

Avastin (bevacizumab), Macugen (pegaptanib) en Lucentis (ranibizumab): vergelijking van medicatiekosten

Lucas Goossens^{a*}, Pieter Knoester^b en Maureen Rutten-van Mölken^a

^a Gezondheidseconoom, Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC, Rotterdam.

^b Ziekenhuisapotheker, Erasmus MC, Rotterdam. Huidig adres: Rijnlandziekenhuis, Leiderdorp.

* Correspondentie: l.goossens@erasmusmc.nl.

Kernpunten

- Bevacizumab (Avastin) is een niet-geregistreerd alternatief voor pegaptanib (Macugen) en ranibizumab (Lucentis) bij natte maculadegeneratie.
- Het Erasmus MC gebruikt tot dusver alleen bevacizumab.
- Bevacizumab kost het ziekenhuis € 18,11 tot € 101,04 per injectie, pegaptanib € 144,37 en ranibizumab € 240,20. De maatschappelijke kosten van pegaptanib en ranibizumab zijn veel hoger.

Sinds 2005 is bevacizumab (Avastin) wereldwijd off-label in gebruik voor de behandeling van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie [1], een ziekte die het centrale gezichtsvermogen aantast. Bevacizumab is alleen geregistreerd voor de behandeling van darmkanker en dus niet door de registratie-autoriteiten beoordeeld op effectiviteit en veiligheid bij de indicatie leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Ook in Nederland is het middel in een aantal ziekenhuizen, waaronder het Erasmus MC in Rotterdam, off-label voor deze indicatie in gebruik [2]. Begin 2007 zijn de geregistreerde alternatieven pegaptanib (Macugen) en ranibizumab (Lucentis) beschikbaar gekomen. Bevacizumab, pegaptanib en ranibizumab remmen de vasculaire endotheliale groeifactor, een stof die lekkage en overmatige groei van bloedvaatjes stimuleert, waardoor het gezichtsvermogen wordt aangetast [3]. Al deze middelen worden intravitreaal ingespoten. Over de effectiviteit van pegaptanib en ranibizumab bij maculadegeneratie zijn formele onderzoeksresultaten bekend [4-6], maar niet over die van bevacizumab. Zes academische medische centra doen een vergelijkend onderzoek – waarvoor ZonMw in december 2007 subsidie heeft toegekend – naar effecten, kosten en kosteneffectiviteit van de gehele behandeling met ranibizumab en bevacizumab [3, 7]. De verwachting van de aanvragers is dat de effectiviteit van beide middelen ongeveer gelijk zal zijn.

Tot en met december 2007 zijn in het Erasmus MC 1864 injecties bevacizumab voor toediening gereedgemaakt (figuur 1). Tot op heden – 26 maart 2008 – zijn pegaptanib en ranibizumab nog niet afgeleverd in het Erasmus MC. Een belangrijke reden voor continuering van het off-label-product terwijl er geregistreerde alternatieven

Abstract

Avastin (bevacizumab), Macugen (pegaptanib) and Lucentis (ranibizumab): comparison of medication costs

Objective

Comparing the medication costs of bevacizumab, pegaptanib and ranibizumab per injection.

Methods

The cost for preparing syringes with bevacizumab is added to the price per vial. The costs per syringe depend also on the number of syringes filled from one vial of bevacizumab.

Results

Hospital costs per syringe amount to € 18.11-101.04 for bevacizumab, € 144.37 for pegaptanib and € 240.20 for ranibizumab. Societal costs for pegaptanib and ranibizumab are five times these amounts.

Conclusion

If a hospital prepares and uses at least three syringes per vial of bevacizumab, this preparation is less costly than pegaptanib and ranibizumab. From a societal perspective the medication costs of bevacizumab are lowest in all cases.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(4):75-79.

bestaan, zijn – behalve de vermoede effectiviteit met nauwelijks bijwerkingen – de lage kosten [8-12].

Uit een flacon bevacizumab van 4 ml kunnen meerdere injecties worden gemaakt. In de regel berekent de ziekenhuisapothek de aanvrager alleen de kosten van het geneesmiddel en de emballage. Behalve deze uitgaven zijn er echter ook kosten voor de bereiding van injecties. In dit artikel brengen we de werkelijke inkoop- en productiekosten voor intravitreaal gebruik van bevacizumab in kaart en vergelijken we ze met die van pegaptanib en ranibizumab. We hanteren hierbij twee perspectieven: het maatschappelijk perspectief en het ziekenhuisperspectief. (Onder de termen ‘maatschappelijk perspectief’ en ‘maatschappelijke kosten’ in kosten- en kosteneffectiviteitsstudies vallen doorgaans alle kosten die betrekking hebben op een medische behandeling, van medicatiekosten tot arbeidsverzuim. In dit artikel slaan de termen uitsluitend op de kosten voor aankoop en bereiding van medicatie-injecties die de maatschappij opbrengt, in contrast met de kosten die ten laste van het ziekenhuis komen.) In het maatschappelijk perspectief betrekken we de kosten van het middel zelf, het personeel voor de bereiding van injecties, overhead, materieel en verliezen door niet-gebruikte injecties. Vanuit ziekenhuisperspectief bekijken we dezelfde kostencategorieën, maar alleen voor zover ze ten laste van het ziekenhuisbudget komen.

De effectiviteit van het middel en de kosten van andere delen van de behandeling blijven buiten beschouwing. Bij de bepaling van de kosten van een jaar behandeling houden we wel rekening met de toedieningsfrequentie.

Kosten

Bereiding intravitreaal bevacizumab

Voor de behandeling van darmkanker wordt bevacizumab geleverd in een grote verpakking. Deze verpakking is niet direct geschikt voor gebruik bij patiënten met leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Het verdelen van bevacizumab over een aantal injectiespuiten voor toediening in het oog vergt een aantal handelingen. Het middel zit in een flacon van 4 ml of 16 ml, terwijl per injectiespuit slechts 0,11-0,15 ml benodigd is.

De bereidingswijze verschilt enigszins per ziekenhuis. In dit artikel is uitgegaan van het protocol van het Erasmus MC [13]. In dit ziekenhuis vult een apothekersassistent onder aseptische omstandigheden steriele insulinespuiten met bevacizumab en etiketteert ze. Een productieapotheker, een labapotheker en een apotheker quality assurance controleren of het protocol is gevolgd en geven het protocol vrij. Microbiologische analyse van enkele injecties moet vervolgens uitwijzen of het product tijdens de bereiding steriel is gebleven. Deze handelingen kosten tijd en ook gaat een deel van de verkregen injecties met bevacizumab verloren bij de steriliteitsanalyse. De oorspronkelijke verpakking levert maximaal 25 bruikbare injecties op. De apotheek van het Erasmus MC kent aan het product een maand houdbaarheid toe.

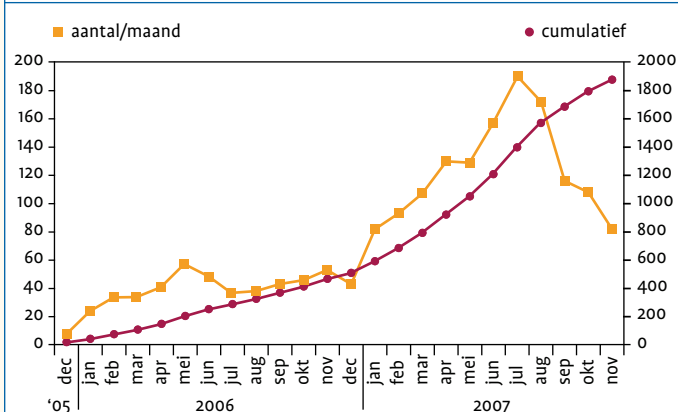
Dit protocol wordt buiten het Erasmus MC in grote lijnen gevolgd maar niet altijd volledig, zo blijkt uit navraag bij vier andere ziekenhuizen. Sommige ziekenhuizen kiezen ervoor de microbiologische analyse achterwege te laten. Ze zien dergelijk onderzoek als controle op beheersing en naleving van het protocol en vinden dat die ook kunnen worden gewaarborgd door het algemene kwaliteitsbeleid van de apotheek. Vaak houdt slechts één apotheker zich bezig met het vrijgeven van de bereide injecties.

Kosten intravitreaal bevacizumab

Bij de berekening van de bereidingskosten gaan we uit van Nederlandse richtlijnen voor kostenonderzoek [14]. De personeelskosten zijn afgeleid van de loonkosten per jaar. Ziekenhuisapothekers, apothekersassistenten en analisten met een voltijdaanstelling zijn geacht 1540 uur per jaar te werken. Het bruto maandsalaris wordt met 12 vermenigvuldigd en verhoogd met 39% om de loonkosten (inclusief vakantietoeslag en werkgeverslasten) te berekenen. Als brutoloon gebruiken we standaard de eerste periodiek boven het midden van de salarisschaal vanaf 1 april 2007. Voor de apothekers is dat periodiek 8 van de salarisschaal voor functiegroep 80 in de CAO Ziekenhuizen [15], voor apothekersassistenten periodiek 6 voor

Figuur 1

De aantallen injecties bevacizumab die per maand en cumulatief zijn gebruikt in het Erasmus MC
De daling vanaf september 2007 heeft te maken met de beëindiging van de levering aan een externe kliniek.



functiegroep 40 en voor microbiologisch analisten periodiek 6 voor functiegroep 45.

De kosten voor het gebruik van het laboratorium en andere werkruimten zijn verwerkt in de standaard opslag van 45% voor overheadkosten, die bovenop de kosten van personeel komt. We berekenen geen overhead over de prijs van het geneesmiddel, aangezien hierdoor de totale kosten onevenredig verhoogd zouden worden. Een flacon van 4 ml kost € 393,52 [9]. Dat is de apotheekinkoopsprijs plus 6% btw.

De kosten per injectie bevacizumab zijn sterk afhankelijk van het aantal injecties dat daadwerkelijk kan worden toegediend. In onze steekproef liep dat aantal uiteen van 5 tot 25 per verpakking. Ziekenhuizen die op dit moment slechts weinig injecties gebruiken, rekenen er wel op dat dit aantal snel zal toenemen, onder meer door een betere planning en een grotere bekendheid met de behandeling. Als een ziekenhuis inderdaad 25 injecties per flacon benut, kosten ze minimaal € 18,11 en maximaal € 20,70 per stuk, afhankelijk van de precieze bereidingswijze (tabel 1). Exclusief bereidingskosten zou dat € 16,36 zijn (middel plus injectiespuit). Door het meerekenen van de kosten voor personeel en overhead worden de kosten dus 9% tot 22% hoger. Als uit de verpakking 5 injecties worden toegediend, kosten ze elk € 88,07 tot € 101,04. De kosten per injectie zijn dus 387% hoger als uit een verpakking niet 25, maar 5 doses worden gebruikt.

Gebruik van een grotere verpakking bevacizumab, 16 ml à € 1431,50 (prijs maart 2007; www.medicijnkosten.nl) zou alleen voordelig zijn

Tabel 1

Kosten (€) voor bereiding flacon bevacizumab

Middel

• bevacizumab	flacon 4 ml					393,52
---------------	-------------	--	--	--	--	--------

Functionaris

	taak	kosten per uur	minuten minimum	maximum	kosten per flacon minimum	maximum
• apothekersassistent	aseptisch werken	23,25	30	30	11,63	11,63
	etikettering	23,25	15	15	5,81	5,81
• productieapotheker	vrijgeven protocol	76,31	10	10	12,72	12,72
• labapotheker	vrijgeven protocol	76,31	0	10	0,00	12,72
• apotheker quality assurance	formele vrijgifte	76,31	0	5	0,00	6,36
• microbioloog	steriliteitsonderzoek	25,66	0	60	0,00	25,66
Personeelskosten					30,16	74,89

Totaal exclusief overhead

423,68 468,41

Overhead

13,57 33,70

Totaal inclusief overhead

437,25 502,12

Kosten per injectie**5 injecties per flacon****25 injecties per flacon**

	minimum	maximum	minimum	maximum
Middel	78,70	78,70	15,74	15,74
Personeelskosten	6,03	14,98	1,21	3,00
Overheadkosten	2,71	6,74	0,54	1,35
Injectiespuit met naald [□]	0,62	0,62	0,62	0,62
Totaal	88,07	101,04	18,11	20,70

[□] Volgens e-mail-berichtgeving van het Medisch Centrum Alkmaar, 7 maart 2007.**Tabel 2**

Kosten (€) per jaar van bevacizumab, pegaptanib en ranibizumab

Middel**Maatschappelijk perspectief****Ziekenhuisperspectief**

	minimaal	maximaal	minimaal	maximaal
Bevacizumab [□]	155 [◇]	297 [△]	155 [◇]	297 [△]
Bevacizumab [⊕]	753 [◇]	1167 [△]	753 [◇]	1167 [△]
Pegaptanib	6280	6280	1256	1256
Ranibizumab	7206 [⚡]	14.412 [△]	1441 [⚡]	2882 [△]

[□] Een flacon levert 25 injecties op.[◇] Toedieningsfrequentie: eens in de 6 weken.[△] Toedieningsfrequentie: eens per maand.[⊕] Een flacon levert 5 injecties op.[⚡] Toedieningsfrequentie: eerste drie maanden maandelijks, daarna eens per drie maanden.

als voldoende van de daaruit gemaakte extra injecties ook daadwerkelijk worden gebruikt.

De toedieningsfrequentie van bevacizumab is eens in de maand tot eens in de zes weken [12]. Het middel kost dan maximaal € 1167 per jaar (maandelijks toegediend, 5 injecties per flacon) en minimaal € 155 (eens in de zes weken toegediend, 25 injecties per flacon). Deze kosten komen geheel voor rekening van het ziekenhuisbudget.

Kosten pegaptanib

Macugen kost € 721,86 per injectie, inclusief btw [16]. In januari 2006 is het geneesmiddel geregistreerd in Nederland, tevens valt het geneesmiddel onder de NZa-beleidsregel dure geneesmiddelen, waardoor de zorgverzekeraar 80% van de prijs vergoedt [17]. Daardoor komt nog € 144,37 ten laste van het ziekenhuis. Er zijn geen aanvullende kosten voor de bereiding van injecties. Het middel wordt in het eerste jaar gemiddeld 8,7 keer toegediend (eens in de zes weken). De totale kosten per jaar zijn € 6280, waarvan € 1256 voor rekening van het ziekenhuis komt.

Kosten ranibizumab

Ranibizumab kost € 1200,98 per injectie (prijs maart 2007; www.medicijnkosten.nl). Het is in februari 2007 in Europa geregistreerd. In een van de klinische studies is het maandelijks toegediend [6]. Als dat ook in de praktijk gebeurt, zijn de jaarlijkse kosten € 14.412. Bij een toedieningsfrequentie van 6 per jaar, zoals in een andere klinische studie [5], zouden de jaarlijkse kosten € 7206 bedragen. Ook ranibizumab is opgenomen in de NZa-beleidsregel dure geneesmiddelen. Daardoor dalen de kosten voor het ziekenhuis tot € 240,20 per injectie en tot € 1441 of € 2882 per jaar, bij respectievelijk 6 en 12 injecties per jaar.

Vergelijking

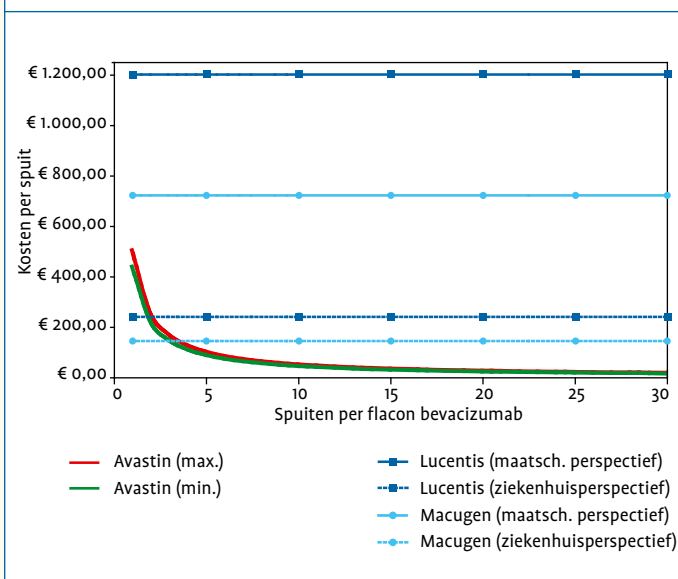
In figuur 2 is zowel vanuit maatschappelijk perspectief (waarbij de kosten van geneesmiddelen onder de NZa-beleidsregel voor 100% zijn meegerekend) als vanuit ziekenhuisperspectief (waarbij slechts 20% van de kosten van deze middelen is meegerekend) grafisch weergegeven hoe de kosten per injectie bevacizumab, pegaptanib en ranibizumab voor een ziekenhuis variëren aan de hand van het aantal gebruikte injecties per verpakking bevacizumab.

Uit de figuur blijkt dat bevacizumab vanuit ziekenhuisperspectief gezien meestal goedkoper is dan pegaptanib en ranibizumab. Alleen bij gebruik van weinig injecties (minder dan 4 of 3) wordt bevacizumab duurder dan pegaptanib of ranibizumab. Vanuit maatschappelijk perspectief gezien zijn pegaptanib en ranibizumab altijd duurder dan bevacizumab, ongeacht het aantal injecties bevacizumab dat uit een flacon gehaald wordt.

De jaarlijkse kosten voor een behandeling zijn voor het ziekenhuis het hoogst met ranibizumab (tabel 2), de kosten van bevacizumab zijn het laagst. De kosten van pegaptanib liggen daartussenin.

Figuur 2

Kosten per toediening van bevacizumab (afhankelijk van bereidingswijze en aantal gebruikte injecties per flacon) vergeleken met die van pegaptanib en ranibizumab in maatschappelijk en in ziekenhuisperspectief



Conclusie

Ziekenhuizen gaan niet allemaal precies hetzelfde om met de bereiding van intravitreaal bevacizumab voor de behandeling van maculadegeneratie. De kosten per injectie verschillen daardoor. De controle op de bereiding speelt een rol bij het ontstaan van die verschillen, maar cruciaal is het aantal injecties per flacon dat uiteindelijk aan patiënten wordt toegediend. Over het algemeen zijn pegaptanib en ranibizumab voor een ziekenhuis per injectie aanzienlijk duurder dan bevacizumab. Als een ziekenhuis per flacon minder dan 4 injecties gebruikt, is pegaptanib goedkoper. Als dat aantal lager dan 3 is, kost ook ranibizumab per injectie minder dan bevacizumab.

Meerekenen van de kosten voor de bereiding van bevacizumab verkleint het verschil in kosten tussen bevacizumab en de andere middelen enigszins, de toepassing van de beleidsregel dure geneesmiddelen verkleint het verschil in kosten voor ziekenhuizen sterk. De maatschappelijke kosten van een injectie pegaptanib of ranibizumab zijn in alle gevallen veel hoger dan die van een injectie bevacizumab, doordat vanuit maatschappelijk perspectief gezien de 80% subsidie voor de ziekenhuizen moet worden meegerekend. In dit artikel zijn de effecten en verdere kosten van de behandeling met de drie besproken middelen buiten beschouwing gelaten. Wat dat betreft zijn er verschillen tussen pegaptanib enerzijds en

bevacizumab en ranibizumab anderzijds. Of ze ook bestaan tussen bevacizumab en ranibizumab, is onderwerp van in de inleiding genoemd onderzoek.

Verder is in dit artikel niet nader ingegaan op de juridische aspecten en voorwaarden met betrekking tot bijvoorbeeld wetenschappelijk bewijs, de aanwezigheid van protocollen of standaarden bij de beroepsgroep en *informed consent* verbonden aan off-label-gebruik en de vraag of het gebruik van bevacizumab hieraan voldoet.

Dit onderzoek is financieel ondersteund door Pfizer, Capelle aan den IJssel.

LITERATUUR

- 1 Fung A, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1344-9.
- 2 Witjes BCM, Vingerling JR, Knoester PD, et al. Erasmus MC kiest voor off-label toepassing bevacizumab. *Pharm Weekbl*. 2006;42:1328-9.
- 3 Studie werking medicijnen bij maculadegeneratie. <http://www.azm.nl/hetazm/nieuws/blindenslechtziend>. Geraadpleegd 20 december 2007.
- 4 Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-16.
- 5 Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19(3):361-72.
- 6 Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
- 7 AMC gaat Avastin en Lucentis vergelijken bij behandeling maculadegeneratie. <http://www.amc.nl/index.cfm?sid=221&contentitemid=167&itemid=95>. Geraadpleegd 19 december 2007.
- 8 Patiëntfolder: Macula degeneratie (netvliesveroudering). Deventer: Deventer Ziekenhuis; 2007.
- 9 Knepper S. Uithongeren in het oog. *AMC Mag*. 2006(1).
- 10 Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis? *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):141-3.
- 11 Steinbrook R. The price of sight. Ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1409-12.
- 12 Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MP, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363-72.
- 13 Vermes A, Witjes BC. Protocol bereiding bevacizumab voor intravitreale injectie bij maculadegeneratie. Rotterdam: Erasmus MC; 2007.
- 14 Oostenbrink J, Koopmanschap M, Rutten F. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2004.
- 15 CAO Ziekenhuizen 2006-2008. Utrecht: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen; 2006.
- 16 Kostenprognose gebruik pegaptanib (Macugen). Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2006.
- 17 Beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen. Nederlandse Zorgautoriteit; 2006.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Kosteneffectiviteit van hepatitis-B-vaccinatie

Maarten Postma

Kretzschmar en De Wit beschrijven in een korte bijdrage een wiskundig model voor de epidemiologische effecten en de kosteneffectiviteit van universele hepatitis-B-vaccinatie in Nederland. Het model is uitgebreid beschreven in eerdere artikelen en rapporten. Anders dan veel andere Europese landen en afwijkend van het WHO-advies, heeft Nederland het hepatitis-B-vaccin niet opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma; in Nederland bestaan uitsluitend vaccinatieprogramma's voor zuigelingen van HBsAg-positieve moeders. Universele vaccinatie werd voorheen altijd als niet kosteneffectief beoordeeld; de kosten zouden in de orde van € 100.000 per QALY zijn.

Enkele recente ontwikkelingen hebben echter universele vaccinatie mogelijk veel aantrekkelijker gemaakt. Met name is de prijs van het

vaccin sterk gedaald, is een combinatievaccin met difterie, kinkhoest, tetanus, polio en *Haemophilus influenzae* B beschikbaar en is de disconteringsvoet voor QALY's verlaagd van 4% naar 1,5%. De auteurs suggereren dat door deze veranderingen de kosteneffectiviteit van universele vaccinatie beneden € 20.000 per QALY komt, zowel voor het vaccineren van zuigelingen als voor het vaccineren van 12-jarigen.

De Gezondheidsraad beraadt zich momenteel over een nieuw advies inzake universele hepatitis-B-vaccinatie in Nederland.

Kretzschmar M, de Wit A. Universal hepatitis B vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(2):85-7.