosten genereerde en €17.674 per patiënt per jaar na 8 maanden behandeling.
- Kosteneffectiviteitsanalyse**
- Vraagstelling** Wat is de kosteneffectiviteit van omalizumab versus relevante vergelijkende behandelingen bij de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma in de Nederlandse klinische praktijk?
- Vergelijkende behandeling** In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt omalizumab add-on behandeling vergeleken met best ondersteunende zorg.
- Effectiviteit** Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: aantal klinisch significante exacerbaties (data uit het uitkomstenonderzoek), kwaliteit van leven (de utiliteiten zijn bepaald op basis van een Belgische observationele studie onder patiënten met ernstig allergisch astma), overleving (natuurlijke mortaliteitsratio's en de exacerbatie gerelateerde mortaliteitsratio's).

Kosten	In de base case analyse worden zowel de directe medische kosten als de indirecte niet-medische kosten meegenomen. De kosten zijn gebaseerd op literatuur, aannames en het uitkomstenonderzoek.
Tijdshorizon	De aanvrager gebruikt een tijdshorizon van 40 jaar. De responders in de omalizumab groep krijgen 5 jaar behandeling en gaan vervolgens over op standaardbehandeling. In gevoeligheidsanalyses wordt behandelduur verkort naar 2 jaar en de tijdshorizon gevarieerd van 5, 10 en 20 jaar.
Model	De modelstructuur van de aanvrager is een Markovmodel met de volgende zes gezondheidstoestanden: dagelijkse astma symptomen met standaard behandeling, dagelijkse astma symptomen met omalizumab add-on behandeling, klinisch significante exacerbaties, klinisch significante ernstige exacerbaties, astmagerelateerde sterfte en sterfte door andere oorzaken. De cyclusduur is 3 maanden.
Resultaten KEA	De kosteneffectiviteitsratio van omalizumab versus standaardbehandeling in de base- case analyse is €35.905 per QALY. De ICER 's zijn gevoelig voor verandering van omalizumab behandelduur en tijdshorizon.
<u>Eindconclusie</u>	<p>Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitanalyse van de aanvrager vindt de CFH de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van omalizumab gebruik bij patiënten met ernstig persisterende allergische astma in de Nederlandse klinische praktijk onvoldoende onderbouwd. Belangrijkste punten van aandacht zijn:</p> <ul style="list-style-type: none">• onduidelijkheid over de representativiteit van de patiënten in de EXPERIENCE studie voor de Nederlandse populatie;• onduidelijkheid over de verschillen in baseline gegevens tussen de EXPERIENCE studie uitgevoerd in Nederland en uitgevoerd in andere landen. Op basis van de beschikbare gegevens zijn er aanwijzingen dat de Nederlandse patiëntenpopulatie een betere conditie heeft dan in andere landen.• statistische bewerkingen van de interim gegevens ontbreken om de resultaten te onderbouwen.• een goede onderbouwing voor de behandelduur van 5 jaar als input in het model ontbreekt.• onderbouwing van de hoge gebruikte astmagerelateerde sterftetekans is onvoldoende.• het is onduidelijk in hoeverre de patiënten in de controle groep (standaardbehandeling) dezelfde patiënten betreffen als de interventiegroep (omalizumab) en in hoeverre de patiënten in de klinische analyse dezelfde zijn als in de kostenanalyse• Het resultaat dat de jaarlijkse kans op exacerbaties bij standaardbehandeling in het uitkomstenonderzoek aanzienlijk is toegenomen ten opzichte van de INNOVATE studie is onvoldoende toegelicht.• De onderbouwing van de schattingen van de incrementele effecten is onvoldoende.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over continuering van opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van omalizumab (Xolair®) voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de richtlijnen voor farmaco- economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor omalizumab is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op t=0.¹ Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de CFH vastgesteld op t=0.² Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van omalizumab voor de behandeling van ernstig persisterend allergisch astma in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De CFH heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïnccludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De CFH heeft het onderzoek naar de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoekopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio 's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van omalizumab op de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van omalizumab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in omalizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.² Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt omalizumab in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van omalizumab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. Samenvattend luiden de doelstellingen als volgt:

- 1) het verzamelen van gegevens over het gebruik van omalizumab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma om doeltreffend gebruik van omalizumab te evalueren;
- 2) het bepalen van de kosteneffectiviteit van omalizumab versus relevante vergelijkende behandelingen zoveel mogelijk gebaseerd op de resultaten van het uitkomstenonderzoek.

2.b. Geregistreerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor omalizumab. De geregistreerde indicatie luidt als volgt: "Omalizumab is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen (6 tot 12 jaar). De behandeling dient alleen te worden overwogen voor patiënten met overtuigend IgE (immunoglobuline E)-gemedieerd astma. Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero-allergeen en die een verminderde longfunctie hebben (FEV1 <80%; niet bij kinderen van 6-12 jaar) als ook overdag regelmatig symptomatisch zijn of 's nachts wakker worden en die last hebben gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhaleerde langwerkende bèta-2-agonist." Verschil ten opzichte van t=0 is uitbreiding van de indicatie voor kinderen van 6 tot 12 jaar (sinds juli 2009).

Discussie:

Omdat het uitkomstenonderzoek het gebruik van omalizumab in de klinische praktijk zo nauwkeurig mogelijk in kaart wilde brengen, was er slechts één exclusiecriteria: patiënten die momenteel deelnemen aan een klinische trial of die met omalizumab behandeld werden in de afgelopen 18 maanden. In principe kwamen dus zowel volwassenen als kinderen met ernstig persisterend allergisch astma voor deelname in aanmerking. Echter, de indicatie voor kinderen is pas sinds 27 juli 2009 toegevoegd en het eerste bezoek van de laatste patiënt had toen al plaatsgevonden. Dus kinderen (6 tot 12 jaar) zijn in het uitkomstenonderzoek niet meegenomen. De werkgroep "moeilijk behandelbaar astma" van de "sectie kinderlongziekten" van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde schat dat het aantal kinderen van 6-12 jaar dat uiteindelijk voor inclusie in aanmerking zou komen minder dan 30 per jaar zou zijn.³

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de omalizumab indicatie die gebruikt is in het uitkomstenonderzoek en de onderbouwing waarom kinderen buiten beschouwing zijn gelaten.

2.c. Studiepopulatie

Om inzicht te krijgen in effectiviteit en veiligheid van omalizumab gebruik bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma in de klinische praktijk heeft de fabrikant in verschillende Europese en niet-Europese landen een internationaal prospectief observationele open- label studie met historische controle (EXPERIENCE studie) laten uitvoeren door een klinische onderzoeksorganisatie, Parexel. In Nederland is het onderzoek uitgevoerd bij 24 Nederlandse ziekenhuizen en (in de interim-analyse) 148 patiënten (van de 81 Nederlandse ziekenhuizen waar omalizumab wordt voorgeschreven onder circa 700 patiënten). Patiënten met ernstig persisterend allergisch astma die niet langer dan 15 weken voor de inclusiedatum met omalizumab startten, en informed consent gaven kwamen in aanmerking voor inclusie in de studie.

Discussie:

Uit de door de aanvrager bijgeleverde tabel met deelnemende Nederlandse ziekenhuizen is af te leiden dat alle centra geografisch goed verdeeld zijn. Het aantal van 148 patiënten ligt daarnaast ook hoger dan de op t=0 afgesproken 100 patiënten.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de studiepulatie op een aantal punten niet duidelijk is:

- In hoeverre de gebruikte studiepulatie representatief is voor de Nederlandse situatie, omdat slechts in 24 van de 81 Nederlandse ziekenhuizen gegevens worden verzameld.
- Een beschrijving van de in- en exclusiecriteria ontbreekt.
- Door de selectie van patiënten die informed consent gaven is er waarschijnlijk een specifieke populatie geïnccludeerd.
- Een flowchart met patiëntselectie ontbreekt. Nu is het onduidelijk hoeveel patiënten zijn geïnccludeerd en geëxcludeerd.

2.d. Keuze vergelijkende behandeling

In de EXPERIENCE studie wordt vergeleken met dezelfde patiënten in de periode van 12 maanden voor de start van de behandeling met omalizumab. De duur van de studie is 2 jaar.

Zoals ook al besproken in het farmacotherapeutisch rapport wordt het medicamenteuze beleid bepaald door de mate van astma controle en de reeds gebruikte medicatie. Het stappenschema van de GINA- werkgroep bestaat uit vijf stadia, waarbij elk stadium overeenkomt met een oplopende intensiteit van therapie om astma- controle te bereiken. Onderscheid wordt gemaakt tussen onderhouds ('controller')-medicatie (inhalatiecorticosteroiden, leukotriënenreceptorantagonisten, langwerkende β 2-sympathicomimetica, theofylline met gereguleerde afgifte) die dagelijks moet worden genomen, en zonodig('reliever')-medicatie (kortwerkend β 2-sympathicomimetica of eventueel het anticholinergicum ipratropium), om acute symptomen aan te pakken. In elk stadium blijft een snelwerkende luchtwegverwijder (zonodig-medicatie) ter beschikking om een aanval van kortademigheid op te vangen. Omalizumab wordt toegepast in stap 5 van het behandelingschema (Kortwerkende luchtwegverwijder (salbutamol, terbutaline, ipratropium) gecombineerd met additionele onderhoudsmiddelen: Toevoegen van orale glucocorticosteroiden en eventueel een immunomodulans zoals omalizumab).^{4,6} In de praktijk blijkt dat de patiëntengroep waarbij gebruik van omalizumab in aanmerking komt meestal reeds orale corticosteroiden gebruikt. Ook is omalizumab het enige middel met specifieke anti-IgE werking. In de EXPERIENCE studie wordt add-on behandeling met omalizumab vergeleken met best ondersteunende zorg die deze patiënten kregen tot een jaar voor de start met omalizumab.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de keuze van vergelijkende behandeling die overeenkomt met wat op t=0 is overeengekomen.

2.e. Uitkomstmaten

Zoals ook al in het farmacotherapeutisch dossier aangegeven is volgens de EMA de belangrijkste primaire uitkomst bij ernstige astma de frequentie van astma exacerbaties. Een klinisch significante astma exacerbatie wordt gedefinieerd als een verslechtering van astmasymptomen waarvoor behandeling met systemische corticosteroidtherapie nodig is. Bovendien is de mate van astmacontrole van belang. In het uitkomstenonderzoek wordt gekeken naar de volgende uitkomstmaten:

- Aantal klinisch significante astma exacerbaties (= een verslechtering van astmasymptomen waarvoor behandeling met systemische corticosteroidtherapie nodig is)
- Aantal klinisch significante *ernstige* exacerbaties (= een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden).
- Mate van respons op omalizumab behandeling gemeten met behulp van de Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE)⁷ op week 16: een 5-punt schaal om de respons te meten. Onderzoekers interviewen de patiënten, bepalen de mate van astma controle en doen spirometrie metingen. Vervolgens beantwoorden ze de volgende vraag: "wat is de overall impressie van de arts over het effect van omalizumab op de typerende symptomen van allergische astma sinds de start van de studie?". De volgende 5 puntsschaal wordt gebruikt voor hun antwoord:
 1. Excellent (volledige astma controle)
 2. Goed (aanzienlijke verbetering van astma)
 3. Matig (matige verbetering van astma)
 4. Slecht (geen verbetering van astma)
 5. Verslechtering (van astma)
- Mate van astma controle met behulp van de Asthma Control Test (ACT): deze vragenlijst meet astma controle over de voorgaande 4 weken. Een verbetering van minimaal 3 punten wordt gezien als de minimale klinisch belangrijke verandering op een schaal van 5 (slecht gecontroleerde astma) tot 25 (goed gecontroleerde astma).
- Mate van astma controle met behulp van de Asthma Control Questionnaire (ACQ): deze vragenlijst meet astma controle over de voorafgaande week. De klinisch minimale belangrijke verandering wordt gedefinieerd als 0,5 eenheden op een schaal van 0 (goede controle) tot 6 (slechte controle).
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven met de Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ): deze vragenlijst meet astma gerelateerde kwaliteit van leven over de voorafgaande 2 weken. De minimaal significant belangrijke verbetering wordt gedefinieerd als een verbetering van 0,5 eenheden op een schaal van 1 (beperkt in functioneren) tot 7 (geen beperkingen).
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven mini- AQLQ: deze vragenlijst meet ook astma gerelateerde kwaliteit van leven over de voorafgaande 2 weken. De minimaal significant belangrijke verbetering wordt gedefinieerd als een verbetering van 0,5 eenheden op een schaal van 1 (beperkt in functioneren) tot 7 (geen beperkingen).

- Astma gerelateerd zorggebruik (ziekenhuisopnames, bezoek SEH of ongeplande bezoeken of interventies, aantal gemiste dagen van werk/ school, gebruik van corticosteroïden als onderhoudsbehandeling (oraal steroïde besparend effect), gebruik van andere astma medicatie, klinische symptomen overdag of 's nachts en longfunctie).
- Andere aanwezige ziektebeelden (allergische rhinitis, atopische dermatitis, allergische conjunctivitis en urticaria) omdat die ook een relevante respons op behandeling kunnen aantonen.
- Belangrijke demografische en baseline gegevens aan het begin van de studie.

Discussie:

Het merendeel van de uitkomstmaten van de EXPERIENCE studie zijn in overeenstemming met wat op t=0 door CFH in de vraagstelling doelmatigheidstoets is goedgekeurd. Op t=0 werd echter gesteld dat ook kwaliteit van leven op basis van de EQ-5D noodzakelijk was voor de kostenutiliteitsanalyse. De CFH vindt dat in deze studie het meten van EQ-5D zeer goed mogelijk was om de generieke kwaliteit van leven te bepalen. De aanvrager geeft aan dat het observationele karakter van de studie en het feit dat de EQ-5D geen deel uitmaakt van de dagelijkse klinische praktijk tot het besluit heeft geleid om de EQ-5D niet prospectief mee te nemen. In de kosteneffectiviteitsanalyse wordt echter wel de EQ-5D uit een Belgische studie gebruikt en omgezet naar Nederland door middel van Nederlandse tarieven.

Conclusie:

De CFH gaat akkoord met de uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek.

2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn de gegevens van omalizumab als aanvulling op standaardbehandeling in een prospectief onderzoek verzameld. De gegevens over de standaardbehandeling zijn in een retrospectief onderzoek over dezelfde patiënten als het prospectieve onderzoek verzameld. Voorgaande is conform wat op t=0 met de CFH is overeengekomen. Op dit moment zijn alleen gegevens bekend van een interim-analyse na 8 maanden behandeling met omalizumab. De laatst geïnccludeerde patiënten hebben nog niet de volledige studie doorlopen en er is nog geen statistiek uitgevoerd.

Conclusie:

De CFH kan zich in het algemeen vinden in de gegevensverzameling, maar heeft de volgende kritiekpunten:

- Data na 8 maanden behandeling wordt vergeleken met data tot 12 maanden voor start behandeling. De CFH is van oordeel dat er voor de analyse van klinische uitkomstmaten voor dit verschil gecorrigeerd had moeten worden.
- Ook bij deze interim-analyse hadden voldoende statistische bewerkingen moeten worden uitgevoerd om de resultaten te onderbouwen.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïnccludeerde patiënten

Alle patiënten die tenminste 1 dosis omalizumab kregen en tenminste 1 post baseline efficacy assessment (ITT populatie) of veiligheid assessment (safety populatie) kregen werden geïnccludeerd in de interim-analyse. Vier patiënten in de ITT populatie werden niet geïnccludeerd (n=144) en in de populatie om de veiligheid te bepalen werden alle patiënten geïnccludeerd (n=148). In tabel 1 staan de belangrijkste baseline gegevens weergegeven. Het merendeel van de patiënten was vrouw (71,6%) en de gemiddelde leeftijd was circa 44 jaar. Het percentage patiënten dat medicatie gebruikte voor de start met omalizumab is groot, maar dat is te verwachten bij de indicatie van omalizumab als add-on behandeling. Door de aanvrager worden geen relevante subgroepen of ziektestadia aangemerkt. De patiëntenpopulatie van het uitkomstenonderzoek is vergelijkbaar met de patiënten uit de klinische INNOVATE studie, behalve wat betreft de volgende punten.⁸

- Het totaal IgE gehalte was hoger in het uitkomstenonderzoek (416,8 IE/ ml ten opzichte van 197,6 in de INNOVATE)

- Het percentage voorspelde longfunctie (FEV1) was hoger in het uitkomstenonderzoek (70% ten opzichte van 61% in de INNOVATE studie)
- De overall AQLQ score op baseline was beter in het uitkomstenonderzoek (4,39 ten opzichte van 3,9 in de INNOVATE studie).

Tabel 1 Patiëntkenmerken bij inclusie

Patiënt kenmerken	Baseline gegevens uitkomstenonderzoek (N=148)
% vrouw	71,6
Gemiddelde leeftijd (range)	43,9 jaar (16-76)
Gemiddeld lichaamsgewicht (range)	78,7 kg (45-120)
Gemiddeld totaal IgE gehalte (range)	416,8 IE/ ml (30-3034)
% patiënten positieve huidtest tegen:	
• een permanent aanwezig aero-allergeen	85
• een eerdere seizoensgebonden allergie	70
• andere allergieën	25
Gemiddelde duur van allergische astma (range)	22,7 jaar (1- 65)
% patiënten met in het verleden ernstige type 1 hypersensitiviteit, anaphylaxis of anafylactoïde reacties (n)	3,4 (5)
% rokers	2
Gemiddelde longfunctie (FEV1)	2.176L
Percentage voorspelde longfunctie (FEV1)	70
% patiënten dat medicatie gebruikt:	
• orale corticosteroiden als onderhoudsbehandeling	27
• een vaste behandel combinatie van medicijnen	60
• apart gebruik langwerkende β 2-sympathicomimetica (LABA) en inhalatiecorticosteroiden	>30
• long-acting muscarinic antagonist (LAMA) monotherapie	30
• Montelukast als onderhoudsbehandeling	>60
• Kortdurende β 2-sympathicomimetica (SABA) als rescue behandeling alleen of in combinatie met short-acting muscarinic antagonist (SAMA)	>50

Conclusie:

De CFH heeft de indruk dat gezien de patiëntkenmerken (met name de range in gemiddeld totaal IgE van 30 tot 3034 IE/ml), deze patiëntenpopulatie minder ernstig aangedaan was omdat het totaal IgE van een aantal patiënten < 76 IE/ ml was.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

De geschikte dosis en frequentie van omalizumab wordt bepaald aan de hand van de aanvangswaarde van het IgE (IE/ml), die wordt gemeten voor aanvang van de behandeling, en het lichaamsgewicht (kg). Op basis van de IgE meting zou 75 tot 600 mg omalizumab in 1 tot 4 injecties nodig kunnen zijn voor elke toediening.⁹ Er zijn doseringstabellen beschikbaar voor artsen om na te gaan wat de juiste dosering is bij een bepaalde IgE aanvangswaarde en lichaamsgewicht. In de EXPERIENCE studie was het gemiddeld lichaamsgewicht at baseline 78,7 kg (range 45-120 kg) en het gemiddelde totaal IgE gehalte 416,8 IE/ mL (range 30-3034 IE / mL). In het doseringsschema zou dat betekenen een toediening van 375 mg omalizumab iedere 2 weken. In tabel 2 staat het gebruik van omalizumab zoals voorgeschreven op baseline in de EXPERIENCE studie. Daaruit blijkt inderdaad 2 wekelijks 375 mg het meest voorgeschreven te worden in het uitkomstenonderzoek naast 4 wekelijks 300 mg . In vergelijking met de voorgeschreven doseringen in de INNOVATE studie blijkt de 2 wekelijkse 375 mg vaker voorgeschreven te worden in het uitkomstenonderzoek.⁸ Dit komt met name door de hogere IgE waarde in het uitkomstenonderzoek. Van de patiënten in het uitkomstenonderzoek die in aanmerking kwamen voor omalizumab (73%) bleek 80% de correcte dosering te krijgen op basis van de oude doseringstabel. Indien de nieuwe doseringstabel wordt gebruikt (per januari 2010) dan kreeg 89% de correcte dosering.

Er zijn hier geen interim resultaten gegeven over bijwerkingen en toxiciteiten.

Tabel 2 Doseringsschema op baseline uitkomstenonderzoek en RCT

Dosering	EXPERIENCE studie (Nederland)	INNOVATE studie
4 wekelijks- 300 mg	28,4%	32,1%
2 wekelijks- 375 mg	28,4%	10,5%
2 wekelijks- 225 mg	16,2%	19,1%
2 wekelijks- 300 mg	14,2%	17,2%
4 wekelijks- 150 mg	11,5%	21,1%
4 wekelijks- 225 mg	1,4%	-

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat voldoende informatie over het werkelijk gebruik van omalizumab bij astma patiënten in de klinische praktijk is verzameld.

3.c. Klinische effectiviteit

Van de 144 patiënten in de ITT populatie (patiënten in het uitkomstenonderzoek die tenminste een dosis omalizumab en een postbaseline effectiviteit assessment hebben gehad) zijn 53 patiënten (36,8%) gestopt met behandeling. Van deze patiënten bleven 43 patiënten toch deelnemen aan de observationele studie ondanks stop van behandeling. Vier van deze 43 patiënten startten later weer met behandeling. Redenen om te stoppen met behandeling:

- Behandeling was niet meer nodig (n=5)
- Geen respons na 16 weken behandeling (n=5)
- Bijwerkingen (n=7)
- Verloren tijdens follow-up (n=1)
- Andere redenen (n=35), waaronder op verzoek van de patiënt zelf (geen waarneembare verbetering, doel gehaald, te zwaar of door zwangerschap).

De patiënten die stopten met behandeling hadden een gemiddelde behandelduur van 38 weken.

In tabel 3 worden de klinische resultaten van het uitkomstenonderzoek beschreven. Het gemiddeld aantal exacerbaties nam na de start van behandeling met omalizumab af met gemiddeld 2,1 exacerbaties ten opzichte van dezelfde patiënten 12 maanden voor de start met omalizumab. Het gemiddeld aantal ernstige exacerbaties nam af met 0,7. Als naar alle landen gekeken wordt (n=876) dan neemt het aantal exacerbaties af met gemiddeld 4,4 en het aantal ernstige exacerbaties met 2,0. In de INNOVATE studie was het verschil in aantal exacerbaties tussen omalizumab en placebo na 28 weken behandeling 0,23 en voor ernstige exacerbaties was het verschil 0,24.

Tabel 3. Klinische effecten van omalizumab bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 8 maanden behandeling vergeleken met historische controle van 1 jaar [EXPERIENCE STUDIE]

	EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)	
	Historische vergelijking, zelfde patiënten binnen 12 mnd voor de studie (n = 144)	Omalizumab binnen 8 maanden behandeling (n = 144)
Gemiddeld aantal exacerbaties per patiënt (SD)	2,5 (3,27)	0,4 (0,81)
Gemiddeld aantal ernstige* exacerbaties per patiënt (SD)	0,9 (1,66)	0,2 (0,63)
Significantie niet bekend		
*Bij <i>ernstige</i> exacerbaties is er sprake van een gereduceerde longfunctie tot minder dan 60% van de persoonlijke capaciteit en de noodzaak van systemische corticosteroiden		
SD = standaarddeviatie		

De Global Evaluation of Treatment Effectiveness (GETE) score geeft een overall impressie van het behandelresultaat. Van alle patiënten (n=144) reageerde 54,9% excellent of goed na 16 weken behandeling met omalizumab. 36,8% reageerde niet op de behandeling en bij 8,3% was geen GETE gemeten. Als een matige score ook als respons wordt aangemerkt, dan heeft 81,9% gereageerd op

de behandeling. Bij 2 patiënten werd de astma erger en werd behandeling onmiddellijk gestopt. In de INNOVATE studie reageerde 60% op behandeling met omalizumab (excellent/goed).⁸ Het percentage patiënten met ongecontroleerde astma daalde van 66% op baseline (na start behandeling) tot 15,8% na 8 maanden behandeling. Het percentage voorspelde longfunctie (FEV1%) veranderde tussen baseline (en behandeling reeds gestart) en 8 maanden behandeling met 7,09 procentpunten

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de beschreven klinische resultaten maar vraagt zich wel af in hoeverre de juiste studiepopulatie onderzocht is. Op basis van de beschikbare gegevens zijn er aanwijzingen dat de Nederlandse patiëntenpopulatie een betere conditie heeft dan in andere landen (zie ook het farmacotherapeutisch rapport). Bovendien is het onduidelijk, gezien de afwezigheid van statistische toetsen, in hoeverre de klinische effecten als gevolg van omalizumab behandeling significant verschillen van de historische vergelijking.

3.d. Kwaliteit van leven

Gevolgen voor de kwaliteit van leven na behandeling met omalizumab zijn met behulp van vier verschillende patiënten vragenlijsten gemeten zoals beschreven in paragraaf 2. In tabel 4 staan de resultaten op baseline (maar wel al onder behandeling van omalizumab) en na 8 maanden behandeling. Op alle kwaliteit van leven schalen is een verbetering waarneembaar na 8 maanden behandeling. De gemiddelde verbetering van de AQLQ- score tussen baseline en 8 maanden behandeling was 1,22. Deze waarde zegt echter vrij weinig omdat de score slechts gemeten is bij 2 patiënten. In de totale populatie van de EXPERIENCE studie (alle landen) was de gemiddelde verandering in score 1,04 en in de INNOVATE studie was de verandering in AQLQ- score gemiddeld 0,45. De gemiddelde verbetering van de mini- AQLQ- score tussen baseline en 8 maanden behandeling was 0,94. Deze waarde is bij een aanzienlijk grotere groep gemeten (n=55) en daarom betrouwbaarder. In de totale populatie van de EXPERIENCE studie (alle landen) was de gemiddelde verandering in score 1,24.

Conclusie:

Hoewel de CFH van oordeel is dat de kwaliteit van leven resultaten voldoende inzichtelijk zijn beschreven vindt men de resultaten toch onvoldoende. Naast het ontbreken van generieke gegevens over de kwaliteit van leven, bijv. bepaald met een EQ-5D meting, is ook de astmaspecifieke kwaliteit van leven slechts in een klein gedeelte van de patiëntenpopulatie bepaald. De generaliseerbaarheid van deze beperkte resultaten voor de totale populatie Nederlandse patiënten is onduidelijk.

Tabel 4. Resultaten kwaliteit van leven door behandeling met omalizumab bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergische astma, na 8 maanden behandeling vergeleken met behandeling op baseline [EXPERIENCE STUDIE]

EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)		
	Omalizumab baseline	Omalizumab binnen 8 maanden behandeling
Gemiddelde score Asthma Control Test (SD) (n=15)	11,4 (3,83)	17,1 (4,44)
Gemiddelde verandering in ACT- score (SD) (n=15)		6,3 (3,47)
Gemiddelde score Asthma Controle Questionnaire (ACQ) (n=63)	2,71 (0,967)	1,91 (1,147)
Gemiddelde verandering in ACQ- score (n=57)		- 0,77 (1,243)
Gemiddelde score Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (n=5)	4,39 (0,977)	6,27 (0,860)
Gemiddelde verandering in AQLQ- score (n=2)		1,22 (1,105)
Gemiddelde score mini- Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) (n=62)	4,32 (1,059)	5,26 (1,163)
Gemiddelde verandering in mini- AQLQ- score (n=55)		0,94 (1,082)

Significantie niet bekend
SD = standaarddeviatie

3.e. Kosten

Het zorggebruik wordt door de aanvrager op twee manieren benaderd. Enerzijds is het zorggebruik verzameld in de EXPERIENCE studie en betreft dus tot 8 maanden na start met omalizumab. Daarnaast is een extra analyse gedaan die het jaarlijkse zorggebruik en de kosten bestudeerd als input voor het farmaco- economische model. De resultaten van de eerste benadering worden hieronder beschreven omdat het de directe uitkomsten van de EXPERIENCE studie betreft. Het zorggebruik en de kosten die resulteren uit de tweede benadering zullen in paragraaf 4 verder besproken worden, omdat dit de input van het model betreft.

Tabel 5. Zorggebruik en ziekteverzuim van omalizumab behandeling bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 8 maanden behandeling vergeleken met historische controle van 1 jaar [EXPERIENCE STUDIE]

EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)		
	Historische vergelijking, zelfde patiënten binnen 12 maanden voor de studie (n = 144)	Omalizumab binnen 8 maanden behandeling (n = 144)
Gemiddeld aantal astma- gerelateerde ziekenhuisopnames (SD)	0,5 (0,89)	0,1 (0,50)
Gemiddeld aantal dagen ziekenhuisopname door astma (SD)	2,2 (5,58)	0,7 (3,50)
Gemiddeld aantal opnames op SEH	0,3 (0,76)	0,1 (0,40)
Gemiddeld aantal ongeplande doktersbezoeken	1,5 (2,41)	0,3 (0,74)
Gemiddeld aantal dagen gemist van werk door astma	19,7 (38,99)	3,1 (12,72)
Gemiddeld aantal dagen gemist van school door astma	6,5 (11,08)	1,1 (3,74)
Significantie niet bekend SD = standaarddeviatie		

Tabel 6. Kosten (in 2010 €) van omalizumab behandeling bij Nederlandse patiënten met ernstig persisterend allergisch astma, na 12 maanden behandeling vergeleken met historische controle van 1 jaar [EXPERIENCE STUDIE]

EXPERIENCE STUDIE (uitkomsten studie)		
	Historische vergelijking, zelfde patiënten binnen 12 maanden voor de studie (n = 144)	Omalizumab binnen 12 maanden behandeling (n = 144)
Astma- gerelateerde ziekenhuisopnames	€ 254.165,60	€ 121.217,44
Opnames op SEH	€ 7.528,36	€ 3.072,80
Ongeplande doktersbezoeken	€ 14.011,59	€ 5.421,57
Dagen gemist van werk door astma	€ 155.765,94	€ 75.677,64
Medicijnen (excl. omalizumab)	€ 224.026,90	€ 192.428,78
Totale kosten	€ 655.498,39	€ 397.818,23
Injectiekosten omalizumab (doktersbezoek)	-	€ 1.171,17
Omalizumab kosten	-	€ 13.919,79
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€4.256,48	€ 17.674,20
Significantie niet bekend SD = standaarddeviatie		

In tabel 5 staat het zorggebruik resulterend uit het uitkomstenonderzoek. Uit deze tabel is af te lezen dat patiënten met ernstig persisterend allergisch astma voor de start met behandeling van omalizumab meer en langer zorg gebruikten dan de patiënten die 8 maanden behandeld werden. Ook nam het ziekteverzuim van werk en school aanzienlijk af na start van behandeling. Het

zorggebruik en de kosten na 8 maanden behandeling worden vergeleken met zorggebruik en kosten 12 maanden voor de start met behandeling. Voor dit verschil moet eigenlijk gecorrigeerd worden.

De kosten worden geschat door het zorggebruik te vermenigvuldigen met de gerelateerde kostprijzen. De kosten werden bepaald voor verschillende subgroepen patiënten voor het jaar voor start met omalizumab en een jaar na de start met omalizumab. In tabel 6 staan de kosten zoals berekend uit de EXPERIENCE data samengevat. Hieruit blijkt dat een patiënt zonder behandeling met omalizumab jaarlijks € 4.256 aan kosten genereert en een behandelde patiënt €17.674. De kosten in de behandelde groep worden voornamelijk veroorzaakt door de hoge medicatiekosten van omalizumab. De kosten gerelateerd aan het zorggebruik, ziekteverzuim en andere medicatie liggen voor de behandelde groep aanzienlijk lager.

Conclusie:

- De CFH is van oordeel dat beter beschreven had moeten worden hoe de kosten van 8 maanden naar 12 maanden geëxtrapoleerd zijn.
- De CFH is van oordeel dat meer duidelijkheid gegeven had moeten worden omtrent de verhouding tussen het zorggebruik na 8 maanden behandeling zoals beschreven in de interimresultaten en het zorggebruik na 12 maanden behandeling zoals beschreven in het rapport 'resource use and cost analysis' van UBC.

4. Methoden kosteneffectiviteitsonderzoek

Onduidelijk is of de aanvrager de literatuurstudie van t=0 geactualiseerd heeft.

4.a. Analyse techniek

In de farmaco- economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse. Gezien de chronische aard van de aandoening astma, die een grote impact op de kwaliteit van leven heeft, is dit een correcte analyse techniek voor het bepalen van de kosteneffectiviteit van omalizumab versus standaard behandeling. Naast de kosten per QALY worden ook de volgende uitkomstmaten meegenomen: kosten per gewonnen levensjaar en kosten per voorkomen exacerbatie. Deze analysetechniek komt overeen met wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

4.b. Studieperspectief

De aanvrager gaat in de base- case analyse uit van het maatschappelijk perspectief, waarin zij zowel de directe medische als de niet-medische kosten meenemen.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in het gebruikte perspectief.

4.c. Vergelijkende behandeling

De aanvrager vergelijkt in de farmaco- economische analyse omalizumab met de standaardbehandeling voor patiënten met ernstig persisterende allergische astma die een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aëro-allergeen. Deze patiënten hebben een verminderde longfunctie (niet bij kinderen van 6-12 jaar) en zijn ook overdag regelmatig symptomatisch, worden 's nachts wakker of hebben last gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden, plus een geïnhalede langwerkende beta2-agonist.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling. Er is geen alternatieve behandeling voorhanden dus gaan zij akkoord met de standaardbehandeling als gekozen vergelijkende behandeling.

4.d. Tijdshorizon

In de base- case analyse van de aanvrager wordt uitgegaan van een behandelduur van 5 jaar. Na 5 jaar krijgen de patiënten weer de standaardbehandeling. Deze behandelduur is gebaseerd op gegevens uit de (nog lopende) XPORT trial en de (reeds afgeronde) EXCELS trial. De tijdshorizon is 40 jaar. In gevoeligheidsanalyses onderzoeken zij een kortere en langere behandelduur en een kortere tijdshorizon.

Conclusie:

- De CFH is van oordeel dat de beroepsgroep had moeten aangeven of de gebruikte behandelduur van 5 jaar realistisch is.
- De CFH is van oordeel dat een levenslange tijdshorizon (in dit geval 40 jaar) hier op zijn plaats is, omdat astma een chronische levenslange ziekte betreft. Verder kan de CFH zich vinden in het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses met een kortere en langere behandelduur en een kortere tijdshorizon.

4.e. Studiepopulatie

De studiepopulatie in het farmaco-economische model is gelijk aan de populatie van de EXPERIENCE studie zelf. De patiëntengroep zoals gebruikt in het model is echter niet geheel gelijk aan die gebruikt voor het uitkomstenonderzoek omdat beide analyses door twee verschillende groepen zijn uitgevoerd, UBC heeft de kosteneffectiviteitsanalyse gedaan en Parexel heeft het uitkomstenonderzoek geanalyseerd. Parexel heeft alleen naar de ITT en safety populatie gekeken (n=144 en n=148) en UBC heeft de totale dataset gebruikt. In totaal werden er 154 patiënten geïnccludeerd. Van deze patiënten hadden er 105 geen omalizumab gebruikt 1 jaar voor de start met omalizumab in de EXPERIENCE studie. Deze 105 patiënten werden daarom geselecteerd als de vergelijkende groep, oftewel de standaardbehandeling. Voor de prospectieve omalizumab groep werden 114 van de 154 patiënten geanalyseerd, omdat bij de resterende 40 patiënten het aantal klinische significante of klinisch ernstig significante exacerbaties (n=27) of de GETE (n=13) misten. De inclusiecriteria waren als volgend:

- Patiënten met ongecontroleerde persisterend allergische astma die binnen 15 weken voor inclusie in de studie met omalizumab gestart zijn
- Patiënten (of ouders/verzorgers) die toestemming hebben gegeven voor deelname.

De exclusiecriteria luiden als volgend:

- Patiënten die al deelnemen aan een klinische studie met omalizumab of andere astma medicatie
- Patiënten die met omalizumab behandeld zijn in de voorgaande 18 maanden.

Discussie: De CFH vraagt zich af of de retrospectieve groep (n=105) exact dezelfde patiënten betreffen als de prospectieve groep (n=114). Dit is van belang voor de vergelijking tussen beide groepen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat meer inzicht verleend had moeten worden in hoeverre beide patiëntengroepen overlap vertonen. Ook is het onduidelijk in hoeverre er overlap is met de 144 patiënten die zijn gerapporteerd in de resultaten over doeltreffend gebruik en of het patiënten betreffen die voldoen aan de criteria van de geregistreerde indicatie.

4.f. Uitkomstmaten

De volgende uitkomstmaten zijn onderzocht in de farmaco- economische evaluatie:

- Aantal klinisch significante exacerbaties: data komen uit het uitkomstenonderzoek
- Kwaliteit van leven (utiliteiten): de utiliteiten zijn bepaald op basis van een Belgische observationele studie onder patiënten met ernstige allergische astma.¹⁰
- Overleving: de natuurlijke mortaliteitsratio 's van het CBS¹¹ en de exacerbatie gerelateerde mortaliteitsratio 's van een studie van Lowhagen et al.¹² worden hiervoor gebruikt.

De andere uitkomstmaten zoals gemeten in de EXPERIENCE studie worden hier buiten beschouwing gelaten omdat ze niet in het model zijn meegenomen en omdat ze al in paragraaf 2 en 3 zijn beschreven.

De kans op exacerbaties wordt berekend door gebruik te maken van het aantal exacerbaties per groep gedurende de specifieke periode en die om te zetten naar een jaarlijkse exacerbatie kans. Vervolgens werden ze onderverdeeld naar milde of ernstige exacerbaties door gebruik te maken

van de proporties zoals die uit het uitkomstenonderzoek resulteren. Deze worden proportioneel omgezet naar cycli van 16 weken. In tabel 7 staan de exacerbatie kansen resulterend uit de EXPERIENCE studie.

Tabel 7 Exacerbatie kansen uit het uitkomstenonderzoek

Events na 28 weken	Standaard behandeling N=92	Omalizumab add-on behandeling N=114	Omalizumab add-on behandeling responders N=63
Data over 1 jaar			
Aantal (jaarlijkse kans) klinisch significante exacerbaties	223 (2,42)	98 (0,86)	37 (0,587)
Aantal (jaarlijkse kans) klinisch significante ernstige exacerbaties	89 (0,967)	25 (0,22)	11 (0,175)
Relatief risico klinisch significant		0,35	0,24
Relatief risico klinisch significant ernstig		0,23	0,18

De physician Global Evaluation Treatment Effectiveness (GETE) is een algoritme die gebruikt wordt om responders op omalizumab te identificeren. De beslissing om omalizumab behandeling te continueren moet gebaseerd zijn op een opmerkelijke verbetering van de totale astma controle. In de base case analyse wordt responder identificatie meegenomen. De exacerbatie kansen voor patiënten die de behandeling continueren kwamen uit het uitkomstenonderzoek. In gevoeligheidsanalyses worden subgroepen met verschillende definities van responders onderzocht.

De utiliteiten worden overgenomen van een Belgische observationele studie onder patiënten met ernstige allergische astma (PERSIST studie).¹³ Statistische waarden (N, gemiddelde, standaard deviatie, minimum, en maximum) worden berekend voor de EQ-5D VAS en utiliteitscore tijdens elk gepland consult, gecategoriseerd voor wel of niet voorkomen van een exacerbatie op het moment van meten. Omdat het aantal kwaliteit van leven metingen voor exacerbaties erg klein was werd besloten hiervoor de utiliteiten van het t=0 model te gebruiken.¹⁴

Sterfte kan onderscheiden worden in dood door andere oorzaken en astma gerelateerde sterfte. Dood door andere oorzaken is gebaseerd op de Nederlandse mortaliteitscijfers van CBS.¹¹ Deze zijn leeftijdsspecifiek en gebaseerd op de geslachtsverdeling van het uitkomstenonderzoek. Verder werd de kans op astmagerelateerde sterfte door klinisch significante ernstige exacerbaties meegenomen. Deze kansen zijn gebaseerd op een Zweedse studie van Lowhagen et al.¹²

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen uitkomstmaten, maar heeft haar twijfels bij de gebruikte kansen op astmagerelateerde sterftekans. De aanvrager is niet in staat gebleken om deze relatief hoge sterftekans voldoende te onderbouwen.

4.g. Kosten

In de EXPERIENCE studie werden zowel directe kosten binnen de gezondheidszorg als indirecte kosten buiten de gezondheidszorg geschat. In de base case analyse worden alle kosten meegenomen. Directe niet-medische kosten werden echter buiten beschouwing gelaten omdat aangenomen wordt dat ze niet verschillen tussen beide groepen. De kosten zijn gebaseerd op het jaar 2010. In het model worden de volgende kosten meegenomen:

- Exacerbatiekosten: gelijk voor beide groepen en worden meegerekend als zich een exacerbatie voordoet. Deze kosten worden berekend door het zorggebruik van patiënten met exacerbaties te vermenigvuldigen met kostprijzen en de totale kosten te delen door het aantal exacerbaties. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in klinisch significante exacerbaties en klinisch significante ernstige exacerbaties. In een gevoeligheidsanalyse wordt onderzocht wat de invloed is als ziekenhuisopnames alleen optreden bij klinisch significante ernstige exacerbaties.
- Medicijnkosten: omalizumab kosten worden in betreffende groep toegevoegd
- Routine bezoek kosten: gelijk in beide groepen
- Productiviteitsverlies op basis van aantal dagen werkverzuim.

Als er onderscheid wordt gemaakt tussen responders en non-responders in de omalizumab groep dan worden ook kosten gerekend voor de GETE bepaling (een specialist bezoek).

De kostprijzen voor directe medische kosten zijn gebaseerd op de volgende bronnen: Hakkaart et al.¹⁵ en NZa tarieflijsten.¹⁶

Kosten van de standaardbehandeling: dit zijn de kosten van de verschillende behandelingen (LABA, SABA, ICS etc.) die patiënten krijgen om hun dagelijkse astma onder controle te houden en waaraan omalizumab wordt toegevoegd als add-on therapie. De combinatie van behandeling zoals die zich voordeed aan het begin van de prospectieve studie werden in het model gebruikt. Verder werd aangenomen dat aantal en doseringen van deze medicijnen gelijk blijven gedurende het jaar. Totale dagelijkse kosten gecorrigeerd voor percentage patiënten die het gebruiken: €4,17.

Kosten van omalizumab behandeling: deze kosten zijn gebaseerd op de verdeling van dosering over alle EXPERIENCE patiënten vanaf het moment van deelname en werden vergeleken met de dosering aan het eind van de studie. De doseringen variëren van 375 mg twee keer per maand tot 150 mg een keer per maand, en verschillen vrijwel niet van de doseringen aan het eind van de studie. De toedieningskosten (gebaseerd op een specialisten consult) worden meegenomen en dat resulteert in gemiddelde jaarlijkse omalizumab kosten van €16.765,63. In een gevoeligheidsanalyse wordt uitgegaan van spillage en dus gebruik van hele vials en dan zijn de jaarlijkse kosten €19.601.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de kosten van omalizumab behandeling per patiënt.

4.h. Discontering

Kosten worden gedisconteerd met 4% en de effecten met 1.5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering.

4.i. Modelstructuur

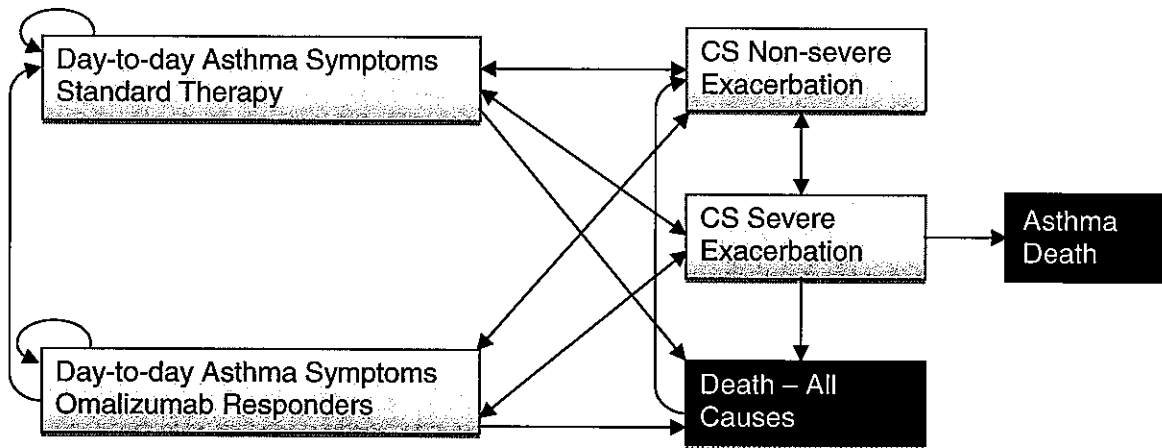
De modelstructuur van de aanvrager is een markovmodel met een tijdshorizon van 40 jaar om de kosten en effecten te vergelijken tussen omalizumab add-on behandeling en standaard behandeling. De volgende gezondheidstoestanden worden onderscheiden:

- Dagelijkse astma symptomen met standaard behandeling
- Dagelijkse astma symptomen met omalizumab add-on behandeling
- Klinisch significante exacerbaties
- Klinisch significante ernstige exacerbaties
- Astmagerelateerde sterfte
- Sterfte door andere oorzaken

De gezondheidstoestanden 'dagelijkse astma symptomen' van beide behandelingen bevatten ook symptoomvrije perioden en niet klinisch significante exacerbaties. De volgende dingen zijn aangepast aan het model ten opzichte van het t=0 model en zijn in lijn met wat op t=0 met CFH is overeengekomen:

- 1) Tijdshorizon van 40 jaar in plaats van alleen de 5 jaar behandel periode
- 2) Sterfte door alle oorzaken is toegevoegd, naast de astmagerelateerde sterfte die slechts zelden voorkomt (in het model alleen als zich een ernstige exacerbatie voordoet)
- 3) Cyclustlengte is verlengd naar 3 maanden, om zo het aantal cycli te verminderen omdat het model nu een tijdshorizon van 40 jaar heeft.
- 4) Kosten zijn aangepast naar 3 maanden in plaats van 2 weken
- 5) Exacerbatie kansen worden iets anders berekend.

In figuur 1 staat het model schematisch weergegeven. Na 16 weken behandeling met omalizumab wordt geëvalueerd of patiënten responderen of niet. Dit wordt gemeten met behulp van de GETE, waarmee artsen bepalen of een patiënt excellent of goed reageert op de behandeling. Responders continueren vervolgens de behandeling en non-responders stoppen met de behandeling. Bij non-responders bepaald het model de kans op events na elke 3 maanden (cyclustuur van 3 maanden). Bij de responders wordt de behandeling voor 5 jaar gecontinueerd, waarna patiënten overgaan op standaard behandeling. De duur van exacerbaties is niet gemeten in de EXPERIENCE studie en is daarom gebaseerd op de INNOVATE trial data en is gemiddeld 14,7 dagen.



Figuur 1 Modelstructuur

De patiënten die in het model starten zijn gemiddeld 40 jaar oud, gebaseerd op de EXPERIENCE data. Het model is gevalideerd door verschillende gezondheidseconomische deskundigen. Het oorspronkelijke model is gevalideerd tijdens het reviewproces van de publicatie.

Conclusie:

De CFH kan zich in het algemeen vinden in de gekozen modelstructuur. De CFH is van oordeel dat beter onderbouwd had moeten worden waar de 5 jaars behandelduur op gebaseerd is.

4.j. Inputparameters

De transitiekansen zoals gebruikt in het Markovmodel zijn gebaseerd op het uitkomstenonderzoek. In tabel 8 staan de inputparameters zoals gebruikt in het t=0 model (INNOVATE data) en het huidige model (EXPERIENCE data). De transitiekansen voor klinisch significante exacerbaties van de EXPERIENCE zijn hoger dan van de INNOVATE studie. Voor de ernstige exacerbaties zijn ze vrijwel gelijk.

Tabel 8 Inputparameters vergelijking INNOVATE en EXPERIENCE

Parameter	INNOVATE (T=0)	EXPERIENCE (T=4)
Jaarlijkse kans op klinisch significante exacerbatie bij standaard behandeling	0,805	2,42
Jaarlijkse kans op klinisch significante ernstige exacerbatie bij standaard behandeling	0,884	0,967
Jaarlijkse kans op klinisch significante exacerbatie bij omalizumab responders	0,393	0,587
Jaarlijkse kans op klinisch significante ernstige exacerbatie bij omalizumab responders	0,205	0,175
Omalizumab relatief risico op klinisch significante exacerbatie	0,489	0,24
Omalizumab relatief risico op klinisch significante ernstige exacerbatie	0,231	0,18
Utiliteit standaard behandeling	0,669	0,611
Utiliteit omalizumab behandeling	0,763	0,779
Utiliteit klinisch significante exacerbatie	0,572	0,572
Utiliteit klinisch significante ernstige exacerbatie	0,326	0,326
Sterftekans na een ernstig klinisch significante exacerbatie	3,109	3,109

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de inputparameters op een aantal punten nader uitgewerkt hadden moeten worden:

- Het aanzienlijke verschil in de jaarlijkse kans op klinisch significante exacerbatie bij de standaard behandeling tussen de INNOVATE en EXPERIENCE studie.
- In de bepaling van de transitiekansen worden de 36 patiënten die niet responderen maar wel het eerste jaar behandeld worden niet meegenomen in de verdere kosteneffectiviteitsanalyse. Dit had nader verklaard moeten worden.

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- Het meenemen van alle patiënten voor de standaardbehandeling (dus zowel patiënten met en zonder omalizumab in het jaar voor de start met omalizumab)
- Het meenemen van alle patiënten die omalizumab krijgen gedurende de observationele periode van 1 jaar, ongeacht responder of non-responder
- De INNOVATE populatie wordt gebruikt voor de exacerbatie kansen, samen met de utiliteiten van de PERSIST studie¹³ en het zorggebruik van de EXPERIENCE studie
- Als responders worden alleen die patiënten aangemerkt die excellent scores op de GETE: en dus daarop gebaseerde exacerbatie kansen en utiliteiten
- Kosten van alle ziekenhuisopnames worden gerekend bij de klinisch significante ernstige exacerbaties in plaats van bij zowel milde als ernstige exacerbaties
- Percentage discontering kosten en effecten 4% of 1.5% of 0%
- De studie van Watson et al¹⁷ wordt gebruikt voor het bepalen van de astmagerelateerde sterfte kans (2,478% in plaats van 3,108% van Lowhagen et al.¹²) en een percentage van 0% en 1% om te kijken wat de invloed is van een andere astmagerelateerde sterftekans
- Omalizumab kosten gebaseerd op hele vials of voorgevulde spuit in plaats van op mg.
- Omalizumab doseringen gebaseerd op responder doseringen
- Dezelfde utiliteit voor zowel milde als ernstige exacerbaties (beide de milde utiliteit of beide de ernstige utiliteit)
- Duur van omalizumab behandeling verkorten naar 2 jaar en verlengen naar 10 jaar
- Tijdshorizon verkorten naar 5 jaar, 10 jaar en 20 jaar
- Inclusie van routine consult kosten (4 per jaar)
- Inclusie van jaarlijkse voorschrijf kosten in medicatiekosten
- Duur van exacerbaties verkorten naar 10 dagen en verlengen naar 20 dagen
- Startleeftijd verlagen naar 30 jaar en verhogen naar 50 jaar.
- Gebruik van de INNOVATE utiliteiten.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gevoeligheidsanalyses die uitgevoerd worden.

4.l. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager deed probabilistische gevoeligheidsanalyses over de exacerbatie kansen (gebaseerd op bètaverdelingen gedefinieerd door alpha en bèta die de kans op succes en falen van het event weergeven), omalizumab responder kansen, likelihood van sterfte (beiden gebaseerd op bèta verdelingen), de verdeling van patiënten over de doseringen (gebaseerd op gammaverdelingen), utiliteiten en zorggebruik (beiden gebaseerd op bètaverdelingen) en kosten (gebaseerd op gammaverdelingen). De relatieve risico's van exacerbaties bij omalizumab zijn gemodelleerd met een lognormale verdeling.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses.

4.m. Scenario analyses

Scenario analyses zijn al besproken onder de univariate gevoeligheidsanalyses.

5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek

5.a Incrementele en totale effecten

In het model van de aanvrager worden de effecten gepresenteerd in de vorm van gewonnen levensjaren en QALY 's van de twee behandelarmen (Tabel 9). Behandeling met omalizumab leidt tot 2,08 extra levensjaren en 1,87 extra QALY 's bij geen discontering. Daarnaast zijn de aantallen milde en ernstige exacerbaties per patiënt weergegeven in tabel 9.

Tabel 9 Incrementele effecten van behandeling met omalizumab versus standaard behandeling

	Discontering 1.5%			Discontering 0%		
	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Vershil	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Vershil
Levensverwachting (in jaren)	-	-	-	21,74	23,82	2,08
QALY 's	10,47	12,05	1,58	12,96	14,84	1,87
Aantal klinisch significante exacerbaties per patiënt	53	51	2	53	51	2
Aantal klinisch significante ernstige exacerbaties per patiënt	20	19	1	20	19	1
Sterfte per patiënt	0,66	0,62	0,04	0,66	0,62	0,04

Conclusie:

De CFH heeft twijfels over de grootte van de incrementele effecten van omalizumab behandeling versus standaardbehandeling. De conclusie dat omalizumab behandeling tot 2 extra levensjaren leidt, is onvoldoende onderbouwd. Er is met name onduidelijkheid over de vaststelling van de sterftcijfers per patiënt. Deze onduidelijkheid over de vaststelling van de sterftcijfer en de grote rol van deze sterftcijfers op de vaststelling van de incrementele effecten is ook eerder aan de orde gesteld in de NICE rapportage over omalizumab.¹⁸ Meer uitleg betreffende deze resultaten had aan het dossier moeten worden toegevoegd.

5.b Incrementele en totale kosten

In tabel 10 staan de kosten per type zorggebruik beschreven na het eerste jaar, het tweede jaar en later.

Tabel 10 Kosten per type zorggebruik onderverdeeld naar jaren van behandeling

	Standaard behandeling			Standaard+ omalizumab behandeling		
	Jaar 1	Jaar 2	Latere jaren	Jaar 1	Jaar 2 tot 5	Latere jaren
Medicatie per jaar per patiënt	€1.498	€1.498	€ 1.498	€ 18.263	€ 18.263	€ 1.498
Ernstige exacerbaties (per event)	€1.308	€1.308	€ 1.308	€ 1.308	€ 1.308	€ 1.308
Milde exacerbaties (per event)	€1.316	€1.316	€ 1.316	€ 1.316	€ 1.316	€ 1.316
Ziekteverzuim (per jaar per patiënt)	€1.011	€1.011	€ 1.011	€ 1.011	€ 1.011	€ 1.011

na 5 jaar

Tabel 11 beschrijft de totale en incrementele kosten van standaard behandeling ten opzichte van behandeling met omalizumab. Bij een disconteringspercentage van 4% blijkt dat omalizumab toevoeging leidt tot € 55.860 meer kosten dan standaardbehandeling alleen over een periode van 50 jaar.

Tabel 11 Incrementele en totale kosten van behandeling met omalizumab versus standaard behandeling

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Vershil	Standaard behandeling	Standaard+ omalizumab behandeling	Vershil
Totale kosten	€ 89.436	€ 146.323	€ 56.887	€ 147.310	€ 215.142	€ 67.832

5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De kosteneffectiviteitsratio van omalizumab add-on behandeling ten opzichte van standaardbehandeling alleen is € 35.905 per QALY (tabel 12).

Tabel 12 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's omalizumab versus standaardbehandeling

ICER	Discontering	Geen discontering
Incrementele kosten per QALY	€ 35.905	€ 36.241
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	€ 34.932	€ 32.637

5.d Univariate gevoeligheidsanalyses

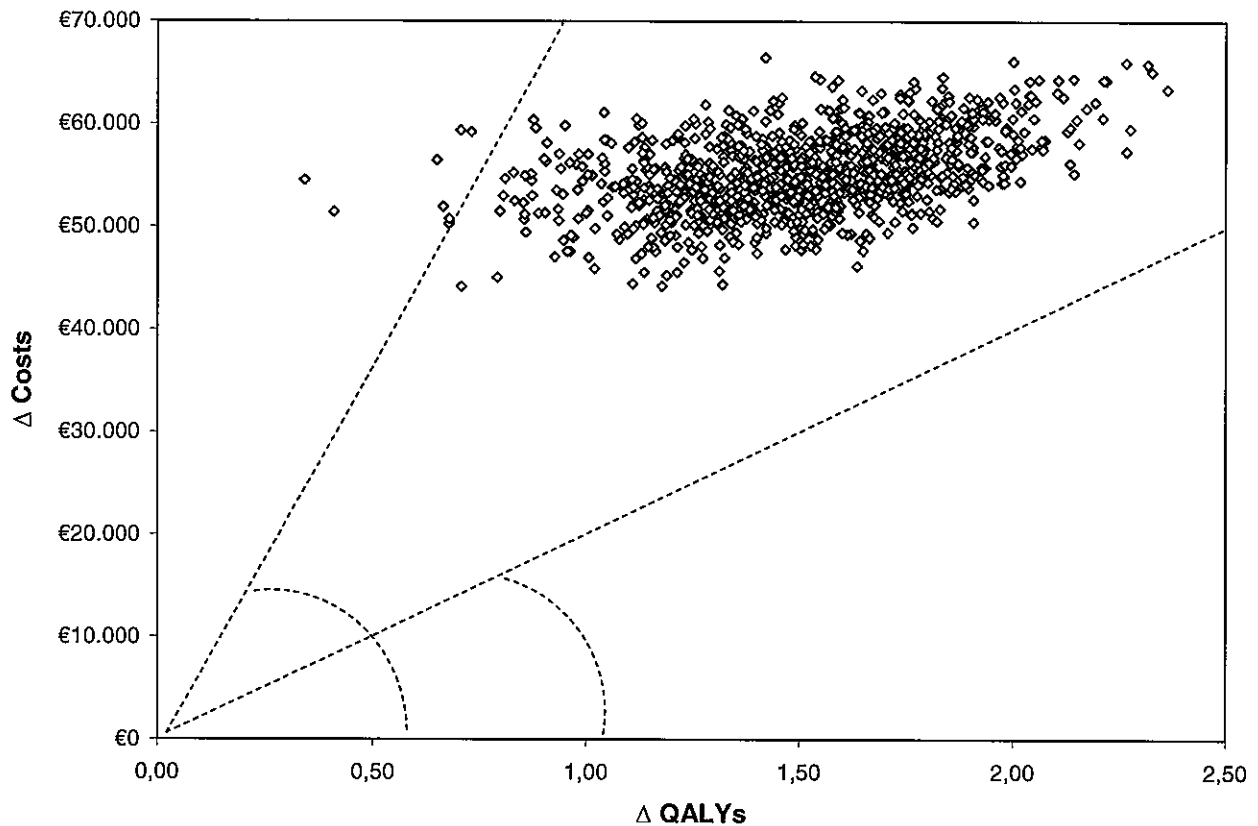
De volgende parameters lijken van sterke invloed op de definitieve resultaten: de tijdshorizon van het model (5 jaar: ICER wordt €67.641 per QALY; 10 jaar: ICER wordt € 54.151 per QALY) en de astmagerelateerde sterfttekans (0%: ICER wordt €80.332 per QALY; 1%: ICER wordt €50.855 per QALY). Als een gezondheidszorgperspectief gehanteerd wordt (de indirecte niet-medische kosten worden dan niet geïncorporeerd) en de behandelduur verkort wordt van 5 naar 2 jaar blijkt de ICER te stijgen naar €86.762 per QALY. In dezelfde gevoeligheidsanalyses vanuit maatschappelijk perspectief is die invloed er niet.

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat het verschil in impact van verkorte behandelduur tussen beide perspectieven beter verklaard had moeten worden.

5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses (bepaald op basis van het gezondheidszorg perspectief) blijkt dat naar alle waarschijnlijkheid 43% van de ICER 's onder de € 37.000 per QALY ligt en 76% onder de € 44.000 per QALY (figuur 2).



Figuur 2 Scatter plot van de probabilistische gevoeligheidsanalyse

Conclusie:

De CFH is van oordeel dat de aanvrager de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyse goed heeft beschreven. Het is nu duidelijk hoe de resultaten geïnterpreteerd moeten worden. Dit is echter de probabilistische gevoeligheidsanalyse op basis van het gezondheidszorgperspectief. De analyse met inclusie van indirecte niet-medische kosten (maatschappelijk perspectief) ontbreekt.

6. Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat het gebruik van omalizumab klinisch effectief is voor de behandeling van ernstig persistent allergisch astma in de klinische praktijk. Dit baseren zij o.a. op de resultaten van een observationeel uitkomstenonderzoek dat onderdeel uitmaakt van een internationaal onderzoek (EXPERIENCE studie). Behandeling van omalizumab add-on behandeling wordt vergeleken met hetzelfde historische cohort 12 maanden voor de start van behandeling.

De CFH concludeert dat de doeltreffendheid van het gebruik van omalizumab voor de behandeling van ernstig persistent allergisch astma in de klinische praktijk onvoldoende door de aanvrager onderbouwd is. De CFH merkt het volgende op bij het uitkomstenonderzoek van de aanvrager:

- Er bestaat nog onduidelijkheid over de verschillen in baseline gegevens tussen de EXPERIENCE studie uitgevoerd in Nederland en uitgevoerd in andere landen. Op basis van de beschikbare gegevens zijn er aanwijzingen dat de Nederlandse patiëntenpopulatie een betere conditie heeft dan in andere landen (zie ook het farmacotherapeutisch rapport).
- De studiepopulatie is op een aantal punten niet inzichtelijk gemaakt: de representativiteit voor de Nederlandse situatie, een ontbrekende beschrijving van de in- en exclusiecriteria, een flowchart met patiëntselectie ontbreekt.
- Data na 8 maanden behandeling wordt vergeleken met data tot 12 maanden voor start behandeling. Voor de analyse van klinische uitkomstmaten had voor dit verschil gecorrigeerd moeten worden.

- Ook bij deze interim-analyse hadden voldoende statistische bewerkingen moeten worden uitgevoerd om de resultaten te onderbouwen.
- Een goede beschrijving hoe de kosten van 8 maanden naar 12 maanden geëxtrapoleerd zijn, ontbreekt.
- De twee benaderingswijzen voor de kostenschattingen hadden beter beschreven moeten worden, inclusief overeenkomsten en verschillen.

De aanvrager claimt dat omalizumab een kosteneffectieve behandeling is in vergelijking met de standaard behandeling (€35.905 per QALY). De CFH merkt het volgende op bij de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager:

- Een goede onderbouwing voor de behandelduur van 5 jaar als input in het model ontbreekt.
- De onderbouwing van de hoge gebruikte astmagerelateerde sterfttekans is onvoldoende.
- Het is onduidelijk in hoeverre de patiënten in de controle groep (standaardbehandeling) dezelfde patiënten betreffen als de interventiegroep (omalizumab) en in hoeverre de patiënten in de klinische analyse dezelfde zijn als in de kostenanalyse.
- Het resultaat dat de jaarlijkse kans op exacerbaties bij standaardbehandeling in het uitkomstenonderzoek aanzienlijk is toegenomen ten opzichte van de INNOVATE studie is slechts beperkt toegelicht.
- De onderbouwing van de schattingen van de incrementele effecten is onvoldoende.

Oordeel CFH over claim van de aanvrager:

Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek en kosteneffectiviteitsanalyses van de aanvrager vindt de CFH de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van omalizumab gebruik bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma in de Nederlandse klinische praktijk onvoldoende onderbouwd.

7. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport omalizumab versie CFH 23-6-06, CVZ
2. Vraagstelling doelmatigheidstoets omalizumab versie CFH 23-6-06, CVZ
3. Persoonlijke communicatie van de 'sectie kinderlongziekten' van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde.
4. NHG-Standaard Astma bij volwassenen (2e herziening). Huisarts Wet 2007;50(11):537-51.
5. Farmacotherapeutisch Kompas 2011 <http://www.fk.cvz.nl/>
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Update 2009. www.ginasthma.org
7. Dewilde, S., et al., The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. Curr Med Res Opin, 2006. 22(9): p. 1765-76.
8. Humbert, M., et al., Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy, 2005. 60(3): p. 309-16.
9. SmPC, Xolair, Novartis, Editor. 2010.
10. Brusselle, G., et al., "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respir Med, 2009. 103(11): p. 1633-42.
11. CBS. [cited december 2010]; Available from: www.cbs.nl.
12. Lowhagen, O., et al., Experience of an emergency mobile asthma treatment programme. Resuscitation, 1997. 35(3): p. 243-7.
13. van Nooten, F., C. Thompson, and R. Brown, Analysis of the EQ-5D applying Dutch utilities using the PERSIST study asthma data report. 2010, United BioSource Corporation.
14. Lloyd, A., D. Price, and R. Brown, The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. Prim Care Respir J, 2007. 16(1): p. 22-7.
15. Hakkaart et al. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010, College voor Zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2010.
16. NZa tarieflijsten. <http://ctg.bit-ic.nl/Nzatarieven/top.do>. Accessed December 20, 2010
17. Watson L, Turk F, James P et al (2007). Factors associated with mortality after a asthma admission: a national United Kingdom database analysis. Respir Med;101:1659-64.
18. Asthma (uncontrolled) Omalizumab. Omalizumab for severe persistent allergic asthma. NICE guidance TA133. Aug 2010. <http://guidance.nice.org.uk/TA133>

College voor Zorgverzekeringen
T.a.v. Mw. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd afdeling Zorg Advies
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

23 november 2011

Ref.: GB/MA/2011/36524

Betreft: Reactie consultatie herbeoordelingsrapport omalizumab (Xolair)

Geachte mevrouw Van der Veen-Helder,

U heeft Novartis in de gelegenheid gesteld te reageren op uw conceptadvies over de herbeoordeling van omalizumab (Xolair®), welk advies op 2 december a.s. zal worden voorgelegd aan de ACP. Dit conceptadvies is door CVZ opgesteld ten behoeve van de vraag of omalizumab na vier jaar in aanmerking komt voor aanvullende financiering op grond van de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (BDG). Ten aanzien van deze zogenaamde t=4 beoordeling brengt CVZ advies uit aan de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa), de bevoegde instantie voor besluitvorming over in- en uitstroom in de BDG.

Het advies van CVZ strekt echter veel verder dan een advies aan de NZa over aanvullende financiering voor omalizumab nu CVZ daarin tevens een oordeel uitsprekt over de wenselijkheid van uitstroom van de behandeling met omalizumab uit het verzekerde pakket. Daartoe adviseert CVZ aan de Minister om omalizumab uit te sluiten van de verzekerde prestatie geneeskundige zorg en daartoe het Besluit zorgverzekering te wijzigen.

Novartis is van mening dat er ernstige procedurele en inhoudelijke bezwaren kleven aan dit advies en dat, gelet op afschaffing van de BDG per 1 januari 2012 en de invoering van een nieuwe aanspraak- en financieringssystematiek voor intramurale dure geneesmiddelen, er geen redelijk doel meer is gediend met het vaststellen van dit advies.

Het bezwaar van Novartis komt er in hoofdlijnen op neer dat:

- Het conceptadvies van CVZ geen redelijk doel meer dient want de BDG komt te vervallen
- Het conceptadvies vooruit loopt op nieuwe wet- en regelgeving
- Het CVZ in de procedure ten aanzien van de doelmatigheid de indiener onvoldoende of te laat heeft geïnformeerd over de beoordelingskaders voor doelmatigheid en onredelijke eisen stelt t.a.v. de onderbouwing van de doelmatigheid
- De ziektelast onvoldoende door CVZ is onderbouwd (0.23) en onjuist is (moet >0.48 zijn)
- Het gebruikte toetsingskader (C/E ratio als functie van ziektelast) slechts een concept is en zich (nog) leent niet voor evenwichtige besluiten of adviezen

Naar de mening van Novartis bestaan er, afgezien van de inhoudelijke bezwaren die Novartis heeft tegen de wijze waarop het CVZ tot zijn oordeel is gekomen, die hierna nog zullen worden toegelicht, belangrijke bestuurlijke en maatschappelijke bezwaren tegen het advies. De ACP is in het bijzonder ingesteld om CVZ over die bezwaren te adviseren. Novartis meent dat de volgende bestuurlijke en maatschappelijke aspecten zich verzetten tegen de vaststelling van het aan u voorgelegde conceptadvies:

(1) Maatschappelijke en bestuurlijke bezwaren tegen het conceptadvies van CVZ

1. Intrekking BDG per 1 januari 2012. Met de invoering van de prestatiebekostiging voor ziekenhuizen per 1 januari 2012 zal de BDG per die datum komen te vervallen. Continuering van omalizumab of welke andere werkzame stof op de BDG is per 1 januari 2012 niet meer aan de orde. Gelet op de datum waarop CVZ voornemens is het advies uit te brengen, vaststelling van het advies staat gepland voor de vergadering van de Raad van Bestuur van 19 december 2011, zal dit advies geen basis meer kunnen vormen voor besluitvorming van de NZa over uitstroom uit de BDG vóór 1 januari 2012. Een herbeoordelingsadvies over de BDG, gebaseerd op de BDG criteria, dient dan ook geen enkel redelijk doel meer.

2. Nieuwe - financierings- en aanspraaksystematiek voor dure geneesmiddelen. Met de invoering van de prestatiebekostiging vindt per 1 januari 2012 een belangrijke wijziging plaats van de aanspraak- en financieringssystematiek ten aanzien van dure geneesmiddelen zoals omalizumab. Aanvullende financiering voor het gebruik van dure geneesmiddelen in ziekenhuizen zal per 1 januari 2012 niet meer via de BDG maar in de vorm van een toegevoegde prestatie (add on) worden bekostigd. Als bij de behandeling in het ziekenhuis een duur geneesmiddel wordt toegepast, worden de kosten daarvan als add on, gekoppeld aan een DBC zorgproduct, door het ziekenhuis gedeclareerd. De behandeling met een duur geneesmiddel kan alleen als add on worden gedeclareerd als die behandeling bij de desbetreffende toepassing ook verzekerde

aanspraak is. Add on financiering en verzekerde aanspraak zijn in deze nieuwe systematiek gekoppeld.

De uitwerking van deze koppeling is momenteel nog onduidelijk, Novartis komt daar hierna nog op terug.

Door middel van een bindende Aanwijzing van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Minister)¹ is de NZa verplicht om per 1 januari 2012 een add on vast te stellen voor alle op 1 juni 2011 in de BDG opgenomen geneesmiddelen en indicaties. De Minister heeft daarmee tot uitdrukking gebracht dat voor al deze geneesmiddelen per 1 januari 2012 een add on geldt en dat zij, voor alle indicaties waarvoor zij op 1 juni 2011 in de BDG waren opgenomen, behoren tot het verzekerde pakket. Ter uitvoering van deze Aanwijzing heeft de NZa in haar beleidsregel van "Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg"² per 1 januari 2012 een add on vastgesteld voor omalizumab. Deze beleidsregel is zeer recent, op 15 november 2011 gewijzigd.³ Bij deze wijziging is de definitieve lijst van stofnamen en indicaties bekendgemaakt waarvoor per 1 januari 2012 een add is vastgesteld. De opname van omalizumab in de add on systematiek per 1 januari 2012 is daarbij bevestigd.

3. Criteria over in- en uitstroom uit add on-financiering zijn niet in het advies betrokken. Vaststaat dat omalizumab per 1 januari 2012 is opgenomen in de add on-financiering. Een eventueel voor die tijd uit te brengen advies van CVZ over de BDG kan daar niets aan veranderen. Een wijziging ten aanzien van de aanvullende financiering voor omalizumab zal moeten worden beoordeeld aan de hand van de criteria die voor in- en uitstroom uit de add on-financiering worden vastgesteld. In haar Aanwijzing heeft van de Minister aan de NZa de opdracht gegeven om criteria vast te stellen voor de beoordeling of de behandeling met een geneesmiddel wordt opgenomen in een prestatiebeschrijving in de vorm van een DBC of in een prestatiebeschrijving als add on. Deze criteria waren ten tijde van de herbeoordeling door CVZ niet bekend en zijn door de NZa pas op 15 november 2011 vastgesteld⁴. Uit die criteria blijkt dat voor opname in de add on systematiek uitsluitend wordt getoetst aan een absolute kostendrempel, te weten de gemiddelde jaarlijkse behandelkosten per patiënt per jaar. De grenswaarde is daarbij gesteld op € 10.000- per patiënt per jaar. De criteria voor in- en uitstroom ten aanzien van de add on systematiek verschillen dan ook wezenlijk van de criteria waaraan door CVZ en de NZa wordt getoetst bij opname of continuering van de opname in het kader van de BDG. De conceptadviezen van CVZ kunnen dan ook geen basis vormen voor besluitvorming van de NZa over opname in of verwijdering van omalizumab uit de add on financiering.

4. Nieuwe aanspraakcriteria en -beoordeling nog niet bekend en niet verankerd in regelgeving. Zoals blijkt uit de brief van de Minister van 14 maart 2011⁵ zal per

¹ Aanwijzing van 27 juni 2011, nr. MC-U-3070826.

² Beleidsregel BR/CU-2035.

³ Beleidsregel BR/CU-2045 "Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg".

⁴ Beleidsregel BR/CU-2045 "Prestaties en tarieven medisch specialistische zorg".

⁵ Tweede Kamer, 2010-2011, 32 620, nr. 6.

1 januari 2012 de behandeling met een duur geneesmiddel alleen als add on gedeclareerd kunnen worden als de behandeling met dat geneesmiddel verzekerde zorg is. Dat vereist dat specifiek wordt omschreven bij welke ziektebeelden deze geneesmiddelen worden vergoed. De Minister heeft laten weten dat zij CVZ zal vragen om te onderzoeken hoe dit in de regelgeving verankerd kan worden. De uitwerking van de nieuwe aanspraakregeling per 1 januari 2012 is niet bekend en het is niet zorgvuldig daarop nu reeds vooruit te lopen. In haar brief van 19 mei 2011 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer⁶ heeft de Minister aangekondigd per 2013 een nieuw systeem van (voorwaardelijke) toelating van geneesmiddelen (zowel intramuraal als extramuraal) tot het verzekerde pakket in te voeren. De Minister licht toe dat daartoe een nieuw toetsingskader en nieuwe voorwaarden moeten worden geformuleerd voor de opname in het pakket, dat vergt niet alleen het opstellen van nieuwe instroomcriteria maar ook het opstellen van nieuwe uitstroomcriteria naast de huidige pakketcriteria. Deze criteria moeten nog in 2011 verder worden uitgewerkt aldus de Minister. Voor zover bij Novartis bekend heeft die uitwerking nog niet plaatsgevonden, zodat niet is vast te stellen dat het advies van CVZ over de uitstroom van omalizumab uit het verzekerde pakket met die nadere uitwerking in overeenstemming is.

5. Onverwachte budgettaire consequenties. Ziekenhuizen hebben aan de Aanwijzing van de Minister en de opname van omalizumab op de indicatielijst add on die de NZa voor 1 januari 2012 heeft vastgesteld, het gerechtvaardigd vertrouwen kunnen ontleen dat voor 2012 de behandeling met omalizumab onderdeel uitmaakt van de verzekerde prestatie geneeskundige zorg en als add on kan worden gedeclareerd. Ziekenhuizen hebben bij de vaststelling van hun budgetten en bij de onderhandelingen over DBC's geen rekening kunnen en hoeven houden met de door CVZ voorgestelde uitstroom van omalizumab uit de aanvullende financiering en zijn niet meer in staat om daarop adequaat in te spelen. Dit heeft grote invloed op de (on)uitvoerbaarheid van de conceptadviezen van CVZ.

6. Procedurele onduidelijkheid. In dit verband is van belang dat CVZ de betrokken WMG partijen zoals de ziekenhuizen en de beroepsgroep maar ook de fabrikant niet vooraf heeft geïnformeerd over de voorgenomen pakkettoetsing in het kader van de t=4 herbeoordeling. De BDG criteria in het kader van de t=4 herbeoordeling komen niet één op één overeen met de pakketcriteria op grond waarvan CVZ adviseert over uitstroom uit het verzekerde pakket. De pakketcriteria zijn weliswaar in algemene zin bekend, maar in de praktijk bestaat grote onduidelijkheid over de toepassing en invulling van die criteria. CVZ had de betrokken partijen over de pakkettoetsing, en de daarbij te hanteren criteria en daarvoor benodigde gegevens, dienen te informeren en hen in de gelegenheid moeten stellen daarover tijdig, dat wil zeggen voorafgaand aan de pakkettoetsing, alle benodigde gegevens en informatie aan te leveren en hun standpunt daarover kenbaar te maken. Dat is niet gebeurd.

⁶ Tweede Kamer, 2010-2011, 29 248, 209.

7. Kosteneffectiviteit: "absence of evidence is geen evidence of absence". Uitsluiting van omalizumab uit de BDG is een ingrijpende maatregel die niet zonder meer kan worden gebaseerd op de grond dat de voor aanvullende financiering benodigde kosteneffectiviteit tot nog toe onvoldoende is onderbouwd. Onvoldoende onderbouwing van de kosteneffectiviteit vormt geen bewijs dat de behandeling met omalizumab niet kosteneffectief is, of dat die kosteneffectiviteit niet alsnog kan worden aangetoond, en dat op die grond van overheidswege besloten moet worden dat intramurale behandeling met omalizumab uit het verzekerde pakket, en daarmee uit het behandelarsenaal van de arts, moet worden verwijderd. Ook zonder de aanvullende financiering in de vorm van een add on kan het in de nieuwe systematiek per 1 januari 2012 aan de ziekenhuizen en de zorgverzekeraars worden overgelaten om over de behandeling met omalizumab, die onderdeel uitmaakt van het vrij onderhandelbare segment, afspraken te maken over de financiering.

8. Uitsluiting omalizumab van verzekerde prestatie geneeskundige zorg vergt wettelijke verankering via negatieve lijst. De intramurale behandeling met een duur geneesmiddel maakt onderdeel uit van de verzekerde prestatie geneeskundige zorg als bedoeld in artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekering. Of de intramurale behandeling met een geneesmiddel onderdeel uitmaakt van de verzekerde prestatie geneeskundige zorg wordt bepaald door de stand van de wetenschap en de praktijk: het is een open systeem waarin – anders dan bij de extramurale behandeling met een geneesmiddel – geen sprake is van een positieve lijst van voor vergoeding in aanmerking komende geneesmiddelen. Uitsluiting van een specifiek geneesmiddel van de verzekerde prestatie geneeskundige zorg kan alleen worden geregeld via een wijziging van het Besluit zorgverzekering en door voor dergelijke geneesmiddelen een "negatieve lijst voor intramurale geneesmiddelen" te introduceren. Een dergelijke lijst bestaat momenteel niet en betekent een belangrijke wijziging ten aanzien van de huidige aanspraaksystematiek met betrekking tot geneesmiddelen die in het kader van de geneeskundige behandeling worden gebruikt. Novartis is van mening dat CVZ de door de Minister aangekondigde uitwerking van de nieuwe systematiek en criteria ten aanzien van voorlopige toelating en herbeoordeling van dure geneesmiddelen dient af te wachten en zich van voortijdige advisering daarover dient te onthouden.

(2) Inhoudelijke bezwaren

1. De procedure 'doelmatigheid intramurale geneesmiddelen'. Novartis heeft zich in maart 2007 (t=0) gecommitteerd aan het beantwoorden van de vraagstelling doelmatigheidsonderzoek die is vastgesteld door CVZ en als voorwaarde verbonden is aan voorlopige plaatsing op de BDG. Novartis heeft zich nationaal en internationaal ingespannen om de doelmatige toepassing van omalizumab in de klinische praktijk vast te stellen. De resultaten ervan zijn gepresenteerd conform de vraagstelling op t=0 en verwerkt in een kosten-effectiviteitsanalyse. Novartis heeft hiermee aan haar inspanningsverplichting voldaan.

De leidraad voor doelmatigheidsonderzoek en daarmee de adviezen ten aanzien van gegevensverzameling in de klinische praktijk werden echter pas in december 2008 door CVZ gepubliceerd, dus bijna 2 jaar na $t=0$. Vanwege het gebrek aan ervaring op dit punt en vanwege het ruim na $t=0$ verschijnen van de leidraad kondigde CVZ aan 'pragmatisch' om te gaan met de beoordeling op $t=4$. De procedure voor de *herbeoordeling* intramurale geneesmiddelen werd pas in december 2010 bekend gemaakt. Het proefdossier omalizumab is medio januari 2011 ingediend. CVZ heeft Novartis al voorafgaand aan de indiening te kennen gegeven dat eerst een *aantal* $t=4$ dossiers zou worden verzameld. Dit om zodoende een beeld te krijgen van wat haalbaar is gebleken aan doelmatigheids- en uitkomstenonderzoek onder klinische praktijkomstandigheden, alvorens over te gaan tot beoordeling.

Wij zijn van mening dat van de door CVZ aangekondigde 'pragmatische aanpak' geen sprake is gebleken en dat CVZ - achteraf - onredelijke eisen heeft gesteld aan de inhoud en de kwaliteit van het doelmatigheidsdossier. Een aantal voorbeelden:

- Het CVZ stelt in haar conceptrapport dat er mogelijk sprake is van een niet representatieve patiëntenpool. Er is echter in observationeel uitkomstenonderzoek geen sprake van het trekken van een steekproef of selectie met uitgebreide in- en exclusie criteria. Noch zijn er vooraf ($t=0$) eisen gesteld rondom representativiteit. Alle patiënten die in principe voor behandeling in aanmerking kwamen naar het oordeel van de behandelende arts zijn in het onderzoek vervolgd. De resultaten zijn dus een reflectie van wat er in de praktijk is gebeurd en dit was nu juist de overeengekomen opzet van het doelmatigheidsonderzoek. Dat deze populatie wellicht afwijkt van studiepopulaties of uitkomstenonderzoek in andere landen kan niemand worden verweten en doet niet ter zake. Het is ons inziens onterecht dat CVZ representativiteit aanvoert als een van de redenen om te komen tot haar conclusie van onvoldoende onderbouwing.
- Het CVZ vraagt in de eerste CFH consultatieronde om het toevoegen van 'statistiek' bij het uitkomstenonderzoek. Welke statistiek is niet nader toegelicht, noch kan worden teruggerepen op de vraagstelling doelmatigheidsonderzoek zoals op $t=0$ overeengekomen. Bovendien kan men zich afvragen welk doel het toevoegen van 'statistiek' dient: er is immers geen sprake van het statistisch toetsen van een hypothese. Had CVZ dat gewild, dan had zij daarvoor de mogelijkheid gehad om dat op $t=0$ nader te omschrijven. In haar brief van 8 november 2011 stelt CVZ - dus na vaststelling van de conceptrapporten - dat het ontbreken van statistiek mede bepalend is geweest voor de kwalificatie 'onvoldoende onderbouwd'. Daarin geeft CVZ dus achteraf pas aan wat men eigenlijk had verwacht.
- Het CVZ wil graag inzicht in de gegevens van personen die tijdens het onderzoek op enig moment zijn uitgevallen. Ook hier geldt o.i. hetzelfde als boven; dit is niet vooraf overeengekomen noch haalbaar in het observationele uitkomstenonderzoek zoals dat is uitgevoerd. Als je zo min mogelijk wilt

interfereren met de gebruikelijke praktijk moet je op de koop toenemen dat je niet beschikt over gegevens zoals je vaak wel kan in de setting van interventieonderzoek.

Concluderend is Novartis van mening dat tijdens en na het uitvoeren van het doelmatigheidsonderzoek de 'spelregels' ervan zijn vastgesteld en dat het daarmee onredelijk is om met de kaders en kennis van nu een oordeel te vellen. Er is met andere woorden sprake van een 'moving target'. Daarnaast is Novartis van mening dat CVZ onredelijke eisen stelt in het beoordelingstraject: er worden gegevens gevraagd die niet in de vraagstelling op $t=0$ zijn benoemd en de vragen om additionele gegevens en analyses doen geen recht aan het observationele karakter van het uitkomstenonderzoek. Novartis deelt de conclusie van CVZ niet dat er sprake is van onvoldoende onderbouwing van de doelmatigheid.

2. Vaststelling ziektelast ernstig allergisch astma. Ten aanzien van de vaststelling van de ziektelast in het conceptadvies is Novartis van mening dat CVZ uiterst onzorgvuldig heeft gehandeld. Op basis van niet nader gespecificeerde literatuur wordt aangegeven dat de ziektelast van ernstig astma ligt tussen 0.23 en 0.67. Vervolgens wordt zonder enige onderbouwing later in het advies gekozen voor de laagste grenswaarde te weten 0,23. Deze onzorgvuldigheid steekt te meer om twee redenen. Ten eerste omdat van indieners wordt verwacht dat zij alle claims en schatters zorgvuldig onderbouwen. Ten tweede omdat in het dossier de ziektelast van ernstig allergisch astma eenvoudig is af te leiden. Immers, er is uitgebreid utiliteitsonderzoek gedaan in het kader van het doelmatigheidsonderzoek. CVZ heeft per brief van 8 november erkend dat dit utiliteitsonderzoek adequaat is uitgevoerd. De gemiddelde utiliteit in het onderzoek was 0.52 (PERSIST studie, EQ-5D). De ziektelast - volgens de methode zoals toegepast door Stolk et al.⁷ in het gebruikte kostendrempel concept - zou dientengevolge minimaal 0.48 moeten zijn. Dit is een conservatieve inschatting omdat vroegtijdige sterfte t.g.v. ernstig allergisch astma nog niet is verdisconteerd in dit cijfer. Deze waarde komt overeen met inschattingen van de beperking die ernstig ongecontroleerd allergisch astma met zich meebrengt die door anderen zijn gemaakt.^{8,9} Omalizumab zou bij een geschatte 35.000 €/QALY en een ziektelast van 0.48 wel als kosteneffectief moeten worden aangemerkt, zoals blijkt uit de figuur in het conceptadvies.

3. Drempelwaarde voor doelmatigheid (C/E ratio) als functie van de ziektelast. In 2001 en 2002 hebben de auteurs van het iMTA rapport waarin ziektelast als mogelijk criterium voor weging van kosteneffectiviteitsratio's bij appraisals werd geïntroduceerd vermeld dat dit model een eerste concept betrof dat verdere uitwerking vraagt. Deze mening werd gedeeld door de Raad voor Volksgezondheid & Zorg (RVZ) en dit werd

⁷ Stolk, E.A., et al., Reconciliation of economic concerns and health policy: illustration of an equity adjustment procedure using proportional shortfall. *Pharmacoeconomics*, 2004, 22(17): p. 1097-107.

⁸ Szende, A., et al., *Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level*. *Pharmacoeconomics*, 2004, 22(8): p. 537-47.

⁹ Dal Negro, R.W., et al., *Cost-utility of add-on omalizumab in difficult-to-treat allergic asthma in Italy*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 43(2): p. 45-53.

in haar advies “Zinnige Zorg” uit 2006 meerdere malen herhaald.¹⁰ Tot slot werd zeer recent nogmaals gewezen op de beperkingen van dit instrument. Stolk en Brouwer stelden het volgende: “*The framework is thus currently more conceptual than prescriptive in assessing healthcare intervention. Supporting this may be the fact that the shortcomings of proportional shortfall have barely been discussed.*”¹¹ Ook de ACP zelf heeft in haar vergadering van 26 augustus vragen gesteld bij dit concept en terecht naar onze mening.

Novartis is van mening dat het stellen van een drempelwaarde een uiterst complex probleem is gegeven de ethische en politieke context. Een drempelwaarde koppelen aan een ziektelastcriterium is naar onze mening niet de juiste weg en wel om de volgende redenen:

Het QALY principe dat als sinds jaren wordt toegepast in de bepaling van doelmatigheid gaat uit van een proportionele uitwisselbaarheid van kwaliteit van leven en levensduur. In de ziektelastbepaling o.b.v. de proportional shortfall methode zoals gebruikt door Stolk et al.¹² wordt aan ziekten met vroegtijdige sterfte een relatief hoger gewicht gehangen. Een combinatie van beide uitgangspunten in één model zoals gepresenteerd in het ACP advies is daarmee niet alleen onvoldoende uitgewerkt maar lijkt daarmee ook gestoeld op elkaar tegensprekende principes. Novartis is van mening dat de doelmatigheidsdiscussie (o.b.v. kosten per QALY) losstaand moet worden gevoerd van de overige pakketcriteria. Deze mening wordt gedeeld in de UK (Citizens’ Counsel) zoals ook verwoord staat in de achtergrondstudie van Prof Bussbach en Delwel (Pakketprincipe Kosteneffectiviteit)¹³: ‘... *there was unanimity that rather than do so by including severity in the calculation of the QALY, it should be taken “into consideration” alongside the cost and clinical effectiveness evidence*’.

Een tweede reden is dat door een drempelwaarde te koppelen aan ziektelast (of zoals verwoord in de figuur, aan ziekten!) er expliciet verschillende prijskaartjes worden gehangen aan de levens of gewonnen QALYs van patiënten. Dit is naar onze mening discriminerend en wij vragen ons ook sterk af of dit ethisch en politiek houdbaar is. Ook kan het expliciet maken van deze drempelwaarden strategisch gedrag uitlokken. Novartis pleit voor een weloverwogen appraisal van beoordelingen voor pakketkeuzes. Een 1 op 1 koppeling tussen ziektelast en drempelwaarden dragen naar ons oordeel niet bij aan een zorgvuldige weging.

(3) Conclusie: het conceptadvies van CVZ dient niet te worden vastgesteld

Op deze gronden is Novartis van mening dat CVZ het conceptadvies over omalizumab (Xolair®) niet dient uit te brengen en dat de ACP overeenkomstig zou

¹⁰ RVZ, 2006, Zicht op zinnige en duurzame zorg

¹¹ Van de Wetering, E.J., et al., *Balancing equity and efficiency in the Dutch basic benefits package using the principle of proportional shortfall*. Eur J Health Econ.

¹² Stolk, E.A., et al., Reconciliation of economic concerns and health policy: illustration of an equity adjustment procedure using proportional shortfall. *Pharmacoeconomics*, 2004. 22(17): p. 1097-107.

¹³ Van Busschbach JJ. & Delwel GO. Het pakketprincipe kosteneffectiviteit, achtergrondstudie ten behoeve van de ‘appraisal’ fase in pakketbeheer. *College voor Zorgverzekeringen, juni 2009*.

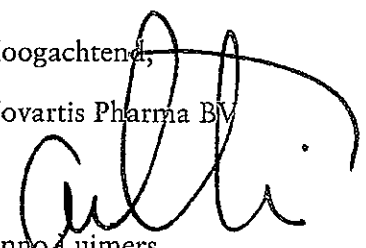
dienen te adviseren. Zoals uit de verschillende brieven van de Minister blijkt, moet op veel punten nog een nadere uitwerking plaatsvinden en moet die uitwerking nog in beleid- en regelgeving worden verankerd. Bovendien bestaat op dit moment grote onduidelijkheid over de wijze waarop het huidige advies van CVZ ingrijpt op en samenhangt met de door de Minister aangekondigde maatregelen ten aanzien van financierings- en aanspraak systematiek per 1 januari 2012 en de voornemens van de Minister om die systematiek in 2013 weer aan te passen. Op dit punt is het hele proces in hoge mate niet transparant.

In ieder geval is duidelijk dat een herbeoordeling van omalizumab in het kader van de BDG niet meer relevant is nu de BDG per 1 januari 2012 vervalt en omalizumab op grond van de Aanwijzing van de Minister, ongeacht de status op de BDG, zal instromen in de add on-financiering. Zoals hiervoor is toegelicht verschillen de criteria voor in- en uitstroom in de add on systematiek wezenlijk van de criteria voor opname/continuering in de BDG en kan het conceptadvies van CVZ geen basis vormen voor besluitvorming van de NZa of de Minister. Daarnaast zijn wij van mening dat het onredelijk is van de CFH om geen rekening te houden met de beperkingen van observationeel onderzoek in de dagelijkse klinische praktijk en de op t=0 gemaakte afspraken ten aanzien van het doelmatigheidsonderzoek. Het CVZ blijkt de door haar voorgestane pragmatische houding in dit kader niet te hebben toegepast. Het CVZ gaat echter wel zover om een pakketadvies aan de minister af te willen geven dat gebaseerd is op ononderbouwde aannames en een theoretisch ziektelastmodel dat zich nog in een conceptfase bevindt.

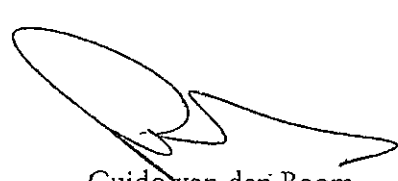
Novartis heeft veel geïnvesteerd in het doelmatigheidsonderzoek en de eXpeRience studie die daar een onderdeel van is. Bij de indiening van het T=4 dossier is de doelmatige toepassing van omalizumab in de praktijk gebaseerd op interim data (8 maanden follow-up). Dit vanwege de harde deadline die de NZa ons heeft gesteld. In oktober is de dataverzameling in de eXpeRience afgerond en in 2012 worden de finale resultaten (2 jaar follow-up) van de Nederlandse en andere deelnemende landen verwacht. Er bestaat dan de mogelijkheid de doelmatigheid opnieuw vast te stellen op basis van deze gegevens.

Novartis maakt graag gebruik van de gelegenheid om deze schriftelijke reactie ter vergadering van de ACP mondeling toe te lichten.

Hoogachtend,
Novartis Pharma BV



Onno Luimers
Algemeen directeur



Guido van den Boom
Market Access directeur

CC:

Orde van medisch specialisten (OMS), Zorgverzekeraars Nederland (ZN), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), Nederlandse koepel van innovatieve farmaceutische industrie (Nefarma), Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU), Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), Long Alliantie Nederland (LAN), Vereniging Nederland Davos, Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA), Astma Fonds Longpatiëntenvereniging, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde - Sectie Kinderlongziekten (NVK-SKL)



Secretariaat: Luijbenstraat 15
5211 BR 's-Hertogenbosch
tel.: 073 - 612 61 63
fax: 073 - 612 61 54
e-mail: secretariaat@nvalt.nl

Secretaris: dr. H.J. Pennings, longarts
Laurentius Ziekenhuis Roermond
tel.: 0475- 38 26 42
e-mail: hj.pennings@lzer.nl

Bestuur

College voor Zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen

's-Hertogenbosch, 22 november 2011

kenmerk: BST/011/255

betreft: reactie op consultatiedocument herbeoordeling omalizumab

Geachte heer/mevrouw,

De NVALT ontving uw schrijven met als referentie ZA/2011113034 aangaande het conceptadvies van omalizumab bij de indicatie ernstig persisterend allergisch astma. Tot onze grote verbazing begrijpen wij dat het CVZ adviseert om omalizumab niet langer op te nemen in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Omalizumab is geïndiceerd als aanvullende behandeling om de astmacontrole te verbeteren bij patiënten met ernstig allergisch astma. Deze patiënten moeten een positieve huidtest hebben of in vitro reactiviteit vertonen tegen een permanent aanwezig aero- allergeen. Voorts dienen zij een verminderde longfunctie te hebben (FEV1 < 80%) en dienen ook overdag regelmatig symptomatisch te zijn of 's nachts wakker te worden. Daarnaast hebben zij last gehad van meerdere gedocumenteerde ernstige astma-exacerbaties ondanks de dagelijkse hoge dosis inhalatiecorticosteroiden plus een geïnhalede langwerkende bèta-2-agonist.

De NVALT hanteert de GINA richtlijn, waarin dit middel genoemd wordt in stap 5 van de behandeling, en vindt dat de behandeling conform deze richtlijn moet worden uitgevoerd. Er is geen alternatieve behandeling voor omalizumab. De Nederlandse richtlijn ernstig astma zal in de 2012 gereed zijn, en daarin worden de GINA guidelines overgenomen. Het kan toch niet zo zijn, dat Nederlandse longartsen hun eigen richtlijn niet kunnen naleven omwille van een kostenaspect.

In de richtlijn zal een flowchart opgenomen worden, die de voorschrijvende longarts moet hebben nagelopen alvorens omalizumab zal worden voorgeschreven.

Vanuit een professionele en maatschappelijke verantwoordelijkheid dient de Nederlandse longarts dit middel te moeten kunnen geven.

Het CVZ hanteert de "ziektelast" als criterium om doelmatigheid te toetsen. Hierover zijn bij ernstig astma geen goede gegevens bekend.

De inschatting van de wegingsfactor van 0,23 genoemd door CVZ is laag. Immers de kwaliteit van leven van patiënten met ernstig astma lijkt ongeveer vergelijkbaar met die van COPD-GOLD stadium 3-4. Dit kan worden afgeleid uit twee publicaties die naar de St. George's

Respiratory Questionnaire Kwaliteit van leven scores hebben gekeken bij patiënten met ernstig astma (Bumbacea et al, Tabel 3)¹ en COPD (Pickard et al, tabel 2).² De wegingsfactor die voor ernstig COPD gehanteerd wordt, is 0.53 (zie "Dutch weight" uit zelfde Australische publicatie uit 1999, appendix table 1, A11). Bij een wegingsfactor van 0.53 kom je op een heel andere kostprijs per QALY uit.

Samenvattend zijn er verschillende wetenschappelijke argumenten om omalizumab een belangrijke rol te laten vervullen bij de behandeling van ernstig astma. De NVALT verzoekt U derhalve met klem om de inzet van omalizumab voor deze selecte groep patiënten te blijven vergoeden.

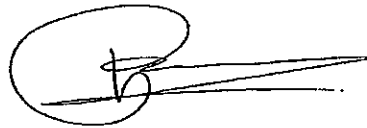
Zoals U inmiddels al vernomen heeft, zou de NVALT graag in de gelegenheid gesteld worden haar mening toe te lichten in de mondelinge inspraakronde op 2 december a.s.

Hoogachtend,

namens het Bestuur van de NVALT



Prof. Dr. GJ Wesseling, voorzitter



Dr. H.J. Pennings, secretaris

Referenties:

¹ Bumbacea et al. *Eur Respir J*. 2004 Jul;24(1):122-8

² Pickard et al. *Health and Quality of Life Outcomes* 2011, 9:26

³ Bijlage Dutch weight.xls, table 1

DISEASE: Chronic obstructive pulmonary disease
REGION: Australia
AusBODI code: M1

Updated: 28-aug-99
 By: Colin Mathers
 Status: Draft for consultation

Notes:

1. Case definition and sequelae

Disease category	Sequelae	Definition
Chronic obstructive pulmonary diseases	Mild to moderate COPD	History of COPD symptoms and FEV1/FVC between 70% and 50% of predicted. COPD with +ve histamine challenge (PD20) or +ve response to bronchodilators (>15% improvement FEV1) excluded.
	Severe COPD	COPD with FEV1 < 50% predicted.

2. Disease weights

Sequelae	Weight	Comment
Mild to moderate COPD	0,17	Dutch weight
Severe COPD	0,53	Dutch weight

3. Mortality data for Chronic obstructive pulmonary disease

	0-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	Total
Number of deaths										
Males	2	0	1	1	6	50	293	1168	2301	3822
Females	5	1	1	3	12	43	198	694	1384	2342
Deaths per 100,000										
Males	0,3	0,0	0,1	0,1	0,4	4,3	37,8	190,4	665,5	42,0
Females	0,8	0,1	0,1	0,2	0,9	3,8	25,9	101,7	248,3	25,5

4. The 1995 ABS National Health Survey collected self-report data on recent and long-term health problems. The following table shows reported prevalence of recent (including recent conditions that are long-term) and chronic (including chronic conditions also recent) for condition codes 20 (bronchitis/emphysema).

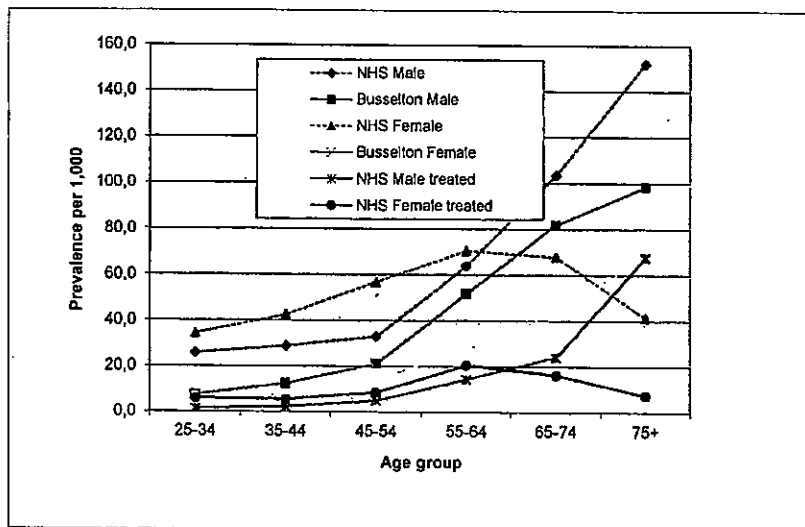
	Prevalence per 1,000			Treated prevalence per 1,000		
	Recent	Chronic	Total	Recent	Chronic	Total
Males						
0-4	10,0	25,6	30,1	10,0	5,5	10,0
5-14	5,8	26,6	28,7	5,4	3,2	5,4
15-24	2,9	24,0	25,5	1,9	0,5	1,9
25-34	4,0	25,8	28,4	3,6	1,3	3,6
35-44	5,5	28,9	30,5	3,5	2,1	3,5
45-54	6,3	33,0	34,3	6,2	4,9	6,2
55-64	20,8	63,9	67,1	17,7	14,5	17,7
65-74	31,4	103,4	103,8	24,4	24,1	24,4
75+	76,3	152,2	154,0	69,4	67,6	69,4
Total	10,9	40,0	42,1	9,3	7,4	9,3
Females						
0-4	4,1	25,2	26,6	3,2	1,8	3,2
5-14	5,2	42,3	44,3	4,4	2,5	4,4
15-24	7,9	35,4	39,0	7,4	3,8	7,4
25-34	7,1	34,4	37,2	5,9	3,5	5,9
35-44	11,0	42,5	45,0	5,5	3,7	5,5
45-54	13,9	56,9	59,3	8,6	6,9	8,6
55-64	25,8	70,5	74,5	20,6	16,7	20,6
65-74	22,1	67,9	71,0	16,2	13,1	16,2
75+	9,8	41,4	44,1	7,5	5,0	7,5
Total	10,4	40,7	43,1	8,4	6,2	8,4

5. Prevalence figures for COPD are derived from the Busselton Study 1994/5 (received from Busselton Study Group). This was a follow-up sample of people who in past surveys (between 1973 and 1981) had been identified (Yan et al 1985). While the sample therefore is not representative of the current Busselton population, the age-specific prevalence figures may actually approximate a community prevalence. The suggestion by the Busselton Group that the sample is skewed towards 'healthy survivors' is not relevant for this purpose if the overall mortality experience of Busselton is not very different from that in Australia.

6. DISMOD was used to model the prevalence figures of FEV1<70% of predicted (excluding those with a doctor diagnosis of asthma) with no remission and RR to match observed deaths.

COPD FEV1<70%	Prevalence per 1,000		Incidence per 1,000	
	M	F	M	F
25-34	7,4	2,4	0,6	0,4
35-44	12,5	7,8	1,0	0,6
45-54	21,1	14,3	1,4	0,9
55-64	51,8	27,2	4,6	2,0

65-74	81,8	43,5	4,4	2,2
75+	98,5	68,3	5,8	4,7



7. 13% of men and 5% of women in Busselton identified with COPD (FEV1<70 and no asthma diagnosis) have a FEV1 below 50%. Wise (1997) estimates disability to occur when FEV1 approximately 50% of predicted. The respiratory physicians consulted are of the opinion that at FEV1 levels between 50 and 70% of predicted in clinical settings there is often already disability.

8. The Busselton study rounds of 1981 and 1994/5 allow a crosstabulation of FEV1 levels and self-reported levels of dyspnoea which is taken as a proxy for overall severity; FEV1 >70% of predicted is considered normal even though a relatively small proportion of subjects report dyspnoea (assumed to be due to causes other than COPD); There are four levels of self-reported dyspnoea: none; when walking up a slight hill/hurrying on level ground; when walking with other people of same age on level ground and when walking at own pace on level ground. The latter three categories are taken to be an indication of mild, moderate and severe symptoms, respectively. The 1981 and 1994/5 figures are very similar with the exception of the FEV1<50% category where in 1994/5 there were far more people reporting mild/no dyspnoea and fewer moderate to severe dyspnoea.

Both sexes		none	uphill	level other		level own
				pace	pace	
<50	1981	36%	23%	16%	25%	
	1994/5	15%	29%	22%	34%	
50-69	1981	57%	21%	13%	9%	
	1994/5	46%	28%	9%	17%	
70+	1981	78%	15%	4%	3%	
	1994/5	78%	15%	5%	2%	

9. Dutch DW for mild-moderate COPD: 0.17 and for severe COPD: 0.53. Calculations are based on Busselton 94-95 proportions of self-reported level of dyspnoea: walking up a small hill: mild; walking with other people of same age on level ground=moderate and when walking at level at own pace= severe. Assume the proportional distribution by level of severity of dyspnoea approximates average time spent at different levels of severity.

Combined weight in men:
 $13\% (FEV1 < 50\%) \times [(29\% + 22\%) \times 0.17 + 34\% \times 0.53]$
 $+ 87\% (FEV1 50-69\%) \times [(28\% + 9\%) \times 0.17 + 17\% \times 0.53] = 0,168$

Combined weight in women:
 $5\% (FEV1 < 50\%) \times [(29\% + 22\%) \times 0.17 + 34\% \times 0.53]$
 $+ 95\% (FEV1 50-69\%) \times [(28\% + 9\%) \times 0.17 + 17\% \times 0.53] = 0,159$

DALY Parameters	
0,03	Discount rate (r)
0,04	Beta (b)
0,1658	Constant (C)
-0,07	-(a+r)
0	K

6. YLD for Chronic obstructive pulmonary disease

Australia	Population ('00000)	Incidence per 100,000	Age at onset	Duration	Disability Weight	YLDs	YLD per 100,000	Undiscounted	
								YLDs	YLD per 100,000
Males									
0-4	6,66	0	0	2,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5-14	13,39	0	0	10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15-24	13,64	0	0	20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25-34	14,31	916	64	30	42,4	0,168	3847,6	254,9	6408,8
35-44	14,03	1.333	95	40	33,1	0,168	4813,3	328,9	7237,6
45-54	11,72	1.652	141	50	23,9	0,167	4599,7	392,6	6417,9
55-64	7,74	3.528	456	59,9	15,7	0,164	7071	913,9	8843,5
65-74	6,14	2.693	439	69,8	9,2	0,158	3323	541,6	3793,1

75+	3,46	2.002	579	80,7	4,3	0,146	1183	342,2	1261,0
	91,08	12.124	133	59,7	17,4	0,161	24438	268,3	33961,9 372,9
Females									
0-4	6,31	0	0	2,5	0,0	0,150	0	0,0	0,0
5-14	12,75	0	0	10	0,0	0,150	0	0,0	0,0
15-24	13,12	0	0	20	0,0	0,150	0	0,0	0,0
25-34	14,31	573	40	30	45,9	0,150	2119	148,1	3883,8
35-44	14,08	845	60	40	36,4	0,150	2784	196,3	4522,2
45-54	11,37	1.023	90	50	27,2	0,149	2787	245,1	4059,8
55-64	7,64	1.490	195	60	18,8	0,148	3087	404,0	4022,3
65-74	6,82	1.466	215	69,9	11,5	0,145	1989	291,8	2344,2
75+	5,62	2.641	470	81,3	5,2	0,134	1709	304,0	1845,3
	92,03	8.038	87	63,3	17,8	0,143	14456	157,1	20677,6 224,7
						0,154			

Comparison with EME estimates from GBD:

Chronic obstructive pulmonary disease

	Incidence/100,000		Average duration	
	GBD	Australia	GBD	Australia
Males				
0-4	0	0	0	0,0
5-14	0	0	0	0,0
15-44	6	54	28,1	25,2
45-59	91	219	11,0	21,2
60+	805	448	5,1	9,2
All ages	112	133	6,4	17,4
Females				
0-4	0	0	0	0,0
5-14	0	0	0	0,0
15-44	3	34	25,9	27,4
45-59	52	118	11,6	24,4
60+	228	204	5,4	11,5
All ages	57	87	6,6	17,8

YLD[8,1] per 100,000	Males	Females
Australia	238,9	133,2
Mauritius	378,3	238,2
EME	192,3	101,0

Persons	YLD/DALY (%)	DALY/100,000
Australia	42%	510,0
Mauritius	64%	478,9
EME	51%	288,6

Main sources of uncertainty and sensitivity analysis

The main source of uncertainty in the YLD estimates for COPD arise from the representativeness of the prevalence estimates from the Busselton follow-up studies.

References

- Wise RA. 1997. Changing smoking patterns and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Prev Med* ;26(4):418-21.
- Yan K, Salome CM & Woolcock AJ. 1985. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease* ;132(1):25-9.

Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma

D. Bumbacea*, D. Campbell#, L. Nguyen#, D. Carr#, P.J. Barnes#, D. Robinson#, K.F. Chung#

Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. D. Bumbacea, D. Campbell, L. Nguyen, D. Carr, P.J. Barnes, D. Robinson, K.F. Chung. ©ERS Journals Ltd 2004.

ABSTRACT: The significance of severe airflow obstruction in severe asthma is unclear. The current study determined whether severe airflow obstruction is related to inflammatory or structural changes in the airways.

Patients with severe asthma from a tertiary referral clinic were divided into two groups according to their postbronchodilator forced expiratory volume in one second (FEV₁): severe persistent airflow limitation (FEV₁ <50% predicted; group S; n=37) and no obstruction (FEV₁ >80% pred; group N; n=29). Smoking history, atopic status, lung function tests, exhaled NO, blood eosinophil count, quality of life scores using St George's Respiratory Questionnaire and high resolution computed tomography (HRCT) of the lungs were assessed.

Patients from group S were older and had longer disease duration. There was no difference in smoking history, atopic status, hospital admissions, quality of life scores and amount of treatment with inhaled or oral corticosteroids. Exhaled NO and peripheral blood eosinophils were higher in group S (21.0±2.4 versus 12.8±2.3 ppb; 0.41±0.06 versus 0.15±0.03×10⁹ cells·L⁻¹, respectively). HRCT scores for bronchial wall thickening and dilatation were higher in group S with no differences in air trapping. Peripheral blood eosinophilia and bronchial wall thickening on HRCT scan were the only parameters significantly and independently associated with persistent airflow obstruction.

Patients with severe asthma and irreversible airflow obstruction had longer disease duration, a greater inflammatory process and more high resolution computed tomography airway abnormalities suggestive of airway remodelling, despite being on similar treatments and experiencing equivalent impairment in quality of life.
Eur Respir J 2004; 24: 122–128.

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways characterised by recurrent symptoms associated with airflow limitation and by bronchial hyperresponsiveness. Inhaled corticosteroids, which suppress airway inflammation, are efficient in reducing symptoms and exacerbations, and often normalise lung function. However, a proportion of patients with asthma are not controlled and have persistent symptoms, recurrent exacerbations and/or persistent airflow limitation despite using high doses of inhaled corticosteroids (and often oral corticosteroids) and long-acting bronchodilators. This small proportion of asthmatics, labelled with difficult/therapy-resistant [1] or refractory [2] asthma, experience greater morbidity with severe derangement of quality of life and the use of a disproportionate amount of healthcare resources [3].

The clinical spectrum of severe asthma is variable, ranging from life-threatening attacks superimposed on disease-free periods (brittle asthma [4]) to severe chronic persistent symptoms. Patients may have normal lung function between exacerbations (reversible disease) or persistent, sometimes severe, airflow limitation that may only be partially reversible to asthma medication, such as β₂-adrenergic bronchodilators or corticosteroids. Persistent airway inflammation with eosinophilic or neutrophilic predominance [5, 6], features of airway remodelling [7], airway inflammation with remodelling in the small airways [8] or a combination of the above have

been described. The causes of persistent airflow obstruction in chronic severe asthma are unknown but may be related to the presence of airway wall remodelling, with increased airway smooth muscle mass and airway wall fibrosis, or to persistent airway inflammation that could lead to persistent release of bronchoconstrictor mediators. In a recent study, a strong association between sputum eosinophilia and persistent airflow obstruction in asthmatic patients has been reported [9]. However, a forced expiratory volume in one second (FEV₁) of <75% predicted was used as a cut-off level for severe airflow obstruction.

In order to further unravel the associations between severe asthma with airflow obstruction, the current study compared various characteristics of severe asthma patients with severe persistent airflow obstruction to those with normal lung function, including noninvasive measures of inflammation using exhaled NO measurements and blood eosinophil counts, and a measure of airway wall thickness as assessed by high resolution computed tomography (HRCT). A more severe value of 50% FEV₁ predicted was used as the cut-off point.

Methods

Severe asthma protocol

Patients referred to the Royal Brompton Hospital, London, with a presumed diagnosis of severe asthma underwent a

*Clinica de Pneumologie, Institutul National de Pneumologie "Marius Nasta", Universitatea de Medicina si Farmacie, Carol Davila, Bucharest, Romania. #Asthma and Allergy Research Group, Royal Brompton and Harefield NHS Trust, and National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK.

Correspondence: K.F. Chung, National Heart and Lung Institute, Imperial College School of Medicine, Dovehouse Street, London SW3 6LY, UK.
Fax: 44 2073518126
E-mail: f.chung@imperial.ac.uk

Keywords: Airway remodelling
airway thickening
eosinophils
severe asthma

Received: July 7 2003
Accepted after revision: March 15 2004

This work was supported by the Royal Brompton and Harefield NHS Trust, and European Respiratory Society Research Fellowships to D. Bumbacea and L. Nguyen.

structured assessment protocol as to diagnosis and treatment. Asthma was diagnosed on the basis of chronic symptoms and/or of recurrent exacerbations together with previously documented reversible airflow obstruction of >15% either spontaneously or with treatment. Asthma was considered severe because of persistent symptoms and/or recurrent exacerbations despite the use of high dose inhaled steroid therapy, and often in addition to needing regular oral steroid therapy. For this study, the data from the first 175 patients referred to the severe asthma protocol were examined from the database. The systematic assessment of the first 100 patients of difficult-to-treat asthma has recently been reported [10] and the current authors have also described the distribution of exhaled nitric oxide measurements in the first 52 patients [11].

Patient characteristics

For the purposes of the present study, two groups of patients were obtained from the current authors' database: one with severe persistent airflow obstruction (group S) as defined by a postbronchodilator FEV₁ <50% pred (n=51), and the other without airflow obstruction (group N) with a postbronchodilator FEV₁ >80% pred (n=41). These were postbronchodilator FEV₁, and had not varied by >10% when repeated within 3–6 months. All patients were assessed during a 3-day hospital admission when the history, clinical and laboratory findings regarding the diagnosis of asthma were reviewed. Patients were reviewed again 3–6 months later when the diagnosis of asthma was either confirmed or refuted. In this way, 14 were excluded from group S and 12 from group N. In those in group S that were excluded for the presence of significant concomitant diseases, these included: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (n=5), allergic bronchopulmonary aspergillosis (n=2), Churg Strauss syndrome (n=1), hypereosinophilic syndrome (n=1), bronchiolitis (n=1), bronchiectasis (n=1), pulmonary artery stenosis (n=1), significant exposure to coal dust in an exminer (n=1) and refusal to take oral corticosteroids (n=1). Patients were diagnosed with COPD on the basis of a lack of previous history of reversible airflow obstruction. Patients that were excluded from group N did not fit the criteria for severe asthma and had mild-to-moderate asthma. Therefore, using the criteria for this study, the analysis was performed in 37 S and 29 N patients.

Measurements and investigations

FEV₁ and forced vital capacity (FVC) were measured using a spirometer (Erich Jaeger UK Ltd, Market Harborough, UK) using published predicted values [12]. Diffusing capacity to carbon monoxide and lung volumes (residual volume (RV), and total lung capacity (TLC)) were measured with a body plethysmograph (Master Lab; Erich Jaeger UK Ltd). The maximal bronchodilator response was determined 30 min after inhaling salbutamol (400 µg) after discontinuation of short-acting β₂-agonist for 4 h, and of long-acting β-agonist for at least 12 h. Peak flow measurements were recorded in the morning and in the evening, and peak flow variability over 2 weeks was expressed as amplitude mean per cent [13]. Patients continued with their maintenance bronchodilator therapy, such as long-acting β-agonists or subcutaneous terbutaline, while performing these peak flow measurements.

Exhaled NO was measured with a chemiluminescence analyser (model LR2000; Logan Research Ltd., Rochester, UK), as previously described [11]. The mean of two

consecutive measurements was recorded. Quality of life was assessed using the St George's Respiratory Questionnaire [14]. The presence of atopy was defined by the presence of a positive skin-prick test to at least two aeroallergens (house dust mite, mixed grass pollen, cat dander and dog dander).

HRCT scans were performed on full inspiration and at end-expiration using an Imatron Ultrafast CT scanner (Imatron, San Francisco, CA, USA). The abnormalities of intrapulmonary bronchi (wall thickening and dilatation) and the degree of air trapping were evaluated according to a previously published score system [15]. Each pulmonary lobe was evaluated for bronchial wall thickening and dilatation (score 0–3) and for air trapping (score 0–2). The total extent of changes for each abnormality for each patient was obtained on a 19-point scale (0–18) for bronchial wall thickening and dilatation and a 13-point scale (0–12) for air trapping.

Statistical analysis

Data were expressed either as mean±SEM and compared using the unpaired t-test for normally-distributed continuous variables, or alternatively as median (interquartile range) for ordinal variables and for non-normally distributed continuous variables and compared using the Mann-Whitney U-test. Proportions were compared using the Chi-squared test. Logistic regression analysis was used to compute estimated OR for the presence of severe airflow limitation for each factor found significantly different between the two groups. Multiple logistic regression analysis was used to compute the adjusted OR (for possible confounding factors) and to assess the independence of the relation between each factor and the presence of severe persistent airflow obstruction. The following contrasts were used: ex- or current smoker *versus* never smoker, atopic *versus* nonatopic, age of asthma onset (≥18 *versus* <18 yrs), peak expiratory flow (PEF) variability (>10% *versus* <10%), FEV₁ reversibility (≥9% *versus* <9%), exhaled NO (≥10 ppb *versus* <10 ppb), peripheral blood eosinophils (>450 *versus* ≤450×10⁶·L⁻¹), total immunoglobulin E (IgE) (>100 *versus* ≤100 IU·mL⁻¹), presence *versus* absence of bronchial wall thickening, bronchial dilatation and air-trapping on HRCT. Statistical significance was defined by a p-value of <0.05.

Because of the well-known association between smoking and persistent airflow obstruction, and because of the high percentage of current or exsmokers in the population, the same analysis as for the whole group in nonsmokers (22 in group S and 23 in group N) and for the <10 pack-yr history (30 in group S and 27 in group N) was performed.

Results

Patient demographics

Patients with severe persistent airflow limitation were older (p<0.001) and more frequently male (p<0.05), although females dominated both groups (table 1). The age at diagnosis was not different between groups, but the duration of disease was longer in group S (p<0.001). The proportion of smokers (current and past) was higher in group S, but this did not achieve statistical significance. Comparisons of level of tobacco consumption (expressed as pack-yrs) between the two groups was not significant, with seven patients in group S and two patients in group N with ≥10 pack-yrs tobacco consumption. Although there was no difference in hospital

Table 1.—Demographics, history of asthma and asthma treatment

	Group S	Group N	p-value
Patients n	37	29	
Age yrs	44±2	30±2	<0.001
Male sex	35.1%	13.8%	<0.05
Age at diagnosis yrs	14 (5–32)	18 (3–18)	NS
Asthma duration yrs	25±2	15±2	<0.001
Smoking % current and past smokers	40.5%	20.7%	NS
Tobacco consumption pack-yrs	0 (0–5.75)	0 (0–0)	NS
Atopy %	54.1%	55.2%	NS
Hospital admissions for asthma [#]	2 (1–3.5)	3 (1–4)	NS
History of mechanical ventilation	43.2%	17.2%	<0.05
Current prednisolone dose mg·day ⁻¹	17.1±3.0	16.6±2.5	NS
Oral steroid short-course in the last yr [†]	4 (3–5)	5 (4–5)	<0.05
Inhaled steroid dose mg·day ⁻¹ BDP equivalent [‡]	3.4±0.4	3.4±0.3	NS
Theophylline mg·day ⁻¹	416±80	393±68	NS
Inhaled long-acting β ₂ -agonist puffs·day ⁻¹	3.3±0.4	3.8±0.5	NS
Inhaled short-acting β ₂ -agonist puffs·day ⁻¹	10.3±1.5	6.6±1.3	NS
Subcutaneous terbutaline % users	10.8%	41.4%	<0.01
Nebulised rapid-acting β ₂ -agonist % users	32.4%	55.2%	NS

Data are presented as n, percentage, mean±SEM or median (interquartile range) unless stated otherwise. BDP: beclomethasone dipropionate; NS: nonsignificant. [#]: 1=no admissions, 2=one admission, 3=two to four admissions, 4=five to 10 admissions, 5=>10 admissions; [†]: 0=no courses, 1=one course, 2=two courses, 3=three to five courses, 4=more than five courses, 5=continuous oral steroid in the last year; [‡]: inhaled corticosteroid dose was transformed into equivalent BDP mg·day⁻¹; budesonide was considered equivalent to BDP and fluticasone propionate equivalent to twice the dose of BDP.

admissions, patients in group S were more likely to have been mechanically ventilated.

The dose of inhaled corticosteroids was not different between groups. Although the dose of prednisolone was similar, patients in group N had more short courses of prednisolone in the last year. The use of inhaled and nebulised short-acting β₂-agonist as rescue medication was similar, but patients in group N used subcutaneous terbutaline more frequently (41.4% versus 10.8%, p<0.01).

Lung function

FVC was lower in patients with severe airflow limitation (p<0.001) (table 2). TLC was similar but RV was significantly higher in the severe airflow limitation group (p<0.001). Diffusing capacity was within normal limits. The maximal bronchodilator response was similar but the diurnal PEF variability was greater in group N (p<0.05).

Inflammatory markers

Exhaled NO was increased in group S (21.0±2.4 versus 12.8±2.3 ppb, p<0.05) (fig. 1). Peripheral blood eosinophils

were higher in group S (0.41±0.06 versus 0.15±0.03×10⁹ cells·L⁻¹, p<0.0001). Total serum IgE levels were similar in the two groups (median 133 IU·mL⁻¹ in group S and 127 IU·mL⁻¹ in group N).

Quality of life

The mean scores in each group show a significant impairment of the overall quality of life, as well as in all three domains, with no differences between the groups (table 3).

HRCT evaluation of the airways

HRCT scans were performed in 34 (of 37) patients in the low FEV₁ group and in 27 (of 29) in the normal FEV₁ group. Bronchial wall thickening was found in 15 patients (44.1%) with severe airflow limitation and in only two (7.4%) with normal lung function (fig. 2; p<0.01). Bronchial dilatation was found in 12 patients (35.3%) from group S and three (11.1%) from group N (p<0.05). Air trapping was found in 21 patients (61.8%) in group S and 13 patients (50.0%) in group N (nonsignificant difference). Separate analysis of these

Table 2.—Lung function tests

	Group S	Group N	p-value
Patients n	37	29	
FEV ₁ % pred range	16.6–49.8	81.4–121.0	N/A
FEV ₁ % pred mean	38.4±1.3	98.1±2.0	N/A
FVC % pred	72.6±2.7	102.1±2.2 [§]	<0.001
TLC % pred	111.5±2.9 [#]	105.5±2.2 [§]	NS
RV % pred	178.2±7.1 [#]	113.0±5.0 [§]	<0.001
RV/TLC % pred	1.59±0.04 [#]	1.06±0.04 [§]	<0.001
Kco % pred	98.1±3.0 [¶]	100.2±2.7 [§]	NS
Maximal bronchodilator response % FEV ₁	22.2 (10.0–39.2) ⁺	13.7 (1.1–56.2) ^f	NS
PEF variability amplitude % mean	12.9 (8.1–18.3) [§]	19.6 (11.9–35.8) ^{##}	<0.05

Data are presented as n, mean±SEM or median (interquartile range) unless stated otherwise. FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced expiratory volume; TLC: total lung capacity; RV: residual volume; Kco: transfer factor to carbon monoxide; PEF: peak expiratory flow; N/A: not applicable; NS: nonsignificant. [#]: n=35; [¶]: n=36; ⁺: n=30; [§]: n=28; ^f: n=26; ^{##}: n=22.

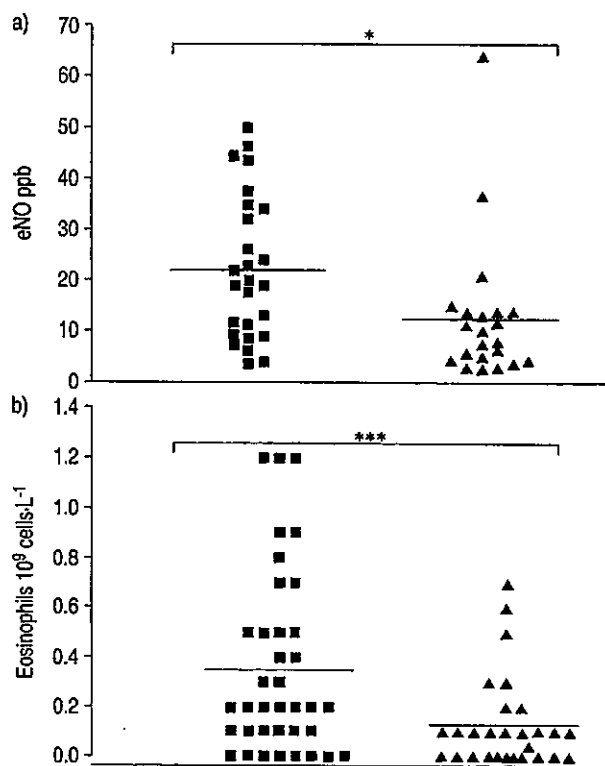


Fig. 1.—Individual scores of a) exhaled NO levels and b) blood eosinophil counts in patients with severe asthma with (forced expiratory volume in one second (FEV₁) <50% (■)) or without (FEV₁ >80% (▲)) airflow obstruction. Horizontal bar indicates median. *: p<0.05; ***: p<0.001.

alterations for each pair of pulmonary lobes showed a nonsignificant higher involvement of lower lobes as compared with upper or middle lobes. Examples of the HRCT abnormalities are shown in figure 3.

Factors associated with severe airflow limitation

Peripheral blood eosinophilia, and bronchial wall thickening and bronchial dilatation on HRCT examination were significantly associated with severe persistent airflow limitation (table 4). OR adjusted for age, sex and asthma duration were calculated for several factors (table 5) and blood eosinophilia and bronchial wall thickening were the only factors independently associated with the outcome. When analysis was done including the two significant factors in the same model, they proved to be associated with the presence of persistent airflow limitation (blood eosinophilia: OR=24.1; 95% CI: 3.0–192.9 and bronchial wall thickening on HRCT: OR=18.4; 95% CI: 2.3–146.2), independently of each other.

Table 3.—St. George's Respiratory Questionnaire scores

	Group S	Group N	p-value
Patients n	37	29	
Overall score	59.57±3.20	51.70±3.39	NS
Symptom	79.03±2.26	75.65±3.22	NS
Activity	67.66±4.30	60.63±5.31	NS
Impact	49.37±3.55	40.07±3.28	NS

Data are presented as mean±SEM. NS: nonsignificant.

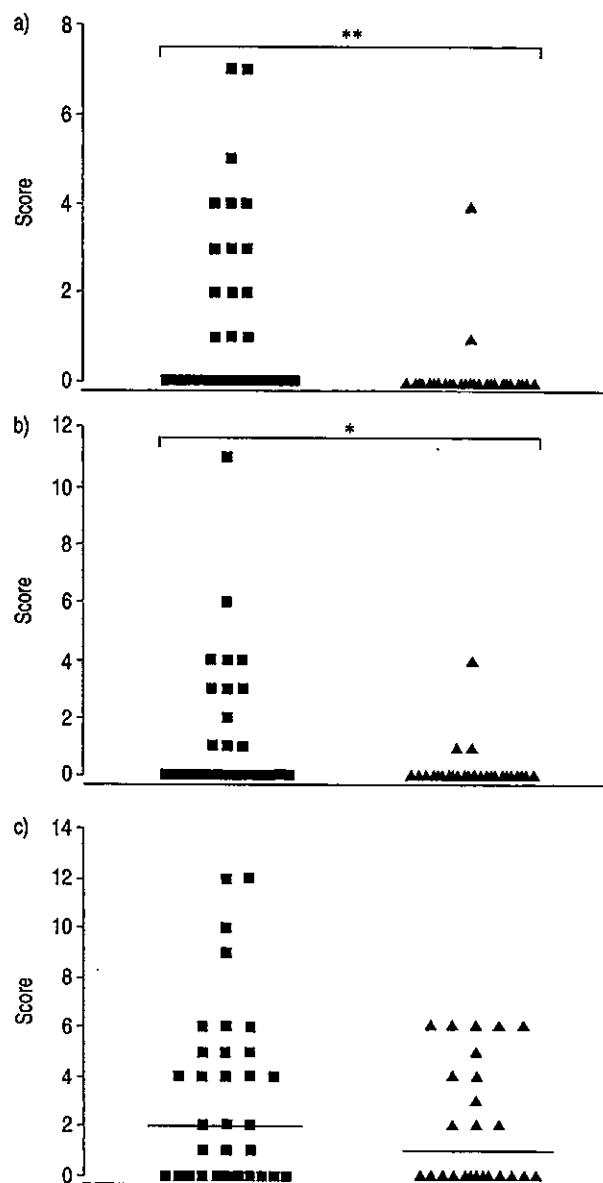


Fig. 2.—Scores for a) bronchial wall thickening, b) bronchial dilatation and c) air trapping measured from high resolution computed tomograms for patients with severe asthma with (FEV₁ <50% (■)) or without (FEV₁ >80% (▲)) airflow obstruction. Horizontal bar indicates median. *: p<0.05; **: p<0.01.

In order to test the robustness of the analysis, the same comparisons and logistic regression analyses were performed with the nonsmokers, and again with nonsmokers and smokers with <10 pack-yr tobacco consumption. Bronchial wall thickening and bronchial dilatation were the only factors significantly associated with the presence of severe airflow obstruction in all populations, including the whole population, the nonsmoking population and the <10 pack-yr population (table 6). When adjusted for age, sex and asthma duration, bronchial wall thickening was the only significantly associated factor with the presence of severe persistent airflow obstruction. Thus, the association of bronchial wall thickening with the presence of severe airflow obstruction is independent of age, sex and asthma duration, and is present whether the whole

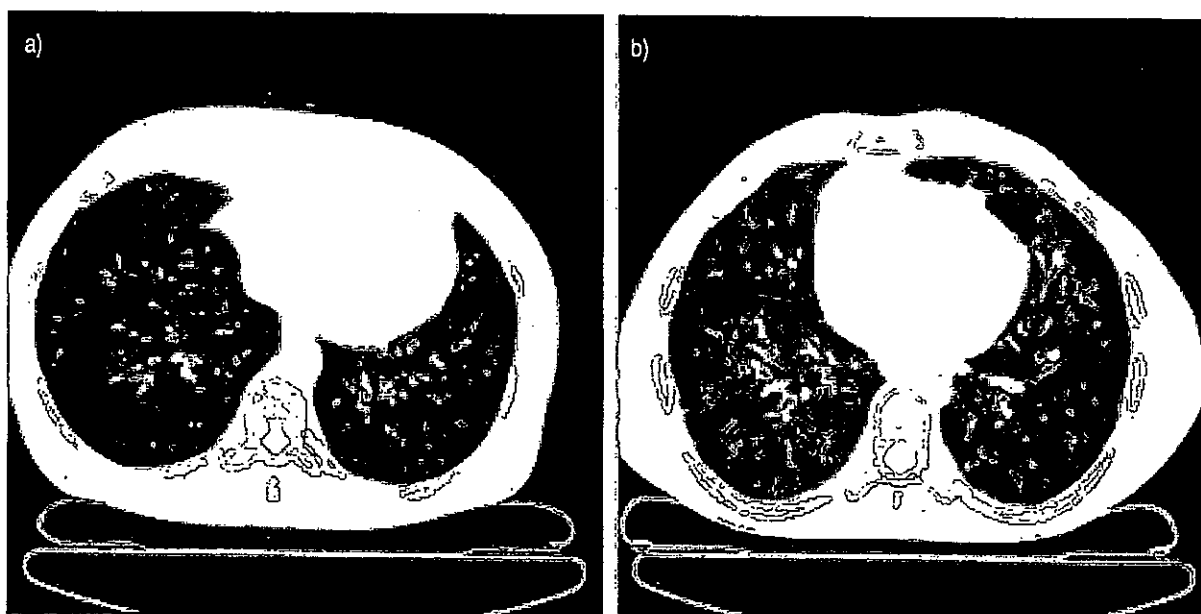


Fig. 3.—High resolution computed tomography of the lungs from two patients with severe asthma with predicted forced expiratory volume in one second <50%. a) Airway wall thickening and mild dilatation of the intrapulmonary airways in both lower lobes, and b) air-trapping with mosaic pattern, together with bronchial dilatation and thickening of the intrapulmonary airways.

population, the nonsmoking population or the <10 pack-yr population was examined.

Discussion

In this study of patients with severe asthma, important differences between those with normal lung function and those with severe persistent airflow limitation have been found. Patients have been carefully assessed and characterised in

Table 4.—Crude OR for the presence of severe persistent airflow obstruction

Atopy	0.96 (0.36–2.54)
Smoking history	2.61 (0.86–7.95)
Exhaled NO	2.71 (0.81–9.05)
Age at onset	0.71 (0.27–1.89)
Peripheral blood eosinophil	4.16 (1.05–16.52)
Total IgE	0.53 (0.19–1.44)
Bronchodilator response	2.4 (0.62–9.27)
PEF variability	0.34 (0.09–1.29)
Bronchial thickening	9.87 (2.01–48.46)
Bronchial dilatation	4.36 (1.09–17.54)
Air-trapping	1.62 (0.57–4.54)

Data are presented as OR (95% CI). IgE: immunoglobulin E; PEF: peak expiratory flow.

Table 6.—Logistic regression analysis in various populations

	Whole	Nonsmoking	<10 pack-yr
Bronchial wall thickening	9.87 (2.01–48.4)	22.0 (2.47–196.0)	10.39 (2.05–52.6)
Bronchial dilatation	4.36 (1.09–17.5)	5.65 (1.02–31.5)	4.26 (1.02–17.8)
Peripheral blood eosinophils	4.16 (1.05–16.5)	3.94 (0.70–22.2)	3.43 (0.82–14.4)
Exhaled NO	2.71 (0.81–9.1)	2.67 (0.54–13.1)	4.00 (0.98–16.3)
Bronchial wall thickening*	8.08 (1.31–49.7)	23.46 (1.85–297.2)	9.71 (1.41–67.0)
Bronchial dilatation*	2.67 (0.53–13.5)	3.62 (0.45–29.1)	2.54 (0.44–14.6)

Data are presented as OR (95% CI). *: adjusted OR for age, sex and disease duration.

terms of diagnosis, severity of asthma, aggravating factors and associated diseases. It was important to make sure that there were no other significant lung diseases apart from asthma in these patients, and many exclusions in the obstructed group was due to the presence of pulmonary comorbidity factors. Severe persistent airflow obstruction was found to be associated with older age, more prolonged disease course, increased peripheral blood eosinophilia and especially bronchial wall thickening on HRCT. The last factor was associated with airflow obstruction independently of various confounding factors and this association was also found when the analysis was performed in nonsmokers, as well as in nonsmokers combined with smokers with <10 pack-yr of tobacco consumption.

Table 5.—Adjusted OR (for age, sex and asthma duration) for the presence of severe persistent airflow obstruction.

Bronchial thickening	8.08 (1.31–49.73)
Peripheral blood eosinophils	6.26 (1.27–30.93)
Bronchial dilatation	2.67 (0.53–13.51)
Smoking history	2.53 (0.65–9.87)
Exhaled NO	2.42 (0.55–10.58)
Atopy	1.26 (0.36–4.41)
Total IgE	0.69 (0.19–2.56)
Age at onset	0.16 (0.02–1.36)

Data are presented as adjusted OR (95% CI). IgE: immunoglobulin E.

There were no differences between the groups in terms of atopic status, quality of life scores and the amount of asthma treatment they were taking; though one notable exception was the use of subcutaneous terbutaline, which was more frequent in the nonobstructed group. This reflects the authors' practice of prescribing subcutaneous terbutaline mainly for brittle asthma and not for patients with chronic airflow obstruction. There were no differences in the dose of inhaled corticosteroids used between the two groups, but the doses used were very high with a mean of 3,400 µg of beclomethasone equivalent per day. These patients were likely to be overtreated with inhaled corticosteroid therapy given the relatively shallow concentration-response curve. There were significant differences, such as the older age with longer duration of disease of the patients with persistent airflow obstruction, and more importantly these patients, despite having similar rates of hospital admissions, had experienced more episodes of mechanical ventilation for asthma. Diffusing capacity was within normal limits in all patients and HRCT examination showed no evidence of emphysema. Although there was no significant difference in smoking history between the two groups, it is noteworthy that 40.5% of the obstructed asthmatics were either current or past smokers compared with 20.7% in the nonobstructed group. However, there were few current smokers in each group and the level of tobacco consumption was low, with only seven patients in the obstructed group and two patients in the group without airflow obstruction having smoked ≥ 10 pack-yrs. Cigarette smoking could be a predisposing factor for chronic airflow obstruction in patients with asthma and is in accordance with the accelerated decline in lung function over time observed in asthmatic smokers [16].

Two indirect markers of inflammation, exhaled NO and blood eosinophil count, were increased in patients with persistent airflow obstruction compared with those with normal lung function. Exhaled NO reflects an aspect of airway inflammation in asthma [17], and there is a correlation with the number of eosinophils in induced sputum or bronchial biopsies in mild asthmatics not on inhaled corticosteroid therapy [18, 19]. Peripheral blood eosinophilia was significantly associated with severe persistent airflow obstruction in the whole population, but this association was not significant in the nonsmoking population and in the <10 pack-yr population. The number of peripheral blood eosinophils has been related to the level of airway inflammation, asthma severity and lung function as measured by FEV₁ [20, 21]. A strong association between sputum eosinophilia and persistent airflow limitation has been found in severe asthmatic patients. However, airflow obstruction was defined as an FEV₁ of $<75\%$ pred [9], which is a cut-off point that would include also mild-to-moderate airflow obstruction. The current authors chose a more "severe" limit of $<50\%$ FEV₁ predicted. Persistence of the inflammatory process in the airways of patients with severe asthma has been reported previously [5, 22], and in the authors' studies of severe asthma, a persistence of eosinophils and neutrophils with high levels of eosinophilic cationic protein in induced sputum was found [6].

The most important differences found between the groups relate to airway abnormalities in terms of bronchial wall thickening and dilatation in patients with severe persistent airflow obstruction rather than in those with normal lung function. Bronchial wall thickening was significantly and independently associated with severe persistent airflow limitation. This association was present when the analysis was performed in nonsmoking population and in the <10 pack-yr population. Bronchial wall thickening and dilatation have been found to be more frequent in patients with asthma than in healthy subjects [23–25] with reported frequencies

varying 16–92% for bronchial wall thickening and 31–77% for bronchial dilatation. This variability may be related to the subjective nature of the computed tomography interpretation and to differences in patient populations. The increase in the extent of airways abnormalities (including wall thickening and dilatation) was related to increasing severity and duration of asthma [23, 26, 27]. In cross-sectional studies, either a negative correlation [27] or no correlation [28] has been reported between bronchial wall thickness and FEV₁.

The extent to which airway wall remodelling features, such as thickening of subepithelial layer, smooth muscle hypertrophy and hyperplasia, angiogenesis, mucous glands hyperplasia contribute to the bronchial alterations seen on HRCT and to persistent airflow limitation is largely unknown. Airway remodelling has been implicated in the accelerated decline of FEV₁ in asthmatics [16] and could contribute to the persistence of airflow limitation despite maximal treatment. Subepithelial fibrosis has been inversely related to FEV₁ [29], but there is no evidence as yet for a relationship between FEV₁ decline and the degree of subepithelial fibrosis. Eosinophils produce metalloproteinases, collagenase, and growth factors (transforming growth factor- β and platelet-derived growth factor), which regulate the proliferation of fibroblasts and airway smooth muscle and matrix production from fibroblasts and other stromal tissues [30], suggesting a role for eosinophils in inducing and maintaining airway remodelling in asthma. However, the data indicate that increased peripheral blood eosinophilia and bronchial wall thickening on HRCT were associated with airflow obstruction, independently of each other. This suggests that eosinophilic inflammation is not related to the structural changes in the airways. Other noneosinophilic aspects of the asthmatic inflammation may be related to airway wall remodelling features.

The quality of life scores were similar in the two groups. Previous studies have either reported a negative relationship between quality of life scores and lung function expressed as FEV₁ [14, 31, 32] or lack of correlation between the two variables [33]. MOY *et al.* [34] using the JUNIPER *et al.* [35] Asthma Quality of Life Questionnaire, showed a weak correlation between the two parameters in mild asthmatics and no correlation in moderate-to-severe asthmatics. These authors found a wide range of quality of life scores for a given level of FEV₁ in the moderate-to-severe group, which is similar to the findings in the current study in more severe patients. This may reflect the variability in the patient's adaptation to their disability and the way patients cope with their disease. Other factors, such as the intensity and the persistence of symptoms, may have much greater impact on quality of life than the level of lung function. This is particularly true for severe asthma patients, who experience severe and/or persistent symptoms regardless of persistent airflow limitation.

Patients with severe asthma and severe persistent airflow limitation have certain different characteristics than those with normal lung function, namely longer disease duration, indirect evidence of a persistent inflammatory process, and increased incidence of thickened airways as seen on high resolution computed tomography examination, despite similar impairments in quality of life and similar amounts of treatments for asthma. Persistent airflow obstruction in severe asthma may be associated with a greater degree of inflammation and with structural abnormalities in the airways.

References

1. Chung KF, Godard P, Adelroth E, *et al.* Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to

- define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1999; 13: 1198-1208.
2. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-2351.
 3. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19: 61-67.
 4. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-321.
 5. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 737-743.
 6. Jatakanon A, Uasuf C, Mazziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-1539.
 7. Redington AE, Howarth PH. Airway wall remodelling in asthma. *Thorax* 1997; 52: 310-312.
 8. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-1510.
 9. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Factors associated with persistent airflow limitation in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 744-748.
 10. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 478-483.
 11. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. Asthma and Allergy Group. *Thorax* 1998; 53: 1030-1034.
 12. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Symbols, abbreviations and units. Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J* 1993; 16: 85-100.
 13. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, et al. The distribution of peak expiratory flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1368-1372.
 14. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321-1327.
 15. Carr DH, Hibon S, Rubens M, Chung KF. Peripheral airways obstruction on high-resolution computed tomography in chronic severe asthma. *Respir Med* 1998; 92: 448-453.
 16. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen GA. 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339: 1194-1200.
 17. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343: 133-135.
 18. Lim S, Jatakanon A, John M, Gilbey T, et al. Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation. Assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 22-30.
 19. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54: 108-114.
 20. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 323: 1033-1039.
 21. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 820-827.
 22. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001-1008.
 23. Paganin F, Trussard V, Seneterre E, et al. Chest radiography and high resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1084-1087.
 24. Park CS, Muller NL, Worthy SA, Kim JS, Awadh N, Fitzgerald M. Airway obstruction in asthmatic and healthy individuals: inspiratory and expiratory thin-section CT findings. *Radiology* 1997; 203: 361-367.
 25. Lynch DA, Newell JD, Tschomper BA, Cink TM, Newman LS, Bethel R. Uncomplicated asthma in adults: comparison of CT appearance of the lungs in asthmatic and healthy subjects. *Radiology* 1993; 188: 829-833.
 26. Paganin F, Seneterre E, Chanez P, et al. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 110-114.
 27. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, et al. Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1518-1523.
 28. Boulet L, Belanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 865-871.
 29. Minshall EM, Leung DY, Martin RJ, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 326-333.
 30. Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1035-1042.
 31. Barley EA, Jones PW. A comparison of global questions versus health status questionnaires as measures of the severity and impact of asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 591-616.
 32. Barley EA, Quirk FH, Jones PW. Asthma health status measurement in clinical practice: validity of a new short and simple instrument. *Respir Med* 1998; 92: 1207-1214.
 33. Juniper EF, Norman GR, Cox FM, Roberts JN. Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *Eur Respir J* 2001; 18: 38-44.
 34. Moy ML, Israel E, Weiss ST, Juniper EF, Dube L, Drazen JM. Clinical predictors of health-related quality of life depend on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 924-929.
 35. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for the use of clinical trials. *Thorax* 1992; 47: 76-83.

RESEARCH

Open Access

Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease

A Simon Pickard^{1*}, Yoojung Yang¹ and Todd A Lee^{1,2}

Abstract

Background: The aims of this study were: (1) to compare the discriminative ability of a disease-specific instrument, the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) to generic instruments (i.e., EQ-5D and SF-36); and (2), to evaluate the strength of associations among clinical and health-related quality of life (HRQL) measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Methods: We analyzed data collected from 120 COPD patients in a Veterans Affairs hospital. Patients self-completed two generic HRQL measures (EQ-5D and SF-36) and the disease-specific SGRQ. The ability of the summary scores of these HRQL measures to discriminate COPD disease severity based on Global Obstructive Lung Disease (GOLD) stage was assessed using relative efficiency ratios (REs). Strength of correlation was used to further evaluate associations between clinical and HRQL measures.

Results: Mean total scores for PCS-36, EQ-VAS and SGRQ were significantly lower for the more severe stages of COPD ($p < 0.05$). Using SGRQ total score as reference, the summary scores of the generic measures (PCS-36, MCS-36, EQ index, and EQ-VAS) all had REs of < 1 . SGRQ exhibited a stronger correlation with clinical measures than the generic summary scores. For instance, SGRQ was moderately correlated with FEV₁ ($r = 0.43$), while generic summary scores had trivial levels of correlation with FEV₁ ($r < 0.2$).

Conclusions: The SGRQ demonstrated greater ability to discriminate among different levels of severity stages of COPD than generic measures of health, suggestive that SGRQ may provide COPD studies with greater statistical power than EQ-5D and SF-36 summary scores to capture meaningful differences in clinical severity.

Keywords: respiratory disease quality of life, COPD, health status, EQ-5D

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a leading cause of death worldwide and is associated with a high burden of illness [1], particularly in terms of health-related quality of life (HRQL). COPD is characterized by airflow obstruction that is not fully reversible and symptoms such as dyspnea, sputum production, and chronic cough [2]. Airflow limitation is usually progressive; thus daily activities can become very difficult as the condition gradually worsens. Consequently, the burden

of COPD on HRQL disease tends to increase with COPD severity [3-6].

HRQL is inherently subjective, involving patient self-assessment of multiple dimensions of health that often are not strongly correlated with clinical indicators of COPD [7,8]. Measures of self-reported HRQL and pulmonary function assess different aspects of the disease and therefore provide complementary information [9,10]. Both generic and disease-specific HRQL instruments are used in COPD. St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) is a disease-specific measure used in both COPD and asthma research [11]. EQ-5D [12] and the SF-36 [13] are generic measures of health often used in studies of COPD [3,5,10,14,15].

* Correspondence: pickard1@uic.edu

¹Center for Pharmacoeconomic Research and Department of Pharmacy Practice, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, 60612, USA
Full list of author information is available at the end of the article

The severity of disease in a study population may affect the choice of instruments to measure health status. For instance, EQ-5D demonstrated fewer floor effects among patients with more severe asthma while SF-6D, a utility-based measure derived from items on the SF-36, demonstrated fewer ceiling effects and thus would be a more preferable measure to assess HRQL in patients with mild asthma who have good disease control [16]. A meta-analysis that examined EQ-5D index-based scores by COPD severity found that while mean scores decreased with the severity of GOLD stages, there was little discrimination of scores for moderate to severe stages of disease [15]. Such studies suggest that the performance of a HRQL measure may depend on the severity of COPD in a patient population. We were interested in further investigating the strengths and limitations of disease-specific and generic HRQL measures, particularly EQ-5D, SF-36 and SGRQ, to better inform the selection of PRO measures in clinically heterogeneous COPD patient populations. Thus, aims of this study were: (1) to compare the discriminative ability of a disease-specific HRQL instrument (i.e., SGRQ) versus a generic instrument (i.e., EQ-5D); and (2), to evaluate the strength of associations among various clinical and HRQL measurements in COPD.

Methods

Subjects

We conducted a secondary data analysis of de-identified patient data from a study conducted in a Veterans Administration (VA) hospital. A previous publication described how the original data was obtained [17]. First, investigators identified patients with any inpatient or outpatient diagnosis of COPD in the previous 12 months and received VA care for at least 12 months prior to the study. Next, eligible patients were contacted by mail and received a follow-up phone call inviting them to participate in the study. If they consented, participants came to a pulmonary function laboratory where they completed pulmonary function testing, a 6-minute walk test (6MWT), and several self-reported measures, including the Borg dyspnea scale, SGRQ, SF-36, and EQ-5D. Respondents also completed a brief demographic questionnaire that asked about smoking history, including number of years that they smoked and average number of packs smoked per day. Number of pack-years was calculated based on number of years smoked (smoke-year) multiplied by average number of packs of cigarettes smoked per day (packs/day). As the present study was conducted using only de-identified data, it was granted exempt status by the UIC Office for the Protection of Research Subjects.

Measures

We used forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and forced expiratory vital capacity (FVC) to assess lung

function. According to The Global Initiative for chronic Lung Disease (GOLD) guidelines [2], once airway obstruction is established based on a FEV₁/FVC ratio of <0.70, COPD are categorized into 4 stages of disease: mild (FEV₁ ≥ 80%), moderate (FEV₁ ≥ 50-79%), severe (FEV₁ ≥ 30-49%), and very severe (FEV₁ < 30%) [18].

FEV₁ was expressed as a percentage of predicted normal values based on age, gender and height [19]. 6MWT is a widely used assessment of functional status in patients with COPD. It measures the distance (in meters) that a patient can walk on their own pace in six minutes. Dyspnea was measured on the Borg dyspnea scale [20]. Borg scores range from 0 (no breathlessness) to 10 (maximum breathlessness).

SGRQ is self-administered and includes 50 items in three components: symptoms, activity, and impact on daily life [21]. The SGRQ scores range from 0 to 100, with 0 indicating no impairment in the quality of life. Higher scores on the SGRQ represent worse HRQL. MID of four points was proposed for the SGRQ total score.

The veterans SF-36 is a slightly modified version of the SF-36 [13,22] that consists of 8 domains: general health, physical functioning, role function, role emotional, bodily pain, vitality, social functioning, and mental health. In addition, two summary scores, a physical component summary (PCS) and mental component summary (MCS) score can be calculated. The main modification made to the veterans SF-36 was to expand the number of response options from 2 to 5 for the role functioning scales due to physical health problems or emotional problems, which improved the properties of scales and the summary scores [23].

EQ-5D is a generic, preference-based utility instrument that includes a descriptor health classifier and a visual analog scale (VAS) [12]. The self-classifier has five dimensions including mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression. An index-based utility score was calculated using algorithms for societal preference weights from the United Kingdom [24] and from the United States [25]. The VAS score is a rating of health today by the respondent where 0 represents worst imaginable health state and 100 represents best imaginable health.

Statistical Analysis

Chi-square tests were used to test whether there were differences in patient characteristics for nominal variables across stages of COPD. Differences in means for continuous variables were examined using analysis of variance (ANOVA) and the non-parametric equivalent (Kruskal-Wallis) tests across the four stages of severity. Relative efficiency (RE) ratios were calculated by taking the ratio of the ANOVA-based test statistics, e.g. F-statistics, associated

with the reference and comparator measure [26]. The SGRQ total summary score served as the reference measure in the calculation of RE ratios. Correlation between measures was calculated using Pearson's correlation coefficients (r). Strength of correlation was categorized as follows: absent (<0.20), poor ($0.20-0.34$), moderate ($0.35-0.50$) and strong (>0.50) [27]. A p -value < 0.05 was interpreted as statistically significant.

We hypothesized that the correlations between SGRQ and clinical measures, i.e. Borg dyspnea scale and 6MWT, would be stronger than between the summary scores of generic measures and the clinical measures, as SGRQ includes items specifically related to breathing problems. We also hypothesized moderate to strong correlations between the summary scores of the SGRQ, SF-36, and EQ-5D.

Results

The mean (SD) age of the cohort was 71.3 (± 10.3), and greater than 90% were white males. Patient characteristics did not differ across stages of COPD severity (Table 1). The exception was number of years smoked, which was significantly lower among patients with mildest stage of COPD ($p = 0.02$).

Mean FEV₁, 6MWT, and Borg dyspnea scores were significantly different across GOLD stage (ANOVA/KWT, p -values < 0.001), with poorer functioning observed for patients with more severe COPD (Table 2). Mean symptom, activity, and impact and total SGRQ scores were significantly different across stages of disease, (ANOVA/KWT, all p -values < 0.001 except a p -value of 0.03 for symptom score), with activity and total scores getting worse with stage of disease. Mean

SGRQ symptom and impact scores declined across stages 1 to 3, but stage 4 scores were slightly less severe than stage 3. Mean PCS and MCS scores both demonstrated a trend towards decline in health status with COPD severity, but only PCS mean scores were statistically different across COPD stage ($p = 0.02$). The mean EQ-5D index score (both UK and US) did not differ across the stages ($p = 0.25$). Mean EQ-5D VAS scores were different across stage of disease, with lower mean scores for more severe stage of disease ($p = 0.02$).

Using the SGRQ total score as the reference, relative efficiency ratios indicated that summary scores for SF-36 and EQ-5D were less efficient at discriminating between COPD stages ($RE < 1$) (Table 2). For the purpose of discriminating among COPD patients according to stage of disease, results indicated that only the SGRQ activity component score was more efficient than the SGRQ total score, i.e. $RE > 1$ (Table 2).

SGRQ activity and total scores demonstrated stronger correlations with the clinical measures than the other HRQL scores, although all HRQL measures had moderate to strong correlations with the dyspnea scale (Table 3). The summary scores of the generic measures - SF-36 PCS and MCS and EQ-5D index and VAS - were poorly correlated with FEV₁ ($r < 0.2$), and poor-to-moderately correlated with 6MWT ($r = 0.16$ to 0.40). SGRQ total and impact scores were strongly correlated with both SF-36 and EQ-5D scores ($r \geq 0.5$). The SGRQ symptom score exhibited moderate correlation with SF-36 and EQ-5D summary scores ($0.35 \leq r < 0.5$). The correlation between the activity score and the generic instruments ranged from poor-to-moderate ($0.2 \leq r < 0.5$).

Table 1 Patient Characteristics

Characteristic Mean (SD)	Total Sample (n = 120)	GOLD Stage 1 (n = 23)	GOLD Stage 2 (n = 53)	GOLD Stage 3 (n = 27)	GOLD Stage 4 (n = 17)	p-value
Age	71.2 (10.3)	72.3 (11.5)	71.7 (11.4)	70.4 (8.4)	73.3 (7.9)	0.82 [‡]
Male, n (%)	118 (98.3)	23 (100)	52 (98.1)	26 (96.3)	17 (100)	0.71 [†]
Race, n (%)						0.18 [†]
White	113 (94.2)	20 (87.0)	52 (98.1)	26 (96.3)	15 (88.2)	
Black	6 (5.0)	3 (13.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (11.8)	
Other	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Smoking status, n (%)						0.18 [†]
Current	11 (9.2)	3 (13.0)	8 (15.1)	8 (29.6)	0 (0.0)	
Past	90 (75.0)	17 (73.9)	39 (73.6)	18 (66.7)	16 (94.1)	
Never	19 (15.8)	3 (13.0)	6 (11.3)	1 (3.7)	1 (5.9)	
BMI (Kg/m ²)	29.1 (5.2)	30.6 (4.3)	29.6 (5.1)	29.2 (5.6)	25.3 (4.6)	0.01 [†]
Smoke-years (n = 109)	33.7 (15.0)	26.2 (13.0)	34.6 (15.2)	39.5 (13.3)	31.3 (16.1)	0.02 [†]
Packs/day (n = 105)	1.57 (0.83)	1.71 (1.10)	1.51 (0.88)	1.44 (0.60)	1.75 (0.68)	0.56 [†]
Pack-years (n = 109)	54.0 (37.9)	48.9 (46.0)	54.3 (42.2)	55.2 (26.2)	57.0 (32.7)	0.93 [†]

[†]based on Chi-square or [‡]ANOVA.

Table 2 Patient Clinical and Quality-of-Life Measurements (Total N = 120)

Measure mean (SD)	Total Sample (n = 120)	GOLD Stage 1 (n = 23)	GOLD Stage 2 (n = 53)	GOLD Stage 3 (n = 27)	GOLD Stage 4 (n = 17)	ANOVA		ANOVA		KWT
						F-stat	RE	p-value	p-value	
FEV ₁ (%)	58.4 (24.8)	92.9 (13.7)	65.5 (9.1)	37.4 (5.7)	23.0 (4.8)	254.2		<0.001	<0.001	
6MWT (m)	312.5 (108.0)	356.7 (124.3)	321.0 (95.8)	315.0 (98.8)	222.5 (89.6)	6.01		<0.001	<0.001	
Borg Dyspnea	2.48 (1.64)	1.19 (1.11)	2.33 (1.65)	3.48 (1.67)	3.12 (0.49)	11.55		<0.001	<0.001	
SGRQ Total	41.3 (19.7)	28.8 (15.0)	37.2 (18.6)	52.2 (19.6)	54.1 (13.5)	11.15	Ref	<0.001	<0.001	
SGRQ Symptom	50.0 (24.1)	42.4 (21.4)	46.8 (23.9)	60.1 (26.1)	54.4 (20.2)	2.98	0.27	0.03	0.02	
SGRQ Activity	57.3 (27.6)	38.0 (23.8)	53.5 (28.1)	65.7 (23.0)	82.5 (10.0)	12.36	1.11	<0.001	<0.001	
SGRQ Impact	29.9 (18.9)	19.4 (14.9)	25.8 (16.3)	41.9 (20.0)	37.8 (17.5)	9.34	0.84	<0.001	<0.001	
SF-36 PCS	34.4 (9.6)	39.5 (10.1)	34.4 (10.7)	32.4 (7.8)	30.9 (4.2)	3.49	0.31	0.02	0.002	
SF-36 MCS	49.6 (10.9)	52.60 (9.4)	50.5 (10.4)	47.9 (12.5)	45.5 (10.7)	1.75	0.16	0.16	0.114	
EQ-5D US Index	0.73 (0.19)	0.80 (0.13)	0.70 (0.21)	0.72 (0.19)	0.72 (0.16)	1.35	0.11	0.26	0.079	
EQ-5D UK Index	0.63 (0.27)	0.73 (0.19)	0.59 (0.32)	0.63 (0.25)	0.63 (0.24)	1.38	0.12	0.25	0.069	
EQ-5D VAS	65.3 (18.9)	74.3 (16.3)	66.2 (20.0)	60.1 (18.4)	58.7 (15.8)	3.31	0.30	0.02	0.004	

GOLD: global burden of obstructive lung disease; Ref: Reference; RE: Relative efficiency ratio; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; ref: reference; ANOVA: analysis of variance; KWT: Kruskal-Wallis test.

Discussion

The results of this study supported the hypothesis that the disease-specific SGRQ had greater ability to discriminate among levels of COPD severity than generic measures of HRQL, i.e. SF-36 and EQ-5D. This finding is consistent with the other results that indicate the SGRQ is more strongly correlated with clinical measures than the summary scores of the generic measures. The correlation between generic HRQL summary scores - SF-36 and EQ-5D - and FEV₁ was trivial, similar to a previous study [6]. GOLD stage is predicated upon breathing function, and the generic measures do not directly include items on breathing-related symptoms, while SGRQ does include such items. The RE ratios

favoured the SGRQ total and activity scores, which suggests that those scales may provide greater statistical power to detect significant differences/changes in HRQL in COPD patients than the other measures, particularly if the study is intended to capture changes related to clinical severity.

Greater discriminative ability of disease-specific measures compared to generic HRQL measures has been reported in studies of other conditions [28-30]. In peripheral arterial disease, the disease-specific Vascular Quality of Life (VascuQoL) measure was more discriminative than the EQ-5D and SF-36 [28]. In rheumatoid arthritis, Marra et al. found that the Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire had greater ability to

Table 3 Correlations between Clinical and HRQL Measures

	FEV ₁	6MWT	Borg Dyspnea	SF-36 PCS	SF-36 MCS	EQ-5D Index (UK)	EQ-5D index (US)	EQ-5D VAS	SGRQ Total	SGRQ Symptom	SGRQ Activity
FEV ₁	1										
6MWT	0.28 [†]	1									
Borg Dyspnea	-0.41 [§]	-0.21 [†]	1								
SF-36 PCS	0.19 [†]	0.40 [§]	-0.58 [§]	1							
SF-36 MCS	0.14	0.16	-0.34 [§]	0.15	1						
EQ-5D Index (UK)	0.01	0.21 [†]	-0.48 [§]	0.51 [§]	0.54 [§]	1					
EQ-5D Index (US)	0.03	0.21 [†]	-0.48 [§]	0.51 [§]	0.56 [§]	0.99 [§]	1				
EQ-5D VAS	0.16	0.31 [§]	-0.48 [§]	0.69 [§]	0.49 [§]	0.52 [§]	0.53 [§]	1			
SGRQ Total	-0.43 [§]	-0.30 [§]	0.76 [§]	-0.67 [§]	-0.50 [§]	-0.55 [§]	-0.57 [§]	-0.60 [§]	1		
SGRQ Symptom	-0.24 [†]	-0.03	0.51 [§]	-0.42 [§]	-0.35 [§]	-0.36 [§]	-0.38 [§]	-0.36 [§]	0.73 [§]	1	
SGRQ Activity	-0.45 [§]	-0.46 [§]	0.70 [§]	-0.67 [§]	-0.40 [§]	-0.47 [§]	-0.48 [§]	-0.53 [§]	0.88 [§]	0.48 [§]	1
SGRQ Impact	-0.36 [§]	-0.21 [†]	0.72 [§]	-0.59 [§]	-0.50 [§]	-0.56 [§]	-0.58 [§]	-0.60 [§]	0.94 [§]	0.63 [§]	0.72 [§]

[†] p < 0.05, [§] p < 0.001.

discriminate among the levels of severity of patients than the EQ-5D and SF-6D [30].

The EQ-5D VAS was better able to discriminate levels of HRQL according to severity of disease than the EQ-5D index score in COPD patients. Unlike EQ-5D index-based scores, mean EQ-5D VAS scores decreased monotonically with stage of COPD, and the difference in VAS mean scores by severity represented what could be considered an important difference in VAS scores between stage 1, 2 and 3 [31]. It is important to note that COPD is often accompanied by other co-morbid conditions which were not captured in our data and may differentially affect the ability of HRQL measures to capture burden of illness.

Our study contributes to the literature on HRQL measurement in COPD in several ways. We present further evidence to support the validity of disease-specific and generic measures consistent with a previous study [5], but in a cohort of older and more severe COPD patients. Similar to Stahl and colleagues, we found that SGRQ total, PCS, and EQ-5D index and VAS scores got worse with severity based on GOLD stage [5]. Particular to this study, we showed that SGRQ scores were associated with greater statistical power to discriminate among levels of COPD severity using REs. We also found that the strengths of correlation between measures and EQ-5D index-based scores were nearly identical regardless of whether the UK or US value set was employed, because the correlation was nearly perfect ($r = 0.993$) between the EQ-5D index-based scores generated by each value set. For users of these measures, this study shows that the SGRQ has the advantage over generic measures in that it may be more likely to obtain a statistically significant result on a HRQL score if there are clinically meaningful differences/changes among patients. In addition, the EQ-5D index-based scores did not differentiate between the more severe stages of COPD. However, it is unclear if unobserved factors like comorbid conditions that might have been captured by the generic measure had a role in this finding.

This study had some limitations. The sample size used in our analyses may have yielded insufficient power to detect important differences across the severity stages. However, it was sufficiently powered to detect significant differences in EQ-5D scores [31]. Our data was cross-sectional; therefore, we could not compare the responsiveness of the measures over time. Use of a clinically-based measure of severity (GOLD stage) as the basis for comparing HRQL instruments may be suboptimal, but there is no clear gold standard for anchoring known-group comparisons of HRQL measures. Since the data used in our study were collected, modified versions of the SGRQ and EQ-5D have been introduced. These are all considerations for future studies comparing the psychometric performance of HRQL measures in studies of COPD patients.

Conclusions

The SGRQ demonstrated greater ability to discriminate among different levels of severity stages of COPD and is more strongly correlated with clinical measures of COPD than generic measures of health. However, generic measures are intended to capture more broad aspects of health, and thus scores may potentially be less strongly correlated with clinical measures because they are capturing additional information on HRQL that is non-COPD related. For these reasons, generic and disease-specific measures may capture complementary information and it may be desirable to incorporate both types of measures in a study, depending on the goal of the study. As new versions of these widely used HRQL measures become available, such as a 5-level version of the EQ-5D, further comparisons - particularly using longitudinal data - will be useful in understanding the psychometric strengths and weaknesses of generic and disease-specific HRQL measures for the assessment and monitoring of COPD patient outcomes.

Abbreviations

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; GOLD: Global burden of obstructive lung disease; HRQL: Health-related quality of life; FEV₁: Forced expiratory volume in 1 second; FVC: Forced expiratory vital capacity; KWT: Kruskal Wallis test; RE: Relative efficiency; SGRQ: St. George's respiratory questionnaire; SF-36: Short-form 36 item questionnaire; VAS: Visual analog scale; 6MWT: six minute walk test.

Acknowledgements

Yoojung Yang was supported by a Takeda/UIC fellowship in Health Economics and Outcomes Research. Simon Pickard was supported by an Inter-personnel agreement with Edward Hines Jr. VA Hospital. We are grateful to Fang-Ju Lin, doctoral student in Pharmacy Administration, University of Illinois at Chicago, for her assistance with this manuscript.

Author details

¹Center for Pharmacoeconomic Research and Department of Pharmacy Practice, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, 60612, USA. ²Center for Management of Complex Chronic Care, Hines Veterans Affairs Hospital, Hines, Illinois, 60141, USA.

Authors' contributions

ASP and TAL conceptualized the study, TAL obtained the data, ASP and YY analysed the data and drafted the manuscript. All authors provided input on the interpretation and they read and approved of the final draft of the manuscript.

Competing interests

Simon Pickard is a member of the EuroQol group, a not for profit foundation that distributes the EQ-5D.

Received: 14 February 2011 Accepted: 18 April 2011

Published: 18 April 2011

References

1. World Health Organization: Chronic obstructive pulmonary disease. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html], Accessed February 10, 2011.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD (updated 2010). [http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.aspx?l1=2&l2=1&intid=1116], Accessed February 10, 2011.

3. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Oga T, Izumi T: A comparison of the level of dyspnea vs disease severity in indicating the health-related quality of life of patients with COPD. *Chest* 1999, **116**(6):1632-1637.
4. Menn P, Weber N, Holle R: Health-related quality of life in patients with severe COPD hospitalized for exacerbations - comparing EQ-5D, SF-12 and SGRQ. *Health and quality of life outcomes* 8:39.
5. Stahl E, Lindberg A, Jansson SA, Ronmark E, Svensson K, Andersson F, Lofdahl CG, Lundback B: Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health and quality of life outcomes* 2005, **3**:56.
6. Stavem K: Reliability, validity and responsiveness of two multiattribute utility measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Qual Life Res* 1999, **8**(1-2):45-54.
7. Alonso J, Prieto L, Ferrer M, Vilagut G, Broquetas J, Roca J, Batlle J, Antó J: Testing the measurement properties of the Spanish version of the SF-36 Health Survey among male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Quality of Life in COPD Study Group. *J Clin Epidemiol* 1998, **51**:1087-1094.
8. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Izumi T: Physiologic factors that determine the health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1996, **110**:896-903.
9. Hesselink A, van der Windt D, Penninx B, Wijnhoven H, Twisk J, Bouter L, van Eijk J: What predicts change in pulmonary function and quality of life in asthma or COPD? *J Asthma* 2006, **43**:513-519.
10. Wijnhoven HAH, Kriegsman DMW, Hesselink AE, Penninx BWJH, de Haan M: Determinants of different dimensions of disease severity in asthma and COPD. *Chest* 2001, **119**(4):1034-1042.
11. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM: The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991, **85**(Suppl B):25-31, discussion 23-27.
12. Brooks R, Rabin R, Charro F, (eds): The measurement and valuation of health status using EQ-5D: a European perspective. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2003.
13. Ware JE Jr, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Medical care* 1992, **30**(6):473-483.
14. Katsura H, Yamada K, Kida K: Usefulness of a linear analog scale questionnaire to measure health-related quality of life in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003, **51**(8):1131-1135.
15. Pickard AS, Wilke C, Jung E, Patel S, Stavem K, Lee TA: Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respiratory Medicine* 2008, **102**(4):519-536.
16. Szende A, Svensson K, Stahl E, Meszaros A, Berta G: Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics* 2004, **22**(8):537-547.
17. Joo MJ, Lee TA, Bartle B, van de Graaff WB, Weiss KB: Patterns of healthcare utilization by COPD severity: a pilot study. *Lung* 2008, **186**(5):307-312.
18. Celli B, MacNee W: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004, **23**:932-46.
19. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991, **144**:1202-1218.
20. Borg GA: Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise* 1982, **14**(5):377-381.
21. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992, **145**:1321-1327.
22. Kazis LE, Ren XS, Lee A, Skinner K, Rogers W, Clark J, Miller DR: Health status in VA patients: results from the Veterans Health Study. *American Journal of Medical Quality* 1999, **14**(1):28-38.
23. Kazis LE, Miller DR, Clark JA, Skinner KM, Lee A, Ren XS, Spiro A, Rogers WH, Ware JE Jr: Improving the response choices on the veterans SF-36 health survey role functioning scales: results from the Veterans Health Study. *The Journal of ambulatory care management* 2004, **27**(3):263-280.
24. Dolan P: Modelling valuations for EuroQol health states. *Medical care* 1997, **35**(11):1095-1108.
25. Shaw JW, Johnson JA, Coons SJ: US valuation of the EQ-5D health states: development and testing of the D1 valuation model. *Medical care* 2005, **43**(3):203-220.
26. Hays R, Anderson R, Revicki D: Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures. *Qual Life Res* 1993, **2**:441-449.
27. Juniper E, Guyatt G, Jaeschke R: Chapter 6: How to develop and validate a new health-related quality of life instrument. In *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. 2 edition. Edited by: Spilker B. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996:49-56.
28. de Vries M, Ouwendijk R, Kessels AG, de Haan MW, Flobbe K, Hunink MGM, van Engelsehoven JMA, Nelemans PJ: Comparison of generic and disease-specific questionnaires for the assessment of quality of life in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery* 2005, **41**(2):261-268.
29. Krahn M, Bremner K, Tomlinson G, Ritvo P, Irvine J, Naglie G: Responsiveness of disease-specific and generic utility instruments in prostate cancer patients. *Quality of Life Research* 2007, **16**(3):509-522.
30. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, Shojania K, Offer R, Brazier JE, Esdalle JM, Anis AH: A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Social Science & Medicine* 2005, **60**(7):1571-1582.
31. Pickard AS, Neary MP, Cella D: Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes* 2007, **5**:70.

doi:10.1186/1477-7525-9-26

Cite this article as: Pickard et al.: Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2011 **9**:26.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit





Aan het College voor Zorgverzekeringen
T.a.v. mw. mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd Afdeling Zorg Advies
Postbus 320
1100 AH Diemen
infoza@cvz.nl

Astma Fonds
Postbus 627
3800 AP Amersfoort
t (033) 434 12 12
info@astmafonds.nl
www.astmafonds.nl

ING 55055
K.v.K. Gooi en Eemland nr. 40506839

Betreft: reactie consultatie herbeoordelingsrapport dure geneesmiddelen

Amersfoort, 23 november 2011

Geachte mevrouw van der Veen,

Met ontsteltenis heeft het Astma Fonds kennis genomen van het conceptadvies van het CVZ (volgnummer 2011090167) omtrent de bekostiging van omalizumab (Xolair), ons toegezonden op 1 november jl. Niet alleen adviseert het CVZ omalizumab niet meer additioneel te financieren, maar aanvullend adviseert het CVZ omalizumab uit te sluiten van de prestatie geneeskundige zorg – dan wel een prijsverlaging te bewerkstelligen. Daarmee wordt vergoeding van het geneesmiddel in feite uitgesloten en heeft de patiënt geen toegang meer tot behandeling met omalizumab. Immers, patiënten kunnen dit middel onmogelijk zelf betalen, en prijsverlaging is geen realistische optie. Leden van de Vereniging Nederland Davos en het Astma Fonds die omalizumab gebruiken hebben geschokt gereageerd op dit bericht. In de bijlage vindt u hun reacties.

Tevens zijn wij van mening dat het CVZ hiermee een oneigenlijke procedure volgt. Het College startte een herbeoordelingprocedure met betrekking tot de beleidsregel dure geneesmiddelen en veranderde deze zonder voorafgaande waarschuwing in een beoordeling in het kader van een pakketadvies. Over deze onrechtmatigheid ontvangt u deze week van de gezamenlijke patiëntenverenigingen een schriftelijke reactie.

Om de volgende redenen is het Astma Fonds van mening, dat het uitsluiten van omalizumab van de prestatie geneeskundige zorg een onverantwoord besluit zou zijn. De patiëntengroep voor wie omalizumab geïndiceerd is, is de groep met ernstig persistent allergisch astma. De ernst van de aandoening bij de meerderheid van deze patiënten zodanig, dat hun kwaliteit van leven in grote mate is aangetast. Omalizumab is een geneesmiddel dat voor deze groep patiënten een enorm verschil in kwaliteit van leven kan maken. Het aantal exacerbaties (longaanvallen) vermindert drastisch en deelnemen aan het maatschappelijk en sociale leven of zelfs werken wordt weer mogelijk.

Het betreft een groep patiënten die qua leeftijd nog midden in het leven staan en daarom heel wat te winnen hebben wat betreft sociale en maatschappelijke participatie als zij met omalizumab behandeld kunnen worden (zie voorbeelden patiënten).

Als omalizumab niet meer beschikbaar is, is er voor hen geen alternatief voorhanden. De therapeutische meerwaarde van omalizumab voor de betreffende, kleine, groep patiënten is onomstotelijk aangetoond.

Het negatieve advies van CVZ over de doelmatigheid is vooral gebaseerd op de inschatting van de ziektelast met een wegingsfactor van 0,23. (ref.1), terwijl het een feit is dat de exacte ziektelast onbekend is. Dit wordt ook door het CVZ erkend. Bovendien is dit cijfer niet gevalideerd voor ernstig astma in Nederland, en nog minder voor ernstig persistent allergisch astma. Het cijfer lijkt ons te laag ingeschat. Immers uit de literatuur kan het volgende indirect worden afgeleid: de kwaliteit van leven van patiënten met ernstig astma is ongeveer vergelijkbaar met die van COPD, GOLD stadium 3-4. Hiervoor verwijzen wij naar twee publicaties die met de internationaal erkende St George's Respiratory Questionnaire naar de *kwaliteit van leven* scores hebben gekeken van patiënten met ernstig astma (2) en COPD (3). De wegingsfactor die voor ernstig COPD gehanteerd wordt is 0.53 (zie "Dutch weight" uit referentie 1). Graag geven wij hieronder een aantal argumenten om tot een ander advies te komen:

1. Indien het College deze wegingsfactor van 0.53 als uitgangspunt neemt is de kostprijs per QALY aanzienlijk hoger. Ook ligt 0.53 boven de grens van 0.45, de grens waarboven volgens CVZ een investering van € 35.000/QALY te rechtvaardigen valt.
2. Bij de bepaling van de ernst van de aandoening moet ook rekening worden gehouden met de gevolgen voor de gezondheid op langere termijn die het niet meer toedienen van omalizumab aan deze kleine groep patiënten mogelijk heeft. Zonder omalizumab neemt het aantal longaanvallen per patiënt onherroepelijk toe, hetgeen op langere termijn een daling van de longfunctie tot gevolg heeft. Tevens verhoogt dit de kans op de noodzaak van kunstmatige beademing in de toekomst (4).

Al met al betekent het een algehele verslechtering van de gezondheid, óók in de periodes waarin deze patiënten geen longaanvallen hebben.

Tot slot is het Astma Fonds graag bereid mee te denken over manieren om de kosten van dit dure geneesmiddel enigszins in te perken.

Met vriendelijke groet,



Mevrouw H.H. Witte, directeur
Astma Fonds Patiëntenvereniging

Referenties

1. Mathers C, Vos Th, Stevenson C. The burden of disease and injury in Australia. Australian Institute of Health and Welfare, Canberra. November 1999, p.198
2. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, Chung KJ. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. Eur Respir J 2004; 24: 122-128
3. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. Health and Quality of Life Outcomes 2011; 9: 26
4. Fitzgerald J. Targeting lung attacks. Thorax 2011; 66: 365-366 doi: 10.1136/thx.2010.156760

Bijlage

Reacties van gebruikers van omalizumab

Karen Sengers (Een ernstig bezorgde moeder van een ernstig astmatische dochter.)
Mijn dochter wordt vanaf februari 2010 behandeld in het Azm met omalizumab. Zij voelt zich stukken beter sinds de behandeling met omalizumab. Ze heeft zelfs geen prednison meer hoeven te gebruiken waar ze anders niet zonder kon! De algemene levensbeleving is door dit medicijn enorm verhoogd. Wij zouden niet weten wat we moeten doen als t medicijn niet meer vergoed wordt... De kosten welke ze denken te besparen zullen waarschijnlijk op een ander vlak terugkomen door bv extra ziekenhuisopnames en extra medicatie enz enz. Wij hopen dat t medicijn in de basisverzekering blijft zodat onze dochter een zo normaal mogelijk leven mag blijven beleven....

Cisca Zuurveld, moeder van Rens Geertse, 15 jaar

Onze zoon Rens met ernstig astma krijgt sinds februari 2011 maandelijks injecties met omalizumab in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam. Het ziekenhuis betaalt deze injecties. In januari stopt dit weer, omdat hij het dan een jaar heeft gekregen, en alleen in uitzonderlijke gevallen recht op verlenging heeft. Onze ziektekostenverzekering (Achmea Zilveren Kruis) heeft ons laten weten dit middel normaal gesproken niet te vergoeden. Zelf kunnen wij deze injecties niet betalen.

Onze kinderlongarts is nu al bezig om uit te zoeken hoe we verder moeten na januari 2012, want wij zien dat ons kind dankzij deze injecties stabiel is geworden in zijn astma. Zijn NO metingen gingen enorm omlaag, en zijn zelfs nu in de 'rampmaand' november aanzienlijk lager dan andere jaren.

Hij is opgenomen geweest in Davos, en knapte daar eigenlijk het beste op. Dat was eigenlijk het beste medicijn.

Na 3 maanden in Nederland was hij echter al weer bijna net zo slecht als voor de opname. Rens is heel vaak ziek, heeft een hoog schoolverzuim, en zonder de omalizumab zouden we echt ten einde raad zijn.

Eigenlijk zouden we moeten emigreren naar Davos, maar met een kind van 15 is dat geen optie.

Wij hopen heel erg dat omalizumab een bereikbaar medicijn voor ons kind blijft. Een opname in Davos lijkt namelijk ook al steeds moeilijker realiseerbaar, en wat moeten we dan?

Nelleke Cloin, 25-02-1955.

Vanaf mijn geboorte heb ik astma.

Vele malen ziekenhuis opname in mijn jeugd waarop op 11 jarige leeftijd een 4 jaar durende opname noodzakelijk was in Davos.

Na terugkeer kwamen de klachten weer terug toen ik 18 – 19 jaar was.

Dit werd steeds erger.

Een gebruik van dagelijks veel medicijnen mocht niet voorkomen dat er vele opnamen volgden en ook nog 2 keer een opname in Davos.

In 2006 stelde mijn longarts omalizumab voor. Dit stond nog in de kinderschoenen en ik durfde er niet aan te beginnen omdat er nog geen bijwerkingen bekend waren.

Ik heb namelijk genoeg bijwerkingen van mijn medicatie onder andere van het dagelijks gebruik van corticosteroïden (bij elkaar zo'n 45 jaar). Gevolgen hiervan zijn zeer lage mobiliteit als gevolg van het inzakken van rugwervels.

Toen ik in 2007 weer opgenomen werd stelde mijn longarts weer omalizumab voor. In augustus 2008 ben ik hiermee begonnen, de eerste 3 maanden merkte ik geen resultaat. Hierna merkte ik rustig aan verbetering. Prikkel kwamen minder heftig op me af.

Mijn ziekenhuisopname verminderde en ook de prednisolon stoorkuren tussendoor.

Volgens afspraak mocht ik het gebruik van omalizumab maar 2 jaren duren. Na verloop van deze tijd en dus zonder omalizumab verslechterde mijn gezondheid weer.

In januari 2011 mocht ik weer starten met omalizumab.
Dit jaar heb ik nog geen ziekenhuisopname gehad!!

Rest mij u wel te vertellen dat mijn astma natuurlijk niet weg is.
Ik heb nog een scala aan medicatie, kan weinig inspanning leveren en lage mobiliteit.

Toch is mijn kwaliteit van leven er op vooruit gegaan sinds ik omalizumab gebruik.

Sjoerd Scheggetman

Ik heb bijna 2 jaar positieve ervaring gehad met omalizumab, maar sinds 2 maand krijg ik er een allergische reactie van (van de dierlijke eiwitten die in de spuiten zitten).

Ik hoop dat het veranderd word zodat ik het weer een keer mag nemen, want ik had er erg veel baat bij.

Irene Massen

Deze maand gebruik ik om precies te zijn al 5 jaar elke twee weken 2 injecties omalizumab!

Ik zal meteen binnenvallen ik kan niet eens meer zonder dit medicijn..

We hebben vorig jaar geprobeerd om naar eens per 3 weken te gaan en elke derde week had ik nachtelijke aanvallen, kon ik niet functioneren ga zo maar door.

Naast mijn ernstige astma had ik zoals vaak gepaard gaat extreme eczeem op mijn lichaam.

Mijn handen leken soms wel verbrand ik had ontstoken voeten, rode vlekken, overal schilfers echt niet leuk voor een 19/20 jarige meid.

Binnen een half jaar onder behandeling van omalizumab was mijn eczeem zo goed als onder controle!!

Nu 5 jaar verder durf ik mijn lichaam weer te laten zien en komt mijn eczeem alleen opzetten als ik een prednisonkuur moet afbouwen of als er stressfactoren zijn die ivp de astma in eczeemvorm naar buiten willen treden.

Zonder omalizumab is de kans heel groot dat ik chronisch aan de prednison kom te zitten en mijn ziekenhuisopnames weer terug zullen vallen naar minimaal eens per twee maanden.

Mijn IgE waarden waren ook zo extreem hoog 3600?? dat, dat de reden was om met dit geneesmiddel te starten.

Ik durf best te vertellen dat dit geneesmiddel mij heel veel vervelende bezoeken bespaard, ik GEEN hooikoorts meer heb sinds 4 jaar! Ik GEEN snotterneus meer heb sinds 4 jaar! Ik GEEN eczeem meer heb sinds 4 jaar!
En mijn astma boven alles een stuk beter te handhaven is!!

Is dit voldoende over hoe blij ik ben met dit medicijn?

Marcel van Dijk

Ik word sinds 3 jaar 1 x in de 2 weken ingespoten met omalizumab.
Het maximale wat mag 3 spuitjes.

Als de omalizumab zou worden afgeschaft zou dat voor mij betekenen, dat ik heel snel achteruit zal gaan, wat voor mij, mijn gezin maar ook zeker voor de zorg grote problemen met zich mee zou brengen.

Als ik het niet zou hebben gekregen, dan was mijn leven en gezondheid al lang een stuk slechter geweest.

Misschien zelfs wel dood geweest zo slecht was ik er aan toe.

Voor de omalizumab was mijn longfunctie alweer zo slecht dat ik eigenlijk weer naar Davos zou moeten, ik had grote hoeveelheden prednison en antibiotica, dat is nu stukken minder geworden.
En mijn leven is stukken verbeterd in positieve zin, ik doe weer meer, ik kan weer meer.

Als de omalizumab dus wordt afgeschaft betekent dat dat ik dus weer terug val en erg ziek wordt.

Wat volgens mij de kosten van de zorg alleen maar hoger zullen gaan maken?!

Marlies van Beek

Mijn ervaring met omalizumab is positief.

Ik gebruik het nu ruim 4 jaar (1x per 2 weken) en mijn leven is hierdoor zeer veranderd. De allergieën zijn nu beter onder controle en ik ben sindsdien zelfs in staat om te wandelen en te fietsen. Iets wat ik voorheen door de allergieën (en de benauwdheid die hierdoor ontstaat) niet kon!

Ik ben dan ook van mening dat omalizumab in de basisverzekering moet blijven omdat stopzetten van de behandeling grote gevolgen heeft en de behandeling voor patiënten onmogelijk zelf te financieren is.

Indien u meer informatie wenst mag u contact opnemen zodat ik uw verdere vragen kan beantwoorden.

Gab Meijer

Ik ben dit jaar ook opgenomen geweest in Davos en eind juni weer retour Den-Haag. Toen ik thuis kwam sprong ik over de tafel heen?????, helaas door een fout van mijn apotheek, kreeg ik zonder dat ik het wist een dubbele dosis hart medicijnen binnen en pas na 16 dagen kwamen wij er achter hoe het zat en hoe het kwam dat het zo slecht met mij ging en van af die tijd is het constant onder de prednison en erge benauwdheid. Ik kan nu niet vertellen omdat ik onder de prednison zit, wat op het moment omalizumab doet bij mij nu helpt mij niets

Mijn diagnose is: Een zeer ernstige hyper actieve allergische astma.

In Davos zijn ze begonnen met 4 injecties om de week 600 mg en daar ben ik nu nog mee bezig
krijg al van af 2007, toen nog Dr.B.Roldaan 2 maal 150 mg per 14 dagen en vanaf dit jaar is dit verhoogd naar 600 mg.
Kan U wel vertellen dat omalizumab mij altijd heel goed geholpen heeft en nu door de prednison weet ik even niet.

Hanneke Francken-van der Meijden

Al jaren ben ik de gelukkige, dat ik om de veertien dagen omalizumab mag krijgen.
Sinds dat omalizumab er is, ben ik niet meer voor een exasibatie opgenomen geweest in het ziekenhuis .
Gerevalideerd in Doesburg en Davos waar ik de basis van inhaleren e.d. heb geleerd.
Met omalizumab maakt het leven een feestje, ik weet wel zeker als omalizumab uit de verzekering wordt genomen, dat het voor heel veel mensen het leven op de kop gezet wordt.
Dus omalizumab **moet moet** blijven.

Yvonne Lagerwerf. 3 jaar aan de omalizumab.

Op 12 maart 1992 ben ik geboren met "dauwworm" en heb hierna snel ernstig allergisch astma ontwikkeld.
Lange ziekenhuisopnamen en veel longontstekingen waren voor mij de orde van de dag.
Ik heb altijd een onderhoudsdosis antibiotica en prednison geslikt.

Op 15 jarige leeftijd heb ik het punt bereikt dat er niks meer hielp voor mij hier in Nederland. Er is besloten dat behandeling in het Zwitserse Davos voor mij op dat moment de enige oplossing was. Hier heb ik heel goed op gereageerd (was zelfs prednison vrij) en mocht na 4 maanden weer terugkeren naar Nederland.
Weer in Nederland ging het gauw slechter met mij, ik viel weer in het oude patroon van ziekenhuizen en prednisonkuren. Opnieuw is besloten om de behandeling voort te zetten in Zwitserland. Dit maal ben ik ook 4 maanden gebleven. Ook mocht het na thuiskomst niet lang goedgaan met mij. Ik zat aan de top qua medicijndoseringen en er kon eigenlijk niets meer bij... Totdat mijn longarts uit het Erasmus MC Sophia mij vertelde over omalizumab...

In eerste instantie zou ik niet in aanmerking komen voor de omalizumab behandeling omdat mijn IGE torenhoog was. Mijn longarts zag geen uitweg meer en besloot in overleg met mij en mijn ouders om dit te gaan proberen. Ik ben begonnen met de omalizumab nu exact 3 jaar geleden. Het middel werd iedere twee weken toegediend, na 3 maanden voelde ik verschil!

Ik had mijn ventolin minder nodig, had meer uithoudingsvermogen en had weer zin om dingen te ondernemen. Een jaar lang ben ik iedere 2 weken naar het Erasmus MC gegaan om de behandeling te volgen. De artsen wisten eigenlijk niet wat ze moesten zeggen dat ik zo goed op dit middel reageerde. Ik ben een jaar lang prednison vrij geweest. Na het eerste jaar is er besloten om de behandeling voort te zetten alleen dan iedere 4 weken. Dit ging ook zeer goed. Hierna is er besloten om van 4 weken naar 8

weken te gaan. Dit is een te grote stap voor mij geweest en bij de 6e week stortte ik in elkaar. Ik voelde me benauwd worden en had de omalizumab echt nodig. Sinds deze terugval ben ik weer van voor af aan begonnen. Dus iedere 2 weken weer de omalizumab.

Toen ik 18 jaar werd verliet ik het kinderziekenhuis "Sophia" en ik ben overgeplaatst naar het "Renier de Graaf Gasthuis" te Delft. Hier is doorgegaan met de behandeling maar dan iedere 4 weken. Op de longfunctieonderzoeken is ook aangetoond dat mijn longcapaciteit prima is voor iemand van mijn leeftijd. Op dit moment dat ik deze email schrijf lig ik op de dagverpleging voor mijn maandelijkse toediening van het middel. Wel één van de laatste keren, want ik heb het nu 3 jaar en ik ben 3 jaar aanvalsvrij en prednison vrij geweest!

Samen met mijn huidige longarts hebben we besloten na de winter te proberen met de omalizumab omdat het zo goed met mij gaat. Dankzij het ziekenhuis heb ik deze kans gekregen om dit te proberen en ik wil en kan ik deze stap ook wagen.

Ik zou niet weten waar ik zou hebben gestaan zonder omalizumab. Het heeft mijn leven positief veranderd, ik heb mede door de omalizumab mijn studie succesvol af kunnen ronden waardoor ik nu met een vervolgstudie bezig ben.

Ik vind dat iedereen de kans moet krijgen om dit middel te proberen, de artsen dachten dat het niet hielp bij mij, maar kijk eens wat ik allemaal bereikt heb met dit medicijn. Daarom deze email, want ik hoop dat iedereen die dit middel eigenlijk nodig heeft ook de kans krijgt om dit te mogen proberen. Ik hoop dat dit positief uitpakt en dat de verzekering dit verhaal meeneemt in het maken van hun beslissingen.

Dian van Elst

Ik gebruik sinds begin dit jaar omalizumab. Ik krijg tweewekelijks 4 injecties van 150 ml. De hoogste dosis dus. Ik ben op dit moment 19.

Ik heb inderdaad positieve ervaringen met de omalizumab. Het betekent voor mij vooral dat ik in staat ben om een redelijk normaal leven te leiden. Ik kan op dit moment gewoon studeren en werken. Als ik er goed op let dat ik niet over mijn grenzen heen ga, zoals dat eigenlijk voor iedereen met astma altijd het geval is.

Aan de ene kant betekent omalizumab een zekere belasting voor mij. Elke twee weken naar het ziekenhuis om 4 injecties te krijgen, is niet iets wat je heel graag doet. Het betekent echter wel dat ik kan doen wat ik leuk vind: studeren! Ik kan mijn studie volgen en uiteindelijk iets gaan doen met mijn leven wat ik echt leuk vind.

Zonder de omalizumabinjecties ben ik veel vaker benauwd, heb ik minder energie en is mijn concentratie om te huilen. Sinds ik met de omalizumab ben begonnen, hoef ik steeds minder te vernevelen. Natuurlijk heb ik mijn slechte dagen en mijn slechte perioden, maar het is allemaal veel minder. Ik gebruik dus minder medicijnen en kan veel meer. Ik kan genieten van het leven, zonder altijd maar benauwd te zijn.

Ik moest in augustus/september onverhoopt zes weken zonder omalizumabinjecties en toen merkte ik pas echt hoe de kwaliteit van mijn leven erop vooruit gegaan is. Natuurlijk ging het beter, daar was ik me zeker van bewust. Zonder de injecties merkte ik dat ik weer veel minder kon. Het studiejaar was toen net begonnen en ik had gelijk moeite met

me concentreren tijdens colleges en de energie niet om thuis goed met studie aan de slag te gaan. Werken wordt dan ook lastiger, omdat je dan simpelweg minder energie hebt. Terwijl werken aan de ene kant juist goed is, omdat dat even afleiding biedt van de studie. Even met iets anders bezig zijn, kan zeker verfrissend zijn.

Het wordt zonder omalizumab al zoveel moeilijker om mijn met zorg opgebouwde leven te volgen. Dan gaat dat nog maar om zes weken. Ik wil niet weten wat er gebeurt als ik helemaal geen omalizumab meer krijg. Ik moet er niet aan denken om weer zo vaak benauwd te zijn, zo afhankelijk te zijn van mijn vernevelaar en ik ben bang dat het een gegronde angst is om dan te vrezen dat ik weer een opname in Davos nodig zal hebben. Als ik naar Davos moet, betekent dat dat mijn studie absoluut vertraging oploopt. Dat is echt waar ik niet op zit te wachten.

Ik heb mijn leven nu met de omalizumab zo op weten te bouwen, dat het goed te doen is. Natuurlijk kan ik mijn leven niet leiden zoals een gezonde jongere dat doet. Ik moet me aanpassen aan mijn ziekte, ik moet ermee leven en met dit medicijn gaat dat goed. Natuurlijk moet ik er veel dingen voor laten en moet ik af en toe een stap terug nemen. Maar op deze manier is het zeer goed te doen!

Met omalizumab verbetert mijn leven zoveel, dat ik absoluut niet zonder zou willen. Het verbetert de kwaliteit van leven zo, dat ik gewoon kan studeren en werken. Het gaat op dit moment zelfs in zoverre goed, dat ik het sporten eindelijk weer langzaam op kan pakken!

Stella Gijtenbeek

Hierbij een berichtje van iemand die al drie jaar de solair behandeling krijgt. ik heb er alleen maar goede berichten over.

ik kan nu "alles" doen wat ik wil. ik fiets, zwem en sport veel.

ik denk wel eens, had ik de behandeling maar eerder gehad, dat had denk ik veel opnames en misschien wel een behandeling in Davos kunnen voorkomen. het heeft mij zoveel goeds gebracht. Het zou vreselijk zijn als solair uit het basispakket wordt gehaald. ik zou dan weer terug zijn bij af. ik moet er niet aan denken. Mijn "leven" zou mij afgenomen worden.

Henk Verweij

Met omalizumab kan je naast een nuttige behandeling ook kosten besparen!

Van 2003 t/m 2007 was ik als kinderarts verbonden aan NAD.

In die tijd is omalizumab op de markt gekomen en heb ik wat ervaringen opgedaan.

In Davos werden een aantal kinderen opgenomen met een zeer hoog IgE (>500 IU/ml). Gezien hun hoge IgE kwamen zij in eerste instantie niet in aanmerking voor omalizumab behandeling (contra indicatie volgens formularium). Dankzij het hoogtegebergte klimaat zagen wij tijdens een opname in Davos een spontane daling van een hoog IgE gehalte tot acceptabele waarden waarbij wel behandeling met omalizumab mogelijk was. Vervolgens werden deze patiënten tijdens de opname in Davos op omalizumab ingesteld en in goede conditie ontslagen voor verdere behandeling in Nederland. Alhoewel ik de follow-up op lange termijn niet ken, begreep ik van de collega's in Nederland dat deze aanpak succesvol was.

Ik vond dit een aantrekkelijk stukje samenwerking met de verwijzers en propageerde dit bij andere kinderartsen. Met een dergelijke aanpak zou een opname in Davos zeer zinvol zijn en bovendien verkort kunnen worden, hetgeen kostenbesparend is voor verzekeraars.

Overigens wat zijn de argumenten van de overheid om dit middel te schrappen?
Zijn het de kosten of de effectiviteit?

Voor beide argumenten zijn genoeg tegenargumenten aan te voeren.

Lynsey van Geel

Ik heb 1,5 jaar omalizumab injecties gekregen en ik moet zeggen dat het me heel goed heeft gedaan m.b.t. astma aanvallen door allergische reactie. Ineens kon ik mijn bed verschonen zonder daardoor benauwd te worden. Op visite gaan bij vrienden ging ook een heel stuk beter, mensen staan daar niet zo vaak bij stil maar er zwerft stiekem toch veel stof rond in een huiskamer. Dit zijn zomaar 2 voorbeelden maar zo zijn er natuurlijk nog meer situaties.

Marco Slief

Ik ben bekend met omalizumab. En zou het heel jammer vinden als er straks geen gebruik

meer van kan maken.

Ik gebruik volgens mij al ongeveer 3 jaar om de 4 weken 2 spuiten.

Mijn ervaring is dat ik door dit middel niet het hele jaar aan de prednisolon zit.

En nu alleen maar als ik een aanval van astma krijg. Ik weet alleen niet wat slechter is.

Volgens mij is prednisolon slechter voor je lijf dan omalizumab.

Manon Bax

Nadat ik al een aantal jaar worstel met mijn gezondheid en 2 achtereenvolgende jaren ben opgenomen in het Astmacentrum Davos, ben ik afgelopen mei begonnen met omalizumab. Dit is de beste beslissing geweest in mijn leven. Al binnen een maand begon de omalizumab te werken, waardoor ik mij weer beter begon te voelen. Ik had mij in jaren niet zo goed gevoeld (buiten mijn verblijf in Davos om). De omalizumab heeft zeker mijn kwaliteit van leven verbeterd. Ik kan nu weer studeren, sporten, met vrienden afspreken en zelfs 1 middag in de week werken. Als alles mee zit haal ik in Juni 2012 mijn bachelor aan de Open Universiteit. De master die ik daarna wil gaan volgen, wordt alleen aangeboden aan de universiteit van Maastricht. Zonder de omalizumab zou dit niet te doen zijn. Ik heb het er vandaag over gehad met mijn longarts en ook hij denkt dat ik er met de omalizumab klaar voor ben om weer aan een reguliere universiteit te gaan studeren.

Door de omalizumab kan ik in juni (waarschijnlijk) mijn bachelor kan afronden, zelfs in het voorjaar. Zonder omalizumab zou mijn studie (nog) langer duren en zou ik niet mijn beoogde master kunnen gaan volgen. Daar ben ik erg dankbaar voor.

Ik dank veel aan omalizumab en zou ook niet meer zonder kunnen. Ik hoop dan ook dat dit medicijn in de basisverzekering kan blijven!



Postbus 512
2800 AM Gouda
Tel. 0182 - 585 390
Fax 0182- 523 067
ABN AMRO 51.16.33.947

Vereniging Nederland - Davos

Aan Commissie Farmaceutische hulp
t.av. de weledelgeleerde heer Dr. M van de Graaf
Secretaris CHF
Postbus 320
1112 XH Diemen

Betreft: Beoordeling omalizumab (Xolair®)
Uw kenmerk: ZA/2011070031
Onze ref: 033-TPIVD/mr

Gouda, 18-11-2011

Geachte heer Van der Graaff,

De Vereniging Nederland Davos is Geschokt door uw (overigens teleurstellend late) reactie op de gezamenlijke brief van het Astma Fonds, de LAN en de NVALT d.d. 22-06-2011. U geeft aan dat onze argumentatie onvoldoende onderbouwd zou zijn. Ik wil deze argumentatie echter nogmaals aan u voorleggen en het ter verduidelijking van ons standpunt van een andere kant benaderen.

Uw besluit om Omazilumab niet meer te vergoeden is genomen vanuit de Beleidsregel dure geneesmiddelen. In diverse rapporten wordt gesproken over de hoogte van ziektelast, hetgeen uitgedrukt wordt in een formule met als uitkomst een getal. De Vereniging Nederland Davos echter, vertegenwoordigt patiënten. De benadering die ik kies is die van de kant van de patiënt.

De VND maakt zich sterk voor patiënten met een ernstig persisterend astma. Deze groep wordt als gevolg van hun aandoening ernstig belemmerd in hun gewone dagelijkse en ook nachtelijke bezigheden. Dit heeft gevolgen zoals ernstige uitputting, heftige exacerbaties, veelvuldige klinische opnames en ultimo zelfs opname in de kliniek in Davos. Wat dit voor hen betekent valt (nog) niet uit te drukken in een formule. Wat het betekent voor de zorgkosten is wel in een formule en een bedrag uit te drukken.

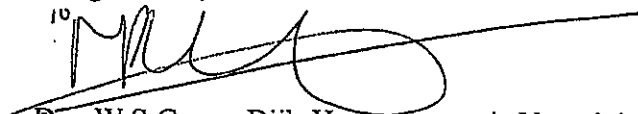
Het geneesmiddel Omalizumab kan bovengenoemde gevolgen duidelijk verminderen. Dit betekent voor de patiënt een enorme verbetering van de kwaliteit van leven. Dit middel kunt en mag u deze patiënten dan ook niet onthouden. Voor u als financier van het middel betekent het bovendien een investering in het voorkomen van veel omvangrijke kosten in een later stadium.

Davos. M'n lucht en m'n leven!

vnd@wxs.nl
www.nederland-davos.nl

Wij vragen u dan ook met klem uw besluit tot niet vergoeden te heroverwegen en opnieuw ter beoordeling te stellen in de appraisal. Als Vereniging Nederland Davos dringen wij aan op een positieve beslissing in het belang van de ernstig zieke astma patiënten, en de kwaliteit van leven van deze groep als richtlijn voor uw beslissing te nemen.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'W.S.G. van Dijk-Hoen', written over a horizontal line.

Dr. W.S.G. van Dijk-Hoen, secretaris Vereniging Nederland Davos

Dr. G.J.J. Prins, voorzitter Vereniging Nederland Davos



NVZ vereniging van ziekenhuizen

Mevrouw mr. M. van der Veen - Helder
hoofd Zorg Advies
College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen

Postbus 9696
3506 GR Utrecht
Bezoekadres: Oudlaan 4

Telefoon 030 273 98 83
Telefax 030 273 97 80
www.nvz-ziekenhuizen.nl
nvz@nvz-ziekenhuizen.nl

KvK Utrecht 40482194

datum 29 november 2011

uw referentie -

onze referentie 10004273/hk.hp

doorkiesnummer 030 273 96 65

e-mail h.kemna@nvz-ziekenhuizen.nl

onderwerp **reactie concept herbeoordelingsrapporten**

Geachte mevrouw Van der Veen,

Graag maakt de NVZ vereniging van ziekenhuizen (NVZ) gebruik van de uitnodiging om te reageren op drie concept-herbeoordelingsrapporten die u deze maand heeft uitgebracht in het kader van de beleidsregel dure geneesmiddelen. In de rapporten doet u aanvullend uitspraken of het geneesmiddel bij de specifieke indicatie te verzekeren zorg is.

Het gaat om herbeoordelingen van:

- * Omalizumab (Xolair) bij "ernstig persistierend allergisch astma".
- Infliximab (Remicade) voor de indicatie "matig tot ernstige chronische plaque psoriasis".
- Infliximab bij colitis ulcerosa (CU).

Uw voornaamste voorgenomen conclusies zijn dat deze geneesmiddelen weliswaar effectief zijn (meerwaarde hebben), maar dat de doelmatigheid bij de genoemde indicaties onvoldoende is onderbouwd.

Uw conceptadviezen aan de Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) luiden daarom de opname op de beleidsregel van deze geneesmiddelen voor deze indicaties niet te continueren.

U adviseert de minister omalizumab en infliximab bij CU uit het pakket te verwijderen of in te grijpen in de prijzen. In geval van infliximab bij plaque psoriasis wilt u de aanspraak beperken.



Verantwoordelijkheid

Op dit moment dreigt te gebeuren waar de NVZ al vanaf de introductie in 2006 van de (aangepaste) beleidsregel voor heeft gewaarschuwd. Als gevolg van tekortkomingen in de procedure dreigen de komende periode dure geneesmiddelen van de beleidsregel te worden verwijderd. Hiermee vervalt de extra budgettaire compensatie voor de ziekenhuizen, terwijl daarvoor geïndiceerde patiënten wel het recht hebben deze geneesmiddelen te krijgen en ziekenhuizen en behandelaren verplicht zijn deze voor te schrijven en te verstrekken. Als gevolg hiervan ontstaan opnieuw financiële knelpunten voor de ziekenhuizen. Voor de ziekenhuizen is dit volstrekt onacceptabel. De NVZ, de ziekenhuizen en behandelaren, hebben bij herhaling gesteld niet verantwoordelijk te kunnen zijn als dossiers voor herbeoordeling niet tijdig, onvolledig of niet volgens de wensen van het College voor zorgverzekeringen worden ingediend. Daarvoor ontbreekt het hen aan middelen en bevoegdheden (zie onder meer onze brief aan CVZ met kenmerk 08001160/hk.hp).

Ontoereikend doelmatigheidsonderzoek

De ziekenhuizen zijn bereid hun bijdrage te leveren aan toegankelijke, kwalitatief hoogwaardige en betaalbare zorg. Daarover hebben wij met de minister van VWS afspraken gemaakt in het deze zomer gesloten bestuurlijk hoofdlijnenakkoord.

De NVZ onderschrijft dat stringent pakketbeheer een bijdrage kan leveren om de zorg ook in de toekomst toegankelijk en betaalbaar te houden. Wij begrijpen dan ook de ambitieuze insteek van uw rapport, maar zijn van mening dat u in deze fase deze doelen voorbijschiet.

Het vaststellen van kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk is ingewikkeld en stelt hoge eisen aan de data en analysemethode. Er zijn vele methodologische valkuilen.

Uw berekeningen van kosteneffectiviteit en ziektelast zijn mede als gevolg hiervan met hoge onzekerheidsmarges omkleed. Volgens de beroepsgroepen en ter zake kundige experts bevat uw rapport bovendien inhoudelijke fouten en verkeerde aannames.

Wij zijn van mening dat dit rapport in deze fase ontoereikend is om dergelijke zware conclusies over bekostiging en pakket aanspraken aan te kunnen verbinden.

Beoordelingskader

U merkt op dat het nog geen geaccepteerde praktijk is om het criterium kosteneffectiviteit een doorslaggevende rol te geven bij pakketbeslissingen, zeker waar het zorg betreft met een therapeutische meerwaarde ten opzichte van alternatieve behandelingen.

Bovendien maakt u hierbij gebruik van een drempel die wordt bepaald door ziektelast. Dat model verkeert nog in de ontwerpfase en is nog niet uitgewerkt.

Met dit pakketadvies loopt u daarom vooruit op het nieuwe systeem van voorwaardelijke pakkettoelating. De minister heeft het CVZ gevraagd hiervoor de criteria uit te werken. Voor zover de NVZ bekend, heeft die uitwerking nog niet plaatsgevonden. Het is ons dan ook niet bekend of de thans voorliggende adviezen met die nadere uitwerking in overeenstemming zijn.

Een ander probleem in de beoordeling betreft de grote mate van onzekerheid over de hoogte van de werkelijke kosten per quality en over de hoogte van de ziektelast. In de casus van infliximab CU en omalizumab stelt u dat er geen grote risico's ontstaan voor de volksgezondheid als niet tot een behandeling wordt overgegaan. Wij zijn benieuwd wat de politiek en samenleving hiervan vinden, want de gevolgen zijn erg groot voor een kleine groep patiënten. Voor omalizumab is geen alternatief; voor een kleine groep van patiënten met CU is het alternatief een operatie (colectomie).

Juridische aspecten

De maatregelen die bij het pakketbeheer zijn voorgenomen, kunnen op gespannen voet staan met de huidige aanspraken die verzekeren kunnen ontlenen aan internationale verdragen. Het lijkt de NVZ dringend noodzakelijk dat het CVZ daaraan aandacht besteedt alvorens "ziektelast" als criterium toe te passen. Hoe verhoudt dit begrip zich tot de aanspraken op basis van het Europees Sociaal Handvest en de ILO-verdragen? Zie hiervoor onder meer het rapport van de Gezondheidsraad uit 2003 "Contouren van het basispakket" (publicatienr. 2003/02).

Gevolgen

Genoemde therapieën gelden als de standaardtherapie. Het verwijderen ervan uit het pakket en stopzetten van de vergoeding zal ertoe leiden dat deze therapieën niet meer kunnen worden aangeboden. Dit heeft grote nadelige gevolgen voor de kwaliteit en veiligheid van de patiëntenzorg. Er zijn ook gevolgen buiten de gezondheidszorg (toename ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid). Deze zijn niet beschreven in uw rapport en vermoedelijk ook niet meegewogen in de kosteneffectiviteitsberekeningen.

Gevolgen voor bekostiging

U constateert dat met verwijdering van de beleidsregel er een financieringsprobleem ontstaat voor de ziekenhuizen. Dit probleem wordt voor de zorgaanbieders niet opgelost door de pakketaanspraak te wijzigen zolang de geneesmiddelen onderdeel zijn van "zorg die medisch specialisten plegen te bieden" en "die voldoet aan de (internationale) stand van de wetenschap en praktijk".

Slot

De NVZ maakt ernstig bezwaar tegen het verwijderen van dure geneesmiddelen van de beleidsregel vanwege incomplete dossiers. Het dupeert patiënten en maakt het werk voor dokters en ziekenhuizen onmogelijk, terwijl zij hierop geen invloed kunnen uitoefenen.

Bladzijde 4
29 november 2011
10004273/hk.hp



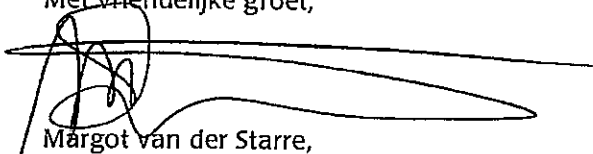
Het huidige rapport is volgens de NVZ nog onvoldoende uitgewerkt om er de door u voorgenomen zware conclusies aan te kunnen verbinden. Wij bevelen aan dat het doelmatigheidsonderzoek wordt voortgezet en dat de kwaliteit van deze studies verbetert. Dit vraagt om een inbedding van dit type onderzoek in het stelsel. Ook dient volgens de NVZ de discussie over de invulling van de pakketcriteria ziektelast en de weging van kosteneffectiviteit gevoerd te worden in de samenleving en de Tweede Kamer. Wij adviseren u deze criteria ook te toetsen aan de Europese verdragen. Wij staan positief tegen de door u geadviseerde aanpak om door middel van prijs-volumeafspraken en prijsonderhandelingen met fabrikanten en verzekeraars de kosten verder te beheersen.

De NVZ zal samen met de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) in overleg treden met de wetenschappelijke verenigingen van medisch specialisten om afspraken te maken over waarborgen voor doelmatige toepassing van dure geneesmiddelen. Dat overleg is al gestart met de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie.

Wij vinden het belangrijk dat de Adviescommissie Pakket (ACP) ook onze reactie ontvangt en verzoeken u ons commentaar door te sturen naar de ACP-vergadering van 2 december.

Mocht u aanvullende vragen hebben, dan kunt u contact opnemen met Harrie Kemna, senior beleidsadviseur bij de NVZ. Hij is te bereiken via telefoonnummer 030 273 96 65.

Met vriendelijke groet,



Margot van der Starre,
directeur

Cc.

- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen
- NVALT
- NVDV
- CCUVN
- LAN
- NPCF
- ACP

College voor zorgverzekeringen
Mevrouw mr. M. van der Veen-Helder
Hoofd afdeling Zorg Advies
Postbus 320
1110 AH DIEMEN

Betreft Reactie NFU op concept herbeoordelingsrapporten in het kader van de beleidsregel
 Dure Geneesmiddelen
Datum 29/11/2011

Ons kenmerk 11.4387/JL/OdT

Geachte mevrouw Van der Veen,

De NFU maakt graag gebruik van de mogelijkheid om te reageren op de drie concept herbeoordelingsrapporten die u deze maand heeft uitgebracht in het kader van de beleidsregel Dure Geneesmiddelen.

In de rapporten doet u aanvullend uitspraken of het geneesmiddel bij de specifieke indicatie te verzekeren zorg is.

Het betreft herbeoordelingen van:

- omalizumab (Xolair) bij 'ernstig persisterend allergisch astma';
- infliximab (Remicade) voor de indicatie 'matig tot ernstige chronische plaque psoriasis';
- infliximab bij colitis ulcerosa.

Uw voornaamste voorgenomen conclusies zijn dat deze geneesmiddelen weliswaar effectief zijn (meerwaarde hebben), maar dat de doelmatigheid bij de genoemde indicaties onvoldoende is onderbouwd.

Uw conceptadviezen aan de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) luiden daarom de opname op de beleidsregel van deze geneesmiddelen voor deze indicaties niet te continueren.

U adviseert de minister omalizumab en infliximab bij colitus ulcerosa uit het pakket te verwijderen of in te grijpen in de prijzen. In geval van infliximab bij plaque psoriasis wilt u de aanspraak beperken.

Ontoereikend doelmatigheidsonderzoek

De ziekenhuizen zijn bereid hun bijdrage te leveren aan toegankelijke, kwalitatief hoogwaardige en betaalbare zorg. Daarover hebben wij met de minister van VWS afspraken gemaakt in het deze zomer gesloten bestuurlijk Hoofdlijnenakkoord. Doelmatige inzet van dure geneesmiddelen is een van de onderwerpen in het Hoofdlijnenakkoord.

De NFU onderschrijft dat stringent pakketbeheer een bijdrage kan leveren om in de toekomst de zorg toegankelijk en betaalbaar te houden. Dat het criterium kosteneffectiviteit doorslaggevend is bij pakketbeoordelingen is nieuw en zo ook de toepassing van het criterium ziektebelast.

Het vaststellen van kosteneffectiviteit in de dagelijkse praktijk is ingewikkeld en stelt hoge eisen aan de data en analysemethode. Er zijn vele methodologische valkuilen.



De berekeningen van kosteneffectiviteit en ziektelast zijn mede als gevolg hiervan met hoge onzekerheidsmarges omkleed. Op basis van de reacties van de deskundigen en de beroepsgroepen op uw concept rapportages, is de NFU van mening dat dit rapport in deze fase ontoereikend is om dergelijke zware conclusies over bekostiging en pakketaanspraken aan te kunnen verbinden.

Gevolgen voor behandeling

Genoemde therapieën gelden als de standaard therapie. Het verwijderen ervan uit het pakket en stopzetten van de vergoeding, zal ertoe leiden dat deze therapieën niet meer kunnen worden aangeboden. Dat heeft gevolgen voor de kwaliteit en veiligheid van de patiëntenzorg. Het verwijderen van deze behandelingen uit het pakket heeft gevolgen voor de solidariteit. Die discussie zal in de politiek en samenleving moeten worden gevoerd.

Gevolgen voor bekostiging

U constateert dat met verwijdering van de beleidsregel er een financieringsprobleem ontstaat voor de ziekenhuizen. Dat probleem wordt voor de ziekenhuizen niet opgelost door de pakketaanspraak te wijzigen zolang de geneesmiddelen onderdeel zijn van 'Zorg die medisch specialisten plegen te bieden' en 'die voldoet aan de (internationale) stand van de wetenschap en praktijk'.

Conclusie


De NFU maakt bezwaar tegen het verwijderen van voornoemde dure geneesmiddelen van de beleidsregel vanwege incomplete dossiers. Het dupeert patiënten en maakt het werk voor artsen en ziekenhuizen onmogelijk, terwijl zij hierop geen invloed kunnen uitoefenen.

De huidige rapporten zijn volgens de NFU nog onvoldoende uitgewerkt om de door u voorgenomen zware conclusies aan te kunnen verbinden. Wij bevelen aan dat het doelmatigheidsonderzoek wordt voortgezet en dat de kwaliteit van deze studies verbetert. Dat vraagt om een inbedding van dit type onderzoek in het stelsel. Ook dient volgens de NFU over de invulling van de pakketcriteria ziektelast en de weging van kosteneffectiviteit de discussie te worden gevoerd in de samenleving en de Tweede Kamer.

De NFU zal samen met de NVZ en met de wetenschappelijke verenigingen van medisch specialisten in overleg treden om afspraken te maken over waarborgen voor doelmatige toepassing van dure geneesmiddelen. Dat overleg is al gestart met de Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie.

Wij vinden het belangrijk dat de Adviescommissie Pakket (ACP) ook onze reactie ontvangt en verzoeken u ons commentaar door te sturen naar de ACP-vergadering van 2 december 2011.

Met vriendelijke groet,


Mr. J.A.M. Landman
Directeur