

EVALUATIE rapport dag 60**OPTIMARK**

10 ml oplossing voor injectie 500 micromol/ml, voorgevulde spuit
15 ml oplossing voor injectie 500 micromol/ml, voorgevulde spuit
20 ml oplossing voor injectie 500 micromol/ml, voorgevulde spuit
30 ml oplossing voor injectie 500 micromol/ml, voorgevulde spuit

intraveneuze

V08CA06
gadoversetamide

registratie

Titul.: Tyco Healthcare Deutschland GmbH
Delegation of Power : -

reg.n°: EU/1/07/398/007
EU/1/07/398/009
EU/1/07/398/011
EU/1/07/398/013

reg. datum: 23/07/2007 (valid.: 23/07/2012)

Procedure:

EU - central - compl.

-

contract.

COVIDIEN BELGIUM, Industriepark Noord – Zone L, Generaal De Wittelaan 9 -5, 2800 Mechelen

1. Identificatie van de specialiteit

1.1. volledige naam van de specialiteit

OPTIMARK 500 micromol/ml oplossing voor injectie

1.2. werkzaam bestanddeel (werkzame bestanddelen)

gadoversetamide, 500 µmol/ml

1.3. galenische vorm

oplossing voor injectie

1.4. primaire verpakking

polypropyleen voorgevuldespuit

1.5. totaal volume in de verkoopsverpakking

10 ml oplossing voor injectie

15 ml oplossing voor injectie

20 ml oplossing voor injectie

30 ml oplossing voor injectie

1.6. andere geregistreerde verpakkingen en hun vergoedingsstatuut op datum van de huidige aanvraag

Specialiteit	Verpakking	Vergoedbaar	Vergoedingsvoorwaarden
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie	10 ml voorgevulde spuit	In procedure	-
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie	15 ml voorgevulde spuit	In procedure	-
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie	20 ml voorgevulde spuit	In procedure	-
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie	30 ml voorgevulde spuit	In procedure	-
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie	10 ml injectieflacon	In procedure	-
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie	15 ml injectieflacon	In procedure	-
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie	20 ml injectieflacon	In procedure	-

1.7. toedieningsweg

intraveneuze

1.8. ATC code

V08CA06

Nieuwe ATC code	Advies vragen aan werkgroep « forfait »
-----------------	---

1.9. identiteit van de aanvrager

COVIDIEN BELGIUM,
Industriepark Noord – Zone L
Generaal De Wittelaan 9 -5
2800 Mechelen

delegation of power: -

1.10. registratie

n° : EU/1/07/398/007
EU/1/07/398/009
EU/1/07/398/011
EU/1/07/398/013
datum : 23/07/2007
uiterste geldigheidsdatum : 23/07/2012
statuut en gevolgde procedure :
EU - central - compl.
-

1.11. Wetenschappelijke bijsluiter:

Indicatie(s):

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

OptiMARK is geïndiceerd voor gebruik bij MRI-opnamen (beeldvorming met behulp van magnetische resonantie) van het centrale zenuwstelsel (CZS) en van de lever. Het geeft een verhoogd contrast en helpt bij het zichtbaar maken en karakteriseren van focale laesies en afwijkende structuren in het CZS en in de lever bij patiënten met een bekende of sterk vermoede pathologie.

Dosering en wijze van gebruik:

OptiMARK mag alleen worden toegediend door artsen die ervaringen hebben met de toepassing van MRI.

Het middel moet worden toegediend als perifere intraveneuze bolusinjectie met een dosis van 0,2 ml/kg (100 micromol/kg) lichaamsgewicht. Om er zeker van te zijn dat alle contrastmiddel wordt ingespoten, moet de injectie worden gevolgd door een spoeling met 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%)-injectie. De beeldopname moet binnen 1 uur na de toediening van het contrastmiddel zijn voltooid.

Bij MRI-opnamen van de schedel kan, als ondanks een MRI-opname met contrastverhoging door een enkele dosis een sterk klinisch vermoeden van een laesie blijft bestaan, of wanneer nauwkeuriger informatie over het aantal, de afmeting of de verspreiding van laesies de aanpak of de behandeling van de patiënt kan beïnvloeden, bij patiënten met een normale nierfunctie binnen 30 minuten na de eerste injectie een tweede bolusinjectie van 100 micromol/kg worden toegediend. Met deze injectie kan een beter diagnostisch resultaat van het onderzoek worden verkregen. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de veiligheid van herhaalde doses bij kinderen en adolescenten, bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij ouderen.

Beperkte gegevens, die zijn verkregen met andere contrastmiddelen op basis van gadolinium, wijzen erop dat een grotere betrouwbaarheid van de diagnose kan worden verkregen door met behulp van een MRI-onderzoek met injectie van een dosis OptiMARK van 300 micromol/kg lichaamsgewicht, bij een patiënt met een bekende solitaire, operabele metastase aanwezigheid van andere craniale metastasen uit te sluiten.

OptiMARK wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar, omdat de veiligheid, werkzaamheid en invloed op een niet volledig ontwikkelde nierfunctie in deze leeftijdsgroep niet zijn onderzocht. OptiMARK is onderzocht bij kinderen van 2 jaar en ouder en het veiligheidsprofiel is voor deze groep hetzelfde als het profiel dat wordt getoond in de volwassenenpopulatie.

De houder en de oplossing moeten vóór gebruik worden geïnspecteerd zoals wordt beschreven in rubriek 6.6.

Het inbrengen van een flexibele veneuze verblijfskatheter wordt aangeraden.

2. Voorstel voor terugbetaling en verantwoording, zoals door de aanvrager voorgesteld

INSCHRIJVING IN DE VERGOEDBAARHEID

type specialiteit	Klasse 2 B
-------------------	------------

Vergoedingsvoorwaarden	Hoofdstuk IV, § nieuw Code M: blanco G, C: niet van toepassing Open officina, *, ** Tarifieringseenheid: blanco Tarifieringsschijf: blanco		
Referentiet terugbetaling	Niet van toepassing	-	
Vergoedingscategorie en – groep	B - 179	XX.2. Paramagnetische contrastmiddelen voor de beeldvorming door nucleaire magnetische resonantie.	
basis van tegemoetkoming (EURO)	Zie tabel		
		Bedrijf	ECONOM
ter informatie	verkoopprijs publiek (EURO)	Zie tabel	Niet toegekend
	verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)	Zie tabel	Niet toegekend

	basis van tegemoetkoming (EURO)	Bedrijf verkoopprijs publiek (EURO)	Bedrijf verkoopprijs buiten bedrijf (EURO)
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie 10 ml voorgevulde spuit			
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie 15 ml voorgevulde spuit			
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie 20 ml voorgevulde spuit			
OPTIMARK 500 µmol/ml oplossing voor injectie 30 ml voorgevulde spuit			

Hoofdstuk IV, nieuwe §

De specialiteit komt in aanmerking voor terugbetaling indien ze voorgeschreven is :

- voor de onderzoeken voor lokalisatie in de schedel en/of de wervelkolom;
- voor de onderzoeken naar aanleiding van primaire en secundaire levertumoren.

De bewijsstukken ervan dienen door de arts ter beschikking gehouden van de adviserend geneesheer.

3. Evaluatie

Identiek rapport voor de glazen flacons 10-15-20 ml en de voorgevulde spuit 10-15-20-30 ml OPTIMARK.

De fabrikant biedt het nieuwe MRI-contrastmiddel Optimark aan, wat een gadolinium-complex is naast de 6 vergoedbare gadolinium-complexen (Hoofdstuk IV condities alnaargelang het product). MRI = magnetic resonance imaging. Het is de eerste maal dat de fabrikant Covidien, voorheen Tyco Healthcare, een MRI-contrastmiddel aanbiedt.

3.1 Toepassingsgebied^{1,2}

Contrastversterker bij MRI-beelden van het centrale zenuwstelsel en van de lever. De aandoeningen ter diagnostiek zijn uiteenlopend en behandelen onder meer herseninfarct, hersentumor, ruggenmergtrauma, leveradenoom en genecroseerde levermetastase.

De corresponderende nomenclatuurnummers art 17 van de MRI-onderzoeken zijn:

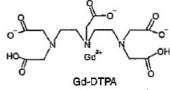
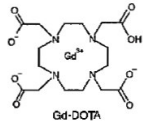
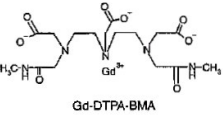
" **459395 459406** NMR-onderzoek van het hoofd (schedel, hersenen, rotsbeen, hypofyse, sinussen, orbita(e) of kaakgewrichten), minstens drie sequenties, met of zonder contrast, met registratie op optische of elektromagnetische drager N 180

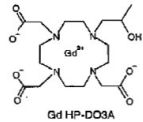
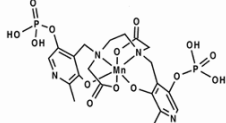
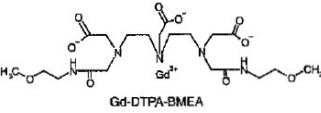
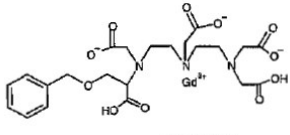
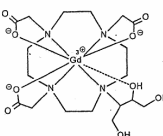
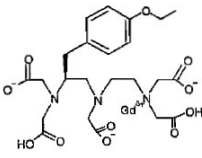
459410 459421 NMR-onderzoek van de hals of van de thorax of van het abdomen of van het bekken, minstens drie sequenties, met of zonder contrast, met registratie op optische of elektromagnetische drager N 260 "

" **459491 459502** NMR-onderzoek van de cervicale of thoracale of lumbosacrale wervelzuil, minstens drie sequenties, met of zonder contrast, met registratie op optische of elektromagnetische drager N 180

3.2. Werkingsmechanisme, plaats in de farmacotherapeutische groep, voorgestelde posologie en toedieningswijze

De volgende tabel vermeldt de geregistreerde MRI-contrastversterkers (ATC-code V08 C) bij beeldvorming van het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of de lever. Indien ze vergoedbaar zijn, wordt dit aangegeven in de 2^{de} kolom.

Molecule en ATC-code binnen VO8 C	eventuele vergoeding voor MRI-CZS en/of MRI-lever	Naam en type contrastmiddel	Eliminatieweg
A01  Gd-DTPA	Hf IV § 71: CZS & lever	MAGNEVIST gadolinium-complex	renaal
A02  Gd-DOTA	Hf IV § 71: CZS & lever	DOTAREM gadolinium-complex	renaal
A03  Gd-DTPA-BMA	Hf IV § 71: CZS & lever	OMNISCAN gadolinium-complex	renaal
A04	Hf IV § 179: CZS	PROHANCE gadolinium-complex	renaal

 Gd HP-D03A			
A05 mangafodipir 	Hf IV § 183: lever	TESLASCAN Mangaan-complex	Mangaan: hepatisch, vandaar ook MRI- cholangiografie. Fodipir: renaal.
A06  Gd-DTPA-BMEA	<i>hier in procedure voor CZS & lever</i>	OPTIMARK gadolinium-complex	renaal
A08  Gd-BOPTA	Hf IV § 128: CZS & lever	MULTIHANCE gadolinium-complex	renaal en hepatisch
A09 	Hf IV § 360: CZS (BS 19.2.2008)	GADOVIST gadolinium-complex	renaal
A10  Gd EOB-DTPA	-	PRIMOVI gadolinium-complex	renaal en hepatisch
B03: ijzeroxyde	Hf IV § 128: lever Hf IV § 261: lever	ijzer-partikels ENDOREM RESOVIST	Lever en milt cfr fysiologisch ijzer.

In de klinische studies fase II is Optimark vergeleken versus Omniscan, Magnevist en Prohance; in de fase III studies is Optimark vergeleken met Magnevist.

Zoals de meeste gadolinium-complexen is Optimark een 0,5 M oplossing. Optimark wordt éénmalig IV ingespoten in een armvene à een snelheid van 1 à 2 ml per seconde. Optimark is wateroplosbaar zoals andere gadolinium-complexen, bindt niet aan plasma-eiwitten, verspreidt zich vlot in de extracellulaire ruimte en wordt renaal geklaard. Optimark wordt geëlimineerd via glomerulaire filtratie. De plasmaklaring van Optimark is dezelfde als de renale klaring.

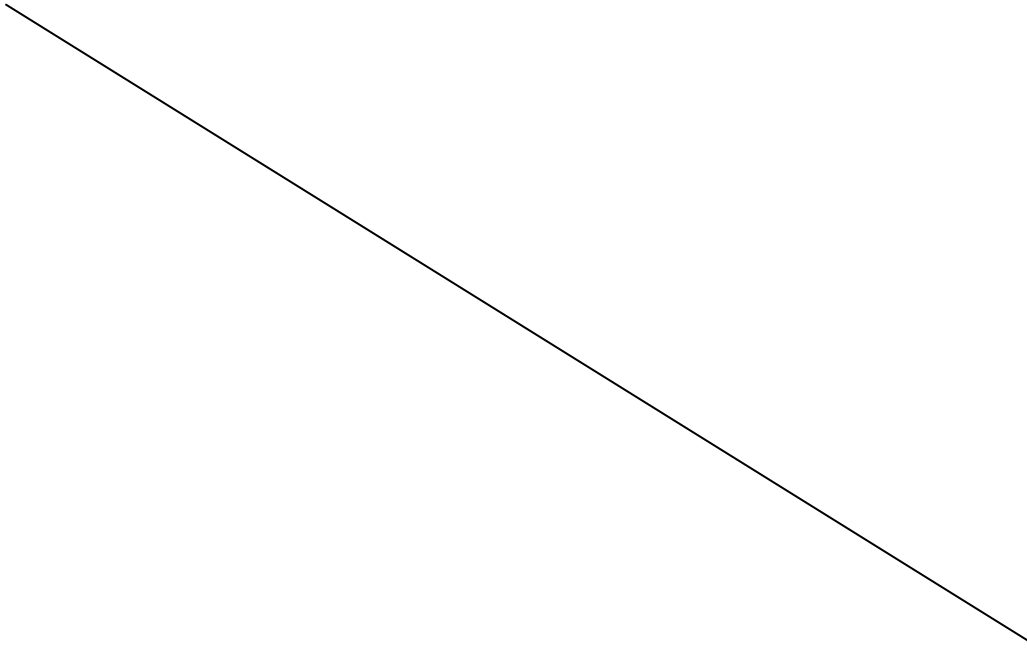
CZS

De contrastversterking van hersenletsels met een contrastmiddel dat gadolinium bevat (of jodium bij CT), is afhankelijk van de verstoring van de bloed-hersenbarrière. Bij verlies van intacte bloed-hersenbarrière, diffundeert Optimark er in het interstitium, wat een typische verkorting geeft van T1- en T2-relaxatietijden van waterstof.

Lever

De karakterisering van leverletsels hangt af van meerdere eigenschappen: hypo- of hypervasculair letsel, diffusie in leverinterstitium, alsook MRI-kenmerken op moment van doorgang van Optimark doorheen de arteria hepatica (onmiddellijk na IV injectie) en doorheen de poortader van de lever. Optimark heeft bij verschijnen in de poortader van de lever op dat moment reeds de darmvasculatuur verlaten, wat een later tijdsmoment is dan perfusie doorheen de arteria hepatica. Deze zogenaamde "dynamische" MRI-kenmerken dienen gekoppeld te worden aan MRI-kenmerken bij latere opnames.

Voorbeeld van berekening van acquisitie-tijden voor “dynamische” MRI beeldvorming¹:



3.3. Evaluatie van de therapeutische waarde en het belang van de specialiteit

3.3.1. Evidentie afgeleid uit klinische studies

Uit de fase II-studies van Optimark versus Magnevist, Omniscan en Prohance weerhouden we dat deze 4 gadolinium-complexen vergelijkbaar waren qua veiligheid, farmacokinetiek en MRI-beeldacquisities.

Vier fase III-studies met Optimark werden uitgevoerd, twee studies voor indicaties in CZS en twee studies voor leverletsels. In totaal werden er n=804 volwassenen bestudeerd. Het gaat om gerandomiseerde, multicentrische studies die bovendien dubbel-blind waren qua lezing van beelden. De inter-reader variabiliteit bij meerdere lezingen van de beelden werd eveneens onderzocht. Het gaat om de voor zover ons bekend niet-gepubliceerde studies n° 488, n° 490, n° 525 en n° 526, uitgevoerd in de jaren 1996-1997 en herlezen in de jaren 2005-2006.

3.3.1.1. Werkzaamheid

- **comparator(en) en rechtvaardiging van de keuze en de gebruikte doseringen (in functie van de Belgische situatie)**

Magnevist was telkens de comparator toegediend in de controle-arm. De keuze van Magnevist is correct voor de Belgische situatie.

- **Bestudeerde populatie en doelgroep**

Volwassen patiënten met vermoeden van of gekende letsels in hersenen, ruggenmerg of lever.

- **Weerhouden werkzaamheidscriteria**

Toename in contrastversterking met een contrastscore (wat dat ook moge zijn) toegepast op MRI-beelden voor injectie en MRI-beelden na injectie. Dit was het primaire eindpunt met een vooraf opgezette marge van -0,5 % verschil van de non-inferiority bounder tussen beide contrastmiddelen.

Als secundaire eindpunten werden verbetering van sensitiviteit, specificiteit en accuraatheid van de letsels gecodeerd, in de beide armen.

- Resultaten van de belangrijkste studies

Zowel in de CZS- als de leverbeelden was er geen statistisch significant verschil in contrastversterking. In de 2 studies naar afwijkingen in hersenen en ruggenmerg samen behaalden de scans die met Optimark waren genomen gemiddeld een scoreverbetering van $0,63 \pm 0,74$ punten, ten opzichte van baseline $1,25 \pm 0,65$ punten. De verbetering in de controle-arm met Magnevist was van dezelfde grootte-orde en uitgaande van een vergelijkbare baseline, wat de goede randomisatie aantoont: verbetering $0,66 \pm 0,76$ punten op baseline $1,60 \pm 0,65$ punten. De toename in beide MRI-beelden was significant ten opzichte van baseline ($p < 0,0001$) maar niet statistisch significant 'post-injection' tussen beide producten. De resultaten waren dus binnen de non-inferiority bounder.

In de 2 leverstudies verhoogde Optimark significant ($p < 0,0001$) de contrastversterking post-injection versus pre-injection: na $1,82 \pm 0,78$ punten baseline was er een verbetering geobserveerd van $0,38 \pm 0,79$ punten. Vergelijkbare resultaten werden geobserveerd met Magnevist. Onderling waren de MRI-beelden 'post-injection' vergelijkbaar versterkt tussen de Optimark-arm en de Magnevist-arm. De resultaten waren ook hier binnen de non-inferiority bounder.

3.3.1.2. Bijwerkingen

Bij de in totaal 3.364 personen, gezonde proefpersonen en patiënten uit de klinische studies, waren de nevenwerkingen in aard en frequentie vergelijkbaar tussen Optimark en Magnevist (of andere comparator in fase II). Het ging hoofdzakelijk om duizeligheid, hoofdpijn en warmteopwellingen.

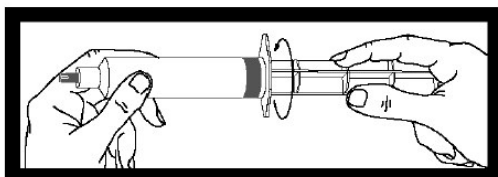
3.3.1.3. Toepasbaarheid

Optimark is gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie en bij kandidaten niertransplantatie resp. levertransplantatie, alsook na transplantatie.

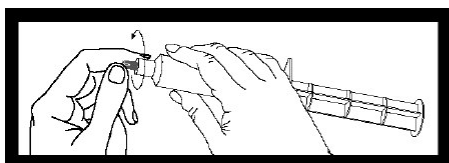
3.3.1.4. Gebruiksvriendelijkheid

De flacons en voorgevulde spuiten zijn qua gebruikscomfort vergelijkbaar met andere presentaties van gadolinium-complexen.

De toe te dienen dosis is $0,2 \text{ ml/kg IV Optimark}$. Voor iemand van 70 kg bedraagt dit dus 14 ml, meer bepaald een spuit van 15 ml. Er worden flacons aangeboden van 10-15-20 ml en voorgevulde spuiten van 10-15-20-30 ml. Voor een single dosis is de spuit van 30 ml niet nuttig: een persoon van 150 kg kan immers niet in de MRI-tunnel.



Nadat u de zuigerstang in de zuiger van de spuit hebt geschroefd, is het belangrijk dat u **de zuigerstang nog ½ slag extra draait**, zodat de grijze zuiger vrij draait.



Voordat u de spuit gaat gebruiken, draait u de grijze dop van de tip en gooit u deze weg. De spuit is nu klaar en de naald of infusieslang kan eraan worden bevestigd.

Na gebruik de spuit en het ongebruikte deel van de oplossing weggooien.

Een 2^{de} IV injectie kan nadien toegediend worden van $0,2 \text{ ml/kg}$, en dit om extra contrastversterking te bekomen bij cerebrale MRI-beelden. Dan is de 30 ml spuit wel nuttig "stand by" waarbij de eerste en de 2^{de} injectie mekaar opvolgen bij dezelfde patiënt. We spreken in dit geval in de budgettaire bespreking hieronder van een 'dubbele dosis'; noteer dat bij andere gadolinium-complexen triple dosis toepasbaar en vergoedbaar is.

3.3.1.5. Graad van evidentie van de klinische studies

Niveau 1: Vier dubbel-blinde RCT van Optimark versus Magnevist.

3.3.2. Evidentie afgeleid uit de dagelijkse praktijk

Doeltreffendheid, bijwerkingen, toepasbaarheid, gebruiksvriendelijkheid

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een glomerulaire filtratieratio kleiner dan 30 ml/min/1,73 m², alsook bij niertransplantpatiënten mag Optimark niet gebruikt worden. De reden is de rapportering van nefrogene systemische fibrose bij gebruik van andere gadolinium-complexen de voorbije jaren.

Drie fase IV-studies met Optimark, zonder controle-arm werden uitgevoerd, zowel bij volwassenen als bij kinderen > 2 jaar. Het gaat om de studies n° 716 en 717 bij volwassenen en n° 597 bij kinderen. In het aanvraagdossier worden eenzelfde doeltreffendheid en bijwerkingenprofiel vermeld als in de fase III-studies; wel is het zo dat kinderen vanaf 2 jaar hiermede onderzocht zijn, wat niet het geval was in de fase III-studies.

3.4. Budgettaire impact

- Kostenberekening zoals voorgesteld door de firma

Geen meerkost voor de ziekteverzekering, want de voorgestelde vergoedingsbasis twee** ligt onder het gemiddelde van deze van Dotarem, Magnevist en Omniscan.

- Opmerkingen door de CTG over de budgetimpact zoals voorgesteld door de firma

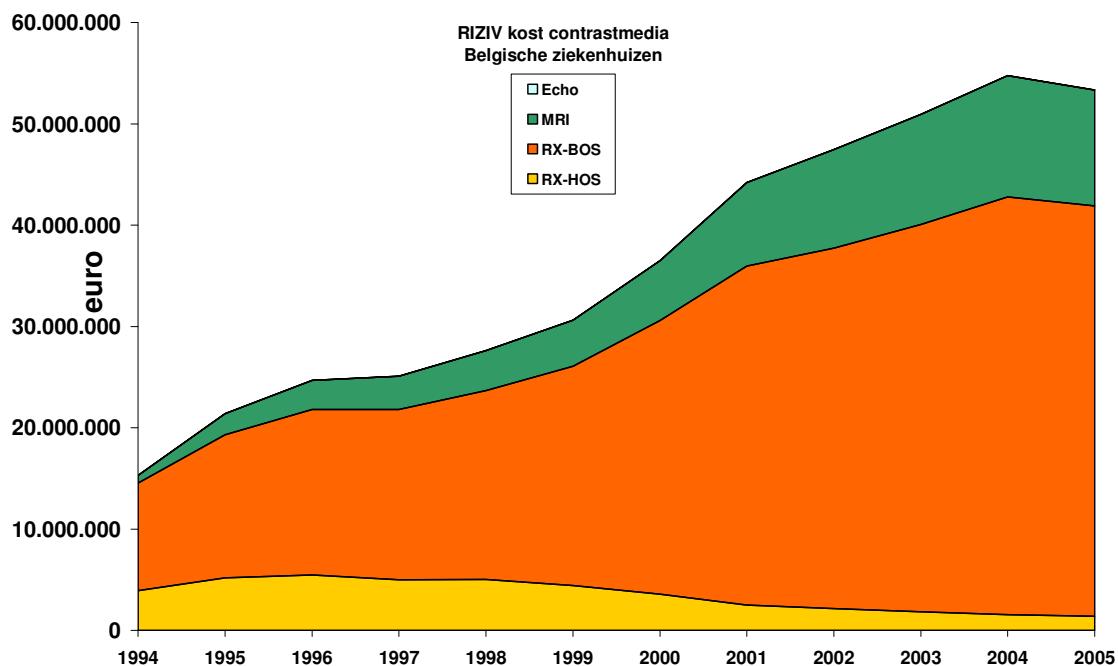
De prijsvergelijking dient te gebeuren voor single dosis en dubbele dosis.

Tabel van farmaceutische kost van gadolinium-complexen, toepasbaar bij een volwassene van 70 kg die ambulant in het ziekenhuis komt voor zijn onderzoek: MRI-beelden van het centrale zenuwstelsel of lever. Alle farmaca zijn vergoedbaar via hoofdstuk IV.

Naam per ATC-volgorde	Vergoedbaarheid in MRI CZS en/of lever	Vergoedingsbasis één * EURO (gebruikte ml voor single dose)	Vergoedingsbasis één * EURO (gebruikte ml voor triple dose)
MAGNEVIST	CZS & lever	57,61 (15 ml) of 56,2320 (20 ml uit 100 ml multidosis)	136,12 (2x20 ml) of 112,46 (of 40 ml uit 100 ml multidosis)
DOTAREM	CZS & lever	57,00 (15 ml) of 41,5275 (15 ml uit 60 ml multidosis)	134,88 (2x20 ml) of 110,74 (40 ml uit 60 ml multidosis)
OMNISCAN	CZS & lever	59,47 (15 ml)	140,68 (2x20 ml)
PROHANCE	CZS	81,75 (20 ml, aangezien 15 ml niet meer bestaat)	
OPTIMARK (huidig dossier)	CZS & lever aangevraagd	60,86 (15 ml) aangevraagd	Geen triple maar dubbele dosis: 89,4190 (30 ml) aangevraagd
MULTIHANCE	CZS & lever	54,71 (10 ml)	
GADOVIST	CZS	67,24 (7,5 ml)	138,7495 (20 ml)

De vraagprijs één* van Optimark ligt boven het hierboven besproken gemiddelde van Magnevist, Dotarem en Omniscan qua single dose, maar ligt onder het gemiddelde qua triple dose. De reden voor dit laatste is het maximale gebruik van dubbele doses bij Optimark.

Wat is de algemene kost van contrastmedia in dit land de voorbije 10 jaar ?



Bron: Farmanet-ziekenhuisspoor, RIZIV.

Uit deze grafiek blijkt een steile klim van de kost van MRI-contrastmedia, niet ten koste van gebruik van RX-contrastmedia zoals wel eens beweerd wordt. In 2005 is er een niet verklaarde daling t.o.v. 2004.

4. **Algemene conclusie**

Naast 6 vergoedbare gadolinium-complexen als MRI-contrastversterkers biedt een nieuwe fabrikant in het domein Optimark aan. MRI = Magnetic Resonance Imaging. Het gaat om MRI-diagnostiek van het centrale zenuwstelsel (cerebrum; medulla spinalis) en de lever.

- **Therapeutische waarde (gebaseerd op punten 3.3.1 et 3.3.2)**

Werkzaamheid/Doeltreffendheid/Bijwerkingen/Toepasbaarheid

Vergelijkbaar met andere gadolinium-complexen.

Gebruiksvriendelijkheid

De 30 ml presentatie is voor een persoon van 70 kg een dubbele dosis voor MRI-beelden van de hersenen. Indien de 30 ml gebruikt wordt voor single dosis is er een verspilling. Indien de 30 ml gebruikt als dubbele dosis, kost dit minder dan triple dosis van andere producten; het gaat om de bijzondere situatie van cerebrale MRI-beelden waarbij een extra dosis contrastversterker nog moet worden toegediend.

- **Therapeutische meerwaarde versus alternatieven**

Geen.

- **Budget**

De single en dubbele dosis ligt qua aangevraagde prijs in de vork van deze van comparatoren.

5. **Referenties waarop de evaluatie steunt**

1. Gandhi SN et al. Magnetic resonance contrast agents for liver imaging: what, when, how. Radiographics 2006;26:1621-1636.
2. Mathews VP et al. Effects of contrast dose, delayed imaging, and magnetization transfer saturation on gadolinium-enhanced MR imaging of brain lesions. Journal of Magnetic Resonance Imaging 1997;7:14-22.

Ter info, de besproken klinische studies met Optimark zijn, voor zover ons bekend, niet gepubliceerd.

6. **Vragen aan de firma (facultatief)**

Gelieve de term 'contrastscore' uit te leggen. Was deze contrastscore in de registratiestudies dezelfde ter detectie van neurale lesies en hepatische lesies ?