

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

Uw brief van
5 februari 2008

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2830229

Datum
9 april 2008

Ons kenmerk
PAK/28019573

Behandeld door
mw dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Adalimumab bij plaque psoriasis,
uitbreiding nadere voorwaarde

Geachte heer Klink,

In uw brief van 5 februari 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een advies over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van het middel adalimumab (Humira®). Aanleiding van dit verzoek is de uitbreiding van de geregistreerde indicaties, namelijk met de behandeling van matig tot ernstige chronische plaque psoriasis. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het betreffende farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van Humira® (adalimumab) vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden voor adalimumab uit te breiden met de indicatie matig tot ernstige chronische plaque psoriasis.

Achtergrond

Adalimumab is opgenomen op bijlage 1A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en komt momenteel alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2. Dit betekent dat adalimumab tot nu toe uitsluitend vergoed wordt voor verzekerden met reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoëtica, ernstige visusbedreigende uveïtis en ziekte van Crohn.

Voor de behandeling van plaque psoriasis is etanercept, eveneens een TNF -alfa blokkerend geneesmiddel, geregistreerd en opgenomen in het verzekerde pakket. Adalimumab en etanercept zijn opgenomen in hetzelfde cluster van het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Uitkomsten CFH beoordeling.

In de vergadering van 25 februari 2008 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over het toepassen van adalimumab bij de behandeling van plaque psoriasis. De Commissie heeft onder andere het volgende geconcludeerd:

Bij de behandeling van plaque psoriasis hebben TNF-alfa blokkerende middelen een therapeutische meerwaarde voor volwassenen met matige tot ernstige plaquepsoriasis die onvoldoende respons heeft gegeven op, een absolute contra-indicatie heeft voor of intolerant is voor andere systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Er zijn geen grote verschillen in toepasbaarheid tussen de verschillende TNF-alfa blokkerende middelen. Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak tussen adalimumab en etanercept. Wel kunnen verschillen in toedieningsfrequentie van invloed zijn op de keuze van de behandeling. Vanwege de intraveneuze toediening en het mogelijk optreden van acute infusiereactie is er een duidelijk verschil in gebruiksgemak in het nadeel van infliximab.

Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder vier belanghebbende partijen, namelijk behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant.

Van twee geconsulteerde partijen (behandelaren en fabrikant) is vervolgens een instemmende reactie ontvangen aangaande het voorgestelde advies.

Zorgverzekeraars Nederland merkt op dat in de conceptformulering van de nadere voorwaarden wordt gesproken over een contra-indicatie, en niet over een absolute contra-indicatie zoals verwoord in het CFH-advies.

Het CVZ is het eens met deze correctie. De nadere voorwaarden zijn dienovereenkomstig aangepast.

Overwegingen CVZ:

- Adalimumab is onder voorwaarden opgenomen in het te verzekeren pakket. Bij iedere uitbreiding van de geregistreerde indicatie wordt de aanspraak opnieuw beoordeeld. Analoog aan de andere indicaties waarvoor adalimumab is opgenomen in het pakket en aan de andere TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen voor deze indicatie is het CVZ van mening dat het hanteren van nadere voorwaarden ook voor deze indicatie nodig is om de doelmatige inzet van dit kostbare geneesmiddel te borgen.
- De behandeling van matig tot ernstige chronische plaque psoriasis met een ander TNF-alfa blokkerend geneesmiddel, namelijk etanercept, vormt op dit moment al een te verzekeren prestatie. Het uitbreiden van het behandelarsenaal met adalimumab zal niet leiden tot meerkosten voor de Zorgverzekeringswet.

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u de aanspraak van adalimumab (Humira®) uit te breiden met de indicatie plaque psoriasis en de nadere voorwaarden op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering als volgt te formuleren:

33. 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, of
- e. van achttien jaar of ouder met de ziekte van Crohn waarbij er sprake is van onvoldoende respons op de maximale inzet van corticosteroiden en/of immunosuppressiva; of die dergelijke behandelingen niet verdraagt of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat, of
- f. van achttien jaar of ouder met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij er sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een absolute contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine, en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®) bij de indicatie plaque psoriasis

1. Samenvatting

5 De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het
 10 geneesmiddel adalimumab (Humira®) bij de behandeling van plaque psoriasis bij volwassenen met
 matige tot ernstige plaquepsoriasis die onvoldoende respons heeft gegeven op, een absolute
 contra-indicatie heeft voor of intolerant is voor andere systemische therapieën, inclusief
 ciclosporine, methotrexaat of PUVA. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is
 15 adalimumab vergeleken met etanercept en infliximab. Hierbij is zij tot de volgende conclusies
 gekomen:

Directe vergelijkende studies van adalimumab bij matige tot ernstige plaque psoriasis met andere
 15 TNF-alfa blokkerende middelen ontbreken. Bij indirecte vergelijking en rekening houdend met
 verschillen in studieduur lijkt werkzaamheid op basis van de PASI 75 respons van adalimumab in
 dezelfde range te vallen als die van infliximab. Lange termijngegevens (> 1 jaar) van adalimumab
 20 ontbreken nog. Het veiligheidsprofiel van adalimumab bij plaque psoriasis is in grote lijnen
 overeenkomstig met dat van de overige TNF-alfa blokkers. Adalimumab geeft evenals de andere
 TNF-alfa blokkers bij plaque psoriasis een duidelijke verbetering van kwaliteit van leven. Er zijn
 25 geen grote verschillen in toepasbaarheid tussen de verschillende TNF-alfa blokkerende middelen.
 Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak tussen adalimumab en etanercept. Wel kunnen
 verschillen in toedienings-frequentie van invloed zijn op de keuze van de behandeling. Vanwege
 de intraveneuze toediening en het mogelijk optreden van acute infusiereactie is er een duidelijk
 verschil in gebruiksgemak in het nadeel van infliximab.

Eindconclusie therapeutische waarde

25 Bij de behandeling van plaque psoriasis hebben TNF-alfa blokkerende middelen een therapeutische
 meerwaarde voor volwassenen met matige tot ernstige plaquepsoriasis die onvoldoende respons
 heeft gegeven op, een absolute contra-indicatie heeft voor of intolerant is voor andere systemische
 30 therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat of PUVA.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Adalimumab (Humira®).
Samenstelling	Oplossing (0,8 ml) voor injectie met 40 mg adalimumab.
Geregistreerde indicatie	De geregistreerde indicatie voor adalimumab is uitgebreid met de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een intolerantie of een contra-indicatie voor andere systemische therapie waaronder ciclosporine, methotrexaat of PUVA.
Dosering	Begindosering 80 mg s.c., na een week gevolgd door 40 mg s.c. eenmaal per 2 weken. Bij onvoldoende reactie na 16 weken de behandeling zorgvuldig heroverwegen.
Werkingsmechanisme	Adalimumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam. Adalimumab bindt specifiek aan TNF -alfa en neutraliseert de biologische functie door de interactie met de p55- en p75- TNF-receptoren op het celoppervlak te blokkeren.

35 Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals
 deze is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas 2008.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Psoriasis is een frequent voorkomende erfelijke inflammatoire huidaandoening. De prevalentie van psoriasis in de Nederlandse bevolking wordt geschat op 2 à 3 procent. De diagnose psoriasis wordt gesteld op het klinisch beeld, er zijn geen specifieke diagnostische testen. De meest opvallende kenmerken zijn schilfering, verdikking en roodheid van de huid. Ook jeuk staat bij een aantal patiënten op de voorgrond. De ernst van de huidlaesies kan variëren van enkele scherp omschreven plaques (plaque psoriasis) tot een uitgebreide schilfering over het hele lichaam (erythrodermatische psoriasis); soms gaat het om een gedissemineerd beeld met erythematosquameuze papels (psoriasis guttata). Bij een deel van de patiënten presenteert de aandoening zich met nagelafwijkingen (psoriasis unguium) of ontstaan er met psoriasis geassocieerde gewrichtsonsteking (arthritis psoriatica). Bij 75 tot 80% van de patiënten is de aandoening licht tot matig ernstig van aard. De aandoening heeft een wisselend beloop dat wordt gekarakteriseerd door periodes van spontane verbetering of verslechtering. Patiënten kunnen op verschillende momenten van hun leven aangedaan worden door verschillende verschijningsvormen van psoriasis. Meestal treden de eerste symptomen op tussen het 15e en 35e levensjaar. Psoriasis kan echter ook op latere leeftijd ontstaan, met een piek tussen het 57e en 60e jaar. Bij ongeveer een derde van de patiënten is sprake van een positieve familieanamnese. Veelal wordt de ernst van de aandoening onderverdeeld in licht, matig en ernstig. Voor de bepaling van de ernst worden enkele methodes gebruikt. Een veel gebruikte maat is de Psoriasis Area Severity Index (PASI) score. Voor de behandeling van plaque psoriasis bestaan de volgende behandelmogelijkheden: lokale behandelingen, lichttherapie of fotochemotherapie met ultraviolet A en psoralen (PUVA), systemische therapieën en biologicals; etanercept, infliximab of efalizumab. Volgens de richtlijn voor het toepassen van biologicals in de behandeling van patiënten met plaque psoriasis van de Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie¹ is therapie met een biological geïndiceerd bij patiënten met een ernstige ziekte (PASI >10) en bij intolerantie voor systemische therapie (foto(chemo)therapie, methotrexaat, ciclosporine, acitretine) of onvoldoende respons op deze therapieën waaronder ten minste foto(chemo)therapie, methotrexaat of ciclosporine of verhoogde kans op bijwerkingen bij deze systemische therapieën. Door de EMEA is eerstelijnsbehandeling met adalimumab afgewezen vanwege het veiligheidsprofiel.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij ernstige gevallen van plaque psoriasis, waarbij met UVB- of PUVA- therapie onvoldoende resultaat is bereikt, komen methotrexaat of ciclosporine in aanmerking. Bij onvoldoende respons, intolerantie of contra-indicatie voor deze middelen is behandeling met etanercept, infliximab of efalizumab geïndiceerd. Omdat etanercept en infliximab het meest gebruikt worden en daarvan ook de meeste gegevens zijn is de vergelijkende behandeling daartoe beperkt.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 10-01-2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: adalimumab AND psoriasis. Er zijn geen aanvullende studies gevonden. In dit rapport zijn alleen de dubbelblinde gerandomiseerde goed opgezette studies besproken. Open studies en open vervolgstudies zijn niet meegenomen.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van adalimumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Criteria

Om de ernst en het beloop van psoriasis uit te drukken zijn verschillende scores ontwikkeld.

Hiervan is de PASI-score (Psoriasis Area and Severity Index) de meest gebruikte en geaccepteerde maat. Deze score is een gecombineerde maat voor de beoordeling van huidsymptomen: erytheem, induratie, desquamatie (elk op een schaal van 0-4) en percentage van het aangedane huidoppervlak (schaal 0 tot 6). De symptomen worden afzonderlijk geëvalueerd voor hoofd, romp, bovenste en onderste extremiteiten. Het bereik van de PASI is van 0 (geen laesies) tot 72 (meest ernstige psoriasis).

Als ernstige psoriasis kan worden beschouwd psoriasis waarbij ten minste 20% van het totale lichaamsoppervlak is aangedaan en/of een PASI-score van minimaal 10.

Door de FDA en in klinisch onderzoek wordt doorgaans een reductie van 75% of meer van de PASI score (PASI 75) aangehouden als primair eindpunt in studies bij plaque psoriasis. Patiënten die een PASI 75 bereiken ervaren een betekenisvolle verandering in de ernst van de psoriasis, de kwaliteit van leven benadert die van patiënten die (vrijwel) vrij zijn van psoriasis laesies. Hoewel de PASI score een erkende maat is in wetenschappelijk onderzoek bij plaque psoriasis, is er ook kritiek. Zo komt de score slecht overeen met de klinische realiteit.

Klinische studies

Er zijn 2 gepubliceerde gerandomiseerde, dubbelblinde studies beschikbaar waarin de werkzaamheid van adalimumab bij plaque psoriasis is onderzocht.

Inclusiecriteria voor deze studies waren: > 18 jaar, matige tot ernstige psoriasis (gedefinieerd als >10% Body Surface Area en een PASI score = 10 in de CHAMPION studie en =12 in de REVEAL studie) en in de CHAMPION studie geen voorgaand gebruik van TNF-alfa blokkers of methotrexaat.

Beide studies hadden als primaire eindparameter de PASI 75 respons in week 16; in de studie van Menter is als tweede primaire eindparameter onderzocht het aantal patiënten die een adequate respons verloren in week 33-52. Verlies van een adequate respons was gedefinieerd als < PASI 50 respons in vergelijking tot week 0 en ten minste 6 punten toename van de PASI score in vergelijking tot de score in week 33.

Verdere parameters waren het aantal patiënten met ten minste 50% verbetering in PASI (PASI 50), ten minste 90% verbetering in PASI (PASI 90), ten minste 100% verbetering in PASI (PASI 100) en de PGA (physician global assessment)-score.

De gemiddelde duur van psoriasis was 18 jaar, de gemiddelde PASI score 19 en het gemiddelde aangedane oppervlakte (BSA) 25-32%. Er waren in verhouding weinig patiënten met ernstige psoriasis volgens de PGA (physician global assessment)-score: 4-8%, tegen 38-58% met matig ernstige psoriasis en 38-55% met matige psoriasis. In de Champion studie had 86% systemische behandeling of fotherapie ontvangen, in de studie van Menter 50%.

Tabel 1. Klinische studies met adalimumab bij psoriasis

Studie, duur	Geneesmiddel	N	>PASI 75% (in % responders)	verlies adequate respons (in % responders)	
Menter (REVEAL) ² 16 weken	adalimumab	814	71*		
	placebo	398	7		
	33 weken	adalimumab	580		89
	placebo	26	--		
52 weken	adalimumab	250		5*	
	placebo	240		28	
Saurat (CHAMPION) ³ 16 weken	adalimumab	108	80		
	methotrexaat	110	36#		
	placebo	53	19#		

* p < 0.001 tov placebo; # p < 0.001 tov adalimumab

In de gerandomiseerde dubbelblinde dubbledummy placebogecontroleerde CHAMPION studie van Saurat et al is adalimumab vergeleken met methotrexaat en placebo. Er werd gestart met een initiële dosering van 80 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 40 mg adalimumab om de week beginnend in week 1 tot week 15. De methotrexaatdosering was 7.5 mg in week 0, 10 mg in week 2 en 15 mg in week 4; indien een PASI 50 respons werd bereikt in week 8 bleef deze dosering

gehandhaafd, bij het niet bereiken van een PASI 50 respons werd de dosering verhoogd tot 20 mg per week, bij het niet bereiken van een PASI 50 respons in week 12 tot 25 mg per week. Na 16 weken heeft 17% van de patiënten met adalimumab en 7% met methotrexaat een PASI 100 behaald. De gemiddelde PASI verbetering in week 4 was 57% met adalimumab tegen 22% met methotrexaat ($p < 0.001$). Van de patiënten op methotrexaat waarvan de dosering was verhoogd naar 25 mg per week bereikten 58% een PASI 75.

De 1 jaar durende gerandomiseerd dubbelblinde placebogecontroleerde **REVEAL** studie van Menter et al bestond uit 3 behandelperiodes. In periode A kregen patiënten een initiële dosering van 80 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 40 mg adalimumab om de week beginnend in week 1 tot week 15; hetzelfde behandelregiem werd uitgevoerd met placebo. Patiënten die een PASI 75 respons behaalden in week 16 mochten doorgaan in het open vervolg van de studie (periode B) en kregen 40 mg adalimumab om de week. Patiënten met een PASI 75 respons in week 33 mochten doorgaan in periode C; hiervan werden patiënten die in periode A actieve behandeling ontvingen 1:1 gerandomiseerd op verdere behandeling met adalimumab of placebo om het verlies van een adequate respons in week 33-52 te vergelijken. Verlies van een adequate respons was gedefinieerd als $<$ PASI 50 respons in vergelijking tot week 0 en ten minste 6 punten toename van de PASI score in vergelijking tot de score in week 33.

De respons op adalimumab is snel; na 4 weken was de gemiddelde PASI verbetering 52% met adalimumab tegen 9% met placebo ($p < 0.001$) en ook het verschil in PASI 75 score was statistisch significant. Na 24 weken heeft 49% van de patiënten een PASI 90 behaald. Nadeel van deze studie is dat een actieve comparator ontbreekt.

Indirecte vergelijking

Omdat er geen vergelijkende studies beschikbaar zijn van adalimumab met andere TNF-alfa blokkers bij plaque psoriasis is gebruik gemaakt van indirecte vergelijking. Beperkingen hiervan zijn de verschillen in studie-opzet en studieduur. Wel waren patiëntkenmerken en inclusiecriteria (Body Surface Area = 10% en PASI = 12) redelijk overeenkomstig. Ook in de studies met etanercept en infliximab was het primaire eindpunt de PASI 75 respons, al was het evaluatiepunt eerder (infliximab na 10 weken, etanercept na 12 weken) dan in de studies met adalimumab (na 16 weken).

De werkzaamheid van infliximab bij plaque psoriasis is bestudeerd in drie gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken: Gottlieb (SPIRIT), Reich (EXPRES) en Chaudari; er zijn geen vergelijkende onderzoeken beschikbaar. Omdat PASI 75 respons in Chaudari een secundair eindpunt is, is deze studie niet meegenomen bij de beoordeling.⁴ SPIRIT evalueerde de werkzaamheid van inductietherapie (zonder verdere onderhoudstherapie) met infliximab bij patiënten die voordien PUVA of een systemische behandeling kregen. De behandeling bestond uit 3 of 5 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6. Patiënten met een PGA-score van ≥ 3 kwamen in aanmerking voor een extra infusie in week 26. Nadeel van de SPIRIT studie is dat uitsluitend de respons op inductietherapie is onderzocht en dat informatie over lange termijn respons ontbreekt.

In de EXPRESS-studie de werkzaamheid van inductie- én onderhoudstherapie met infliximab onderzocht. De behandeling was 5 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6, gevolgd door een onderhoudstherapie om de 8 weken tot en met week 22 bij de placebogroep en tot en met week 46 bij de infliximabgroep. In week 24 schakelde de placebogroep over op een inductietherapie met infliximab (5 mg/kg), gevolgd door een onderhoudstherapie met infliximab (5 mg/kg). 71% van de patiënten was voorafgaand behandeld met PUVA, methotrexaat, ciclosporine of acitretine.

Tabel 2 Studies met infliximab en etanercept

Studie, duur	Geneesmiddel	N	>PASI 75% (in % responders)
Gottlieb et al (SPIRIT) ⁵ 10 weken	Infliximab 3 mg/kg	99	71,7*
	Infliximab 5 mg/kg	99	87,9*
	Placebo	51	5,9
26 weken (zonder onderhoudsdosering)	Infliximab 3 mg/kg		13,8
	Infliximab 5 mg/kg		30

Reich et al (EXPRESS)⁶ 10 weken	Infliximab 5 mg/kg	301	80*	
	Placebo	77	3	
	24 weken	Infliximab 5 mg/kg		82*
		Placebo		4
Leonardi⁷ 12 weken	Etanercept 1x25mg/week	160	14*	
	Etanercept 2x25mg/week	162	34*	
	Etanercept 2x50mg/week	164	49*	
	Placebo	166	4	
	24 weken	Etanercept 1x25mg/week	160	25
		Etanercept 2x25mg/week	162	44
		Etanercept 2x50mg/week	164	59
CONSORT⁸ 12 weken		Etanercept 2x25mg/week	196	34*
	Etanercept 2x50mg/week	196	49*	
	Placebo	193	3	

* p < 0,001 ten opzichte van placebo

Voor etanercept zijn er 2 fase III gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studies; er zijn geen vergelijkende onderzoeken beschikbaar.⁹

5 In studie van **Leonardi** zijn 3 doseringen van etanercept (25 mg 1 en 2 x per week en 50 mg 2 x per week) vergeleken met placebo, daarna werd dezelfde dosering etanercept nog 12 weken voortgezet en de placebogroep werd omgezet op 2 x per week 25 mg (maar niet meer in het onderzoek meegenomen). Na 12 weken werd nog onvoldoende resultaat (PASI < 50%) bij resp. 59%, 42% en 26% bereikt. Na een behandelduur van 24 weken was dit nog 42%, 30% en 23%. In de
10 **CONSORT** studie is etanercept 2x 25 mg en 2x 50 mg tweemaal per week vergeleken met placebo. De meerderheid van de patiënten (77%) die initieel gerandomiseerd waren op 50 mg 2 x per week en waarvan de dosis op week 12 tot 25 mg twee maal per week verlaagd werd behield hun PASI 75 respons tot week 36. Voor patiënten die 25 mg 2 x per week kregen gedurende de
15 hele studie, zette de verbetering in respons zich door tussen week 12 en 36.

Discussie:

Directe vergelijking van de werkzaamheid van adalimumab met een andere TNF-alfa blokker ontbreekt. In de Champion studie wordt adalimumab weliswaar vergeleken met methotrexaat, maar omdat de dosering van methotrexaat langzaam wordt opgetitreerd is het
20 werkzaamheidsplateau in week 16 door methotrexaat nog niet bereikt in tegenstelling tot adalimumab. De Champion studie is dus eigenlijk te kort om de effecten goed te kunnen vergelijken. Hierdoor kan er geen conclusie worden getrokken over de werkzaamheid van adalimumab t.o.v. methotrexaat. Bovendien zijn in de CHAMPION studie patiënten onderzocht die nog geen methotrexaat hadden gebruikt, waardoor de onderzochte studiepoulatie niet goed
25 overeenkomt met die waarvoor adalimumab uiteindelijk geregistreerd is. Opvallend in deze studie is ook de hoge placeborespons; door de auteurs wordt dit oa geweten aan de Europese setting en het gegeven dat patiënten die nog geen methotrexaat ontvangen hebben (inclusiecriteria) gevoeliger zijn voor placebo-effecten. Lange termijn (>1 jaar) over de werkzaamheid van adalimumab bij plaque psoriasis ontbreken.

30 Ook voor de andere studies met een TNF-alfa blokker geldt hetzelfde nadeel als bij de CHAMPION studie, namelijk dat de studiepoulatie afwijkt van die van de geregistreerde indicatie. In de inclusiecriteria was niet opgenomen dat er sprake moest zijn van onvoldoende respons, bijwerkingen of intolerantie op PUVA, methotrexaat of ciclosporine; patiënten dienden alleen kandidaten te zijn voor systemische therapie, waardoor deze behandeling slechts beperkt
35 toegepast is.

Bij indirecte vergelijking en rekening houdend met verschillen in studieduur lijkt de PASI 75 respons van adalimumab in dezelfde range te vallen als die van infliximab.

Ten aanzien van de vergelijking van infliximab met etanercept werd in het farmacotherapeutisch rapport van infliximab bij plaque psoriasis geconcludeerd "dat vooralsnog onduidelijk is hoe de
40 effectiviteit van infliximab bij de geregistreerde indicatie zich verhoudt tot die van etanercept en dat er op basis van indirecte vergelijking aanwijzingen zijn dat infliximab effectiever is. Maar dat om dit aan te tonen direct vergelijkend onderzoek noodzakelijk is."⁸

Conclusie: Directe vergelijkende studies van adalimumab met andere TNF-alfa blokkers ontbreken. Bij indirecte vergelijking en rekening houdend met verschillen in studieduur lijkt werkzaamheid op basis van de PASI 75 respons van adalimumab in dezelfde range te vallen als die van infliximab.

5 **4.b. Bijwerkingen**

Er zijn geen direct vergelijkende studies uitgevoerd naar het optreden van bijwerkingen bij adalimumab in vergelijking tot infliximab en etanercept.

10 In de studie van Menter was het percentage met adalimumab behandelde patiënten met nonmelanoom huidkanker – hoewel gering- numeriek hoger dan met placebo. In tegenstelling tot reumatoïde artritis was er in deze studie geen verhoogd risico voor ernstige infecties. Injectieplaatsreacties traden in 3% van de gevallen op.

15 Zowel bij adalimumab als bij etanercept zijn injectieplaatsreacties, infecties, m.n. bovenste luchtweginfecties (meestal verkoudheden en sinusitis) de meest gemelde bijwerkingen. Verder treden met adalimumab o.a. vaak op: jeuk, huiduitslag, misselijkheid, diarree, stomatitis en mondulcera, keelpijn, hoofdpijn, duizeligheid), neurologische gewaarwordingstoornissen, koorts, vermoeidheid, stemmingswisselingen en skeletspierpijn.

20 De reacties op de injectieplaats zijn meestal licht van aard (erytheem en/of jeuk, pijn of zwelling). Ernstige allergische of anafylactische reacties zijn met adalimumab en etanercept zelden gemeld.

25 De meest gemelde bijwerkingen met infliximab zijn infusie gerelateerde reacties. Infusie gerelateerde reacties (dyspnoe, urticaria en hoofdpijn) vormden de belangrijkste oorzaak voor het stopzetten van de behandeling. In klinische studies traden infusiegerelateerde bijwerkingen op bij ca 20% van de patiënten tegen ca 10% met placebo; bij ca 3% van de patiënten werd de behandeling gestaakt. Alle patiënten herstelden met of zonder medische behandeling.

30 Sepsis en ernstige infecties (fataal, levensbedreigend, of met noodzaak tot ziekenhuisopname of intraveneuze toediening van antibiotica) zijn bij alle TNF-alfa blokkers in postmarketing rapporten gemeld. Met adalimumab is er, evenals bij infliximab, een duidelijk verhoogd risico op tuberculose.

35 Tijdens de behandeling met TNF-alfa blokkers kunnen zich auto-immuunantilichamen ontwikkelen; de klinische betekenis hiervan is nog onbekend.

Conclusie.

Het veiligheidsprofiel van adalimumab bij plaque psoriasis is in grote lijnen overeenkomstig met dat van de overige TNF-alfa blokkers

40 **4.c. Kwaliteit van leven**

45 Psoriasis heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Van de patiënten met ernstige psoriasis ervaart 79% een negatief effect op hun fysieke, mentale en sociale welzijn.¹⁴ Deze aspecten worden niet geëvalueerd in de PASI-score. Daarom is een beoordeling van de kwaliteit van leven complementair aan de PASI-score, zodat aangetoond wordt dat een verbetering van de huidsymptomen ook resulteert in een betekenisvolle verbetering in het leven van de patiënt. De Dermatology Life Quality Index (DLQI) is een vragenlijst met 10 onderwerpen, waaronder de beleving van de patiënt van pijn, jeuk, schaamte en de invloed van de psoriasis op het dagelijkse leven en relaties. De score voor de DLQI reikt van 0 (geen nadeel) tot 30 (maximaal nadeel). In de CHAMPION studie verbeterde de DLQI score voor adalimumab van 11.8 naar 2.5, voor methotrexaat van 9.8 naar 4.1 en voor placebo van 11.7 naar 7.6.¹⁰ In de REVEAL studie was er een verbetering van de DLQI score voor adalimumab van 11.3 naar 3.0 en voor placebo van 11.4 naar 9.2.¹¹

55 Met infliximab in een dosering van 5 mg/kg werd in de studie van Feldman na 10 weken een verbetering van de mediane DLQI-score van 91% ten opzichte van placebo (0%) gezien ($p < 0,001$).¹² Bij etanercept was in de studie van Leonardi er sprake van een vergelijkbare verbetering in de kwaliteit van leven (DLQI) van 50-70% ten opzichte van placebo (6-10%).

Conclusie:

Adalimumab geeft evenals de andere TNF-alfa blokkers bij plaque psoriasis een duidelijke verbetering van kwaliteit van leven.

5 **4.d. Ervaring**

Adalimumab is sinds 2003 geregistreerd voor reumatoïde artritis, sinds 2005 voor artritis psoriatica, sinds 2006 voor spondylitis ankylopoetica en sinds 2007 voor de ziekte van Crohn. Volgens de fabrikant is adalimumab per november 2007 wereldwijd toegepast bij > 190.000 patiënten. Bij plaque psoriasis zijn in studieverband ruim 1600 patiënten behandeld.

10

Conclusie:

De ervaring van adalimumab bij plaque psoriasis is beperkt; ervaring bij reumatoïde artritis is voldoende.

4.e. Toepasbaarheid

15

Adalimumab is gecontra-indiceerd bij sepsis of risico op sepsis en bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV). Een behandeling met adalimumab niet beginnen bij actieve infecties met inbegrip van chronische of lokale infecties. TNF-alfa blokkers zijn gecontra-indiceerd bij acute tuberculose. Infliximab is verder gecontra-indiceerd bij ernstige infecties zoals sepsis, abscessen en opportunistische infecties en patiënten met matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV).

20

Infliximab is geassocieerd met acute infusie gerelateerde reacties, waaronder anafylactische shock en uitgestelde overgevoelighedsreacties. Etanercept is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties.

25

Bij gebruik van TNF-alfa blokkers bestaat de mogelijkheid dat de afweer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast. Bij adalimumab moeten patiënten -in het bijzonder bij immunosuppressiva of PUVA behandeling in de anamnese- voor en tijdens de behandeling met adalimumab worden onderzocht op aanwezigheid van niet-melanoom huidkanker. Bij etanercept zijn er meldingen van verscheidene maligniteiten (borst- en longcarcinoma en lymfoma). Zowel bij adalimumab als bij infliximab is voorzichtigheid geboden bij COPD en zware rokers vanwege verhoogde kans op maligniteiten.

30

Er zijn geen verschillen in leeftijdscategorie of gebruik bij zwangerschap en lactatie tussen de verschillende TNF-alfa blokkers.

35

Conclusie:

Er zijn geen grote verschillen in toepasbaarheid tussen de verschillende TNF-alfa blokkerende middelen.

4.f. Gebruiksgemak

40

Adalimumab wordt evenals etanercept subcutaan toegediend; adalimumab 1 x 2weken, etanercept 2 x per week.

45

De behandeling met infliximab wordt poliklinisch gestart door toediening van een intraveneuze infusie gedurende 2 uur, gevolgd door infusies na 2 en 6 weken. Als onderhoudstherapie wordt infliximab om de 8 weken toegediend. Toediening van infliximab vindt plaats onder toezicht/monitoring van gekwalificeerd medisch personeel, getraind in het herkennen van infusiegerelateerde effecten. Omdat acute infusiereacties tijdens of gedurende 1-2 uur na de infusie zich kunnen voordoen, dienen noodapparatuur en geneesmiddelen voor het behandelen van deze effecten voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn. Eventueel kunnen patiënten preventief worden behandeld met bijvoorbeeld antihistaminica en/of paracetamol om het risico op infusiereacties te verminderen. Bij het uitblijven van infusiereacties kan bij speciaal geselecteerde patiënten met reumatoïde artritis de infusieduur worden verkort naar niet minder dan 1 uur.

50

Conclusie: Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak tussen adalimumab en etanercept. Wel kunnen verschillen in toedieningsfrequentie van invloed zijn op de keuze van de behandeling. Vanwege de intraveneuze toediening en het mogelijk optreden van acute infusiereactie is er is een duidelijk verschil in gebruiksgemak in het nadeel van infliximab.

55

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. apotheek inkooprijks excl. BTW

Geneesmiddel		Dosering (DDD)	Toedieningsvorm	Kosten (€) per jaar
infiximab	5 mg/kg bij 0, 2 en 6 weken, daarna om de 8 weken	3,75 mg	i.v. infusie	17.167
etanercept	2x25 mg/ week, 40 weken Of 2x 50 mg/week, 12 weken	7 mg	s.c. injectie	17.391 14.130 (DDD)
adalimumab	initieel 80 mg, daarna 40 mg per 2 weken	2,9 mg	s.c. injectie	15.211
methotrexaat	5-15 mg/week	2,5 mg	tablet	523,78

5

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van adalimumab

6.a. Claim van de fabrikant

Uitbreiding van de aanvullende voorwaarden voor adalimumab voor patiënten met plaque psoriasis

10

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Adalimumab is bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen werkzaam gebleken. Behandeling met adalimumab komt alleen in aanmerking als behandeling met PUVA, methotrexaat of ciclosporine geen respons heeft gegeven, of wanneer deze middelen niet worden verdragen of absoluut gecontra-indiceerd zijn.

15

7. CFH-advies

Bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen komt behandeling met adalimumab alleen in aanmerking als behandeling met PUVA, methotrexaat of ciclosporine geen respons heeft gegeven, of wanneer deze middelen niet worden verdragen of absoluut gecontra-indiceerd zijn.

20

8. Literatuur

¹ Nederlandse vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Het toepassen van biologicals in de behandeling van patiënten met plaque psoriasis. 2005.

² Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008; 58:106-15.

³ Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al; for the CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2007 Nov 28; [Epub ahead of print].

⁴ Farmacotherapeutisch rapport infliximab (Remicade®) bij plaque psoriasis. www.cvz.nl

⁵ Gottlieb AB, Marteson RT, Lowew N et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003; 139: 1627-32.

⁶ Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005; 366: 1367-74.

⁷ Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis, N Engl J Med 2003; 349: 2014-22.

⁸ Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al; Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol 2005; 152: 1304-12.

⁹ Farmacotherapeutische rapport etanercept Enbrel® bij plaque psoriasis. www.cvz.nl

¹⁰ Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2007; [Epub ahead of print].

¹¹ Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat 2007; 18: 341-50.

¹² Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2005; 152: 954-960.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 februari 2008.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 10.B.50 van het Farmacotherapeutisch Kompas.