

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum

21 mei 2007

Ons kenmerk

PAK/26101877

Behandeld door

dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer

(020) 797 88 10

Onderwerp

Adalimumab bij uveïtis,
uitbreiding nadere voorwaarden

Geachte heer Klink,

Recentelijk is een aantal onderzoeken gepubliceerd betreffende de werkzaamheid van adalimumab, een TNF-alfa blokkerende middel met de handelsnaam Humira®, bij patiënten met uveïtis (ontsteking van het oogvlies). Deze literatuurgegevens in combinatie met positieve ervaring in de praktijk leiden ertoe dat adalimumab steeds vaker wordt toegepast bij ernstige, visusbedreigende uveïtis. In toenemende mate ontvangen zorgverzekeraars hiervoor vergoedingsaanvragen.

Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en andere beleidsmatige overwegingen adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden voor adalimumab op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekeringen uit te breiden met de indicatie ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis.

Achtergrond

Voor de behandeling van uveïtis kunnen reguliere ontstekingsremmende of immunosuppressieve middelen worden ingezet. Bij uitbehandelde patiënten met uveïtis kan het middel adalimumab worden toegepast, dit ter voorkoming van blindheid. Humira® (adalimumab) is echter niet geregistreerd voor de behandeling van uveïtis. Daar het recht van een verzekerde op adalimumab verbonden is aan nadere voorwaarden (bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering), en de indicatie uveïtis geen onderdeel hiervan is, hebben verschillende veldpartijen het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht hierover een advies uit te brengen. Bij dit advies heeft het CVZ de criteria toegepast, zoals genoemd in de notitie "*Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreeerde indicatie*". Deze notitie, vastgesteld door de CFH op 26 maart 2007, is als bijlage toegevoegd.

Conclusies CFH

In de vergadering van 18 december 2006 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over het toepassen van adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. De Commissie heeft onder andere het volgende geconcludeerd:

Betreffende de werkzaamheid van adalimumab bij de behandeling van uveïtis zijn slechts beperkte gegevens in de literatuur voorhanden. De beschikbare gegevens zijn afkomstig uit retrospectieve analyses en duiden erop dat de toepassing van adalimumab tot goede resultaten van de behandeling kan leiden. De toepassing van adalimumab voor de behandeling van ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis kan vooralsnog als rationeel worden beschouwd.

Eerder (23 oktober 2006) heeft het CVZ al een advies uitgebracht met betrekking tot het toepassen van een ander TNF-alfa blokkerende geneesmiddel, namelijk infliximab, bij uveïtis. De Commissie heeft geconcludeerd dat bij ernstige, therapie-resistente en soms visusbedreigende uveïtis, het toepassen van infliximab kan worden beschouwd als gebruikelijke medisch specialistische zorg. Omdat infliximab nog niet is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) heeft dit oordeel van de CFH geen budgettaire gevolgen voor het extramurale farmaciebudget. Daarentegen is adalimumab wel opgenomen in het GVS. Indien de aanspraak van adalimumab zal worden uitgebreid met de indicatie visusbedreigende uveïtis, gaat dit gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget.

Het aantal patiënten met uveïtis, dat uitbehandeld is met de reguliere standaardtherapie waarbij blindheid dreigt, wordt geschat op enkele tientallen per jaar. Uitgaande van een schatting van vijftig patiënten per jaar, en een gemiddelde kosten voor adalimumab van circa €12.500 per gebruiker per jaar, zal deze toepassing van adalimumab leiden tot circa € 625.000 aan meerkosten op jaarbasis.

Reactie veldpartijen

Tijdens de veldraadpleging is verdeeld gereageerd op het voorstel van het CVZ. Vertegenwoordigers van de patiënten en van de behandelende oogartsen, alsook de fabrikant hebben positief gereageerd op het conceptadvies. Zorgverzekeraars Nederland wijst deze uitbreiding van de nadere voorwaarden voor adalimumab af. Men vreest dat budgetconsequenties voor ziekenhuizen bepalend worden voor de keuze van de behandeling, in plaats van medisch inhoudelijke overwegingen.

Overweging CVZ

Mede op basis van de ontvangen reacties komt het CVZ tot het volgende.

- Het gaat om enkele tientallen patiënten met een ernstige aandoening, die niet kunnen uitkomen met de bestaande, bij uveïtis gebruikte, hiervoor geregistreerde geneesmiddelen. Deze patiënten dreigen blind te worden.
- Voor de indicatie uveïtis is adalimumab niet geregistreerd. Voor de indicaties die wel zijn geregistreerd heeft de registratieautoriteit geen aanvullende waarschuwing gegeven bij de geregistreerde doseringen. In tegendeel, de registratieautoriteit gaat ervan uit dat het geneesmiddel onder bepaalde voorwaarden door de patiënt zelf kan worden toegediend. Er zijn geen aanwijzingen dat de veiligheid van dit middel bij deze niet-geregistreerde indicatie anders zal zijn.
- De kosten van deze behandeling zijn hoog, het mag niet van de patiënt verwacht worden dat deze de kosten van de behandeling draagt.
- Zowel de vertegenwoordiger van de behandelaren, de patiëntenorganisatie als de fabrikant steunen de voorgestelde indicatie-uitbreiding.
- Er zijn weinig onderzoekgegevens beschikbaar; gezien de uiterst kleine groep patiënten is het ook niet te verwachten dat er meer onderzoekgegevens zullen komen. Deze onderzoeksgegevens en ervaringen uit de praktijk gaven de CFH voldoende aanleiding om het toepassen van adalimumab bij deze groep patiënten vooralsnog als rationeel aan te merken.

- Het doelmatig inzetten van een TNF-alfa blokkerend middel is een belangrijk punt. Zorgverzekeraars hebben hierin een belangrijke rol en kan via hun geëigende instrumenten de doelmatigheid bevorderen.
- De fabrikant van infliximab heeft inmiddels een aanvraag ingediend voor opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel. Tegelijk met deze brief ontvangt u ook het advies over de GVS-beoordeling van infliximab. Het CVZ stelt voor om infliximab op te nemen op bijlage 1A en 2 van de Regeling zorgverzekering en de aanspraak te beperken tot zeven indicaties, waaronder uveïtis.

Met inachtneming van het bovenstaande komt het CVZ tot het oordeel dat de toegang van een patiënt met ernstige, visusbedreigend therapieresistente uveïtis tot het middel adalimumab niet geblokkeerd moet worden. Daarom adviseer ik u de nadere voorwaarden voor adalimumab op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekeringen aan te passen en als volgt te wijzigen:

34. Adalimumab

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. van achttien jaar of ouder met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder ten minste methotrexaat, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat, of
- b. van achttien jaar of ouder met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken, of
- c. van achttien jaar of ouder met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling, of
- d. met ernstige visusbedreigende uveïtis, die therapieresistent is voor ontstekingsremmende en immunosuppressieve geneesmiddelen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

Adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis

Vraagstelling

Op grond van gunstige berichten in de literatuur en ervaringen van artsen worden bij zorgverzekeraars in toenemende mate aanvragen ingediend voor verstrekking van adalimumab voor de indicatie uveïtis. Het CVZ is verzocht hieromtrent een advies te geven. Het CVZ heeft eerder advies uitgebracht betreffende de toepassing van een farmacologisch verwante stof, infliximab, voor toepassing bij dezelfde indicatie.

Uveïtis

Uveïtis is een ontsteking van de uvea, het middelste (vasculaire) oogvlies, waarbij ook de andere oogvliesen zoals sclera, cornea en retina kunnen zijn aangedaan. De oorzaak kan een infectie zijn maar ook niet-infectieuze uveïtiden als onderdeel van verschillende systemische ontstekings- of auto-immuunziekten (o.a. spondylitis ankylosans, ziekte van Behçet, sarcoidose, multiple sclerose) of zonder duidelijke oorzaak (idiopathisch) komen veelvuldig voor. De plaats van de ontsteking kan wisselen. Men onderscheidt uveïtis anterior, uveïtis medialis en uveïtis posterior.

Uveïtis anterior betreft doorgaans ontsteking van de iris, de aanhechting daarvan met bijbehorende structuren en het corpus ciliare. Symptomen zijn vaatinjectie, exsudaat in de voorste oogkamer, veranderingen van de iris en verklevingen van de iris en de lens. De intraoculaire druk kan verhoogd of verlaagd zijn.

Uveïtis medialis betreft ontsteking van het pars plana, het corpus ciliare en naburige structuren.

Uveïtis posterior betreft ontsteking van de choroïdea, de retina en het corpus vitreum. Vermindering van de gezichtsscherpte is doorgaan aanwezig. De belangrijkste kenmerken zijn troebelingen in het corpus vitreum, choroïditis en chorioretinitis.

Adalimumab

Adalimumab (Humira®) is een geneesmiddel dat in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) is opgenomen met nadere voorwaarden. Humira® is in Nederland niet geregistreerd voor de indicatie uveïtis en deze indicatie maakt ook geen deel van de voorwaarden.

Dit betekent dat het middel in beginsel alleen voor vergoeding in aanmerking kan komen als andere therapeutische mogelijkheden onvoldoende resultaat hebben ('uitbehandelde patiënten'), het aantal voor behandeling in aanmerking komende patiënten beperkt is (< 1:150.000 patiënten per jaar) en er voldoende bewijs voor de werkzaamheid is in de wetenschappelijke literatuur.

Deze vragen worden in de volgende paragrafen – voor zover mogelijk - beantwoord. Het Farmacotherapeutisch Kompas 2007 vermeldt o.a. de volgende gegevens over adalimumab.

Adalimumab is gericht tegen tumornecrosefactoralfa (TNF- α), een belangrijk cytokine in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen. Uit in vitro onderzoek is gebleken dat de productie van TNF- α verhoogd is in de gewrichten van patiënten met reumatoïde artritis. Adalimumab bindt zich specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische functie door de interactie met p55 en p75 celoppervlak TNF-receptoren te blokkeren.

Indicaties

Behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen waarbij de respons op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) inclusief methotrexaat ontoereikend is gebleken. Behandeling van ernstige actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat. Voor maximale werkzaamheid adalimumab in combinatie met methotrexaat gebruiken. Indien dit niet mogelijk of wenselijk is kan adalimumab als monotherapie worden toegepast. Behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen, bij wie de respons op eerdere DMARD-therapie onvoldoende is gebleken.

Behandeling van spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen, die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie.

CFH-Advies

Bij reumatoïde artritis komt behandeling met TNF- α -blokkerende middelen in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op voorgaande DMARD's als sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen. Met adalimumab zijn nog weinig gepubliceerde gegevens. Adalimumab dient dan bij voorkeur in combinatie met methotrexaat te worden toegepast. Monotherapie bij reumatoïde artritis moet worden gereserveerd voor methotrexaat intolerante patiënten. Bij artritis psoriatica moet er sprake zijn van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen. Bij spondylitis ankylopoëtica komt behandeling met adalimumab in aanmerking bij ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica en indien er sprake is van onvoldoende respons op tenminste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandelingen: bij perifere artritis dient eerst sulfasalazine te zijn geprobeerd. Er is op dit moment geen reden om aan één van de TNF- α -blokkerende middelen de voorkeur te geven. Indien binnen drie maanden geen of onvoldoende respons op adalimumab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt. Adalimumab dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring in het voorschrijven van TNF- α -blokkerende middelen.

Aan de aanspraak op adalimumab zijn voorwaarden gesteld. De huidige nadere voorwaarden luiden:

Uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder tenminste methotrexaat, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat, of

met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken, of

met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op tenminste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling.

Hoeveel patiënten zijn er met een ernstige, visusbedreigende en therapieresistente vorm van uveïtis?

Uit het feit dat verzekeraars in toenemende mate aanvragen ontvangen voor verstrekking van adalimumab voor de indicatie ernstige, therapieresistente, visusbedreigende uveïtis wordt afgeleid dat er behoefte is aan gebruik van adalimumab bij deze ongeregistreerde indicatie. Verder kan hieruit worden geconstateerd dat deze zorg inmiddels moet worden gezien als zorg die de beroepsgroep gewoon is te bieden voor deze zeer beperkte groep van patiënten. Hoewel nauwkeurige gegevens ontbreken, gaat het waarschijnlijk slechts om enkele tientallen patiënten per jaar.

Er is een landelijke werkgroep betreffende uveïtis doende om criteria en protocollen voor behandeling evenals doseringsrichtlijnen op te stellen. Met therapieresistent wordt bedoeld dat niet kan worden uitgekomen met de bestaande bij uveïtis gebruikte, geregistreerde geneesmiddelen.

Blijkt de werkzaamheid/effectiviteit van adalimumab bij uveïtis uit de wetenschappelijke literatuur?

In een onlangs verschenen overzichtsartikel betreffende de behandeling van visusbedreigende uveïtis (**Becker et al., 2005**) wordt melding gemaakt van de toepassing van adalimumab bij de behandeling van reumatoïde artritis. Daarbij wordt vermeld dat voorbereidingen worden getroffen voor onderzoek naar de toepassing van adalimumab bij uveïtis. De resultaten van deze onderzoeken zijn nog niet in de wetenschappelijke literatuur verschenen. Er zijn wel enkele andere publicaties over de toepassing van adalimumab bij uveïtis.

Biester et al. (2006) verrichtten een retrospectieve analyse van de werkzaamheid van adalimumab bij 18 kinderen met ernstige uveïtis bij 17 van hen samenhangend met idiopathische juveniele artritis. Bij één kind was geen onderliggende ziekte aantoonbaar. De leeftijd waarop de artritis zich openbaarde wisselde van 6 maanden tot 15 jaar en die waarop de uveïtis begon van 2 tot 19 jaar. Indien andere ontstekingsremmende of immunosuppressieve behandeling (systemische glucocorticosteroiden [n=18], ciclosporine [n=18], methotrexaat [n=18], azathioprine [n=12], mycofenolaat mofetil [n=4], cyclofosfamide [n=2], leflunomide [n=3], etanercept [n=8], infliximab [n=5]) onvoldoende resultaat hadden werd behandeling ingesteld met adalimumab (20-40 mg elke 2 weken; indien onvoldoende werkzaam dezelfde dosering elke week). De toediening van adalimumab leidde tot een goede verbetering bij 16 van deze patiënten, een matige verbetering bij 1 patiënt en geen verbetering bij 1 patiënt. Goede verbetering was gedefinieerd als geen terugvallen of meer dan 2 terugvallen minder dan voor deze behandeling; matige verbetering als 1 terugval minder dan voor deze behandeling; geen verbetering: evenveel terugvallen als voor de behandeling; en verslechtering als het optreden van meer terugvallen dan voor het begin van de behandeling. Zeven van de kinderen kregen aanvullende immunosuppressieve behandeling. Bij één van de patiënten, die ook methotrexaat gebruikte, moest de toediening van adalimumab worden gestaakt. Er deden zich geen anafylactische reacties of een verhoogde incidentie van infecties voor. De onderzoekers concluderen dat in deze patiënten met een langdurige ziektegeschiedenis adalimumab voor wat betreft de artritis werkzaam was bij 81% van de patiënten en voor wat betreft de uveïtis bij 88% van de patiënten. De resultaten met adalimumab bij artritis zijn vergelijkbaar met die van andere anti-TNF- α -blokkers (etanercept) maar bij uveïtis zijn deze veel beter dan die van behandeling met etanercept. Betreffende de optimale dosering en behandelingsduur blijven nog vragen open staan.

Vazques et al. (2006) berichtten over 14 kinderen met uveïtis (9 samenhangend met idiopathische juveniele artritis, 5 idiopathisch) die in een open onderzoek gedurende een periode van gemiddeld 18,1 maanden werden behandeld met adalimumab. De ontstekingsverschijnselen namen af in 21 van de 26 aangedane ogen, zij bleven onveranderd in 4 ogen en verslechterden in één oog. Er traden geen belangrijke bijwerkingen op.

Mushtaq et al. (2006) beschrijven drie patiënten met visusbedreigende uveïtis bij de ziekte van Behçet. Deze patiënten waren ingesteld op infliximab en werden omgezet op adalimumab. De redenen hiervoor zijn niet vermeld. Alle drie patiënten bleven vrij van terugvallen en de onderzoekers concluderen dat adalimumab in staat is om bij patiënten met de ziekte van Behçet terugvallen van de uveïtis te voorkomen.

Guignard et al (2006) verrichtten een retrospectief onderzoek naar de werkzaamheid van anti-TNF α -blokkers toegepast ter vermindering van het aantal terugvallen van uveïtis bij patiënten met een spondylartropathie. Het betrof de analyse van de gegevens van alle patiënten met een spondylartropathie die tenminste één periode van uveïtis hadden doorgemaakt die werd behandeld met een anti-TNF α -blokker (adalimumab, etanercept, infliximab) in de periode van december 1997 tot december 2004. De aantallen terugvallen per 100 patiëntjaren werden vergeleken in de perioden voorafgaand aan resp. tijdens de behandeling met een anti-TNF α -blokker. De gegevens van 46 patiënten waren beschikbaar voor analyse; 71% van hen was mannelijk. De gemiddelde leeftijd ten tijde van de eerste symptomen van de spondylartropathie was ongeveer 26 jaar; de patiënten waren gedurende gemiddeld 15,2 jaar gevolgd voor het begin van de behandeling met een anti-TNF α -blokker en gemiddeld gedurende 1,2 jaar tijdens behandeling met een anti-TNF α -blokker.

De resultaten van deze analyse zijn als volgt:

	Periode vóór anti-TNFa blokker			Periode tijdens anti-TNFa blokker		
	Duur van de periode (gemiddelde \pm SD; jaren)	Aantal uveïtis terugvallen per patiënt (gemiddelde \pm SD)	Aantal uveïtis terugvallen per 100 patiëntjaren (gemiddelde \pm SD)	Duur van de behandeling (gemiddelde \pm SD; jaren)	Aantal uveïtis terugvallen per patiënt (gemiddelde \pm SD)	Aantal uveïtis terugvallen per 100 patiëntjaren (gemiddelde \pm SD)
Adalimumab (n=8)	16,2 \pm 8,7	7,2 \pm 7,8	60,5 \pm 70,4	0,6 \pm 0,2	0	0
Etanercept (n=13)	11,5 \pm 10,4	3,6 \pm 4,1	54,6 \pm 78,2	1,2 \pm 1,1	0,5 \pm 0,8	58,5 \pm 121,9
Infliximab (n=25)	16,8 \pm 10,4	7,3 \pm 12,1	47,4 \pm 58,9	1,4 \pm 1,3	0,2 \pm 1,2	9,0 \pm 45,2

Hoewel de waarde van een dergelijk retrospectief onderzoek niet mag worden overschat wekken de resultaten de indruk dat behandeling met adalimumab (en ook infliximab) het aantal terugvallen van uveïtis in belangrijke mate verlaagt. Interessant is dat dit niet lijkt te gelden voor etanercept. Hierbij moet wel worden vermeld dat de patiënten die met etanercept werden behandeld minder vaak gelijktijdig werden behandeld met DMARD's en glucocorticosteroiden. De onderzoekers concluderen dat deze resultaten weliswaar belangrijk zijn maar bevestiging behoeven in prospectief onderzoek.

Van Laar et al. (2007) vermelden gegevens van een reeks van 6 patiënten met de ziekte van Behçet in een ernstige en therapieresistente vorm, die bij 2 patiënten gepaard ging met ernstige uveïtis. Alle patiënten toonden een goede verbetering na toepassing van adalimumab (40 mg s.c. elke 2 weken). De uveïtis toonde eveneens goede verbetering waarbij het aantal ontstekingscellen afnam en de visus toenam. De toepassing van andere immunosuppressiva kon worden verminderd. De onderzoekers concluderen dat adalimumab een veelbelovend en veilig geneesmiddel is voor de behandeling van ziekte van Behçet.

Conclusie

Betreffende de werkzaamheid van adalimumab bij de behandeling van uveïtis zijn slechts beperkte gegevens in de literatuur voorhanden. De beschikbare gegevens zijn afkomstig uit retrospectieve analyses en duiden erop dat de toepassing van adalimumab tot goede resultaten van de behandeling kan leiden. Waarschijnlijk zijn er per jaar slechts enkele tientallen patiënten, die voor deze vorm van behandeling in aanmerking komen. De toepassing van adalimumab voor de behandeling van ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis kan vooralsnog als rationeel worden beschouwd. Gezien de ernst van de klachten is het raadzaam de toepassing van adalimumab voor deze patiënten alleen in gespecialiseerde oogheelkundige centra te laten plaatsvinden.

Literatuur

- Becker MD, Smith JR, Max R, Fiehn C. Management of sight-threatening uveitis. *Drugs* 2005;65:497-519.
- Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D et al., Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2006 Oct 11 (Epub ahead of print).
- Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruysen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Dougados M. Efficacy of Tumor Necrosis Factor blockers in reducing uveitis flares in spondylarthropathy patients: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006 Aug 10 (Epub ahead of print).
- Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2006;Apr 7 (Epub ahead of print).
- Van Laar JAM, Missotten T, van Daele PLA, Jamnitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Behçet's disease and anti-TNF-alpha treatment with adalimumab, a single center experience. *Ann Rheum Dis* 2007; aanvaard voor publicatie.
- Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr* 2006 ; 149 :572-575.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 18 december 2006

Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen.

Het standpunt van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) over hoe wordt omgegaan met niet-geregistreerde indicaties van geneesmiddelen, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen, blijkt soms aanleiding te geven tot onduidelijkheid. Vandaar dat in bijgaande notitie wordt uiteengezet hoe het CVZ hier mee omgaat. Bovendien wordt een aanpassing van het tot nu toe gevolgde standpunt beschreven.

Met uitzondering van de op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering opgenomen geneesmiddelen, kunnen alle door de minister van VWS aangewezen geregistreerde geneesmiddelen worden vergoed voor iedere indicatie waarvoor de behandelende arts dit noodzakelijk vindt. Deze middelen zijn opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1A en 1B. De minister heeft de omvang van de te verzekeren prestaties op deze middelen niet beperkt en het CVZ spreekt zich niet uit over niet-geregistreerde indicaties van deze middelen.

Op verzoek van zorgverzekeraars, zorgaanbieders en patiëntenverenigingen beoordeelt de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) medisch inhoudelijk *niet-geregistreerde* indicaties van geneesmiddelen opgenomen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Hierbij moet wel worden voldaan aan een aantal criteria. De huidige criteria zijn:

1. de aandoening mag in Nederland niet vaker voorkomen dan bij 1:150.000 personen
2. de werkzaamheid bij die indicatie moet wetenschappelijk zijn onderbouwd
3. er is in Nederland geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

Het CVZ brengt de uitkomst van de beoordeling op twee verschillende manieren naar buiten:

1. Als via bijlage 2 de niet-geregistreerde indicatie van het geneesmiddel al onder de te verzekeren prestatie valt (nrs. 11 en 28; zie bijlage A), dan zal de uitkomst ter kennis worden gebracht van de aanvrager en worden gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas
2. Als via bijlage 2 de niet-geregistreerde indicatie van het geneesmiddel niet onder de te verzekeren prestatie valt, zal het CVZ bij een positieve uitkomst de minister adviseren deze indicatie toe te voegen aan de bijlage 2 voorwaarden van dat geneesmiddel.

Bij de beoordeling wordt allereerst gekeken of aan het getalscriterium wordt voldaan. Indien namelijk niet wordt voldaan aan de eis van < 1:150.000 dan wordt door het CVZ geen uitspraak gedaan over de zinvolheid van het gebruik van dat middel(en) bij die indicatie. In dat geval zal door het CVZ worden geconcludeerd dat op basis van de regelgeving er geen recht bestaat op dat middel bij die niet-geregistreerde indicatie (artikel 2.8, tweede lid, onder a Bzv).

Dit staat los van een mogelijk te verzekeren prestatie als onderdeel van de geneeskundige zorg. De taak van het CVZ als pakketbeheerder is namelijk breder. Zo wordt het CVZ ook gevraagd om een te verzekeren prestatie te verduidelijken (artikel 64 Zvw), het betreft dan met name de farmaceutische hulp als onderdeel van de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden.

In de dagelijkse praktijk blijkt in toenemende mate behoefte (zowel bij patiënten, zorgaanbieders als zorgverzekeraars) aan gebruik van bepaalde middelen op bijlage 2 bij niet-geregistreerde indicaties bij therapieresistente, uitbehandelde patiënten. Een

voorbeeld zijn patiënten met een therapieresistente, ernstige vorm van uveïtis. Voor de indicatie/aandoening wordt uitgegaan van de ICD-10 classificatie. In de regelgeving wordt echter de ICD-10 classificatie niet genoemd. Het CVZ heeft destijds, om toch een bruikbaar en objectief criterium aan te houden, als standpunt ingenomen dat de ICD-10 classificatie als uitgangspunt (bij bepalen welke aandoening het uitgangspunt is bij beoordelen van zeldzaamheid) wordt genomen bij het beoordelen of niet-geregistreerde indicaties als verzekerde prestatie kunnen worden aangemerkt. De bovengenoemde aanpassing (namelijk dat ook een op de ICD-10 opgenomen indicatie maar met de toevoeging ernstige, therapieresistente aandoening, als uitgangspunt genomen kan worden bij het bepalen of een niet-geregistreerde indicatie van een middel op bijlage 2 als te verzekeren prestatie gezien kan worden) betreft dus geen wijziging van de regelgeving, maar een wat andere interpretatie van het tot nu toe gevolgde standpunt.

Uveïtis als zodanig is wel opgenomen in de ICD-10 classificatie, maar het is geen zeldzame aandoening (<1:150.000 personen) in Nederland, dus wordt niet voldaan aan het getalscriterium. Therapieresistente, ernstige uveïtis komt niet als zodanig voor in de ICD-10 classificatie. Tot voor kort werd een dergelijke aanvraag om een uitspraak te doen over het al of niet zinvol zijn van gebruik van een niet-geregistreerde indicatie van een bijlage 2 middel niet in behandeling genomen. Formeel, volgens de ICD-10 classificatie, was er namelijk geen sprake van een zeldzame indicatie/aandoening. In aanvulling op het tot nu toe gehanteerde standpunt zal in het vervolg ook voor een ernstige, therapieresistente aandoening (een aandoening die wel in de ICD-10 classificatie wordt genoemd, maar niet met de toevoeging ernstig en therapieresistent/uitbehandeld) een uitspraak worden gedaan over het al dan niet zinvol zijn van behandeling met een voor deze indicatie niet-geregistreerd geneesmiddel. Ook voor deze indicaties/aandoeningen blijft gelden dat, naast het feit dat er sprake moet zijn van ernstige klachten en niet wordt uitgekomen met de bestaande middelen, aan de getalscriteria (<1:150.000) en aan de eis van werkzaamheid moet worden voldaan. Indien in de literatuur geen gegevens voorhanden zijn over het aantal (het eerste criterium) ernstige, uitbehandelde/therapieresistente patiënten, zal de beroepsgroep om een zo nauwkeurig mogelijke schatting worden gevraagd. Daarnaast zal het CBG worden geraadpleegd met betrekking tot deze niet-geregistreerde indicatie.

De onderbouwing van beslissingen over behandelingen in de praktijk vindt in principe plaats op basis van het best beschikbare bewijs. Voor de wetenschappelijke onderbouwing zal het voor bovengenoemde aandoeningen met een zeer klein aantal patiënten vaak onmogelijk zijn om twee kwalitatief verantwoorde studies van 1b niveau wat betreft bewijskracht te vinden (RCT's, de hoogste mate van bewijskracht; zie bijlage B). In dat geval vindt beoordeling met een lagere mate van bewijskracht plaats. De minimale bewijskracht voor een behandeling is bij de hierboven genoemde zeldzame indicaties minimaal van niveau 3 (dat wil zeggen een patiëntenserie, of een cohort- of patiëntcontroleonderzoek)¹. Er moet wel evidence zijn uit ten minste twee van elkaar onafhankelijke bronnen.

De mening van deskundigen of "algemeen aanvaard" handelen (bewijskracht niveau 4) vormen onvoldoende bewijs. Het bestaan van behandelprotocollen en het opgenomen zijn van het geneesmiddel in richtlijnen over de aandoening kan als ondersteuning dienen voor de uiteindelijke beslissing.

Het is van belang om aan te geven wat onder patiënten met een ernstige, therapieresistente (of uitbehandelde) aandoening wordt verstaan. Het CVZ spreekt van een therapieresistente aandoening wanneer de aandoening niet of onvoldoende reageert op in Nederland geregistreerde geneesmiddelen of de behandeling daarmee niet mogelijk is vanwege een contra-indicatie of ernstige bijwerkingen. Dit houdt in dat de voor de behandeling van die aandoening geregistreerde geneesmiddelen niet meer toepasbaar zijn. Onder ernstig wordt verstaan: een situatie waarin sprake is van een levensbedreigende of een dermate medisch bedreigende situatie dat dit mogelijk onherstelbare of invaliderende gevolgen voor de patiënt heeft.

¹ Offringa, M, Assendelft, W.J.J., Scholten R.J.P.M. Inleiding in evidence-based medicine. BSL; 2003.

Een niet-geregistreerde indicatie/aandoening van een middel dat al is opgenomen op bijlage 2 wordt door het CVZ in principe niet beoordeeld als die aandoening **vaker** voorkomt dan 1:150.000. De reden hiervoor is dat bij vaker voorkomende aandoeningen van de fabrikant verwacht mag worden dat hij deze indicaties laat registreren. Na registratie van deze indicatie zal het CVZ een uitspraak doen of het al of niet moet vallen onder de te verzekeren prestaties. Tot nu toe kunnen alleen registratiehouders een nieuwe indicatie aanvragen/laten registreren. Door het CVZ is aan VWS voorgesteld om te onderzoeken of er in bepaalde gevallen ook voor de vaker voorkomende (> 1:150.000) niet-geregistreerde indicaties van middelen op bijlage 2 een uitspraak kan/mag worden gedaan. Gezien de rol van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen in het registratieproces, zal hierover zorgvuldige afstemming dienen plaats te vinden.

De beoordeling van niet-geregistreerde (dus niet aangewezen) geneesmiddelen die op grond van een artsenverklaring en met toestemming van de hoofdinspecteur worden geïmporteerd en afgeleverd (art. 54 en 55 BBA), lijkt sterk op de beoordeling van niet-geregistreerde indicaties. De vraag of deze niet-geregistreerde geneesmiddelen tot de verzekerde prestatie behoren, is eveneens beperkt tot verzekerden met een aandoening die niet vaker voorkomt dan 1 op 150.000. Daarnaast moet er sprake zijn van een rationele farmacotherapie.

Het CVZ beoordeelt ook de niet-geregistreerde apotheekbereidingen (magistrale receptuur). Indien sprake is van rationele farmacotherapie is er sprake van een te verzekeren prestatie. Hierbij speelt echter het aantal patiënten dat aan de betreffende aandoening leidt geen rol.

De aanvraag tot beoordeling kan worden ingediend door zorgverzekeraars, patiëntenverenigingen en behandelaars.

De vastgestelde notities/rapporten zullen op de website van het CVZ worden gepubliceerd. Verder zal in het Farmacotherapeutisch Kompas een lijst worden bijgehouden van welke magistrale receptuur wel of niet rationeel is. Ook een lijst van welke niet-geregistreerde indicaties en welke niet-geregistreerde geneesmiddelen zijn beoordeeld.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 maart 2007

Stroomschema

Beoordeling aflevering geneesmiddelen voor een niet-geregistreerde indicatie

