

Als antwoord op het evaluatierapport dag 60 hebben wij het volgende te melden:

Algemeen

3.1.1. Toelichting over de ziekte

De geregistreerde indicatie van het contrastmiddel VASOVIST betreft enkel de bloedvaten van abdomen en ledematen. Voor alle geregistreerde indicaties wordt thans de vergoedbaarheid aangevraagd.(p.5)¹

We begrijpen niet waarom er blijkbaar de nadruk op wordt gelegd dat nu (*thans*) voor alle indicaties terugbetaling wordt aangevraagd. De huidige aanvraag tot terugbetaling betreft de eerste aanvraag ooit ingediend voor het product VASOVIST en het lijkt ons niet meer dan logisch dat de terugbetaling wordt gevraagd voor ALLE geregistreerde indicaties (het zichtbaar maken van bloedvaten van het abdomen of van de ledematen bij patiënten met verdenking van of bekende vasculaire aandoeningen).

3.3.1.1. Werkzaamheid

Op pagina 8 wordt vermeld dat in de Fase III studie MS-325-12 met publicatie Rapp et al. (2005) *de sensitiviteit steeg tot 60-80%, wat betekent dat toch nog 1 op 4 vaatstenosen vals positief waren*. We gaan ervan uit dat hier vals negatief bedoeld wordt. In overeenkomst hiermee, zijn er door een stijgende specificiteit ook weinig vals positieve beelden.

Zowel op pagina 4 als op pagina 10 wordt vermeld dat *een verbetering van de specificiteit na VASOVIST toediening, geen klinisch gevolg heeft: hoe méér normale bloedvaten worden gefilmd, hoe minder consequenties voor de patiënt*. Het is inderdaad zo dat wanneer normale bloedvaten in beeld worden gebracht, mogelijks elke verdere interventie stopt. Men moet echter ook rekening houden met

¹ Cursief gedrukte tekst verwijst naar een citaat uit het RIZIV rapport dag 60.

het feit dat een hoge specificiteit, wat een laag percentage vals positieven inhoudt, resulteert in een afname van het aantal bijkomende nutteloze bijkomende onderzoeken/behandelingen en dus een besparing met zich meebrengt.

In het algemeen kan men dus stellen dat de toename van de sensitiviteit, specificiteit en accuraatheid, die wordt gerapporteerd bij MRA-beelden met contrast in vergelijking met MRA-beelden zonder contrast, resulteert in een afname van het aantal nutteloze bijkomende onderzoeken/behandelingen en het aantal (te) laat gediagnosticeerde vasculaire aandoeningen en dus kostenbesparend is.

Visualisatie van de onderbenen

We noteren dat geen enkele van de 3 vergoede contrastversterkers voor MRA vergoedbaar is voor visualisatie van de onderbenen (wel bovenbenen), en dit omwille van onvoldoende accuraatheid van de MRA-beelden van de onderbenen.(p.5)

De suggestie dat het langer circulerend VASOVIST de onderbeensarteriën goed visualiseert (in tegenstelling tot de 3 andere) is niet aangetoond.(p.14)

In tegenstelling tot de 3 vergoede contrastversterkers voor MRA, die omwille van hun korte intravasculaire retentietijd niet geschikt zijn voor visualisatie van vascularisatie in de onderbenen, is een goede visualisatie van de onderbeensarteriën wel mogelijk met VASOVIST. Dit werd aangetoond in klinische studies.

In een studie van Nikolaou et al. (2006) werd vasculaire beeldvorming met VASOVIST in de onderbenen geëvalueerd. De resultaten van MRA-beeldvorming met VASOVIST gedurende 'first-pass' en 'steady-state' fase, zowel bij patiënten als bij gezonde vrijwilligers, werden beoordeeld door specialisten in cardiovasculaire beeldvorming. De 'first-pass' beeldvorming van onderbeensarteriën bij gezonde vrijwilligers en patiënten werd door respectievelijk 98% en 100% als 'uitstekend' beoordeeld. In de 'steady-state' fase waren de resultaten respectievelijk 98% en 95%. Voor detectie van vasculaire aandoeningen wordt een sensitiviteit van 97% en een specificiteit van 97% gerapporteerd. RX-arteriografie (RXA) werd als referentie-standaard gebruikt.

Accurate visualisatie van de vascularisatie in de onderbenen werd ook in meerdere reviews aangehaald (Bremerich et al. 2007, Giovagnoni & Catalano 2007, Kramer & Morana 2007, Goyen et al. 2006, Hartmann et al. 2006).

In fase III studie MS 325-15 wordt het gebruik van VASOVIST geëvalueerd bij aandoeningen van voetarteriën. Uit deze studie wordt geconcludeerd dat VASOVIST (0,03 mmol/kg) als contrastversterker voor MRA resulteert in efficiënte detectie van vasculaire stenose en occlusie van arteriën ter hoogte van de voet. MRA-beeldvorming met VASOVIST was even accuraat als de referentie-standaard (RXA), in overeenstemming met de resultaten uit een Italiaanse studie (Giovagnoni & Catalano 2007) die in het rapport dag 60 worden aangehaald betreffende visualisatie van o.a. onderbenen.

Door het gebruik nu van MRA + VASOVIST kan een even accurate arteriale beeldvorming gebeuren als met catherisatie en joodcontrast-gemedieerde RX-arteriografie evenals met joodcontrast-gemedieerde CT-angiografie in vasculatuur van armen, thorax-abdomen en benen.(p.13)

De opmerking betreffende fase III studie MS 325-15, gemaakt in het rapport dag 60 [De fase III-studie specifiek bij voetarteriën spreekt deze Italiaanse stelling eigenlijk tegen.(p.12)] als zou efficiënte beeldvorming van vascularisatie ter hoogte van de voeten niet aangetoond worden in de studie, willen we hierbij weerleggen.

Tevens willen we erop wijzen dat er nadelen verbonden zijn aan invasieve RXA, dat standaard voor visualisatie van vascularisatie onder de knie wordt gebruikt. De blootstelling aan ioniserende straling, het gebruik van jodiumhoudende contraststoffen (nefrotoxisch), de risico's gerelateerd aan katheterisatie (bloeding en infectie), en de hoge kostprijs omdat het geen ambulante procedure is (Olin et al. 2004) zijn factoren die in rekening moeten gebracht worden bij inschatting van de budgettaire impact (zie verder). VASOVIST kent een uitstekend veiligheidsprofiel en vergeleken met

invasieve RXA is MRA met contrastversterking door middel van VASOVIST niet invasief, en aldus worden de complicaties door vasculaire kwetsuren bij röntgenangiografie vermeden.

Samenvattend kunnen we dus stellen dat VASOVIST het enige contrastmiddel is waarvoor efficiënte visualisatie van de vascularisatie ter hoogte van de onderbenen is aangetoond. De nadelen van invasieve RXA zijn niet aanwezig bij MRA-beeldvorming met VASOVIST.

Gebruiksvriendelijkheid

Het gaat hier niet om een multi-dosispresentatie, maar om flacons van 10 ml die volstaan tot een lichaamsgewicht van 83 kg voor één patiënt. Tegen de recente "stroom" van aanvragen van multi-dosispresentaties, gaat het hier toch om een uni-dosis flacon. (p.12)

VASOVIST wordt inderdaad aangeboden als een uni-dosispresentatie. Naar onze mening sluiten de aanvragen van multi-dosispresentaties een terugbetalingsaanvraag voor een uni-dosispresentatie van een product, dat veelal een gelijkaardige prijsindicatie heeft en bovendien duidelijke voordelen te bieden heeft tegenover andere specialiteiten, niet uit.

Budgettaire impact

Impact stijging MRA onderzoeken

Promotie van MRA+VASOVIST als een even valabel alternatief van een catheterisatie en joodcontrast-gemedieerde RX-arteriografie kan het aantal MRA-onderzoeken in dit land doen toenemen. (p.15)

Het aantal MRA-onderzoeken kan inderdaad stijgen in dit land wanneer VASOVIST op de markt zal komen en zal worden terugbetaald. Echter, deze stijging zal logischerwijs gecompenseerd worden door een even grote daling van het aantal duurdere invasieve RX-arteriografieën.

Ten opzichte van MRA is RXA duurder door de ingreep op zich, door het feit dat de patiënt moet gehospitaliseerd worden, door het vaker optreden van complicaties door de invasieve techniek (catheterisatie), door de (hoge dosis) joodhoudende contrastmiddelen (= agressief contrastmiddel) en door de bijwerkingen van Röntgenbestraling (zie ook voorlaatste paragraaf Visualisatie van de onderbenen).

Tabel 1 geeft een vergelijking tussen MRA en RXA.

	MR-angiografie	Röntgen-angiografie
Nomenclatuur²:		
453272 N250 ³		€ 129,28
459432 N350 ⁴	€ 160,91	
Contrastmiddel⁵:		
Omnipaque 350 mg/ml (twee** prijs)		€ 72,31
flacon 200 ml		€ 38,06
+ evt. flacon 100 ml		
Vasovist flacon 10 ml (één* prijs)	€ 95,43	
24 uur opname in gemeenschappelijke kamer⁶:		€ 484,76
Totale kost:	€ 256,34	€ 724,41
Ioniserende stralen:	Geen	3-10mSv ⁷
Punctie:	Cubitaal veneus	Arteria femoralis, zeldzaam arteria brachialis
Complicaties van procedure:	Paravasale injectie is zeldzaam bij manuele injectie	Hematoom punctieplaats, arterioveneuze fistel, distale embolie, arteriele dissectie
Nevenwerking van contrast:	Geen chemotoxische nevenwerking 1-2% mineure reactie Ernstige allergische reactie geschat op 1/350.000 ⁸ Dood: extreem zeldzaam ⁹	Warmtegevoel, pijnlijke injectie 3% mineure reactie Ernstige reactie waarvoor hospitalisatie vereist is: 1-3/10.000 ⁸ Dood: 1/12.500 - 1/117.000 ⁹
Tijdsduur werkverlet:	Halve werkdag	2 dagen

Tabel 1. Vergelijking MR-angiografie versus conventionele Röntgen-angiografie.

² Onderzoeken zelf zijn bij hospitalisatie niet ten laste van de patiënt. Indien het onderzoek poliklinisch wordt uitgevoerd, is € 2,48 ten laste van de patiënt. (Bedragen op basis van gegevens dd maart 2007)

³ Radiografie van de aorta abdominalis en van de vertakkingen ervan, en arteriografie van de onderste ledematen (minimum zes clichés of drie clichés van een meter).

⁴ MR-angiografie van de halsvaten 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.

⁵ Vasovist is voor deze indicatie vooralsnog niet terugbetaald.

⁶ Ligdagprijs op basis van gegevens UZ Antwerpen.

⁷ Ter vergelijking: RX Thorax face en profiel: +/- 0,1mSv

⁸ Bron: Neuroimaging, Clinical and Physical Principles, Robert A. Zimmerman et al., Springer-Verlag, 2000

⁹ Uit recente literatuurgegevens (sinds 1985) blijkt overlijden tgv gadolinium-chelaat injectie extreem zeldzaam te zijn.

Prijs VASOVIST

*Uit deze prijzentabel blijkt dat voor zwaardere patiënten met een lichaamsgewicht > 75 kg de prijs één * circa 30 à 60 euro duurder is per patiënt vergeleken met andere uni-dosis gadolinium-complexen en tot circa 80 euro duurder is vergeleken met de multi-dosispresentatie van DOTAREM (BS 20.9.2007). (p.13)*

Om een correcte vergelijking van prijzen te maken hebben we de tabel zoals voorgesteld door de evaluator in het rapport dag 60, aangepast naar de gewichtsklassen ≤ 50 kg, >50 & ≤ 75 kg, >75 & ≤ 83 kg en >83 kg (Tabel 2), waaruit duidelijk blijkt dat een opsplitsing van de gewichtsklasse >75 & ≤ 83 kg en de gewichtsklasse >83 kg noodzakelijk is.

Daaruit blijkt dat voor patiënten in de gewichtsklasse >75 & ≤ 83 kg de prijs één * van VASOVIST circa 39 à 133 euro goedkoper is per patiënt vergeleken met andere uni-dosis gadolinium-complexen. In vergelijking met de multi-dosispresentatie van DOTAREM is de prijs één * van VASOVIST tot circa 15 euro goedkoper.

Voor patiënten zwaarder dan 83 kg, zijn er twee flacons VASOVIST nodig, maar in vergelijking tot de specialiteiten GADOVIST en OMNISCAN is VASOVIST zelfs dan tot circa 75 euro goedkoper.

Wanneer de vergelijking met DOTAREM (uni- en multi-dosispresentatie) gemaakt wordt, is VASOVIST inderdaad tot circa 80 euro duurder, maar DOTAREM kan niet aangewend worden bij de visualisatie van de fijne vasculatuur van o.a. onderbenen. Bovendien, zoals reeds door de evaluator aangehaald, is er een categorie van patiënten bij wie, voor het gebruik van contrastmiddelen, geen valabel alternatief bestaat voor VASOVIST.

	DOTAREM (eventueel 2 ^e dosis)	GADOVIST (geen 2 ^e dosis)	OMNISCAN (geen 2 ^e dosis)	VASOVIST (geen 2 ^e dosis)
Dosis (ml/kg)	0.2 (1 ^e en 2 ^e dosis)	0.1 à 0.3	0.2 à 0.6	0.12
Aantal toegediende flacons				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤50 kg ▪ >50 & ≤75 kg ▪ >75 & ≤83 kg ▪ >83 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x 10 ml (x 2) ▪ 1 x 15 ml (x 2) ▪ 1 x 20 ml (x 2) ▪ 1 x 20 ml (x 2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x 7,5 ml à 1 x 15 ml ▪ 1 x 7,5 ml à 1 x 7,5 ml + 1 x 15 ml ▪ 1 x 10 ml à 1 x 10 ml + 1 x 15 ml ▪ 1 x 10 ml à 2 x 15 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x 10 ml à 2 x 15 ml ▪ 1 x 15 ml à 2 x 20 ml + 1 x 10 ml ▪ 1 x 20 ml à 2 x 20 ml + 1 x 10 ml ▪ 1 x 20 ml à 2 x 20 ml + 1 x 15 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 x 10 ml ▪ 1 x 10 ml ▪ 1 x 10 ml ▪ 2 x 10 ml
Prijs één * voor uni-dosis bij 1 patiënt (euro)(°)				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤50 kg ▪ >50 & ≤75 kg ▪ >75 & ≤83 kg ▪ >83 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 41,89 à 83,79 ▪ 57,03 à 114,06 ▪ 67,44 à 134,80 ▪ 67,44 à 134,80 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 76,80 à 133,31 ▪ 76,80 à 210,11 ▪ 95,43 à 228,74 ▪ 95,43 à 266,62 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 49,64 à 136,08 ▪ 68,04 à 211,03 ▪ 80,68 à 211,03 ▪ 80,86 à 229,40 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 95,43 ▪ 95,43 ▪ 95,43 ▪ 190,86
Prijs één * voor multi-dosis bij 1 patiënt (euro)(°)				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤50 kg ▪ >50 & ≤75 kg ▪ >75 & ≤83 kg ▪ >83 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 27,69 à 55,37 ▪ 41,53 à 83,06 ▪ 55,37 à 110,74 ▪ 55,37 à 110,74 			

Tabel 2. Prijzentabel: vergelijking Gadolinium-complexen. (°) getal afgerond tot 2 cijfers na de komma.