

Vilvoorde, 24/03/2014

Geachte Professor, Geachte Dokter,

Wij hebben het genoegen u te mogen meedelen dat het RIZIV beslist heeft de terugbetaling van Lucentis toe te kennen bij:

- de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) – maximum 18 injecties over een periode van 3 jaar per oog
- de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze takocclusie (BRVO) – maximum 15 injecties over een periode van 2 jaar per oog
- de behandeling van visusverslechtering als gevolg van choroïdale neovascularisatie (CNV) secundair aan pathologische myopie (PM) – maximum 8 injecties over een periode van 3 jaar per oog

Lucentis® was al terugbetaald voor de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) en de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze stamocclusie (CRVO = centrale retinale veneuze occlusie).

De terugbetaling van deze indicaties zal effectief in voege treden vanaf 1 april 2014.

De vergoedingsvoorwaarden zijn de volgende:

DME - Visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (Hoofdstuk 4, § 6910000):

- a) Lucentis wordt vergoed bij de behandeling van patiënten met een visusverslechtering ten gevolge van diabetisch macula-oedeem, die tegelijk aan de volgende voorwaarden voldoen:
 - Voldoende gecontroleerde type 1 en 2 diabetes (HbA1c < 8%)
 - Voldoende gecontroleerde bloeddruk en lipiden-bloedspiegel
 - Aanwezigheid van centraal macula-oedeem
 - Best Corrected Visual Acuity-score (BCVA) < 73 letters (< 20/63 of < 0,32)
 - Centrale retinadikte (gemeten door OCT) $\geq 300 \mu\text{m}$
- b) De diagnose dient gebaseerd te zijn op het aantonen van de aanwezigheid van centraal macula-oedeem via fluorescentie angiografie en/of optische coherentie tomografie (OCT).
- c) De intravitreale injectie wordt uitgevoerd door een oftalmoloog met ervaring in de diagnose, de behandeling en de opvolging van patiënten lijdend aan diabetisch macula-oedeem en met ervaring in intravitreale injecties.

- d) De behandeling met Lucentis zal niet voortgezet worden in geval van visusverslechtering met een BCVA score $< 20/200$ ($< 0,1$) gedurende de behandeling. - De behandeling met Lucentis zal gestopt worden indien de visus (gemeten via de BCVA score) stabiel blijft bij 3 opeenvolgende controles met een interval van minimum één maand.
 - e) De oftalmoloog met specifiek ervaring in de diagnose, de behandeling en de opvolging van patiënten lijdend aan diabetisch macula-oedeem, stelt een omstandig verslag op waarin wordt aangetoond dat de patiënt aan alle criteria van de paragraaf voldoet en verstrekt dit verslag aan de adviserend geneesheer.
 - f) Het aantal vergoedbare verpakkingen wordt, per oog, beperkt tot maximum 18. De vergoeding wordt niet langer dan 3 jaar toegestaan voor hetzelfde oog.
-

BRVO - visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze takocclusie (Hoofdstuk 4, § 6920000):

- a) Lucentis wordt vergoed bij de behandeling van patiënten met een visusverslechtering ten gevolge van macula-oedeem na BRVO, die tegelijk aan de volgende voorwaarden voldoen:
 - Bewezen diagnose van BRVO: aanwezigheid van retinale bloedingen en/of gedilateerd veneus systeem bij biomicroscopisch onderzoek
 - Klinisch significant maculair oedeem aangetoond met behulp van optische coherentie tomografie (OCT) en/of fluorescentie angiografie
 - Bewezen verminderd gezichtsvermogen ($\leq 20/40$ of $\leq 0,5$) ten gevolge van macula-oedeem secundair aan BRVO
 - b) De vergoeding van Lucentis zal initieel worden toegestaan voor behandeling van volwassen patiënten met macula-oedeem na BRVO, en waarvoor behandeling met laser fotocoagulatie niet aangewezen is of onvoldoende effectief is.
 - c) De intravitreale injectie wordt uitgevoerd door een oftalmoloog met ervaring in intravitreale injecties.
 - d) De behandeling met Lucentis zal niet voortgezet worden in geval van visusverslechtering met een BCVA score $< 20/200$ ($< 0,1$) gedurende de behandeling.
 - e) De oftalmoloog met specifiek ervaring in de diagnose, de behandeling en de opvolging van patiënten lijdend aan macula-oedeem, stelt een omstandig verslag op waarin wordt aangetoond dat de patiënt aan alle criteria van de paragraaf voldoet en verstrekt dit verslag aan de adviserend geneesheer.
 - f) Het aantal vergoedbare verpakkingen wordt, per oog, beperkt tot maximum 15. De vergoeding wordt niet langer dan 2 jaar toegestaan voor hetzelfde oog.
-

PM - visusverslechtering als gevolg van choroïdale neovascularisatie (CNV) secundair aan pathologische myopie (Hoofdstuk 4, § 6930000):

- a) Lucentis wordt vergoed bij de behandeling van patiënten met een visusverslechtering ten gevolge van choroïdale neovasculaire pathologische myopie, die tegelijk aan de volgende voorwaarden voldoen:
- Abnormale verlenging van de oogbol (axiale lengte > 26 mm)
 - Refractieve fout ≥ -6 dioptries
 - Aanwezigheid van fundusletsels karakteristiek voor pathologische myopie (zoals Fuchs spots of lacquer cracks)
 - Actieve choroïdale subfoveale en juxtafoveale nieuwvaatvormingen
 - Gezichtsvermogen $\leq 20/32$ (≤ 0.625)
- b) De diagnose dient gebaseerd te zijn op het aantonen van de aanwezigheid van centraal macula-oedeem via fluorescentie angiografie en/of optische coherentie tomografie (OCT).
- c) De intravitreale injectie wordt uitgevoerd door een oftalmoloog met ervaring in intravitreale injecties.
- d) De behandeling met Lucentis zal niet voortgezet worden in geval van visusverslechtering met een BCVA score $< 20/200$ ($< 0,1$) gedurende de behandeling.
- e) De oftalmoloog met specifiek ervaring in de diagnose, de behandeling en de opvolging van patiënten lijdend aan pathologische myopie, stelt een omstandig verslag op waarin wordt aangetoond dat de patiënt aan alle criteria van de paragraaf voldoet en verstrekt dit verslag aan de adviserend geneesheer.
- f) Het aantal vergoedbare verpakkingen wordt, per oog, beperkt tot maximum 8. De vergoeding wordt niet langer dan 3 jaar toegestaan voor hetzelfde oog.
- g) De gelijktijdige vergoeding van Lucentis en Visudyne is niet toegestaan.

Bijlagen :

- Omstandig verslagen voor de 3 nieuwe indicaties.
- Conversie tabel ETDRS / Snellen
- Elektronische versies van de hierboven vermelde documenten op USB Sleutel

Indien u bijkomende exemplaren wenst van deze documenten, gelieve contact te nemen met mevrouw Betty SeigleBuyat (betty.seiglebuyat@novartis.com of 02/246.16.87).

Wij wensen u een goede ontvangst van deze brief,
Met de meeste hoogachting,

Vinciane Vangeersdaele

Franchise Head Ophthalmics



Patricia van Dijck, MD

Head Public Affairs, Market Access and
Drug Regulatory Affairs



Novartis Pharma
Medialaan 40A
B-1800 Vilvoorde

Appendix – ETDRS Chart Equivalent Visual Acuity Measurements

Approximate Snellen Visual Acuities

Expected Score	1 meter ^a	2 meters ^b	4 meters ^c	20 feet (=6 meter)	Decimal fraction	Log MAR
34–38	1/10	2/20	4/40	20/200	0.10	+1.0
39–43	1/8	2/16	4/32	20/160	0.125	+0.9
44–48	1/6.25	2/12.5	4/25	20/125	0.16	+0.8
49–53	1/5	2/10	4/20	20/100	0.20	+0.7
54–58	1/4	2/8	4/16	20/80	0.25	+0.6
59–63	1/3.15	2/6.3	4/12.6	20/62.5	0.32	+0.5
64–68	1/2.5	2/5	4/10	20/50	0.40	+0.4
69–73	1/2	2/4	4/8	20/40	0.50	+0.3
74–78	1/1.6	2/3.15	4/6.3	20/32	0.625	+0.2
79–83	1/1.25	2/2.5	4/5	20/25	0.80	+0.1
84–88	1/1	2/2	4/4	20/20	1.00	+0.0
89–93	1/0.8	2/1.6	4/3.2	20/16	1.25	-0.1
94–98	1/0.625	2/1.25	4/2.5	20/12.5	1.60	-0.2
99–100	1/0.5	2/1	4/2	20/10	2.00	-0.3

Notes:

1. The ETDRS score is “normalized” to a theoretical ETDRS testing distance of 1 meter, thus allowing ETDRS scores obtained from different testing distances to be directly compared. The ETDRS score is therefore determined by counting the number of letters read on the chart at a given distance, then adding, depending on that distance at which testing is done, the following: +0, for testing at 1 meter; +15, for testing at 2 meters; or +30, for testing at 4 meters. Since the ETDRS chart has a total of 70 letters, the visual acuity range testable at any given distance varies, as follows:

- ^a If visual acuity is tested only at 1 meter, the visual acuity score will range from 1 to 70 letters.
- ^b If visual acuity is tested only at 2 meters, the visual acuity score will range from 16 to 85 letters.
- ^c If visual acuity is tested only at 4 meters, the visual acuity score will range from 31 to 100 letters.

2. The Snellen equivalent is the Snellen ratio (i.e., 20/xx) of the smallest line for which the subject is able to read at least 4 of the 5 letters correctly. Since the lines above that lowest line read may have been successfully read by the subject with either 4 or 5 letters read correctly, the corresponding actual ETDRS score may vary. Thus the range of expected scores listed in the table is only approximate.

Source: *Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH et al: New visual acuity charts for clinical research. Am J Ophthalmol 94:91-96, 1982.*

Naam: Lucentis 10 mg/ml oplossing voor injectie **Samenstelling:** Eén ml bevat 10 mg ranibizumab*. Elke injectieflacon bevat 2,3 mg ranibizumab in 0,23 ml oplossing. (*Ranibizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaamfragment dat met behulp van recombinant DNA-technologie in *Escherichia coli*-cellen wordt geproduceerd.) Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie volledige bijsluiter.

Farmacaceutische vorm: Oplossing voor injectie. Heldere, kleurloze tot lichtgele waterige oplossing. **Therapeutische indicaties:** Lucentis is geïndiceerd bij volwassenen voor: (i) de behandeling van neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (ii) de behandeling van visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (iii) de behandeling van visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie (retinale veneuze takocclusie (BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (CRVO = centrale retinale veneuze occlusie)), (iv) de behandeling van visusverslechtering als gevolg van choroïdale neovascularisatie (CNV) secundair aan pathologische myopie (PM). **Dosering:** Lucentis moet worden toegediend door een bevoegde oogarts die ervaring heeft met intravitreale injecties. Dosering voor de behandeling van natte LMD: De aanbevolen dosis voor Lucentis 0,5 mg, maandelijks toegediend als enkelvoudige intravitreale injectie. Dit komt overeen met een injectievolume van 0,05 ml. De behandeling wordt maandelijks gegeven en duurt voort totdat maximale gezichtsscherpte is bereikt, dat wil zeggen dat de gezichtsscherpte van de patiënt stabiel is bij drie achtereenvolgende maandelijkse controles die uitgevoerd worden terwijl met ranibizumab wordt behandeld. Daarna moet de gezichtsscherpte van de patiënt maandelijks worden gecontroleerd. De behandeling wordt hervat wanneer uit de controle blijkt dat de gezichtsscherpte als gevolg van natte LMD is afgenomen. Maandelijks injecties moeten dan toegediend worden totdat weer een stabiele gezichtsscherpte is bereikt bij drie achtereenvolgende maandelijkse controles (hetgeen een minimum van twee injecties impliceert). Het interval tussen twee doseringen mag niet korter zijn dan één maand. Dosering voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van DME of als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie (RVO): De aanbevolen dosis voor Lucentis is 0,5 mg, maandelijks toegediend als enkelvoudige intravitreale injectie. Dit komt overeen met een injectievolume van 0,05 ml. De behandeling wordt maandelijks gegeven en duurt voort totdat maximale gezichtsscherpte is bereikt, dat wil zeggen dat de gezichtsscherpte van de patiënt stabiel is bij drie achtereenvolgende maandelijkse controles, die uitgevoerd worden terwijl met ranibizumab wordt behandeld. Voortzetting van de behandeling wordt niet aanbevolen als er geen verbetering is in gezichtsscherpte in de loop van de eerste drie injecties. Daarna moet de gezichtsscherpte van de patiënt maandelijks worden gecontroleerd. De behandeling wordt hervat wanneer uit de controle blijkt dat de gezichtsscherpte als gevolg van DME of als gevolg van macula-oedeem secundair aan RVO is afgenomen. Maandelijks injecties moeten dan toegediend worden totdat weer een stabiele gezichtsscherpte is bereikt bij drie achtereenvolgende maandelijkse controles (hetgeen een minimum van twee injecties impliceert). Het interval tussen twee doseringen mag niet korter zijn dan één maand. *Lucentis en laserfotocoagulatie bij DME en bij macula-oedeem secundair aan BRVO:* Er is enige ervaring met de gelijktijdige toediening van Lucentis met laserfotocoagulatie (zie volledige bijsluiter). Wanneer ze op dezelfde dag worden gegeven, dient Lucentis ten minste 30 minuten na laserfotocoagulatie te worden toegediend. Lucentis kan worden toegediend aan patiënten die eerder laserfotocoagulatie hebben gekregen. Dosering voor de behandeling van visusverslechtering als gevolg van CNV secundair aan PM: De behandeling wordt gestart met een enkelvoudige injectie. Als er tijdens de controle verschijnselen van ziekteactiviteit worden gevonden, bijvoorbeeld verminderde gezichtsscherpte en/of verschijnselen van laesie-activiteit, wordt verdere behandeling aanbevolen. Controle op ziekteactiviteit kan klinisch onderzoek, optische coherentietomografie (OCT) of fluoresceentieangiografie (FAG) bevatten. Hoewel veel patiënten slechts één of twee injecties nodig zullen hebben tijdens het eerste jaar, kunnen sommige patiënten frequentere behandeling nodig hebben (zie volledige bijsluiter). Daarom wordt tijdens het eerste jaar maandelijkse controle aanbevolen voor de eerste twee maanden en vervolgens ten minste één keer per drie maanden. Na het eerste jaar dient de controlefrequentie vastgesteld te worden door de behandelend arts. Het interval tussen twee doseringen mag niet korter zijn dan één maand. *Lucentis en fotodynamische therapie met Visudyne bij CNV secundair aan PM:* Er is geen ervaring met gelijktijdige toediening van Lucentis en Visudyne. *Speciale populaties:* zie volledige bijsluiter **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen. Patiënten met actieve of vermoedelijke oculaire of periculaire infecties. Patiënten met actieve ernstige intraoculaire ontsteking. **Bijwerkingen:** De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie waarbij de volgende conventie is gebruikt: zeer vaak ($\square 1/10$), vaak ($\square 1/100$, $< 1/10$), soms ($\square 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\square 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. *Infecties en parasitaire aandoeningen:* Zeer vaak: Nasofaryngitis; Vaak: Urineweginfectie* *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Vaak: Anemie *Immuunsysteemaandoeningen:* Vaak: Overgevoeligheid *Psychische stoornissen:* Vaak: Angst *Zenuwstelselaandoeningen:* Zeer vaak: Hoofdpijn *Oogaandoeningen:* Zeer vaak: Vitritis, loslating van het glasvocht, retinale bloeding, visuele stoornissen, oogpijn, mouches volantes, conjunctivale bloeding, oogirritatie, gevoel van vreemde deeltjes in de ogen, toegenomen tranenvloed, blefaritis, droog oog, oculaire hyperaemia, pruritus van het oog; Vaak: Retinale degeneratie, retinale stoornissen, retinale loslating, retinale scheur, loslating van het retinale pigmentepitheel, retinale pigmentepitheel scheur, verminderde gezichtsscherpte, glasvochtbloeding, afwijkingen van het glasvocht, uveïtis, iritis, iridocyclitis, cataract, cataract subcapsulair, posterieure capsulaire opacificatie, keratitis punctata, abrasie van de cornea, verschijnselen van ontsteking in de voorste kamer, wazig zien, bloedingen op de injectieplaats, oogbloeding, conjunctivitis, allergische conjunctivitis, oogafscheiding, fotopsie, fotofobie, oculair ongemak, ooglid-oedeem, ooglidpijn, conjunctivale hyperaemia. Soms: Blindheid, endoftalmitis, hypopyon, hyphaema, keratopathie, adhesie van de iris, cornea-neerslag, cornea-oedeem, cornea striae, pijn op de injectieplaats, irritatie op de injectieplaats, abnormaal gevoel in het oog, ooglidirritatie. *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:* Vaak: Hoesten *Maagdarmstelselaandoeningen:* Vaak: Misselijkheid *Huid- en onderhuidaandoeningen:* Vaak: Allergische reacties (rash, urticaria, pruritus, erythem) *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:* Zeer vaak: Artralgie *Onderzoeken:* Zeer vaak: Verhoogde intraoculaire druk (Bijwerkingen zijn gedefinieerd als bijwerkingen (bij ten minste 0,5 procentpunten van de patiënten) die met een hoger percentage (minstens 2 procentpunten) voorkwamen bij patiënten die met 0,5 mg Lucentis behandeld werden dan bij diegene die een controlebehandeling ondergingen (schijnbehandeling (sham) of verteporfine PDT).) (* alleen waargenomen in de DME-populatie) **Productklasse-gerelateerde bijwerkingen:** In de fase-III-onderzoeken in natte LMD was de totale frequentie van niet-oculaire bloedingen, een bijwerking die mogelijk gerelateerd is aan systemische VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor) inhibitie, licht verhoogd bij patiënten behandeld met ranibizumab. Er was echter geen overeenkomend patroon bij de verschillende bloedingen. Er is een theoretisch risico van arteriële trombo-embolische reacties na het intravitreale gebruik van VEGF-remmers. Er was een lage incidentie van arteriële trombo-embolische reacties, waaronder beroerte en myocardinfarct, tijdens de klinische onderzoeken met Lucentis bij patiënten met LMD, DME en RVO en er waren geen belangrijke verschillen tussen de groepen behandeld met ranibizumab in vergelijking met de controlegroep. Melding van vermoedelijke bijwerkingen. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Houder en nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Verenigd Koninkrijk; EU/1/06/374/001 **Datum van herziening van de tekst:** 23.01.2014.