

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorgverzekeraars Nederland
Postbus 520
3700 AM ZEIST

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon
mw. M.K. Schutte
T +31 (0)20 797 87 20

0530.2013130552

Datum 31 oktober 2013
Betreft Beoordeling en duiding tocilizumab (RoActemra®)

Onze referentie
2013130552

Geachte heer of mevrouw,

CVZ heeft de beoordeling van tocilizumab (RoActemra®) bij de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) afgerond. RoActemra kwam in aanmerking voor beoordeling vanwege de principes van risicogericht pakketbeheer, namelijk een claim voor therapeutische meerwaarde. Dit heeft geleid tot de volgende conclusie.

De beoordeling heeft geleid tot de volgende conclusie: Het CVZ is van oordeel dat tocilizumab (RoActemra®) bij de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) bij patiënten van 2 jaar of ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Daarom is RoActemra bij patiënten met overwegend actieve systemische kenmerken en patiënten met overwegend actieve artritis die onvoldoende respons of intolerantie hebben op methotrexaat een te verzekeren prestatie ingevolge de Zorgverzekeringswet (Zvw)

Omdat de kostenprognose wordt geraamd op €1,7 miljoen per jaar adviseert CVZ geen traject voor voorwaardelijke financiering.

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk

Tocilizumab is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De onderhavige vraag is of tocilizumab toegepast bij sJIA een te verzekeren prestatie is ingevolge de Zvw zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft dit de vragen of tocilizumab bij sJIA zorg is, zoals medisch-specialisten die plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

CVZ heeft zich bij haar oordeel laten adviseren door haar Commissie Farmaceutische Hulp (CFH), nu de Wetenschappelijke adviesraad.

Bij de beoordeling door de CFH is onderscheid gemaakt in de volgende voor de behandeling relevante subgroepen:

- Groep 1: patiënten met overwegend actieve systemische kenmerken.
- Groep 2: patiënten met overwegend actieve artritis.
 - Groep 2A: methotrexaat (MTX) naïeve patiënten.
 - Groep 2B: patiënten met een onvoldoende respons op of intolerantie voor methotrexaat.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Datum
31 oktober 2013

Onze referentie
2013130552

De CFH is tot het advies aan CVZ gekomen dat tocilizumab bij sJIA bij de subgroepen 1 en 2B een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van andere geneesmiddelen die bij deze indicatie kunnen worden toegepast. Deze therapeutische meerwaarde is voornamelijk gebaseerd op het feit dat tocilizumab als enig geneesmiddel specifiek voor sJIA is geregistreerd.

CVZ heeft het advies van de CFH overgenomen. Dit betekent dat CVZ van oordeel is dat tocilizumab bij genoemde subindicaties voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en voor deze subindicaties een te verzekeren prestatie is ingevolge de Zvw. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het CVZ leiden.

Voorwaardelijke financiering

In het kader van het risicogericht pakketbeheer heeft het CVZ geformuleerd dat voor pakkettoelatingen waarbij de kostenprognose onder € 2,5 miljoen ligt, het financiële risico relatief klein is. Het CVZ heeft vastgesteld dat toepassing van tocilizumab bij de behandeling van sJIA zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op €1,7 miljoen per jaar. Om die reden adviseert CVZ geen traject voor voorwaardelijke financiering.

Tot slot

Medisch-specialistische zorg is in de polissen van zorgverzekeraars open omschreven. Door het CVZ uitgebrachte standpunten zijn expliciete uitspraken over de inhoud van het basispakket, waardoor aanpassing van de polissen door de zorgverzekeraars niet nodig is. Dit standpunt is voor de praktijk richtinggevend. Tegen dit standpunt staat geen bestuursrechtelijk beroep open. De uitvoering geschiedt door de zorgverzekeraar ter uitvoering van zijn privaatrechtelijke polis.

De NZa stelt de prestatiebeschrijvingen voor medisch-specialistische zorg en dure geneesmiddelen vast en heeft voor tocilizumab een zorgactiviteit in de vorm van een 'add-on' vastgesteld.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport tocilizumab (RoActemra®) bij de indicatie 'systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA)'

Bij de beoordeling is onderscheid gemaakt tussen de volgende voor de behandeling relevant subgroepen sJIA:

Groep 1 is de populatie met overwegend actieve systemische kenmerken, betreft vooral patiënten in het begin van de ziekte;

Groep 2 is de populatie met overwegend actieve artritis;

Groep 2a is de subgroep met MTX-naïve patiënten;

Groep 2b is de subgroep die heeft gefaald op eerdere behandeling met MTX.

Tocilizumab, 20 mg/ml concentraat voor infusievloeistof; 4 ml, 10 ml, 20 ml.

Geregistreerde indicatie. "RoActemra is geïndiceerd voor de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) bij patiënten van 2 jaar of ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden. RoActemra kan als monotherapie worden gegeven (in geval van onverdraagbaarheid van MTX of wanneer behandeling met MTX niet geschikt is) of in combinatie met MTX."

Dosering. i.v. infusie 8 mg/kg eenmaal per 2 weken bij patiënten \geq 30 kg. 12 mg/kg eenmaal per 2 weken bij patiënten $<$ 30 kg.

Werkingsmechanisme. Gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen de humane interleukine-6-receptor. Tocilizumab bindt specifiek aan oplosbare en membraangebonden IL-6 receptoren (sIL-6R en mIL-rR). Interleukine-6 is een pro-inflammatoir cytokine die een rol speelt bij inflammatoire ziekten.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In het begin van sJIA staan systemische verschijnselen sterk op de voorgrond (subgroep 1), en na verloop van tijd komt artritis op de voorgrond te staan (subgroep 2). Alleen voor subgroep 2b, nl bij kinderen (2-17 jaar) met sJIA actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) en met een onvoldoende respons op of intolerantie voor MTX was tocilizumab (in combinatie met methotrexaat) in kortdurend onderzoek werkzamer dan placebo. Vanwege aanwijzingen voor een belangrijke rol van IL-6 bij de systemische verschijnselen van sJIA is de verwachting dat tocilizumab gezien zijn aangrijpingspunt hierop een effect heeft. Tocilizumab is niet onderzocht voor de subgroepen 1, nl bij sJIA in een fase met overwegend actieve systemische ziekteactiviteit en groep 2a (bij MTX-naïve patiënten). Een indirecte vergelijking kan alleen voor subgroep 2b worden gemaakt. Uit indirecte vergelijking met anakinra, dat off label bij sJIA met overwegend systemische kenmerken wordt toegepast, komen geen grote verschillen in effect op de ACRPedi30 respons naar voren. In een indirecte vergelijking met andere biologicals (etanercept, adalimumab en abatacept) die off label bij sJIA worden toegepast, lijkt het effect van tocilizumab op de ACRPedi30 respons in grote lijnen vergelijkbaar. Over een verschil in effect op specifiek systemische kenmerken zijn geen gegevens beschikbaar, omdat deze niet gemeten zijn bij de andere biologicals. Uit beide indirecte vergelijkingen mogen gezien de verschillen in behandelduur, onderzochte patiënten, de voorafgaande behandeling en de comediatie geen harde conclusies worden getrokken.

Ongunstige effecten. Op basis van indirecte vergelijkingen lijken grote verschillen in bijwerkingen tussen tocilizumab, anakinra en de TNFa blokkers vooralsnog niet aannemelijk. Voor meer gedetailleerd inzicht in de bijwerkingen van tocilizumab ten opzichte van andere biologicals zijn echter direct vergelijkende studies nodig. Rekening moet worden gehouden met een verminderde afweer tegen infecties en maligniteiten, met infusiereacties, leverenzymafwijkingen en neutropenie. De gegevens over de veiligheid van tocilizumab op de lange termijn bij sJIA zijn beperkt.

Ervaring. De ervaring met tocilizumab is geringer dan met anakinra en de oudere TNF- α blokkers etanercept en adalimumab.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van tocilizumab lijkt in grote lijnen verder vergelijkbaar met die van abatacept, anakinra en TNF- α blokkers.

Gebruiksgemak. Toediening per i.v. infusie 1x/2 weken is gebruiksvriendelijker dan de dagelijkse, pijnlijke subcutane injectie met anakinra, maar iets minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening met etanercept en adalimumab.

Eindconclusie. Groep 1: Bij de behandeling van bij sJIA met overwegend actieve systemische ziekteactiviteit met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden heeft tocilizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van off label gebruik van anakinra.

Groep 2a Bij de behandeling van MTX-naïeve sJIA en actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden heeft tocilizumab een therapeutische minderwaarde op grond van onvoldoende gegevens.

Groep 2b: Bij de behandeling van sJIA en actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden en met een onvoldoende respons op of intolerantie voor MTX heeft tocilizumab (in combinatie met methotrexaat) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van off label gebruik van andere biologicals als anakinra, etanercept en adalimumab.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Systemische (onset) juveniele idiopathische artritis (sJIA) is één van de 7 typen juveniele idiopathische artritis (JIA). Deze vorm van jeugdreuma wordt ook wel 'de jeugdziekte van Still' (childhood-onset Still's disease) genoemd. JIA is een heterogene groep ziekten gekarakteriseerd door aanhoudende gewrichtszwelling, pijn en bewegingsbeperking, die voor het zestiende levensjaar ontstaan en meer dan 6 weken aanhoudt. Het is een progressieve auto-immuunziekte, met in ernstige gevallen groeivertraging, visus- en gewrichtsaantasting en invaliditeit.

De precieze etiologie van sJIA is niet bekend. Anders dan bij de andere subtypen zijn naast ontstoken gewrichten ook systemische manifestaties als koorts, lever en miltvergroting, lymfekliervergroting, huiduitslag, serositis, anemie, leukocytose en trombocytose duidelijke verschijnselen van de ziekte.

sJIA is geen klassieke auto-immuunziekte maar een verworven auto-inflammatoire aandoening, met een centrale rol voor overexpressie van bepaalde cytokines, met name uit de IL-1 familie (IL-1 en IL-18) en IL-6 (zie o.a. Prakken & Martini, Lancet 2011). Systemische verschijnselen staan in het begin sterk op de voorgrond en kunnen weken, maanden en zelfs jaren voorafgaan aan het ontstaan van evidente artritis. De systemische verschijnselen doven na verloop van tijd uit, waarna artritis op de voorgrond komt te staan. sJIA is moeilijk te behandelen door deze dynamiek: er zijn geen goede parameters om het individuele beloop te voorspellen en mogelijkheden voor de behandeling van de systemische verschijnselen ontbreken.

Symptomen. Specifieke symptomen van sJIA volgens de ILAR criteria^{1 2} zijn:

- artritis in 1 of meer gewrichten,
- voorafgegaan door piekende (>39 °C) koorts gedurende 2 weken (dagelijks voor minimaal 3 dagen aanwezig),
- de aanwezigheid van tenminste 1 van de volgende condities:
 - erythemateuze rash;
 - lymfadenopathie;
 - hepatomegalie en/of splenomegalie;
 - verhoogde waarden C-reactief proteïne (CRP) of bezinking (BSE), serositis en rash.

sJIA kent een beloop met overwegend systemische ziekteactiviteit (met en zonder artritis) en een beloop met overwegend polyarticulaire ziekteactiviteit (artritis in meerdere gewrichten), waarbij de systemische verschijnselen zijn uitgedoofd.

Prevalentie/incidentie. De prevalentie van JIA bedraagt ongeveer 80 op de 100.000 kinderen (0,08%). Circa 10% heeft de systemische vorm.

Ernst. sJIA komt vooral voor bij jonge kinderen, kan progressief worden, en organen aantasten. Een levensbedreigende complicatie van sJIA is het macrofaag activatie syndroom (MAS) met een ongebreidelde proliferatie van macrofagen. De incidentie van MAS is 7 % van de patiënten met sJIA. De mortaliteit bedraagt 10 tot 20%. sJIA kan echter ook soms opeens overgaan, zonder terug te keren.

Behandeling.

Mening adviseur: Voor de behandeling van de systemische verschijnselen van sJIA waren tot voor kort alleen steroïden beschikbaar. De blokkade van IL-1 en IL-6 paden past veel beter bij de immuunpathogenese van de ziekte en lijkt zeer effectief te zijn met veel minder bijwerkingen dan bij langdurige steroïde behandeling.

In de **CBO richtlijn reumatoïde artritis**, 2009 (p. 77) komen na behandeling met methotrexaat sequentieel etanercept en anakinra in aanmerking. De aanbevelingen voor behandeling van sJIA luiden: NSAID's, bij persisterende ziekteactiviteit sequentieel toevoegen:

- bij persisterende koorts: prednison 1 mg/kg/dag;
- bij persisterende artritis: methotrexaat 10-15 mg/m²/week po/sc.

- Etanercept.
- Anti-IL1-receptorantagonist (=anakinra).

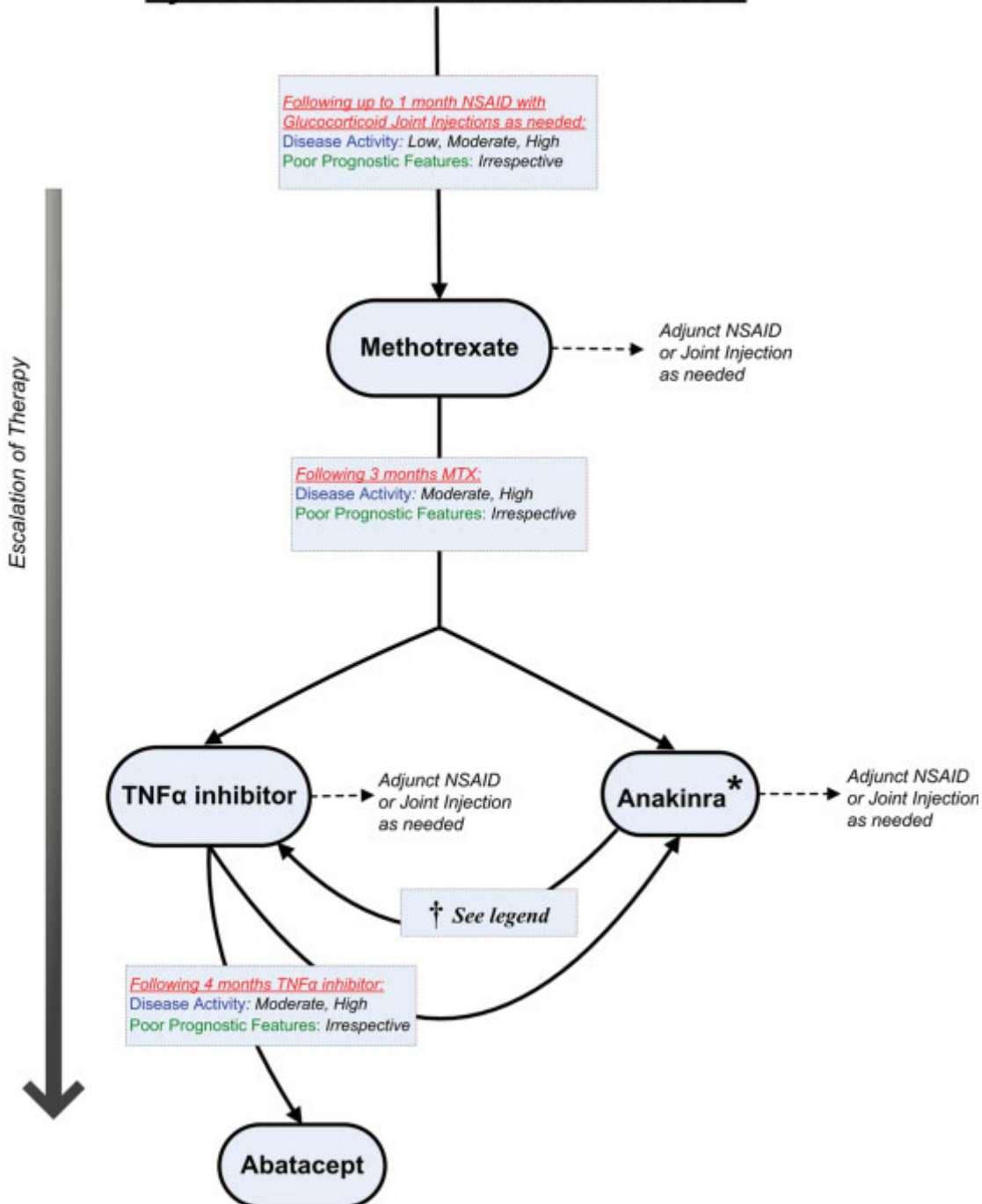
De **NICE-richtlijn over tocilizumab bij sJIA, 2011** geeft tocilizumab een plaats bij kinderen van 2 jaar en ouder na onvoldoende reactie op resp. NSAIDs, corticosteroïden én

methotrexaat. Kinderen die niet zijn behandeld met methotrexaat of die nog reageren op methotrexaat komen niet in aanmerking voor tocilizumab.

In de **Amerikaanse (ACR) richtlijn, 2011** maakt men voor de behandeling van sJIA onderscheid tussen 2 groepen sJIA-patiënten:

1. **Groep 1:** sJIA met actieve systemische kenmerken (en zonder actieve artritis), bv als de koorts blijft maar de artritis verdwijnt door behandeling met NSAID's.
 2. **Groep 2:** sJIA met actieve artritis (en zonder actieve systemische kenmerken), bv als de artritis actief blijft, maar de koorts door behandeling met NSAID's verdwijnt.
- Bij groep 1 - een beloop met een overwegend systemische ziekte activiteit- en zonder actieve artritis is na onvoldoende respons op NSAID's en systemische corticosteroiden behandeling met anakinra aanbevolen.
 - En bij groep 2 met overwegend of alleen een articulaire component worden na onvoldoende respons op NSAID's en systemische corticosteroiden MTX en de TNF alfa blokkers en anakinra aanbevolen. Hierbij geeft de richtlijn aan dat starten met anakinra later in de ziekte minder is aangewezen; zie figuur A.

Systemic Arthritis with Active Arthritis



Figuur A: Figure 4 uit AMERIKAANSE richtlijn 2011: Aanbevolen behandeling voor patiënten met sJIA en actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) in aanvulling op NSAIDs afhankelijk van behandelduur, ziekte activiteit en prognose.

* starten met anakinra is later in de ziekte minder aangewezen dan in het begin

† overstappen van anakinra op een TNF inhibitor kan nodig zijn bij matige tot hoge ziekteactiviteit.

Kenmerken van slechte prognose: Artritis van heup; radiografisch gemeten gewrichtschade.

Niveaus van ziekte activiteit:

Laag: max 4 actieve gewrichten; normale erythrocytenbezinking of C-reactief proteïne; Physician global assessment of overall disease activity 4 van 10; Patient/parent global assessment of overall well-being 2 van 10

Matig: tenminste 1 extra kenmerk meer dan voor lage ziekte activiteit en 3 kenmerken minder dan voor hoge ziekte activiteit

Hoog: tenminste 8 actieve gewrichten; erythrocytenbezinking of C-reactief proteïn meer dan 2x de normale waarde; Physician global assessment of overall disease activity 7 van 10; Patient/parent global assessment of overall well-being 5 van 10.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

De keuze van de vergelijkende behandeling is afhankelijk van de geregistreerde indicatie, wat in Nederland de gebruikelijke behandeling is voor deze populatie en verder de richtlijnen.

Tocilizumab is het eerste geneesmiddel dat specifiek voor sJIA is geregistreerd.

Een aantal andere biologicals zijn wel geregistreerd voor polyarticulaire JIA (pJIA), maar niet voor sJIA. De TNF- α blokkers (etanercept en adalimumab) zijn geregistreerd als 2e lijns behandeling bij polyarticulaire JIA met actieve artritis nadat DMARD's, met name methotrexaat hebben gefaald.

- Etanercept heeft als geregistreerde indicatie de behandeling van actieve polyarticulaire JIA bij kinderen en adolescenten van 4–17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat.
- Adalimumab is geregistreerd in combinatie met methotrexaat bij kinderen en adolescenten van 4–17 jaar een ontoereikende respons op één of meerdere antireumatische middelen en als monotherapie na intolerantie voor methotrexaat.
- Van de biologicals is verder alleen abatacept (> 6j).specifiek geregistreerd voor de behandeling van polyarticulaire JIA.

In de studies, waarop de registraties van deze biologicals voor pJIA zijn gebaseerd, waren echter ook patiënten met sJIA opgenomen.

Discussie

- Geregistreerde indicatie. In de geregistreerde indicatie van tocilizumab wordt geen inperking gemaakt tot patiënten met sJIA met alleen of overwegend actieve systemische kenmerken. Uit een gegeven toelichting van het CBG blijkt dat tocilizumab in beginsel als monotherapie is geregistreerd, maar dat het ook in combinatie met MTX gegeven kan worden. De motivatie van het CBG: 'Tijdens de beoordeling van de indicatie JIA heeft namelijk meegewogen dat MTX slechts een beperkte plaats heeft in de behandeling van systemische JIA. MTX wordt vaak uit nood gegeven als tweede lijn behandeling, maar de effectiviteit hiervan is beschreven als matig. Er is slecht één gerandomiseerde studie over MTX in sJIA verschenen, en daar kwam het niet boven placebo uit. In de tocilizumab studies, was de response niet beter als het add-on bij MTX werd gebruikt. Tocilizumab is dus tweede lijn na NSAID's en corticosteroïden'
- Voor de vraag wat in Nederland de huidige behandeling is van sJIA, zijn de huidige registratiestudies van belang. In het **proefschrift van F. Prince uit 2009** over etanercept bij JIA (146 patiënten met JIA, waarvan 27% met sJIA), wordt geconcludeerd dat hoewel patiënten met systemisch JIA initieel minder goed responderden op etanercept dan patiënten met andere subtypen, uiteindelijk hetzelfde percentage remissie van de ziekte werd bereikt.
- De Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie (NVKR) geeft (nav een verzoek van Roche om een uitspraak over de plaats van tocilizumab bij sJIA) in een brief dd 20 oktober 2011 aan dat de therapiekeuze bij sJIA wordt bepaald door het beloop van de ziekte en verwijst daarbij naar de **Amerikaanse (ACR) richtlijn, 2011**.

Conclusie

Op basis van de CBO richtlijn, Amerikaanse ACR richtlijn, de NICE richtlijn en advies van de NVKR ligt het voor de hand om de patiënten met sJIA in een aantal subgroepen onder te verdelen waarvoor de vergelijkende behandeling kan verschillen:

1. **Groep 1** is de populatie met overwegend actieve systemische kenmerken, -die volgens het behandelingschema ook niet eerder behandeld zullen zijn met MTX. De vergelijkende behandeling voor deze groep is anakinra
2. **Groep 2** is de populatie met overwegend actieve artritis. Deze groep 2 is verder onderverdeeld in:
 - Groep 2a** is de subgroep met overwegend actieve artritis die nog niet met MTX is behandeld: vergelijking met MTX is aangewezen.
 - Groep 2b** is de subgroep met overwegend actieve artritis die heeft gefaald op MTX: vergelijking met anakinra, adalimumab, etanercept is aangewezen. In tweede instantie is voor de subpopulatie die met MTX én een TNF alfablokker is behandeld eventueel vergelijking met abatacept mogelijk.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 2 februari 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: systemic juvenile idiopathic arthritis; juvenile idiopathic arthritis AND (etanercept OR adalimumab OR abatacept OR tocilizumab OR anakinra).

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren, behalve de RTC's met de biologicals etanercept, adalimumab en abatacept (voor de referenties zie tabel1), waarnaar al tijdens het vooroverleg met de fabrikant specifiek is gevraagd.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur* (weken)	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
TENDER; studie WA18221 [EPAR*]	I: RCT (A)	112 sJIA	sJIA met actieve ziekte (incl. arthritis)*, en onvoldoende reactie op NSAIDs en syst. corticosteroïden (CS) bij kinderen 2-17 jaar. (subgroep 2b).	tocilizumab ^a placebo	12	% met JIA ACR30-respons én zonder koorts (=laatste 7 dagen in dagboek geen T≥ 37,5°C)op week 12	In placebo-arm op baseline meer rash en lagere CRP ^c . 43 centra uit 17 landen
Yokota, 2008 ³ ; Studie MRA316] P	3 delen: I:open II: RCT (A) (onttrekking gs-fase) III: open	I: 56 sJIA II: 43 III: 50	sJIA met een CRP ≥15 mg/l en onvoldoende reactie op syst. corticosteroïden bij kinderen 2-19 jaar. Beschouwd als subgroep 2b.	tocilizumab ^d placebo	I: 6 II:12 II:48	II: % met behoud ACR Pedi30-respons en CRP<15 mg/l	Japanse studie; veel uitval in placebo-arm ^k
Quartier, 2011 ⁴ ANAJIS	I: RCT (A) II: open	24 met sJIA	sJIA > 6 maanden met actieve systemische ziekte ^b en onvoldoende reactie op NSAIDs en syst. cortico's bij kinderen 2-20 jaar. Beschouwd als subgroep 2b.	anakinra placebo	I: 4 II:52	% met JIA ACR30-respons én zonder koorts en tenminste 50% reductie in CRP en BSR	verschillen tussen studie-armen ^p .
Woo, 2000 ⁵	RCT (A) cross-over opzet	45 met sJIA	oligoarticulaire of sJIA met actieve arthritis > 3 maanden en onvoldoende reactie op NSAIDs en syst. corticosteroïden bij kinderen <16 jaar. (subgroep 1, 2a).	methotrexaat placebo	I:16 II 8 (wash out) III: 16	-ziekte-activiteit door arts; - ziekte-activiteit door patiënt/ouder; -aantal actieve gewrichten; aantal gewrichten met bewegingsbeperking	
Lovell, 2008 ⁶	2 strata A: I:open II: RCT (A) (onttrekking s-fase). B: + MTX: I:open II: RCT (A) (onttrekking s-fase)	AI: 86 II: 58 III B1:85 II: 75	JIA met actieve polyarticulaire arthritis > 6maanden en onvoldoende reactie op NSAIDs bij kinderen 4-17 jaar. Stratificering in 2 groepen aan de hand van gebruik van MTX > 10 mg/m ² /week. (subgroep 2b)	adalimumab ^f placebo	I: 16 II:32	II: -% met ziekteopleving ^g -% met behoud ACR Pedi30-respons	

Lovell, 2000 ⁷	2 delen: I: open II: RCT (A) (onttrekking s-fase)	I: 69 (22 met sJIA) II: 51	JIA met actieve polyarticulaire artritis > 6 maanden en onvoldoende reactie op NSAIDs en MTX > 10 mg/m ² /week bij kinderen 4-17 jaar. (subgroep 2b)	etanercept ^e placebo	I: 6 II: 4 mnd	II: -% met ziekteopleving ^g -% met behoud ACR Pedi30-respons
Ruperto, 2008 ⁸ AWAKEN	I: RCT (A)	I: 190 (37 met sJIA) II: 122 (23 sJIA)	actieve JIA met een onvoldoende respons of intolerantie voor ten minste 1 DMARD (incl. TNF a blokker) (subgroep 2b).	abatacept ^h placebo	I: 4mnd II: 6 mnd	II: -% met ziekte-opleving ^g -% met behoud ACR Pedi30-respons

*bij screening:

- ≥5 gewrichten met actieve artritis of
- ≥2 gewrichten met actieve artritis én koorts >38°C tijdens tenminste 5 van de laatste 14 dagen terwijl behandeld werd met prednison < 0,5 mg/kg/dag of 30 mg/dag.

^a per 2 weken als i.v. infusie tocilizumab 12mg/kg < 30 kg en 8 mg/kg ≥ 30 kg.

^b actieve systemische ziekte was hier gedefinieerd als: aan ziekte gerelateerde koorts, en/of C-reactief proteïne (CRP) > 20 mg/l, en /of eerste uur erythrocyten sedimentatie snelheid (ESR) > 20 en op dag 1 significante ziekteactiviteit (=tenminste 3 van de volgende 6 criteria: algemene ziekte-activiteit door arts (Physician Global Assessment of Disease Activity ≥ 20/100), algemene ziekte-activiteit door patiënt/ouder ≥ 20/100, Childhood Health Assessment Questionnaire = CHAQ ≥ 0,375/3, ≥ 2 gewrichten met actieve artritis, ≥ 2 gewrichten met bewegingsbeperking, bezinking snelheid erythrocyten (BSE) ≥ 30.

^c de gemiddelde baseline CRP was in de placeboarm gemiddeld 95,6 mg/l en in de tocilizumab arm 200 mg/l. Rash was op baseline bij 49% aanwezig in de placebogroep en bij 28% in de tocilizumabgroep. In de placebogroep waren iets meer patiënten voorbehandeld met een DMARD (gemiddeld 1,4 vs 1,2) en in de tocilizumabgroep iets vaker met een biological (gemiddeld 1,9 vs 1,6 bij placebo). Verder is na week 6 het protocol aangepast en zijn de inclusiecriteria aangepast nadat alle patiënten al waren geïncludeerd. De analyse op eindpunten was niet eenduidig en niet geheel ITT. Patiënten in de placebo-arm die gebruik maakten van de mogelijkheid van open label tocilizumab als escape medicatie zijn op sommige eindpunten blijkaar beschouwd als non-responders en op andere secundaire punten niet meegenomen in de analyse.

^d per 2 weken: 8 mg/kg i.v. infusie

^e etanerceptdoserings s.c. 0,4 mg/kg/2 weken

^f dosering adalimumab s.c. 24 mg (-max 40 mg)/m²/2 weken

^g ziekteopleving is in de studie met etanercept iets anders gedefinieerd (als een verslechtering van 30% in tenminste 3 van de 6 ACR criteria en tenminste 2 actieve gewrichten en een verbetering van 30% in niet meer dan 1 van de ACR criteria) dan in de studies met adalimumab en abatacept (als een verslechtering van 30% in tenminste 3 van de 6 ACR criteria en een verbetering van tenminste 30% in niet meer dan 1 van de ACR criteria).

^h abataceptdoserings 10 mg/kg/4 weken i.v.

^k in de placebo-arm was er veel uitval, waarschijnlijk door patiënten die gebruik maakten van de mogelijkheid van open label tocilizumab als escape medicatie. Was onttrekkingsstudie.

^p In placebo-arm was er op baseline meer koorts, een kortere ziekteduur (3 vs 4 jaar), lagere leeftijd (gemiddeld 7,5 jaar en 9,5 jaar) en iets hogere CRP

Tabel 1b. Patiëntkenmerken klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

	Leeftijd gemidd (jaar)	Ziek- teduur gemidd (jaar)	JIA type % patiënten	% met koorts ^e	Comedicatie met MTX (%)	Eerder MTX gebruik (%)	Eerder gebruik biologicals resp DMARDs(%)
TENDER; studie WA18221	10 (T)	5	sJIA met actieve artritis 100%	50 (geme- ten in de afgelopen 7 dagen)	69 ((T) 70 (placebo)	95	83 63
Yokota, 2008; Studie MRA316JP	8,5 (T)	4,5	sJIA met actieve ziekte 100%	88	0*	80 (T) ^d 91 (pl)	- ^d
Quartier, 2011	9,5 (A)	4	sJIA met actieve systemische ziekte	37,5	0*	66 (A) 92 (pl)	42 (A) 66 (placebo) ^f

			100%				
Woo, 2000	8; 9 (M)	3	sJIA 100 % ^b	78	0	0	- 31
Lovell, 2008	11	4	JIA met verschillende 'onset'	-	A: 0* B: 100	A: 27 (A) 14 (pl) B: 100	-
Lovell, 2000	10,5	6	sJIA 33 % pAJIA 64% oJIA 9%	-	0*	100	-
Ruperto, 2008 AWAKEN	12	4	sJIA 20% pAJIA 64% oJIA 16%	-	74	100	- 30

- niet bekend/niet vermeld T=tocilizumab A=anakinra M=MTX=methotrexaat pl=placebo
pAJIA: poliarticulair JIA oJIA: oligoarticulair JIA -geen gegevens
* in deze studie was gelijktijdig gebruik met MTX niet toegestaan
^a in deze studie was reactie op eerdere behandelingen niet vermeld
^b alleen de gegevens over de patiënten met sJIA worden hier gemeld
^d de meeste patiënten hadden in het verleden ten minste 2 DMARDs of immunosuppressiva (als MTX en ciclosporine) gebruikt.
^e De definities van koorts verschillen en zijn niet altijd gegeven. Dit geldt zowel voor koorts op het moment van inclusie als op het eindpunt. In de TENDERstudie waren voor de inclusie met koorts in de laatste 14 dagen tenminste 5 dagen met een temperatuur >38°C nodig. EPAR 18/72 geeft echter aan: bij de helft van de populatie was op tenminste 1 van de laatste 7 dagen vóór de 'baseline' koorts gemeten. In de Yokotastudie wordt geen enkele definitie van koorts gegeven. In de anakinrastudie van Quartier, 2011 is koorts aangegeven als >38°C.
^f dit betrof het gebruik van etanercept, waaruit blijkt dat in deze studie de meeste patiënten in het verleden zowel MTX als etanercept hebben gebruikt.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR RoActemra bij sJIA ⁹	EMA, Londen
SPC RoActemra ¹⁰	EMA, Londen
CBO richtlijn Reumatoïde arthritis, 2009 ¹¹	CBO; Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht. www.nvr.nl .
Amerikaanse (ACR) richtlijn, 2011 ¹²	American College of Rheumatology
brief NVKR, 2011 ¹³	Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie, Utrecht
Proefschrift van F. Prince, 2009 ¹⁴ .	Erasmus Universiteit
NICE richtlijn over tocilizumab bij sJIA, 2011 ¹⁵	NICE
ERG report over tocilizumab bij sJIA voor NICE ¹⁶	Kleijnen Systematic Reviews Ltd. in collaboration with Erasmus University Rotterdam and Maastricht University.

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van tocilizumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

De EMA richtlijn voor JIA¹⁷ noemt als primaire behandeldoel bij JIA snelle onderdrukking van de ontsteking. De JRA 30 respons bevat de geaccepteerde uitkomstmaten voor de evaluatie van het behandelingseffect bij JIA en wordt in de richtlijn aangemerkt als primair eindpunt. De criteria voor JRA 30 respons komen overeen met die van de JIA ACR30 respons en de ACR Pedi respons. De ACR Pedi 30 respons is gedefinieerd als een verbetering van $\geq 30\%$ in ten minste 3 van de 6 criteria en een verslechtering van 30% in niet meer dan 1 criterium. De 6 criteria zijn:

- aantal gezwollen en/of pijnlijke gewrichten (=aantal actieve gewrichten of gewrichten met actieve artritis),
- algemene ziekte-activiteit door arts (Physician Global Assessment of Disease Activity (100 mm VAS),
- algemene ziekte-activiteit door patiënt/ouder (100 mm VAS)
- fysieke functionele status (gemeten met 'disability index' van de Childhood Health Assessment Questionnaire vragenlijst= CHAQ-DI) (score 0-3); CHAQ is gevalideerd voor kinderen van 1-19 jaar.
- aantal gewrichten met bewegingsbeperking,
- bezinking aan de hand van bezinkingsnelheid (BSE) of CRP (C-reactief proteïne).

Op soortgelijke wijze wordt de ACR Pedi 50, 70 en 90 respons bepaald. Verder is pijnverlichting een belangrijk eindpunt, dat als criterium in geen van de ACR criteria is meegenomen. De vereiste studieduur voor DMARDs is 6 maanden; als er in volwassenen al een effect is aangetoond mag met een studieduur van 3 maanden worden volstaan.

Bij sJIA wordt in de EMA richtlijn controle van systemische symptomen als koorts en macrofaagactivatie syndroom als een additioneel behandeldoel genoemd.

Voor het bepalen van de werkzaamheid bij sJIA is in de TENDER studie gekeken naar het percentage patiënten met JIA ACR30-respons én zonder koorts op week 12 als de primaire uitkomstmaat. Voor populatie 1 (de studiepopulatie met overwegend actieve systemische kenmerken) is de afwezigheid van koorts een belangrijke uitkomstmaat.

Tabel 4. Gunstige effecten van tocilizumab* en placebo, bij patiënten met sJIA, na 12 weken behandeling [TENDER]**

	<i>tocilizumab*</i> (n = 75)	<i>placebo</i> (n = 37)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
geen koorts ^a én JIA ACR 30 respons (%)	85,3	24,3	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
JIA ACR 30 respons (%)	90,7	24,3	<0,0001
JIA ACR 50 respons (%)	85,3	10,8	<0,0001
JIA ACR 70 respons (%)	70,7	8,1	<0,0001
JIA ACR 90 respons (%)	37,3	5,4	<0,0001
Tenminste 20% minder gebruik van corticosteroiden (%)	24,3	3,2	0,028
Δ Physician Global Assessment of Disease Activity (100 mm VAS) (%)	-69,6	-41,1	0,0005
Δ aantal actieve gewrichten(%)	-70,6	-37,2	0,0012
Δ aantal gewrichten met bewegingsbeperking (%)	-51,6	-22,5	0,019
Δ CHAQ-D1 score (%)	-45,6	-10,3	0,0148
Δ Pijn (VAS 0-100)	-41	-1	0,0001

* tocilizumabdosering: elke twee weken een infusie met 8 mg/kg voor patiënten ≥ 30 kg of van 12 mg/kg voor patiënten < 30 kg.

** Het betreft **populatie 2B**, nl actieve artritis ondanks behandeling met NSAIDs, corticosteroiden en (bij 95%) MTX. 70% heeft comediatie met MTX. 82% was al eerder met een biological (TNFalfablocker) behandeld.

^a In de TENDERstudie is afwezigheid van koorts als uitkomstmaat gedefinieerd als geen enkele temperatuurmeting van 37,5°C of meer in de afgelopen 14 dagen.

Tabel 5. Gunstige effecten van tocilizumab* en placebo, bij patiënten met sJIA, na 12 weken onttrekking na eerdere reactie op tocilizumab [Yokota, 2008]**

	<i>tocilizumab*</i> (n = 20)	<i>placebo</i> (n = 23)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat^a</i>			
behoud van de ACR Pedi 30 respons en een CRP < 15 mg/l na 12 weken (%)	80	17	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
JIA ACR 30 respons (%)	90	60	-
behoud van de ACR Pedi 50 respons en een CRP < 15 mg/l na 12 weken (%)	80	17	-
behoud van de ACR Pedi 70 respons en een CRP < 15 mg/l na 12 weken (%)	75	13	-
gemiddelde CRP (mg/l)	0,1	15	-
Physician Global Assessment of Disease Activity (100 mm VAS)	5,5	14,0	-
Aantal actieve gewrichten	0	0	-
aantal gewrichten met bewegingsbeperking	0	0	-
CHAQ-D1 score	0,38	0,38	-

* tocilizumabdosering: elke twee weken een infusie met 8 mg/kg .

** Hoewel voor inclusie in de studie het niet nodig was om actieve artritis of actieve systemische symptomen te hebben, is er in dit rapport vanuit gegaan dat het hier **populatie 2B** betreft, nl actieve artritis ondanks behandeling met corticosteroiden en MTX. Comediatie met MTX was in de studie niet toegestaan. De meeste patiënten waren met tenminste 2 DMARS of immunosuppressiva behandeld.

^a patiënten die in de onttrekkingsfase de ACRpedi respons niet behielden of bij wie de CRP-concentratie steeg tot tenminste 15 mg/l, werden aan de studie onttrokken en kregen rescue medicatie.

Tabel 6. Gunstige effecten van anakinra* en placebo, bij patiënten met sJIA, na 4 weken behandeling [Quartier, 2011]**

	<i>anakinra</i> (n = 12)	<i>placebo</i> (n = 12)	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
geen koorts ^a én ACRpedi-30 respons én tenminste 50% reductie in CRP en BSR (%)= Mod ACRpedi	67	8	0,003
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
ACRpedi 30 respons (%)	92	58	0,059
geen koorts ^a én ACRpedi-30 respons	92	50	0,025
geen koorts ^a én ACRpedi-30 respons én CRP < 15 mg/l (%)	83	25	0,004
Mod. ACRpedi 50 respons (%)	58	0	0,005
mod ACRpedi 70 respons (%)	42	0	0,038
mod ACRpedi 90 respons (%)	0	0	1
Systemische symptomen (%) ^b	67	8	0,003
Δ Physician Global Assessment of Disease Activity (100 mm VAS)	-63	-20	0,002
Δ Aantal actieve gewrichten	-46	-18	0,040
Δ aantal gewrichten met bewegingsbeperking	-36	-20	0,148
Δ CHAQ- score	-37	-9	0,236
Δ Pijn VAS (0-100mm)	-29	-21	0,219
* anakinradosering: 2 mg/kg/dag s.c.; max 100 mg/dag.			
** Hoewel voor inclusie in de studie het niet nodig was om actieve artritis of actieve systemische symptomen te hebben, is er in dit rapport vanuit gegaan dat het hier populatie 2B betreft, nl actieve artritis ondanks behandeling met NSAIDs, corticosteroiden en MTX. comediatie met DMARS of immunosuppressiva was in de studie niet toegestaan.			
^a In de anakinrastudie van Quartier, 2011 is afwezigheid van koorts gedefinieerd als een lichaamstemperatuur <38°C gedurende 8 dagen.			
^b geen koorts én normalisatie of ten tenminste 50% reductie in CRP en BSR.			

Evidentie.

Studies met tocilizumab

Er zijn geen direct vergelijkende studies met tocilizumab ten opzichte van een actieve arm. De werkzaamheid van tocilizumab is bij actieve sJIA in 2 RCT's beoordeeld ten opzichte van placebo: de pivotal niet-gepubliceerde TENDERstudie en in een Japanse onttrekkingstudie, die voor de registratie als aanvullend heeft gediend.

De **TENDER studie** is een 12-weken durende RCT met als tocilizumab dosering: elke twee weken een infusie met 8 mg/kg voor patiënten ≥ 30 kg of van 12 mg/kg voor patiënten < 30 kg. Inclusiecriteria waren o.a.: kinderen van 2-17 jaar met sJIA met totale ziekteduur van ten minste 6 maanden, hsCRP >4,3 mg/l en onvoldoende reactie op NSAIDs en systemische corticosteroiden (CS); met actieve ziekte (incl. artritis) gedefinieerd door bij screening (subpopulatie 2):

- ≥5 actieve gewrichten of
- ≥2 actieve gewrichten én koorts >38°C tijdens tenminste 5 van de laatste 14 dagen terwijl behandeld werd met prednison < 0,5 mg/kg/dag of 30 mg/dag.

Verder: tenminste 1 maand hersteld van serositis en gebruik van niet meer dan 30 mg prednisolon per dag, of 0,5 mg/kg/dag. Gelijktijdig gebruik van een vaste dosis NSAID, MTX en corticosteroiden was toegestaan. Minderen van corticosteroiden was vanaf week zes toegestaan voor patiënten die een JIA ACR70 respons hadden bereikt. Na 12 weken kwamen alle patiënten in een open label fase met een dosering passend bij het gewicht, of al eerder als patiënten vanwege verergering van de ziekte werden overgezet (als 'escape', met name uit de placebo-arm). Het primaire eindpunt: het percentage patiënten met JIA ACR30-respons én geen koorts op week 12.

Populatie: De populatie betreft sJIA patiënten met overwegend actieve artritis op moment van inclusie, met onvoldoende reactie op NSAIDs en systemische corticosteroiden; 95% van deze populatie is eerder behandeld geweest met MTX en bij 70% van de studiepopulatie is tocilizumab of placebo toegevoegd aan behandeling met MTX. Hoewel niet met zekerheid valt te zeggen of alle 95% van de patiënten echt heeft gefaald op MTX (bv omdat gegevens over een voldoende lange behandelduur ontbreken), nemen we aan dat het in de TENDERstudie met name gaat om **subgroep 2b**, nl de groep met overwegend actieve artritis die heeft gefaald op MTX. Koorts (gedefinieerd als een meting $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ in de afgelopen 7 dagen) was als kernsymptoom van sJIA slechts aanwezig bij 48% in de tocilizumab-armen en bij 54% in de placebo groep); zie tabel 1b voor de patiëntkenmerken. Rash was op baseline frequenter aanwezig in de placebogroep (49%) dan in de tocilizumabgroep (28%).

Klinische respons

85% (64/75) van de met tocilizumab behandelde patiënten en 24% (9/37) van de met placebo behandelde patiënten bereikte het primaire eindpunt. Deze proporties waren significant verschillend ($p < 0,0001$). *Systemische symptomen:* Van de patiënten die in nog de studie waren, was op het eind van de studie bij 11% koorts aanwezig in de tocilizumab-arm en bij 35,3% in de placebo-arm; voor rash was dit resp. 16,4% en 17,6%. Daarnaast was de frequentie verlaging van de dosering corticosteroiden met tenminste 20% in de in de - (24%) hoger vergeleken met placebo (1%) ($p = 0,028$).

De Japanse studie van **Yokota, 2008** is een onttrekkings-RCT bij 56 kinderen (2-19 jaar) met voor conventionele behandeling refractaire, actieve sJIA en die aan het eind van een 6 weken durende open label fase (A) tijdens behandeling met tocilizumab in 3 doses van 8 mg/kg/2 weken i.v. een ACR Pedi 30 respons hadden en een CRP < 5 mg/l. Vanuit de inclusiecriteria is het niet duidelijk of het gaat om overwegend actieve gewrichten of systemische symptomen. Geen van beide was een vereiste. Actieve sJIA was gedefinieerd door een CRP ≥ 15 mg/l, en onvoldoende respons op een tenminste 3 maanden durende behandeling met corticosteroiden. In de discussie wordt toegelicht dat aanwezigheid van actieve gewrichten en systemische symptomen geen inclusie criteria waren, omdat door de hoge doses corticosteroiden die deze refractaire patiënten gebruiken, dergelijke symptomen minder duidelijk zijn en verlaging van de dosis corticosteroiden onethisch werd gevonden. Tijdens en gedurende 2 weken voor het begin van de studie van immunosuppressiva of DMARDs waren niet toegestaan. De meeste patiënten hadden in het verleden ten minste 2 DMARDs of immunosuppressiva (als MTX en ciclosporine) gebruikt. Gezien deze voorbehandeling is er ook bij de Yokotastudie vanuit gegaan dat het **populatie 2b** betreft, nl patiënten met actieve artritis die onvoldoende heeft gereageerd op MTX. In de Yokota studie gaat het om minder zieke patiënten met minder actieve gewrichten op moment van inclusie dan in de TENDERstudie (gemiddeld 4 vs 21), een lagere score voor de algemene ziekteactiviteit gemeten door de arts (52 vs. 70 op een schaal van 0-100) en op de CHAQ (0,9 vs 1,7 op een schaal van 0-3).

Het is een drievoudig onderzoek. Periode A was een 6 weken durende open-label fase waarin alle patiënten werden behandeld met tocilizumab. Primaire eindpunten van de open label fase waren de ACR Pedi 30 respons en het percentage met ook een CRP < 5 mg/l. Dit werd door 79% van de patiënten bereikt. Periode B is de 12 weken durende placebogecontroleerde dubbelblinde fase (voor de placebogroep is het een onttrekkingsfase) totdat de CRP-concentratie steeg tot tenminste 15 mg/l, waarna de patiënt aan de studie werd onttrokken en rescue medicatie kreeg. De CRP-concentratie is in de studie beschouwd als een surrogaatmarker voor de interleukine-6 functie en de ziekterespons. Een score van systemische kenmerken werd elke 2 weken bepaald en kon variëren van 0-8 afhankelijk van het aantal gemeten kenmerken (koorts, rash, lymfadenopathie cervicaal, axillair of in de liezen, miltvergroting en serositis); de meeste patiënten hadden score 1. Het primaire eindpunt van de dubbelblinde fase: behoud van de ACR Pedi 30 respons en een CRP < 15 mg/l na 12 weken; zie tabel 5 voor de gemelde resultaten. Aan alle patiënten die periode B hadden voltooid, of non-responders waren in periode A, werd aangeboden te participeren in periode C, de open-label extensie van tenminste 48 weken waarbij de langetermijn effecten en de veiligheid werden beoordeeld.

Gedurende periode B was de tijd tot het primaire eindpunt in de placebogroep significant korter dan in de tocilizumab-arm; mediaan resp. 4,9 weken vs. > 12 weken; $p < 0,0001$ (bron EPAR) In de publicatie wordt aangegeven dat van de 24 patiënten in de placebo-arm maar 4 patiënten de dubbelblinde fase afmaakten (18 early escape).

Inaba, 2011¹⁸ meldt van 7 patiënten die al 5 jaar tocilizumab gebruiken aanwijzingen voor remming en herstel van de gewrichtsschade (radiografisch gemeten via de gemodificeerde Larsen- en Poznanaski methode).

Studies vergelijkende behandeling (indirecte vergelijking).

De uitkomsten van beide studies met tocilizumab bij sJIA gelden alleen voor **groep 2b** voor patiënten met overwegend actieve artritis, die al zijn voorbehandeld met MTX en veelal ook een biological/immunosuppressivum. Voor de vergelijkende behandeling zijn studies met een populatie gericht op groep 2b geselecteerd, nl sJIA met vnl actieve artritis, die al eerder is behandeld met MTX. De studie van **Woo, 2000** naar de werkzaamheid van methotrexaat is niet gebruikt voor een indirecte vergelijking, omdat er geen gegevens over tocilizumab zijn voor populatie 2a, nl de populatie die nog niet eerder is behandeld met MTX.

De **ANAJS studie (Quartier, 2011)** is een kleine 4 weken durende RCT waarin anakinra (2 mg/kg s.c.; max 100 mg) werd vergeleken met placebo. Inclusiecriteria waren o.a.:

- kinderen van 2-20 jaar met sJIA met totale ziekteduur van ten minste 6 maanden,
- actieve systemische ziekte (gedefinieerd als: aan ziekte gerelateerde koorts, en/of C-reactief proteïne (CRP) > 20 mg/l, en /of eerste uur erythrocyten sedimentatie snelheid (ESR) > 20). Bij de inclusiecriteria wordt geen definitie van koorts gegeven. Uit de patiëntkarakteristieken blijkt dat bij het begin van de studie 37,5% van de patiënten koorts (>38°C) had.
- op dag 1 significante ziekteactiviteit (=tenminste 3 van de volgende 6 criteria: algemene ziekte-activiteit door arts (Physician Global Assessment of Disease Activity $\geq 20/100$), algemene ziekte-activiteit door patiënt/ouder $\geq 20/100$, Childhood Health Assessment Questionnaire = CHAQ $\geq 0,375/3$, ≥ 2 gewrichten met actieve artritis, ≥ 2 gewrichten met bewegingsbeperking, bezinkingsnelheid erythrocyten (BSE) ≥ 30).

Gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva of DMARDs was niet toegestaan. Wel het gelijktijdig gebruik van een vaste dosis NSAID en corticosteroïden. Na 4 weken kwamen patiënten in een 12 maanden durende open label fase terecht, waarin alle patiënten anakinra kregen.

Minderen van corticosteroïden was vanaf het begin van de open labelfase toegestaan. Het primaire eindpunt: het percentage patiënten met ACRpedi30-respons én geen ziektegerelateerde koorts op week 4 én tenminste 50% reductie in CRP en BSR. Afwezigheid van ziektegerelateerde koorts was gedefinieerd als een lichaamstemperatuur < 38°C gedurende de afgelopen laatste 8 dagen.

Voor een beschrijving van de studies van etanercept, adalimumab¹⁹ en abatacept²⁰ wordt verwezen naar de farmacotherapeutische rapporten van deze studies bij JIA. In de onderzoeken van deze biologicals, die zijn geregistreerd voor pJIA, is meestal sprake van een gemengde JIA populatie, met niet alleen pJIA patiënten.

Het onderzoek van **Ruperto, 2008** met abatacept bevatte 20% patiënten met sJIA, 64% met polyarticulaire en 15% oligoarticulaire JIA. Het onderzoek van **Lovell, 2000** met etanercept bevatte 33% patiënten met sJIA. In het onderzoek van Lovell, 2000 met etanercept is er tussen de diverse subgroepen JIA geen statisch significant verschil in de primaire uitkomstmaat, nl de ziekteopleving (gedefinieerd als een verslechtering van 30% in tenminste 3 van de 6 ACR criteria en tenminste 2 actieve gewrichten en een verbetering van 30% in niet meer dan 1 van de ACR criteria). Het enige patiëntenkenmerk dat in deze publicatie wel een statistisch significant verschil had, was corticosteroïdgebruik op baseline. In deze studies is niet gekeken naar de systemische component (zoals koorts).

Indirecte vergelijking

Voor de indirecte vergelijking zijn in tabel 7 zijn enkele uitkomsten van de onttrekkingsstudies met etanercept adalimumab en abatacept bij JIA geplaatst naast die van tocilizumab bij sJIA uit de onttrekkingstudie van Yokota, 2008, omdat de opzet van de studies vergelijkbaar is (een open fase A voor de dubbelblinde onttrekkingsfase B). In tabel 8 enkele uitkomsten van de studies met anakinra bij sJIA geplaatst naast die van tocilizumab bij sJIA uit TENDERstudie.

Tabel 8. Gunstige effecten van tocilizumab en anakinra in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met sJIA, na 12, resp 4 weken behandeling; alle analyses gaan over subgroep 2b.

Tabel 7: Uitkomsten van tocilizumab en andere biologicals in onttrekkings-RCT's bij (systemische en polyarticulaire) JIA; alle analyses gaan over subgroep 2b

1e auteur; jaar van publicatie	vervolg duur (maanden)	percentage patiënten met ACR30-respons* (%)		p
		Placebo	Interventie	
Yokota, 2008		placebo (n = 20)	tocilizumab (n = 23)	
	I: 1½ (open) II: 3	60	91 90	-
Lovell, 2008		placebo (n = 28)	adalimumab (n = 30)	
	I: 4 (open) II: 8	32	74 57	0,06
		placebo + MTX (n = 37)	adalimumab + MTX (n = 38)	
	I: 4 (open) II: 8	38	94 63	0,03
Lovell, 2000		placebo (n = 26)	etanercept (n = 25)	
	I : 3 (open) II: 4	35	74 80	<0,01
Ruperto, 2008		placebo (n = 62)	abatacept (+ MTX) (n = 60)	
	I: 4 (open) II: 6	68	65 82	0,17

- geen gegevens

* gedefinieerd als een verbetering van $\geq 30\%$ in tenminste 3 van de 6 ACR criteria en een verslechtering van 30% in niet meer dan 1 van de ACR criteria.

De studies betreffen populatie 2b.

	studie TENDER (3 maanden)			studie Quartier, 2011 (1 maand)		
	tocilizumab (n = 75)	placebo (n = 37)	p	anakinra (n = 12)	placebo (n = 12)	p
<i>primaire uitkomstmaat</i>						
geen koorts ^a én JIA ACR 30 respons (%)	85	24	<0,0001	92	50	0,025
<i>secundaire uitkomstmaten</i>						
JIA ACR 30 respons (%)	91	24	<0,0001	92	58	<0,059

^a In de TENDERstudie is afwezigheid van koorts als uitkomstmaat gedefinieerd als geen enkele temperatuurmeting van 37,5°C of meer in de afgelopen 7 dagen; en in de anakinrastudie van Quartier, 2011 als een lichaamstemperatuur <38°C gedurende 8 dagen. Uit de patiëntkenmerken blijkt dat van de ingesloten patiënten in de TENDERstudie 50% en in de anakinrastudie maar 37,5% koorts (>38°C) had.

Verschillen tussen studies: 1. in de studie van Quartier was er geen comedicaatie met MTX en in de TENDER studie wel, nl bij 70%.

2. Van de 37 patiënten in de placebo arm in de de TENDER studie kreeg 54% escape medicatie (vgl met 3% in de actieve arm); op het eindpunt was 97% nog ingesloten in de placebo arm, waarvan 53% tocilizumab als escape medicatie gebruikte. In de studie van Quartier was er geen mogelijkheid tot escape en stopten 2 patiënten met placebo, waarvan 1 de enige responder op het primaire eindpunt was.

Discussie. In de plaatsbepaling van de NVKR ziet men voor tocilizumab een plaats in de eerste fase van sJIA voor de behandeling van systemische klachten na steroïden, als alternatief voor anakinra. Deze patiënten hebben veelal in de eerste fase (nog) geen actieve artritis en zijn vaak moeilijk te behandelen, en juist voor deze groep heeft men behoefte aan alternatieven naast steroïden.

Op grond de immuun pathogenese van sJIA (met aanwijzingen voor een cruciale rol van IL-6 bij de systemische verschijnselen) en het aangrijpingspunt van tocilizumab verwachten behandelaars een effect van tocilizumab op de systemische verschijnselen. Tocilizumab is echter niet specifiek onderzocht bij patiënten in de eerste fase van sJIA met overwegend systemische verschijnselen. In de studies met tocilizumab betreft het kinderen met een gemiddelde ziekteduur van 5 jaar die een uitgebreide voorbehandeling (met ook medicatie tegen artritis) hebben gehad.

Uit tabel 1a en 1b blijkt dat het in de meeste studies, die zijn gebruikt voor de indirecte vergelijking ook gaat om JIA patiënten in een gevorderd ziektestadium met een gemiddelde ziekteduur van 4 jaar of langer en die eerder zijn behandeld met MTX en in veel gevallen ook met andere DMARDs en biologicals. Zo hebben in de anakinra-studie bij sJIA de meeste patiënten een voorbehandeling met MTX en/of etanercept gehad. In de studie met abatacept was 30% eerder behandeld met TNF-alfablokkers.

Onduidelijk is in hoeverre CRP en BSE specifieke maten zijn voor de systemische component van sJIA en deze ook niet reageren op de artritis-component. In de TENDERstudie heeft tocilizumab vergeleken met placebo wel een gunstig effect op koorts, maar geen gunstig effect op rash. Voor de koorts gaat om een beperkt effect, mogelijk omdat slechts de helft van de patiënten bij inclusie koorts had. Uitkomsten gericht op andere systemische verschijnselen van sJIA dan koorts en soms huiduitslag, nl lever- en miltvergroting, lymfekliervergroting en serositis ontbreken in de studies.

Problemen met betrekking tot de indirecte vergelijking:

1. De inclusiecriteria van de verschillende studies zijn niet gelijk en ook de populaties verschillen. Voor de verschillen in de TENDERstudie en die van Yokota, 2008 zie hierboven onder '**Identificatie subpopulaties voor de vergelijkende behandeling**'. Verder is het in de Japanse studie van Yokota opvallend dat niets wordt gezegd over eventuele (voorbehandeling) met NSAIDs. In de anakinrastudie van **Quartier, 2011** was de aanwezigheid van actieve gewrichten of systemische symptomen net als in de studie van Yokota, geen apart inclusie criterium. Uit de patiëntkenmerken blijkt dat van de ingesloten patiënten maar 37,5% koorts (>38°C) had en het ook in deze studie om **populatie 2b** gaat; zie ook tabel 1b. In de studies met adalimumab, etanercept, en abatacept ligt de nadruk bij inclusie nog meer op actieve gewrichten (tenminste 5 actieve gewrichten) en in het geheel niet op systemische kenmerken. In deze 3 studies hebben ook niet alle patiënten systemische 'onset' JIA: in de etanerceptstudie 33%, in de studie met abatacept 20% en in de adalimumab-studie is het percentage niet aangegeven.
2. De gebruikte definities van koorts verschillen. Dit geldt binnen de TENDERstudie zowel voor koorts op het moment van inclusie als op het eindpunt. In de TENDERstudie is afwezigheid van koorts als uitkomstmaat gedefinieerd geen enkele temperatuurmeting van 37,5°C of meer in de afgelopen 7 dagen; voor de inclusie met koorts waren in de laatste 14 dagen tenminste 5 dagen met een temperatuur >38°C nodig. In de Yokotastudie wordt geen enkele definitie van koorts gegeven. In de anakinrastudie van Quartier, 2011 is afwezigheid van koorts gedefinieerd als een lichaamstemperatuur <38°C gedurende 8 dagen. De verschillen in de gebruikte definities in sommige studies en de onduidelijkheid hierover in andere studies bemoeilijken een indirecte vergelijking op het eindpunt koorts.
3. Studie opzet van de studies is te verschillend voor een indirecte vergelijking van alle studies. De studies van Yokota, 2008, en die van TNF-alfa blokkers en abatacept zijn onttrekkingsstudies en om die reden bij elkaar geplaatst in tabel 8. De patiënten in de studie van Yokota, 2008 hebben echter op baseline aanmerkelijk minder gemiddeld actieve gewrichten (4) dan die van de studies met de andere biologicals (18 bij adalimumab en abatacept; 28 bij etanercept). De in de bij Yokota, 2008 gebruikte dosering tocilizumab wijkt echter voor de kinderen < 30 kg af van de geregistreerde dosering. De studieopzet van de TENDERstudie en Quartier, 2011 is vergelijkbaar, waardoor deze studies wel met elkaar kunnen worden vergeleken. Ook de patiëntkenmerken als het aantal actieve gewrichten ligt voor beide studies in dezelfde orde van grootte: in de TENDERstudie hadden patiënten gemiddeld 21 actieve gewrichten, vs 16 in de Quartierstudie, en vergelijkbare score's voor de algemene ziekteactiviteit gemeten door de arts (70 vs. 60 op een schaal van 0-100) en de CHAQ (1,7 vs 1,6 op een schaal van 0-3).

Uitkomsten indirecte vergelijkingen. De TENDERstudie en de studie van Quartier met anakinra hebben als gemeenschappelijke uitkomstmaten alleen de JIA ACR30 zonder koorts en de JIA ACR30. In de indirecte vergelijking van tocilizumab in de TENDERstudie met de anakinrastudie (tabel 78) vallen de grote parallellen voor deze uitkomstwaarden in de beide actieve armen op, evenals de relatief geringe impact van de aanwezigheid van de component 'koorts' in het primaire eindpunt voor zowel tocilizumab als anakinra.

De populatie in de TENDER (registratie)studie had geen overwegend systemische ziekteactiviteit: slechts bij de helft van de populatie was op tenminste 1 van de laatste 7 dagen vóór de 'baseline' koorts gemeten (zie EPAR 18/72). In de studie met anakinra had iets meer dan een derde van de populatie koorts bij het begin van de studie. Opmerkelijk is de relatief hoge placeborespons in de studie met anakinra, die 2x zo groot is als in de TENDERstudie. Het feit dat in de de TENDERstudie 54% van de patiënten in de placebo-arm overgingen op 'escape' met off label tocilizumab, en als non-responders zijn beschouwd kan dit deels verklaren. Ook het verschil in studieduur (1 vs 3 maand) tussen beide studies kan van invloed zijn geweest.

In de indirecte vergelijking van tocilizumab in de onttrekkingsstudie van Yokota, 2008 met de onttrekkingsstudies van adalimumab, abatacept en etanercept (tabel 8) zien we eveneens veel overlap in de uitkomstwaarden op de ACRPedi30 respons van de actieve armen. Opvallend is de hoge placeborespons in de studies met tocilizumab en abatacept.

Uit beide indirecte vergelijkingen mogen gezien de verschillen in behandelduur, onderzochte patiënten, de voorafgaande behandeling en de comediatie geen conclusies worden getrokken.

Conclusie. In het begin van sJIA staan systemische verschijnselen sterk op de voorgrond (subgroep 1), en na verloop van tijd komt artritis op de voorgrond te staan (subgroep 2). Alleen voor subgroep 2b, nl bij kinderen (2-17 jaar) met gevorderde sJIA met actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) en met een onvoldoende respons op of intolerantie voor MTX, was tocilizumab (in combinatie met methotrexaat) in kortdurend onderzoek werkzamer dan placebo. Vanwege aanwijzingen voor een belangrijke rol van IL-6 bij de systemische verschijnselen van sJIA is de verwachting dat tocilizumab gezien zijn aangrijpingspunt hierop een effect heeft. Tocilizumab is echter niet onderzocht voor de subgroepen 1, nl bij sJIA in een fase met overwegend actieve systemische ziekteactiviteit en 2b (bij MTX-naïeve patiënten). Een indirecte vergelijking kan alleen voor subgroep 2b worden gemaakt. Uit indirecte vergelijking met anakinra, dat off label bij sJIA met overwegend systemische kenmerken wordt toegepast, komen geen grote verschillen in effect op de ACRPedi30 respons naar voren. In een indirecte vergelijking met andere biologicals (etanercept, adalimumab en abatacept) die off label bij sJIA worden toegepast, lijkt het effect van tocilizumab op de ACRPedi30 respons in grote lijnen vergelijkbaar. Over een verschil in effect op specifiek systemische kenmerken zijn geen gegevens beschikbaar, omdat deze niet gemeten zijn bij de andere biologicals. Uit beide indirecte vergelijkingen mogen gezien de verschillen in behandelduur, onderzochte patiënten, de voorafgaande behandeling en de comediatie geen harde conclusies worden getrokken.

3b Ongunstige effecten

Tabel 9. Bijwerkingen van tocilizumab en vergeleken behandelingen

	<i>tocilizumab</i>	<i>abatacept</i>	<i>etanercept</i>	<i>adalimumab</i>	<i>anakinra</i>
meest frequent	bovenste luchtweginfectie, hoofdpijn, nasofaryngitis, diarree, neutropenie	hoofdpijn, infecties, hypertensie, leverfunctie-stoornissen	reacties op de injectieplaats, bovenste luchtweginfecties, bronchitis, cystitis, huidinfecties	reacties op de injectieplaats, luchtweginfectie, leukopenie, neutropenie, hypercholesterolemie, hoofdpijn, misselijkheid, huiduitslag en spierpijn.	reacties op de injectieplaats, infecties, hoofdpijn
ernstig	anafylaxie, ernstige infecties, angio-oedeem	anafylaxie, ernstige infecties	pneumonie sepsis, interstitiële longaandoening, angio-oedeem,	anafylaxie, angio-oedeem, Stevens-Johnson syndroom	ernstige infecties

Tabel 10: Opvallende bijwerkingen uit de TENDER studie:

	<i>placebogroep</i>	<i>tocilizumabgroep in RCT</i>	<i>tocilizumab in open label extensiefase</i>
aantal infecties	287,0 per 100 patiëntjaren;	344,7 per 100 patiëntjaren	306,6 per 100 patiëntjaren
aantal ernstige infecties		11,5 per 100 patiëntjaren	11,3 per 100 patiëntjaren
Infusiegerelateerde reacties	5,4%	16%	-
daling aantal neutrofielen < /nl	0	7%	15%
stijging in ALT of AST van $\geq 3 \times$ ULN	0	5% en 3%	12% en 4%
stijging in totaal cholesterol of LDL van $> 1,5 \times$ ULN tot $2 \times$ ULN	0	1,5% en 1,9%	consistent met RCT
-	geen gegevens		

Evidentie. Voor de veiligheid van tocilizumab bij sJIA is men bij de registratie in aanvulling op veiligheidsgegevens over volwassenen bij reumatoïde artritis (RA) afgegaan op de gegevens uit de TENDER studie (inclusief de open extensiefase na 1 jaar, die nog niet was afgesloten) bij 112 patiënten van 2 tot 17 jaar oud. In het algemeen waren de bijwerkingen bij sJIA-patiënten vergelijkbaar met die gezien bij RA-patiënten. Infecties en neutropenie lijken frequenter op te treden bij kinderen. Neutropenie ($< 1,0/\text{nl}$) bij 8% bij kinderen vs 3% bij volwassenen. Het aantal ernstige infecties na 1 jaar in open label TENDER extensiefase bleef stabiel. De gemelde ernstige infecties waren vergelijkbaar met die gezien bij RA-patiënten met toevoeging van varicella en otitis media. Er was geen duidelijke relatie tussen daling in neutrofielen $< 1 \times 10^9/\text{l}$ en het optreden van ernstige infecties. Tot nu toe zijn geen opportunistische infecties gemeld. Infusiereacties (=alle voorvallen die optreden tijdens of binnen 24 uur na een infusie) bij tocilizumab waren onder andere huiduitslag, urticaria, diarree, epigastrisch ongemak, artralgie en hoofdpijn. Eén van de voorvallen, urticaria, werd als ernstig beschouwd. Gedurende infusie was er bij tocilizumab 1 ernstig en levensbedreigend voorval van angio-oedeem. Klinisch significante overgevoelighedsreacties geassocieerd met tocilizumab, waarvoor staken van de behandeling nodig was, is bij 1 van de 112 patiënten ($< 1\%$) gemeld. Stijging van levertransaminasen en lipideparameters trad ook op bij RA-patiënten. Macrofaagactivatiesyndroom (MAS) trad in de TENDER studie op bij 1 patiënt die tocilizumab kreeg als 'escape' medicatie en bij 1 patiënt in de extensiefase na stoppen met tocilizumab

vanwege optreden van levensbedreigende pulmonale veno-occlusieve ziekte. In beide gevallen was het onduidelijk of MAS werd veroorzaakt door de ziekte zelf of het middel.

Discussie. Evenals bij TNF-alfa blokkers, abatacept en anakinra kan bij tocilizumab de afweer tegen infecties en mogelijk maligniteiten worden aangetast. Rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat comediatie met lage doseringen corticosteroiden dit effect versterkt. Infusiereacties zijn ook gemeld met abatacept. Onduidelijk is of er sprake is van onderlinge verschillen. MAS kan zich ontwikkelen bij patiënten met sJIA; toepassing van tocilizumab is niet bestudeerd bij patiënten tijdens een episode van actief macrofaagactivatiesyndroom. Een studie naar dosis verlaging van de moet antwoord geven op de vraag of dosisreductie kan leiden tot reductie van bijwerkingen als trombocytopenie, neutropenie en leverenzymafwijkingen (EPAR 35/72).

Conclusie. Op basis van indirecte vergelijkingen lijken grote verschillen in bijwerkingen tussen tocilizumab, anakinra en de TNFa blokkers vooralsnog niet aannemelijk. Voor meer gedetailleerd inzicht in de bijwerkingen van tocilizumab ten opzichte van andere biologicals zijn echter direct vergelijkende studies nodig. Rekening moet worden gehouden met een verminderde afweer tegen infecties en maligniteiten, met infusiereacties, leverenzymafwijkingen en neutropenie. De gegevens over de veiligheid van tocilizumab op de lange termijn bij sJIA zijn beperkt.

3c1 Ervaring

Tabel 11: Ervaring met tocilizumab en vergeleken behandelingen*

	tocilizumab	anakinra	abatacept	etanercept	adalimumab
<i>beperkt:</i> < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/ 20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X ^a		X ^a		
<i>voldoende:</i> ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	X (2009) ^b		X (2007) ^b		X (2003)
<i>ruim:</i> > 10 jaar op de markt		X (2001)		X (1998)	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

^a in de pediatrie is de ervaring < 3 jaar.

^b tocilizumab is wel 3 jaar op de markt voor RA, en vg de fabrikant is er voor tocilizumab wereldwijd > 60.000 patiëntjaren ervaring.

Ook in de pediatrie bestaat met de TNF-a blokkers een 10 jarige ervaring.

Conclusie. De ervaring met tocilizumab is geringer dan met anakinra en de oudere TNF-a blokkers etanercept en adalimumab.

3c2 Toepasbaarheid

Interacties:

Contra-indicaties:

-Evenals TNF-alfa blokkers, abatacept is tocilizumab gecontra-indiceerd bij ernstige infecties, en moet men bij optreden van een ernstige infectie, allergische of anafylactische reacties de behandeling staken. Bij anakinra is voorzichtigheid geboden. Levende verzwakte vaccins dienen niet tijdens behandeling te worden gegeven. Aangeraden wordt om vóór de start van de behandeling eerst de vaccinaties (bv van het Rijksvaccinatieprogramma) op orde te brengen.

-Evenals bij abatacept en anakinra zijn er bij tocilizumab geen beperkingen bij hartfalen in de 1B-tekst opgenomen. Bij toepassing van TNF-alfa blokkers is bij hartfalen voorzichtigheid geboden; gebruik van adalimumab is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA III-IV). Bij abatacept zijn bij COPD-patiënten COPD-exacerbaties gemeld.

Voorzorgen:

- Bij tocilizumab is net als bij gebruik van andere biologicals in het algemeen periodieke controle over beenmerg- en leverfunctie nodig. De ALT en AST spiegels moet men gedurende de eerste 6 maanden elke 4-8 weken controleren en daarna elke 12 weken; bij sJIA patiënten ook controle bij de 2^e infusie. Met name in combinatie met MTX is er een grotere kans op verhoogde leverenzymen. Bij verhoging van ALT of AST van > 3 -5x ULN de behandeling onderbreken. Aanbevolen wordt het aantal neutrofielen of trombocyten te bepalen voor het starten van de behandeling, daarna na 4-8 weken; bij sJIA patiënten ook controle bij de 2^e

infusie. Bij een ANC < 0,5 × 10⁹/l of trombocyten < 50x10³/microl de behandeling niet starten dan wel staken.

-Evenals bij abatacept is bij tocilizumab vorming van antilichamen gemeld, wat zelden leidt tot ernstige overgevoeligheidsreacties. Combinatie met MTX lijkt de vorming van antilichamen te verminderen. De klinische betekenis van de vorming van auto-antilichamen is nog onduidelijk.

-Combinatie van tocilizumab met TNF-alfa blokkers, abatacept wordt niet aanbevolen; over combinatie met TNF-alfa blokkers en abatacept bestaat geen ervaring. Combinatie van abatacept en anakinra met een TNF-alfa blokker geeft een hogere frequentie infecties.

Conclusie. De toepasbaarheid van tocilizumab lijkt in grote lijnen verder vergelijkbaar met die van abatacept, anakinra en TNF-alfa blokkers.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 12: Gebruiksgemak van tocilizumab en vergeleken behandelingen

	<i>tocilizumab</i>	<i>abatacept</i>	<i>etanercept</i>	<i>anakinra</i>	<i>adalimumab</i>
toedieningswijze	intraveneuze infusie in 1 uur.	intraveneuze infusie in 30 min.	subcutaan	subcutaan	subcutaan
toedieningsfrequentie	1x per 2 weken	1x per 2-4 weken	1 of 2x per week	1x per dag	1x per 2 weken
toediening door	onder begeleiding van arts	onder begeleiding van arts	ouder/patiënt zelf	ouder/patiënt zelf	ouder/patiënt zelf

Tocilizumab wordt eenmaal per 2 weken toegediend als i.v. infusie gedurende 1 uur. Abatacept worden ook toegediend als i.v. infusie. Abatacept gedurende 30 minuten, waarna 2 uur observatie is vereist.

Zowel adalimumab, anakinra als etanercept worden subcutaan toegediend, en voor deze middelen zijn er voorgevulde wegwerpspuiten beschikbaar. De dagelijkse s.c. injectie van anakinra is echter erg pijnlijk en ongemakkelijk.

Discussie. Toediening per i.v. infusie is minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening, behalve de pijnlijke injectie van anakinra. De infusieduur van tocilizumab is langer dan van abatacept. In tegenstelling tot abatacept, infliximab en rituximab is het volgens de registratietekst niet noodzakelijk premedicatie voor infusie te geven

Conclusie. Toediening per i.v. infusie 1x/2 weken is gebruiksvriendelijker dan de dagelijkse, pijnlijke subcutane injectie met anakinra, maar iets minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening met etanercept en adalimumab.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

- *Toelichtingen:*

Subgroep 2A: Bij onvoldoende gegevens voor het maken van een vergelijking met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling is het eindoordeel een 'therapeutische minderwaarde'.

Subgroep 2B: Hoewel uit de gemaakte indirecte vergelijkingen met nu voor sJIA toegepaste off label medicatie bij de subgroep 2b gezien de verschillen in behandelduur, onderzochte patiënten, de voorafgaande behandeling en de comediatie geen harde conclusies mogen worden getrokken, is toch het voorlopig oordeel therapeutische meerwaarde gegeven.

Motivaties:

- van de vergelijkende behandelingen zijn er slechts zeer beperkte onderzoeksgegevens bij patiënten met sJIA
- dagelijkse behandeling met anakinra is erg pijnlijk en ongemakkelijk
- er zijn uit de indirecte vergelijking geen aanwijzingen voor een therapeutische minderwaarde. Uit de indirecte vergelijkingen lijkt het effect van tocilizumab op de ACRPedi30 respons in grote lijnen vergelijkbaar;
- de vergelijkende behandelingen zijn niet voor sJIA is geregistreerd;
- het gaat hier om een voorlopige waardebeoordeling voor T=0

Voor subgroep 1, patiënten met sJIA in het beginstadium met overwegend systemische kenmerken, die onvoldoende reageren op systemische corticosteroïden is volgens de richtlijnen anakinra de aangewezen behandeling. Voor tocilizumab en ook anakinra zijn er alleen

gerandomiseerde studiegegevens voor subgroep 2b patiënten. Een reden voor het ontbreken van dergelijke studies is mogelijk de moeilijke diagnostiek van deze patiënten.

Op basis van extrapolatie van de gegevens uit de subgroep 2b en het advies van de expert/extern adviseur is de CFH desalniettemin van oordeel dat tocilizumab ook voor deze subgroep een meerwaarde heeft. Belangrijkste argumenten hiervoor zijn:

- Volgens de expert/extern adviseur kan worden aangenomen dat op basis van het werkingsmechanisme van tocilizumab en anakinra dmv. respectievelijke blokkade van IL-1 en IL-6 paden de behandeling van de systemische verschijnselen bij sJIA met deze middelen werkzaam is en tot minder bijwerkingen zal leiden dan bij langdurige behandeling met steroïden.
- Op basis van de vastgestelde effecten bij subgroep 2b patiënten is het aannemelijk dat het effect van tocilizumab voor subgroep 1 ook vergelijkbaar is met dat van anakinra.
- Daarnaast heeft tocilizumab als voordeel ten opzichte van anakinra dat dit middel als enige geregistreerd is voor sJIA en aanzienlijk voordeel heeft in gebruiksgemak t.o.v. anakinra (vermijden van een dagelijkse pijnlijke injectie).

Voorlopig eindoordeel: Subgroep 1: Bij de behandeling van bij sJIA met overwegend actieve systemische ziekteactiviteit met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroïden heeft tocilizumab een therapeutische meerwaarde ten opzichte van off label gebruik van anakinra.

Subgroep 2a: Bij de behandeling van MTX-naïeve sJIA en actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroïden heeft tocilizumab een therapeutische minderwaarde op grond van onvoldoende gegevens.

Subgroep 2b: Bij de behandeling van sJIA en actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroïden en met een onvoldoende respons op of intolerantie voor MTX heeft tocilizumab (in combinatie met methotrexaat) een therapeutische meerwaarde ten opzichte van off label gebruik van andere biologicals als anakinra, etanercept en adalimumab.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

"Tocilizumab is geïndiceerd voor de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA) bij patiënten van 2 jaar of ouder met een ontoereikende respons op een eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroïden.

Tocilizumab is de eerste en enige DMARD/biological die op dit moment is geregistreerd bij de behandeling van sJIA waarvoor een grote 'unmet need' bestaat in de behandeling. Zo zijn de op dit moment toegepaste behandelingen allen off-label en gebaseerd op minimale klinische data wat betreft de werkzaamheid. Met tocilizumab zijn randomized clinical trials (RCT's) uitgevoerd specifiek bij de systemische vorm van JIA. Hierbij is een uitzonderlijk hoge effectiviteit aangetoond met hoge klinische relevantie in deze patiënten populatie die bestaat uit (jonge) kinderen. "

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Tocilizumab is het enige middel dat is geregistreerd bij de behandeling van sJIA. Alle nu toegepaste behandelingen bij sJIA zijn off-label, en niet gebaseerd op RCT's bij alleen sJIA-patiënten. In het begin van sJIA staan systemische verschijnselen sterk op de voorgrond, en na verloop van tijd komt artritis op de voorgrond te staan. Vanwege aanwijzingen voor een rol van IL-6 bij de systemische verschijnselen is de verwachting dat tocilizumab gezien zijn aangrijpingspunt hierop een effect heeft. Ook bestaat er vanuit de praktijk behoefte aan alternatieven naast steroïden voor de behandeling van de systemische symptomen. Tocilizumab is echter niet onderzocht bij sJIA met overwegend actieve systemische ziekteactiviteit (subgroep 1). Tocilizumab was in 2 RCT's bij patiënten met gevorderde sJIA met actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) en met een onvoldoende respons op of intolerantie voor MTX (in combinatie met methotrexaat) in kortdurend onderzoek werkzamer dan placebo (subgroep 2b). In indirecte vergelijking met andere biologicals

(anakinra, etanercept, adalimumab en abatacept) die off label bij sJIA worden toegepast, lijkt het effect van tocilizumab gemeten op de ACRPedi30 respons in grote lijnen vergelijkbaar. Over een verschil in effect op specifiek systemische kenmerken zijn geen gegevens beschikbaar. Uit de gemaakte indirecte vergelijkingen mogen gezien de verschillen in behandelduur, onderzochte patiënten, de voorafgaande behandeling en de comediatie geen harde conclusies worden getrokken.

5. Literatuur

Zie eindnoten.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 15 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Zie de kosten consequentieanalyse

CFH-advies

Bij kinderen vanaf 2 jaar met sJIA met overwegend systemische ziekteactiviteit en onvoldoende reactie op systemische corticosteroiden vormt tocilizumab een alternatief voor het in richtlijnen genoemde off label gebruik van anakinra. Bij patiënten met sJIA met actieve artritis (met en zonder systemische kenmerken) en met een onvoldoende respons op of intolerantie voor NSAIDs, systemische corticosteroiden en MTX is van tocilizumab een gunstig effect aangetoond; voor de behandeling van MTX-naïeve patiënten zijn onvoldoende klinische onderzoeksgegevens.

-
- ¹ Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of Association for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390-2.
- ² Beresford MW. Juvenile idiopathic arthritis: new insights into classification, measures of outcome, and pharmacotherapy. *Paediatr Drugs*. 2011;13:161-73.
- ³ Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371:998-1006.
- ⁴ Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70:747-54.
- ⁵ Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1849-57.
- ⁶ Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008; 359: 810-20.
- ⁷ Lovell DJ, Giannini EH, Reiff PH, et al. Efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
- ⁸ Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372:383-91.
- ⁹ EPAR tocilizumab bij sJIA. EPAR Assessment Report Variation RoActemra. No. Type II variation EMEA/H/C/955/II/15 30/08/2011. EMEA, Londen.
- ¹⁰ SPC RoActemra. EMEA, Londen 01/08/2011 RoActemra -EMEA/H/C/000955 -II/0015.
- ¹¹ NVR richtlijn: Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. ISBN 978-90-8523- 178-3. © 2009 Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht. www.nvr.nl.
- ¹² Beukelman T, Patkar NM, Saag KG et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and systemic features. *Arthritis Care & Research* 2011; 63: 465-82.i
- ¹³ brief Mw A. van Royen-Kerkhof dd 20 oktober 2011 over Vergoedingsdossier tocilizumab van de Nederlandse Vereniging voor Kinderreumatologie
- ¹⁴ Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from the Dutch National ABC Register. Etanercept voor de behandeling van Juvenile Idiopatische Artritis: resultaten uit het Nederlandse nationale ABC register. ISBN/EAN: 978-90-9024815-8. © Femke H.M. Prince, 2009.
- ¹⁵ NICE. [TA238 Arthritis \(juvenile idiopathic, systemic\) - tocilizumab: guidance](http://www.nice.org.uk/ta238) 14 December 2011. Arthritis (juvenile idiopathic, systemic) - tocilizumab (TA238). NICE technology appraisal guidance 238. www.nice.org.uk/ta238.
- ¹⁶ Riemsma R, Al MJ, Lhachimi SK, et al. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd. in collaboration with Erasmus University Rotterdam and Maastricht University, 2011. NICE evidence review group report (ERG). 16/06/2011. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/2516.pdf>.
- ¹⁷ EMA. Guideline on clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. CPMP/EWP/422/04. London, 18 October 2006.
- ¹⁸ Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1693-5.
- ¹⁹ Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®) bij de indicatie polyarticulaire juvenile idiopatische artritis (JIA), vastgesteld in de CFH-vergadering 24 januari 2009.
- ²⁰ CFH-rapport 10/23: abatacept (Orencia®). Vastgesteld in de vergadering van 20 december 2010.

Kostenprognose van opname van tocilizumab (RoActemra®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de geprognostiseerde kosten voor tocilizumab (RoActemra®) voor systemische juveniele idiopathische artritis (sJIA). Deze geprognosticeerde kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien de kostenprognose minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de claim van de aanvrager met betrekking tot therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Het doel van deze kostenprognose is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de CFH een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. Getoetst wordt of deze geschatte kosten het kosten criterium van €2,5 miljoen per jaar zal halen. Verdere beoordeling van het CVZ van dit geneesmiddel is pas aan de orde indien aan dit kosten criterium voldaan wordt.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde of gelijke waarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Tocilizumab is al geïndiceerd voor behandeling van reumatoïde artritis (RA) bij volwassenen voor behandeling van actieve systemische juveniele artritis (sJIA). In deze kostenprognose wordt nu de indicatie sJIA behandeld; tocilizumab is o.a. geregistreerd voor de behandeling van actieve systemische juveniele idiopathische artritis bij patiënten van 2 jaar of ouder met een ontoereikende respons op eerdere behandeling met NSAID's en systemische corticosteroiden (CS). Tocilizumab kan als monotherapie worden gegeven (in geval van onverdraagbaarheid van (MTX) of wanneer behandeling met MTX niet geschikt is), of in combinatie met MTX.¹

De CFH heeft in haar vergadering van 26 november 2012 een therapeutische meerwaarde voor deze indicatie vastgesteld.

2.2 Aantal patiënten

In het concept therapeutisch rapport van tocilizumab bij de indicatie sJIA, is uitgegaan van een prevalentie van JIA van 0,08%. Geschat wordt dat ongeveer 10% van de kinderen met JIA de systemische vorm hebben². Uitgaande van een totale Nederlandse bevolking tussen de 2 en 16 jaar van 2.727.542, zou dit neerkomen op een aantal 218 sJIA patiënten.

Het behandelalgoritme hangt af van de component die op de voorgrond staat: systemisch of voornamelijk articulaire. Als de systemische component op de voorgrond staat wordt de behandeling gestart met NSAID's en CS. Als hiermee onvoldoende resultaat wordt bereikt, zou behandeling met tocilizumab zijn aangewezen. Als de articulaire component op de voorgrond

staat, wordt gestart met behandeling met CS. Als hier onvoldoende mee wordt uitgekomen, zou behandeling met tocilizumab zijn aangewezen. Door de aanvrager wordt opgemerkt, dat tijdens het ziektebeloop beide uitingen kunnen voorkomen en behandelingen gecombineerd kunnen worden.

Geschat wordt, dat ongeveer 50% van de patiënten onvoldoende reageren op bovengenoemde behandelingen en in aanmerking zouden komen voor behandeling met tocilizumab. Het zou hiermee om **109 patiënten** gaan. Dit aantal is geaccordeerd door de betrokken beroepsgroep¹.

2.3 Dosering en duur van de behandeling

Dosering.

Aanbevolen dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht:

- 12 mg/ kg bij een lichaamsgewicht < 30 kg.
- 8 mg/ kg bij een lichaamsgewicht ≥ 30 kg.

Frequentie en duur van gebruik

Frequentie van toediening is in alle gevallen eens per 2 weken. De aanvrager geeft aan dat de behandelduur maximaal 12 maand zal bedragen en dit in de praktijk soms korter zal zijn. In deze berekening wordt uitgegaan van volledig jaar gebruik (26 toedieningen)¹.

2.4 Prijs van het geneesmiddel

Tocilizumab wordt geleverd in flacons met een concentratie van 20 mg/ml. Flacons zijn verkrijgbaar in 4 ml (80 mg à €157,73), 10 ml (200 mg à € 394,33) en 20 ml (400 mg à € 788,67)³.

Zoals aangegeven door de aanvragers bedraagt de prijs per mg tocilizumab €1,97.

Volgens gegevens van CBS⁴ en Kinderformularium⁵, heeft 48,5% van de kinderen tussen de 2 en 16 jaar een gewicht <30 kg. Gemiddeld is het gewicht in deze hele groep 20 kg. 51,5% van de kinderen heeft een gewicht ≥30kg. Het gemiddelde gewicht in deze groep kinderen bedraagt 44 kg. Deze gemiddelden komen overeen met de populatie in de Tender studie. Hiermee wordt aangenomen dat gegevens van het Kinderformularium ook representatief zijn voor de patiëntenpopulatie met sJIA.

Uitgaand van het gemiddelde gewicht in deze groepen, zou in de groep <30 kg 240 mg tocilizumab/ gift worden toegediend en in de groep ≥30 kg gemiddeld 352 mg tocilizumab per gift.

Als rekening wordt gehouden dat per patiënt hele flacons worden afgenomen, kan verwacht worden dat er iets spillage plaats zal vinden. Als per gewichtscategorie van het Kinderformularium wordt gerekend met aantal benodigde flacons, en dit wordt gemiddeld over de hele groep, zal het gemiddeld benodigde aantal mg per gift iets hoger uitvallen: 257 mg in de groep <30kg en gemiddeld 365 mg in de groep ≥30kg.

3. Kostenprognose

Uitgaand van 26 giften per patiënt per jaar, en een aandeel van 48,5% patiënten met een gewicht <30kg, zullen de gemiddelde kosten per patiënt neerkomen op €16.048.

Uitgaand van 109 patiënten per jaar, worden de totale kosten hiermee geraamd op €1,7 miljoen.

4. Conclusies

Toepassing van tocilizumab (RoActemra®) bij de behandeling van sJIA zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op € 1,7 miljoen per jaar. Hiermee voldoet de kostenprognose niet aan het kostencriterium van €2,5 miljoen.

¹ Naam deskundige bekend bij CVZ

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2012.

5. Referenties

¹ SmPC RoActemra

² Concept Farmacotherapeutisch rapport tocilizumab (RoActemra) bij sJIA

³ Z-index WMG-geneesmiddelen. Taxe 2012

⁴ Centraal Bureau voor de Statistiek, geraadpleegd via <http://statline.cbs.nl>

⁵ Kinderformularium. Geraadpleegd via www.kinderformularium.nl