

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014071613

Datum 30 juni 2014
Betreft Herbeoordeling en duiding rituximab MabThera®

Zorginstituut Nederland Pakket

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

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. mr. A.M.C. van Saase
T +31 (0)20 797 87 11

Onze referentie

2014071613

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de vervolgbeoordeling van rituximab (MabThera®) afgerond. Rituximab is in 2007 op de toenmalige Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (BDG) geplaatst voor de indicatie 'in combinatie met methotrexaat (MTX) voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën'.

In de beleidsregel stond vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een vervolgbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitel moet geven over de continuering van de opname. Voor deze vervolgbeoordeling zijn nieuwe gegevens gebruikt die zijn verzameld in het onderzoek naar gepast gebruik (het uitkomstenonderzoek) in de vier jaar na opname op de beleidsregel. Daarnaast heeft de fabrikant een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Deze gegevens zijn vergeleken met de resultaten van de beoordeling uit 2007.

Nu de beleidsregels niet meer van kracht zijn rondt Zorginstituut Nederland de vervolgbeoordeling af in het kader van het pakketbeheer. Het Zorginstituut maakt hiervoor een integrale afweging van de 4 pakketcriteria: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid.¹

De integrale afweging start bij een toets op de effectiviteit. Voor de beoordeling van het pakketcriterium effectiviteit gaat Zorginstituut Nederland op vergelijkbare wijze te werk als bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, zoals omschreven in de Zvw. Alleen zorg die als effectief wordt beschouwd (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) kan onderdeel uitmaken van het basispakket. Dat is de minimale eis die de Zvw stelt aan een interventie. Als het Zorginstituut, op advies van de Wetenschappelijke adviesraad (WAR) tot het standpunt komt dat de interventie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, dan toetst het Zorginstituut niet meer aan de overige pakketcriteria.

Als een interventie wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, vindt het Zorginstituut het zinvol om vervolgens nader te bezien of een interventie ook in de basisverzekering thuishoort op grond van de overige drie pakketcriteria.

¹ Zie hiervoor het rapport Pakketbeheer in de praktijk, deel 3 van 14 oktober 2013

Het doel van deze toets is om te bezien of de zorg van het verzekerde basispakket moet worden uitgesloten, niet moet worden uitgesloten of dat er extra (meer dan normale maatregelen, die gezien de rollen van diverse partijen in het zorgverzekeringsstelsel al genomen worden) moeten worden getroffen om gepast gebruik van zorg te borgen. Als een risico op niet gepast gebruik kan worden beperkt door het organiseren van extra beperkende maatregelen door zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en de registratiehouder, dan geeft Zorginstituut Nederland hier de voorkeur aan boven een uitstroomadvies.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071613

Het Zorginstituut ziet op basis van de integrale afweging van de pakketcriteria geen redenen te adviseren het middel van het te verzekeren pakket uit te sluiten. Zorginstituut Nederland adviseert ook geen extra beperkende maatregelen door partijen. Er zijn in de uitvoeringspraktijk voldoende waarborgen om gepast gebruik van zorg te ondersteunen. Rituximab blijft daarom een te verzekeren prestatie in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit

Rituximab is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of rituximab een te verzekeren prestatie is zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het als eerste de vraag of rituximab zorg is, zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Rituximab is geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis. In de beoordeling is de therapeutische waarde van rituximab vergeleken met de TNF-blokkers, abatacept en tocilizumab.

Zorginstituut Nederland heeft zich bij zijn oordeel laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR is tot het oordeel gekomen dat rituximab in combinatie met methotrexaat (MTX) bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën een gelijke therapeutische waarde heeft als abatacept en tocilizumab en eveneens een gelijke therapeutische waarde heeft als adalimumab, etanercept en infliximab.

Zorginstituut Nederland komt op basis hiervan tot de conclusie dat rituximab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en tevens aan het criterium effectiviteit. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het Zorginstituut hebben geleid.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft ook de verhouding beoordeeld tussen de effecten en de kosten van gebruik van het middel in de dagelijkse praktijk. Dit uitkomstenonderzoek is in de afgelopen vier jaar gedaan en was, bij de initiële beoordeling vier jaar geleden, een voorwaarde voor de voorwaardelijke vergoeding.

De WAR is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek voor een groot deel voldoet aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling

Doelmatigheidsonderzoek rituximab. Rituximab is vergeleken met geen toevoeging van rituximab aan een behandelalgoritme dat onder andere TNF blokkers bevat of een toevoeging van abatacept aan ditzelfde behandelalgoritme. De toevoeging van rituximab lijkt vergelijkbare totale kosten en effecten te hebben als abatacept. De incrementele effecten zijn echter zo gering ten opzichte van de effecten per behandeling, dat deze niet significant lijken. Hierdoor zijn de ICERs niet betrouwbaar.

De WAR is van oordeel dat de kosteneffectiviteit van rituximab ten opzichte van geen rituximab of abatacept daarom onvoldoende onderbouwd is. In het bijgevoegde farmaco-economisch (FE) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot deze conclusie hebben geleid.

Zorginstituut Nederland concludeert dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van rituximab bij de benoemde indicaties weliswaar onvoldoende is, maar dat verder onderzoek dit inzicht niet zal verbeteren. Zorginstituut Nederland ziet hier ook geen noodzaak toe, omdat de toevoeging van rituximab vergelijkbare totale kosten heeft als abatacept en de effecten ook vergelijkbaar zijn als abatacept. Omdat dit middel een ander middel met een vergelijkbaar indicatiegebied vervangt, vindt Zorginstituut Nederland het geen groot risico dat rituximab niet gepast wordt ingezet door de behandelaren.

Noodzakelijkheid

Rituximab maakt sinds een aantal jaren deel uit van de standaardbehandeling van behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën. De ziektelast van de aandoening is hoog en de gemiddelde kosten voor de individuele patiënt bedragen per jaar € 6.775,--.

De WAR concludeert dat er sprake is van gepast gebruik. Ten aanzien van de consumptie van de zorg, concludeert de WAR dat er sprake is van gepast gebruik van rituximab bij de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis in de Nederlandse praktijk. De Dreamdatabase, die is opgezet door de behandelaren, is hierbij een belangrijk ondersteunend instrument. Met de gegevens vanuit deze database wordt een gepast gebruik van deze zorg bevorderd.

Op basis van deze overwegingen is de conclusie van Zorginstituut Nederland dat het gaat om noodzakelijk te verzekeren zorg. Er zijn geen signalen naar voren gekomen die op dit moment aanleiding geven om tot een andere conclusie te komen.

Uitvoerbaarheid

Aangezien rituximab al geruime tijd deel uit maakt van de standaardbehandeling van behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën, is er sprake van een ingebbede organisatie van deze zorg in de praktijk. Onder de beroepsgroep en patiënten is er draagvlak voor de behandeling met rituximab. Met de add-on bekostiging is de bekostiging gewaarborgd en hiermee ook de administratie van deze zorg.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071613

Tot slot meent het Zorginstituut dat de behandelkosten niet leiden tot uitvoeringsproblemen. Het feitelijk kostenbeslag in het kader van het verzekerde pakket is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van een extrapolatie van patiënten aantallen uit de DREAM database naar alle patiënten in Nederland. Op basis van deze extrapolatie zou het aantal patiënten dat in 2010 rituximab gebruikte neerkomen op 791 tot 857 patiënten. Gezien de jaarlijkse behandelkosten per patiënt van € 6.775, - komen de totale kosten voor de inzet van rituximab in 2010 hiermee uit € 5,4 tot € 5,8 miljoen. Aangezien dit middel een ander middel met een vergelijkbaar indicatiegebied vervangt in de dagelijkse praktijk van de behandelaar met een ongeveer gelijk kostenbeslag, ziet Zorginstituut Nederland dat de totale behandelkosten binnen de basisverzekering niet onevenredig zijn gestegen.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071613

Op basis van deze overwegingen is de conclusie van Zorginstituut Nederland dat het gaat om zorg met lage uitvoeringsrisico's. Er zijn geen signalen naar voren gekomen die op dit moment aanleiding geven om tot een andere conclusie te komen.

Weging pakketcriteria en risico's voor gepaste zorg

Rituximab is bij ernstige, actieve reumatoïde artritis als effectieve zorg te beschouwen. Het heeft een gelijke waarde als de vergeleken behandelingen. Zorginstituut Nederland concludeert dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van rituximab bij de benoemde indicaties weliswaar onvoldoende is, maar dat verder onderzoek dit inzicht niet zal verbeteren. Zorginstituut Nederland ziet hier ook geen noodzaak toe, omdat de toevoeging van rituximab vergelijkbare totale kosten heeft als abatacept en de effecten ook vergelijkbaar zijn als abatacept. Aangezien dit middel een ander middel met een vergelijkbaar indicatiegebied vervangt, vindt Zorginstituut Nederland het geen groot risico dat rituximab niet gepast wordt ingezet door de behandelaren. Ook uit de resultaten van het uitkomstenonderzoek blijkt dat er sprake is van gepast gebruik van rituximab bij de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis in de Nederlandse praktijk. De Dreamdatabase, die is opgezet door de behandelaren, is hierbij een belangrijk ondersteunend instrument. Vanwege de gelijke waarde zijn de verzekeraars, behandelaren en apothekers of inkoopgroepen in staat rituximab verantwoord in te kopen. De totale kosten voor de inzet van rituximab in 2010 worden geschat op € 5,4 tot € 5,8 miljoen.

Het Zorginstituut ziet op basis van de huidige praktijk weinig tot geen risico voor niet gepast gebruik.

Zorginstituut Nederland is daarom van mening dat er geen redenen zijn op grond van de pakketcriteria rituximab bij deze indicatie uit te sluiten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'dure geneesmiddelen'

Farmacotherapeutisch herbeoordelingsrapport rituximab (MabThera®)

Voor opname op de Beleidsregel dure geneesmiddelen in 2007 (tijdstip (t)=0) is rituximab (MabThera®) destijds beoordeeld voor de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis na inadequate response op ≥ 1 tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën. In de per 1-1-2012 ingetrokken beleidsregels staat vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (t=4) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitsel moet geven over de continuering van de opname. Per 15 mei 2012 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) besloten dat de gegevens van de herbeoordeling aangewend dienen te worden voor pakketadvisering. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van rituximab t.o.v. vergelijkende behandeling(en) vereist. Dit kunnen gegevens zijn van gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's en observationele onderzoeken (o.a. 'uitkomstenonderzoek'), die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4. Deze gegevens worden vergeleken met de resultaten van de eerste beoordeling op t=0.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde op t=4 is vergeleken met TNF-blokkers, abatacept en tocilizumab. Hierbij is de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) tot onderstaande conclusies gekomen.

- In combinatie met methotrexaat (MTX) heeft rituximab bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën een gelijke therapeutische waarde als abatacept en tocilizumab en een gelijke therapeutische waarde als adalimumab, etanercept en infliximab.

Geneesmiddel. Rituximab (MabThera®). Concentraat voor infusievloeistof, 100 mg, 500 mg

Geregistreerde indicatie. "in combinatie met methotrexaat (MTX) voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën"

Dosering. Een kuur met rituximab bestaat uit twee intraveneuze infusies. De aanbevolen dosering is 1000 mg via intraveneuze infusie gevolgd door een tweede intraveneuze infusie van 1000 mg twee weken later. De noodzaak van een vervolgkuur behoort vierentwintig weken na de voorgaande kuur te worden beoordeeld. Herbehandeling zou alleen gegeven moet worden indien een resterende ziekteactiviteit bestaat. In andere gevallen dient herbehandeling uitgesteld te worden totdat de ziekteactiviteit terugkeert.

Werkingsmechanisme. Rituximab is een genetisch geconstrueerd humaan-muis monoklonaal antilichaam, bestaande uit een geglycosyleerd immunoglobuline met humane IgG1 constante regio's (Fc-domein) en muizen lichte-keten en zware-keten variabele regio's (Fab-domein). Het Fab-domein bindt zich specifiek aan het CD20-antigeen op B-lymfocyten en activeert via het Fc-domein immunologische effectorfuncties die resulteren in celdood van B-cellen in het perifeer bloed en de lymfoïde weefsels.

Bijzonderheden. Rituximab is ook geregistreerd voor de volgende indicaties: folliculair lymfoom, grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom in combinatie met CHOP, onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie in combinatie met chemotherapie.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Bij patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker liet rituximab in combinatie met methotrexaat een significante verbetering van de ziekteactiviteit zien ten opzichte van monotherapie met methotrexaat. De mate van respons valt in dezelfde range als die met abatacept en tocilizumab. Op basis van de gegevens van direct vergelijkende observationele studies is de effectiviteit van rituximab gelijkwaardig aan die van adalimumab, etanercept en infliximab bij patiënten met onvoldoende respons op een TNF-blokker.

Ongunstige effecten. Infusiegerelateerde reacties zijn de meest voorkomende bijwerkingen van rituximab. De reacties zijn voornamelijk mild tot matig. Premedicatie met intraveneuze glucocorticoïd reduceert het optreden en de ernst van infusiegerelateerde reacties. Zo'n 5% van de patiënten stopt met de behandeling met rituximab vanwege ongunstige effecten. De meest genoemde reden voor het staken van de behandeling waren infusiegerelateerde reacties (33%) en verergering van reumatoïde artritis (20%).

Behalve de toedieningsgerelateerde bijwerkingen, zijn er geen grote verschillen m.b.t. de ongunstige effecten van rituximab en die van adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept of tocilizumab.

Ervaring. De ervaring met zowel rituximab als adalimumab, etanercept en infliximab is ruim. De ervaring met zowel abatacept als tocilizumab is voldoende.

Toepasbaarheid. Rituximab is even breed toepasbaar als de vergeleken middelen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van rituximab is minder dan die van adalimumab en etanercept, omdat de toedieningswijze intraveneus is i.p.v. subcutaan. Daartegenover wordt rituximab minder frequent toegediend dan de vergeleken middelen.

Eindconclusie therapeutische waarde.

De eindconclusie op t=0 was dat bij de behandeling van reumatoïde artritis en bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling, inclusief behandeling met één of meerdere TNF-blokkers, rituximab een alternatief is voor behandeling met TNF-blokkers of conventionele therapie. Bij deze groep patiënten heeft rituximab een meerwaarde. De resultaten van de placebogecontroleerde klinische onderzoeken, observationele studies en het uitkomstenonderzoek die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4 ondersteunen de eindconclusie van de beoordeling op t=0. Verder werd een vergelijking gemaakt tussen de effectiviteit van rituximab en die van zowel TNF-blokkers als abatacept als tocilizumab. Op basis van een indirect vergelijking is de effectiviteit van rituximab vergelijkbaar met die van abatacept en tocilizumab. Op basis van de gegevens van direct vergelijkende observationele studies is de effectiviteit van rituximab gelijkwaardig aan die van adalimumab, etanercept en infliximab bij patiënten met onvoldoende respons op één of meerdere TNF-blokkers.

In combinatie met methotrexaat (MTX) heeft rituximab bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën een gelijke therapeutische waarde als abatacept en tocilizumab en een gelijke therapeutische waarde als adalimumab, etanercept en infliximab.

1. Aandoening

Ontstaanswijze.

Reumatoïde artritis is een chronische systemische ontstekingsziekte van onbekende oorzaak, die voornamelijk is gelokaliseerd in de perifere gewrichten.¹ Roken en de aanwezigheid van bepaalde HLA-DR-moleculen zouden mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van reumatoïde artritis.²

Symptomen.

Symptomen van reumatoïde artritis zijn gezwollen, pijnlijke en stijve gewrichten. Kenmerkende plaatsen van ontstekingen zijn polsen en kleine hand- en voetgewrichten.³ Verder kunnen bij actieve reumatoïde artritis symptomen betreffende het hele lichaam optreden, zoals koorts, malaise en gewichtsverlies.¹

Prevalentie/incidentie.

De prevalentie van reumatoïde artritis is ~9 per 1.000 Nederlanders (~148.000 patiënten) en de incidentie is ~0,9 per 1.000 Nederlanders per jaar (~14.800 patiënten).⁴

Ernst.

Het beloop van reumatoïde artritis verschilt per individu. Een deel van de patiënten voldoet na verloop van tijd niet meer aan de diagnostische criteria.³ De ziekte kan echter ook chronisch progressief verlopen met remissies en exacerbaties. In een vroeg stadium van de ziekte ontstaat kraakbeenverlies en later gewrichtsschade (erosie). Op den duur leidt het bij een groot aantal patiënten tot toename van de morbiditeit en mortaliteit.

De ziektelast wordt bepaald op basis van het verlies van kwaliteit van leven en mogelijke verkorting van de levensduur. De gemiddelde 'disability weights' van milde reumatoïde artritis is 0,21, matige reumatoïde artritis is 0,37 en van zeer ernstige reumatoïde artritis is 0,94 in de studie van Mathers et al.⁵ In de GBD studie van de WHO is de gemiddelde 'disability weight' voor reumatoïde artritis 0,20 (range: 0,19 tot 0,22).⁶

Behandeling.

Het doel van de behandeling van reumatoïde artritis is het streven naar remissie en stilstand van de radiologische progressie. Er is geen curatieve therapie. Bij de behandeling worden prostaglandinesynthetaseremmers (NSAIDs), DMARDs, glucocorticoiden (met name predniso(lo)n) en biologicals toegepast. Gedurende de eerste jaren van de ziekte wordt de pijn bij reumatoïde artritis voornamelijk veroorzaakt door ontstekingsreacties. In deze periode hebben NSAIDs de voorkeur boven een analgeticum als paracetamol.¹ Als de reumatoïde artritis in een meer stabiele fase is terechtgekomen, dient te worden getracht het gebruik van NSAIDs af te bouwen of alleen 'zo nodig' te gebruiken. Bij sommige patiënten is echter langdurige onderhoudstherapie nodig als de behandeling met DMARDs (nog) onvoldoende resultaat oplevert. Als eerste DMARD wordt vrijwel altijd methotrexaat (MTX) gegeven (in een opklimmende dosering van 10 mg per week tot maximaal 30 mg per week) in combinatie met foliumzuursuppletie (5-10 mg per week). Het wordt aanbevolen zo snel mogelijk met DMARDs te beginnen, vanwege het gunstige effect op het ziektebeloop en het tegengaan van progressie van gewrichtsschade. Het klinische effect van MTX treedt in de regel binnen twee maanden op.² Indien een patiënt intolerant is voor MTX, kan men overwegen om MTX te vervangen door een andere DMARD (zoals sulfasalazine of leflunomide).⁷ Bij ongeveer 40% van de patiënten resulteert monotherapie met MTX in een lage ziekteactiviteit.¹ Bij onvoldoende effect is de keuze van de behandeling afhankelijk van de aanwezigheid van één of meer prognostische ongunstige factoren (reumafactoren (RF)/ anti-CCP antilichaam (ACPA) positief, hoge ziekteactiviteit en aanwezigheid van erosies)⁷:

- Een patiënt met een slechte prognose wordt bij voorkeur behandeld met een biological (in principe een TNF-blokker, steeds in combinatie met MTX of leflunomide);
- Een patiënt zonder een slechte prognose wordt bij voorkeur behandeld met een andere DMARD.

Vanwege de grotere ervaring met TNF-blokkers wordt de behandeling meestal gestart met een TNF-blokker.⁷ In een onderlinge vergelijking op de responscriteria van de American College of Rheumatology (ACR20 en ACR50) zijn er geen grote verschillen waargenomen tussen de combinatie van MTX met etanercept, infliximab of adalimumab.⁸ TNF-blokkers zijn bij 60% van de patiënten effectief volgens de responscriteria van de ACR.² Behalve het verlagen van de ziekteactiviteit, zijn TNF-blokkers eveneens in staat de progressie van de gewrichtsschade te remmen.²

Wanneer de behandeling met een biological in de eerste 3-6 maanden niet leidt tot een response (DAS28 < 3,2 of een daling van tenminste 1,2 punten) is er sprake van (primaire) non-response. Verder kan bij behandeling die aanvankelijk wel effectief is zogenaamde secundaire non-response optreden.

Continueren van de behandeling bij patiënten met onvoldoende respons is niet zinvol en het is daarom beter om de behandeling te staken en te starten met een andere biological. In de Nederlandse behandelrichtlijn staat niet welk geneesmiddel in zo'n situatie het beste voorgeschreven kan worden.⁷ Bij opeenvolgend gebruik van TNF-blokkers wordt in de praktijk het geneesmiddel meestal vervangen door een TNF-blokker met een ander aangrijpingspunt: bv. een receptorantagonist (etanercept) i.p.v. een antilichaam (adalimumab, infliximab).⁹ Na onvoldoende respons op een TNF-blokker kan de behandelend arts ook beslissen om rituximab, abatacept of tocilizumab aan de behandeling met een DMARD toe te voegen.⁹

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Rituximab is geïndiceerd, in combinatie met MTX, voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons op of intolerantie voor andere DMARD's, inclusief één of meerdere TNF-blokkerende therapieën. Op t=0 werd rituximab vergeleken met adalimumab, etanercept en infliximab.¹⁰

Tussen t=0 en t=4 zijn twee nieuwe geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën, namelijk abatacept¹¹ en tocilizumab¹². Verder zijn twee Nederlandse richtlijnen gepubliceerd waarin de medicamenteuze behandeling bij patiënten met reumatoïde artritis na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker wordt beschreven.^{1,7} De (nieuwe) richtlijn van CBO (2009) werd echter geschreven toen rituximab en abatacept nog maar net geregistreerd waren en nog geen duidelijke plaats in de praktijk hadden verworven.¹ In de (nieuwe) richtlijn van Nederlandse vereniging voor reumatologie (2011) worden TNF-blokkers, rituximab, abatacept en tocilizumab aangeraden na het falen op één of meerdere TNF-blokkers.¹ Daarom zijn in dit herbeoordelingsrapport (t=4) naast de TNF-blokkers (adalimumab, infliximab, etanercept) ook abatacept en tocilizumab als vergelijkende behandelingen meegenomen.

2b Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat in het beoordelingsrapport (t=0) is de ACR20 respons.¹⁰ Onder een ACR-20 respons wordt verstaan: een verbetering van ten minste 20% van zowel het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en drie van de volgende vijf uitkomstmaten: globale beoordeling van de arts, globale beoordeling door de patiënt van de ziekteactiviteit, globale beoordeling door de patiënt van de pijn, globale beoordeling door de patiënt van hun fysieke functie, laboratoriumparameter van ontsteking (de bezinkingsnelheid van de erythrocyten (BSE)-waarden of 'C-Reactive Protein' (CRP)-waarden). Een ACR respons van 20% of meer wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering.¹⁰

De secundaire uitkomstmaten in het beoordelingsrapport (t=0) zijn de ACR50 en ACR70 respons, de 'disease activity score' (DAS)28 en de 'European League Against Rheumatism' (EULAR) respons.¹⁰ De samenstelling van de DAS28 berust op een maat van de patiënt (pijnwaarde), de reumatoloog (het aantal van de 28 gewrichten die gezwollen zijn) en een laboratoriumparameter van ontsteking (BSE of CRP).² Indien gedurende de behandeling een DAS28 waarde van 3,1 of lager wordt bereikt, dan spreekt men van een 'goede respons' en bij een DAS28 waarde van 2,5 of lager van 'klinische remissie'. Verder wordt op basis van de DAS28 waarde de EULAR respons als volgt gecategoriseerd:

- Goede respons = DAS28 < 3,2 en een verbetering van de DAS28 van 1,2 of meer);
- Matige respons = DAS28 > 5,1 en een verbetering van de DAS28 van 1,2 of meer of DAS28 ≤ 5,1 en een verbetering van de DAS28 van 0,6-1,2 of
- Niet reagerend op de behandeling = DAS28 > 5,1 en een verbetering van de DAS28 van 0,6-1,2 of een verbetering van de DAS28 waarde van minder dan 0,6.

Tussen t=0 en t=4 is één nieuwe richtlijn gepubliceerd over aanbevelingen voor de uitkomstmaten m.b.t. de effectiviteit van geneesmiddelen bij reumatoïde artritis.¹³ De aanbevelingen omvatten o.a.: het meten van de ziekteactiviteit respons (ACR20, ACR50, ACR70 en EULAR), de ziekteactiviteitsstatus (o.a. continue waarde en afkappunt DAS28) en het percentage van patiënten dat een lage ziekteactiviteit en remissie bereikt. Aangezien deze uitkomstmaten overeenkomen met de uitkomstmaten in het beoordelingsrapport, zijn de primaire en secundaire uitkomstmaten in dit herbeoordelingsrapport dezelfde als op t=0. Op t=0 waren gepubliceerde gegevens over de radiologische progressie nog niet beschikbaar.¹⁰ De resultaten van deze uitkomstmaat zijn nu wel gepubliceerd. In dit

herbeoordelingsrapport worden de resultaten van de volgende additionele uitkomstmaten besproken: radiologische schade en de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) score. De HAQ-DI is één van de componenten van de ACR criteria en de score loopt van 0 (weinig lichamelijke beperkingen) tot 3 (zeer veel lichamelijke beperkingen). Een afname van de HAQ-DI met ten minste 0,22 punten wordt beschouwd als klinisch relevant.

2c 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*, *Embase* en *Cochrane* op 13 september 2011 en 15 maart 2013. De volgende zoektermen werden gebruikt: rituximab, MabThera, adalimumab, Humira, etanercept, Enbrel, infliximab, Remicade, abatacept, Orenzia, tocilizumab, RoActemra, (rheumatoid arthritis*). Er zijn geen klinische onderzoeken gevonden die gepubliceerd zijn tussen t=0 en t=4 m.b.t. het effect van adalimumab, etanercept of infliximab bij patiënten met reumatoïde artritis na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker. Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1a. Klinische studies die waren betrokken in de beoordeling op t=0

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten aan-tal	kenmerken	interventie en controle	follow-up-duur	belangrijkste uitkomstmaat	stat. analyse (ITT /PP)	Kans op bias
Cohen, 2006 ¹⁴ ; Keystone, 2008 ^{15a}	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2), fase III, REFLEX	520	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte ^b ; MTX ≥ 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	- rituximab (1000 mg) + MTX (10-25 mg/week) - placebo + MTX (10-25 mg/week)	2 jaar	- ACR20 (na 24 weken)	ITT	
Edwards, 2004 ¹⁶	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2), fase IIa	161	patiënten met RA; actieve ziekte ^c ; MTX ≥ 16 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	- rituximab (1000 mg) + placebo - rituximab/cyclofosfamide + placebo - rituximab/MTX + placebo - MTX (≥ 10 mg/week) + placebo	48 weken	- ACR50 (na 24 weken)	ITT	
Emery, 2006 ¹⁷	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2), fase IIB, DANCER	465	patiënten met RA na falen op 1-5 DMARDs (excl. MTX); actieve ziekte ^d ; MTX ≥ 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	- rituximab (500 of 1000 mg) + MTX (10-25 mg/week) - placebo + MTX (10-25 mg/week)	24 weken	- ACR20 (na 24 weken)	ITT	
Weinblatt, 2003 ¹⁸	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2), ARMADA	271	patiënten met RA na falen op 1-4 DMARDs (excl. MTX); actieve ziekte ^e ; MTX ≥ 6 maanden en laatste 4 weken dosis stabiel	- adalimumab (20, 40 of 80 mg) + MTX (10-25 mg/week) - placebo + MTX (10-25 mg/week)	24 weken	- ACR20 (na 24 weken)	ITT	
Keystone, 2004 ¹⁹	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2)	619	patiënten met RA; actieve ziekte ^f ; MTX ≥ 3 maanden en laatste 4 weken dosis stabiel	- adalimumab (20 of 40 mg) + MTX (10-25 mg/week) - placebo + MTX (10-25 mg/week)	52 weken	- ACR20 (na 24 weken)	ITT	
Weinblatt, 1999 ²⁰	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2)	89	patiënten met RA; actieve ziekte ^g ; MTX ≥ 6 maanden en laatste 4 weken dosis stabiel	- etanercept (25 mg) + MTX (10-25 mg/week) - placebo + MTX (10-25 mg/week)	24 weken	- ACR20 (na 24 weken)	ITT	
Maini, 1999 ²¹	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2), fase III, ATTRACT	428	patiënten met RA; actieve ziekte ^h ; MTX ≥ 3 maanden en laatste 4 weken dosis stabiel	- infliximab (3 of 10 mg/kg) + MTX (12,5-25 mg/week) - placebo + MTX (12,5-25 mg/week)	30 weken	- ACR20 (na 30 weken)	ITT	

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology richtlijnen een verbetering van 20% of meer van zowel het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en drie van de vijf uitkomstmaten t.o.v. de uitgangswaarde; DMARDs = 'disease-modifying antirheumatic drugs';

MTX = methotrexaat; RA = reumatoïde artritis; TNF = tumornecrosefactor

^a een gedeelte van de resultaten stond ook in het artikel van Cohen et al. (2006)

^b ≥ 8 gezwollen gewrichten en ≥ 8 pijnlijke gewrichten, 'C-reactieve protein' (CRP) ≥ 1,5 mg/dl of 'erythrocyte sedimentation rate' (ESR) ≥ 28 mm/uur, en ≥ 1 gewrichtschade door RA

^c ≥ 8 gezwollen gewrichten en ≥ 8 pijnlijke gewrichten en CRP ≥ 1,5 mg/dl, ESR ≥ 28 mm/uur of ochtendstijfheid van gewrichten van meer dan 45 minuten

^d ≥ 8 gezwollen gewrichten en ≥ 8 pijnlijke gewrichten en CRP ≥ 1,5 mg/dl of ESR ≥ 28 mm/uur

^e ≥ 6 gezwollen gewrichten en ≥ 9 pijnlijke gewrichten

^f ≥ 6 gezwollen gewrichten en ≥ 9 pijnlijke gewrichten, CRP ≥ 1 mg/dl en reumatoïde factor positief of erosie van ≥ 1 van de gewrichten van de handen of voeten

^g ≥ 6 gezwollen gewrichten en ≥ 6 pijnlijke gewrichten

^h ≥ 6 gezwollen gewrichten en ≥ 6 pijnlijke gewrichten en ≥ 2 van de volgende criteria: ochtendstijfheid van gewrichten van ≥ 45 minuten, ESR ≥ 28 mm/uur of CRP ≥ 1,5 mg/dl

Tabel 1b. Nieuwe klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publica-tie [ref]	onderzoeks- opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow- up-duur	belang-rijkste uitkomst- maat	stat. ana- lyse (ITT /PP)	Kans op bias
		aan- tal	kenmerken					
Keystone, 2007 ²²	open-label extensie klinisch onderzoek (C) ^{14,16,17}	1039	patiënten met RA ^a ; actieve ziekte; MTX ≥ 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	- <u>1 kuur rituximab</u> (1000 mg) - <u>≥ 2 kuren rituximab</u> (1000 mg)	2 jr	- ACR20	ITT	
Keystone, 2008 ²³ ; Cohen, 2009 ²⁴	open-label extensie klinisch onderzoek (C) ¹⁴	517	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte ^a ; MTX ≥ 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	- <u>rituximab</u> (1000 mg) + MTX (10-25 mg/week) en <u>herbehandeling met</u> <u>rituximab</u> + MTX - placebo en <u>behandeling met</u> <u>rituximab</u> + MTX	1 jr en 2 jr	- gewrichts- schade ^b	ITT	
Mease, 2010 ²⁵	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2), fase III, SUNRISE	475	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte ^c ; MTX ≥ 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	Na 1 ^{ste} kuur: - <u>herbehandeling met</u> <u>rituximab</u> (1000 mg) + MTX (10-25 mg/week) - herbehandeling met placebo + MTX (10-25 mg/ week)	48 wk	- ACR20 (na 48 weken)	ITT	
Haraoui, 2011 ²⁶	open-label klinisch onderzoek (C), fase IIIb, RESET	120	patiënten met RA na falen op 1 TNF- blokker; actieve ziekte ^d ; MTX ≥ 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	- <u>rituximab</u> (1000 mg) + MTX (10-25 mg/week)	48 wk	- veiligheid - effectiviteit	ITT	geen controle groep
Van Riel, 2011 ²⁷	prospectief register onderzoek (C), DREAM	357	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte ^e	- <u>rituximab</u> - <u>abatacept</u> ^g	6 jr	- EULAR respons - DAS28 - HAQ	ITT	geen randomi- satie
Finckh, 2007 ²⁸	prospectief cohort onderzoek (B)	116	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte	- <u>rituximab</u> - <u>TNF-blokker</u>	9 mnd	- DAS28	-	geen randomi- satie
Vander Cruyssen, 2010 ²⁹	prospectief register onderzoek (C), MIRA	401	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte	- <u>rituximab</u>	0-146 wk	- DAS28	-	geen controle groep
Blom, 2011 ³⁰	prospectief register onderzoek (B), DREAM	154	patiënten met RA na falen op 2 TNF- blokkers; actieve ziekte	- <u>rituximab</u> (n=90) - <u>TNF-blokker</u> (etanercept/infliximab/adalimumab)	12 mnd	- DAS28	-	geen randomi- satie
Gomez- Reino, 2012 ³¹	prospectief register onderzoek (B), MIRAR	1124	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte	- <u>rituximab</u> (n=591) - <u>TNF-blokker</u> (etanercept/infliximab/adalimumab)	12 mnd	- DAS28 - HAQ	-	geen randomi- satie
Soliman, 2012 ³²	prospectief register onderzoek (B),	1328	patiënten met RA na falen op 1 TNF- blokker; actieve ziekte	- <u>rituximab</u> (n=387) - <u>TNF-blokker</u> (etanercept/infliximab/adalimumab)	6 mnd	- EULAR respons - DAS28 - HAQ	-	geen randomi- satie
Genovese, 2005 ³³	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2),	393	patiënten met RA na falen op ≥ 1 TNF-blokker; actieve ziekte ^h ;	- <u>abatacept</u> (500-1000 mg) + DMARD - placebo + DMARD	24 wk	- ACR20 (na 24 weken) - HAQ ≥ 0,3 (na 24	ITT	

	fase III, <i>ATTAIN</i>		DMARD \geq 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel			weken)		
Genovese, 2008 ³⁴	open-label extensie ³³ klinisch onderzoek (C)	317	patiënten met RA na falen op \geq 1 TNF-blokker; actieve ziekte ^h ; DMARD \geq 12 weken en laatste 4 weken dosis stabiel	- abatacept (500-1000 mg) + DMARD	2 jr	- veiligheid - effectiviteit	ITT	geen controle groep
Emery, 2008 ³⁵ ; Strand, 2012 ³⁶	gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (A2), fase III, <i>RADIATE</i>	499	patiënten met RA na falen op \geq 1 TNF-blokker; actieve ziekte ⁱ ; DMARD \geq 12 weken en laatste 8 weken dosis stabiel	- tocilizumab (8 of 4 mg/kg) + MTX (10-25 mg/week) - placebo + MTX (10- 25 mg/week)	24 wk	- ACR20 (na 24 weken)	ITT	

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology richtlijnen een verbetering van 20% of meer van zowel het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en drie van de vijf uitkomstmaten t.o.v. de uitgangswaarde; DAS28 = ziekteactiviteit in 28 gewrichten; DMARDs = 'disease-modifying antirheumatic drugs'; ESR = 'erythrocyte sedimentation rate'; EULAR = 'European League Against Rheumatism'; HAQ = 'health assessment questionnaire'; MTX = methotrexaat; RA = reumatoïde artritis; TNF = tumornecrosefactor

^a \geq 8 gezwollen gewrichten en \geq 8 pijnlijke gewrichten, C-reactive protein (CRP) \geq 1,5 mg/dl of erythrocyte sedimentation rate (ESR) \geq 28 mm/uur, en \geq 1 gewrichtschade door RA

^b vermindering van de progressie van gewrichtsschade (na 56 weken en 104 weken) t.o.v. de uitgangswaarde

^c \geq 8 gezwollen gewrichten en \geq 8 pijnlijke gewrichten, CRP \geq 0,6 mg/dl of ESR \geq 28 mm/uur

^d \geq 6 gezwollen gewrichten en \geq 6 pijnlijke gewrichten, verhoogde CRP of ESR

^e Éénenvertig procent van de patiënten had geen TNF-blokker gehad voor de start van de studie

^f DAS28 \geq 3,2

^g Data TNF-blokkers en tocilizumab was niet na het falen op \geq 1 TNF-blokker

^h \geq 10 gezwollen gewrichten, \geq 12 pijnlijke gewrichten en CRP \geq 1 mg/dl

ⁱ \geq 6 gezwollen gewrichten en \geq 8 pijnlijke gewrichten en CRP \geq 1,0 mg/dl of ESR \geq 28 mm/uur

Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Furst, 2007 ³⁷	pilot klinisch onderzoek met infliximab (13 patiënten behandeld met infliximab en 14 met etanercept)
Hyrich, 2007 ³⁸	observationale studie; geen data individuele TNF-blokkers
Schiff, 2008 ³⁹	klinisch onderzoek met abatacept waarin werd geëvalueerd of het wel of niet hebben van een wash-out periode de resultaten beïnvloedde
Blom, 2009 ⁴⁰	observationale studie; geen data individuele TNF-blokkers
Finckh, 2009 ⁴¹	subgroep analyse van de studie die in 2007 door Finckh en collega's was gepubliceerd
Loyd, 2010 ⁴²	meta-analyse van observationale studies; geen data individuele TNF-blokkers
Leffers, 2011 ⁴³	patiënten geïncludeerd die niet een TNF-blokker hadden gehad; geen data beschikbaar voor alleen patiënten na falen op \geq 1 TNF-blokker
Tak, 2011 ⁴⁴	patiënten geïncludeerd die niet een TNF-blokker hadden gehad; geen data beschikbaar voor alleen patiënten na falen op \geq 1 TNF-blokker
Tak, 2012 ⁴⁵	patiënten geïncludeerd die niet een TNF-blokker hadden gehad; geen data beschikbaar voor alleen patiënten na falen op \geq 1 TNF-blokker

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis ¹	CBO, Utrecht
Assessment report for MabThera (2006) ⁴⁶	EMA, Londen
Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor ⁴⁷	NICE, Londen

3. Therapeutische waarde op t=0: samenvatting studies en conclusies

3a Samenvatting van de belangrijkste resultaten van de studies die betrokken waren bij de beoordeling op t=0

Opzet: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (*REFLEX*) werd bij patiënten met actieve reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28 = 6,9; ziekte duur = 12 jaar; gemiddeld aantal DMARDs = 2,5 (exclusief MTX)) na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker de effectiviteit van één kuur met rituximab (twee infusies van 1000 mg) vergeleken met placebo. Gebruik van MTX (gemiddeld 16,5 mg/week) bleef gehandhaafd gedurende de studie. Voorafgaand aan de infusie werd parenteraal methylprednisolon (100 mg) toegediend en tussen de infusies een korte kuur met prednison van 60 mg op dag 2-7 en 30 mg op dag 8-14. Gebruik van glucocorticoiden (prednison 10 mg/dag of equivalent) en NSAIDs was toegestaan als ten minste vier en twee weken voor de start van de studie de dosis stabiel was. Gedurende week 16 tot en met 24 konden patiënten in de placebo-arm met onvoldoende

verbetering van de ACR (< 20%) rescue behandeling met rituximab krijgen terwijl patiënten in de rituximab-arm een standaardbehandeling konden krijgen.

Resultaten: In totaal kregen 80 patiënten (38%) in de placebo-arm en 1 patiënt (0,3%) in de rituximab-arm een rescue behandeling. Verder verlieten 16 patiënten (8%) in de placebo-arm en 53 patiënten (17%) in de rituximab-arm de studie vroegtijdig. De resultaten van de studie zijn weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Gunstige effecten van rituximab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op TNF-blokker, na 24 weken behandeling¹⁴

	<i>studie Cohen et al.</i>		
	<i>rituximab + MTX (n = 298)</i>	<i>placebo + MTX (n = 201)</i>	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
ACR20	51%	18%	<0,0001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
ACR50	27%	5%	<0,0001
ACR70	12%	1%	<0,0001
EULAR			
goede of matige respons ^a	65%	22%	<0,0001
DAS28			
lage ziekteactiviteit ^b	15%	2%	geen data
remissie ^c	9%	0%	geen data
gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-1,9	-0,4	<0,0001
HAQ-DI (score ± SD)	-0,4 ± 0,6	-0,1 ± 0,5	<0,0001

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology richtlijnen een verbetering van 20% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR50 = verbetering van 50% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR70 = verbetering van 70% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX = methotrexaat

^a Een goed respons is DAS28 waarde < 3,2 (lage ziekteactiviteit) en een verbetering van de waarde van ≥ 1,2; een matige respons is DAS28 waarde > 5,1 (hoge ziekteactiviteit) en een verbetering van de waarde van ≥ 1,2 of DAS28 waarde ≤ 5,1 (matige ziekteactiviteit) en een verbetering van de waarde van 0,6-1,2

^b DAS28-score ≤ 3,2

^c DAS28-score < 2,6

Vergelijking met adalimumab, etanercept en infliximab

Indien uitkomsten van rituximab in combinatie met MTX bij patiënten met actieve reumatoïde artritis worden vergeleken met die van TNF-blokkers + MTX lijken deze in dezelfde range te vallen. Het gebruik van een TNF-blokker bij patiënten met actieve reumatoïde artritis na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker (TNF-cycling) is echter niet in gerandomiseerde, klinische onderzoeken onderzocht. In een retrospectieve studie bij patiënten die vanwege ineffectiviteit of bijwerkingen de behandeling met een TNF-blokker staakten, had 45% van de patiënten een goede respons na de start van de behandeling van een TNF-blokker met een ander aangrijpingspunt.

3b Conclusies uit het t=0 rapport

Gunstige effecten. Bij patiënten met actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker liet rituximab in combinatie met MTX na 24 weken een significante verbetering zien ten opzichte van MTX alleen. Gepubliceerde gegevens over de radiologische progressie zijn nog niet beschikbaar. De mate van respons lijkt in dezelfde range te vallen als met TNF-blokkers. Gerandomiseerde studies waarin TNF-cycling is onderzocht, zijn niet beschikbaar. In vergelijking tot MTX geeft rituximab in combinatie met MTX een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven.

Ongunstige effecten. Bij gebruik van rituximab bij patiënten met reumatoïde artritis zijn acute infusiereacties de meest voorkomende bijwerkingen. Deze reacties zijn meestal niet van ernstige aard en verdwijnen of verminderen bij volgende behandelingen. De gegevens over de veiligheid van rituximab bij reumatoïde artritis zijn beperkt. Langetermijn gegevens ontbreken.

Ervaring. Ervaring met rituximab bij reumatoïde artritis is beperkt.

Toepasbaarheid. Bij reumatoïde artritis is de toepasbaarheid van rituximab vergelijkbaar met die van een TNF-blokker.

Gebruiksgemak. Toediening per intraveneuze infusie is minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening. Daartegenover is de toediening van rituximab beperkt tot twee infusies.

Eindconclusie therapeutische waarde. Bij de behandeling van reumatoïde artritis is bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling, inclusief behandeling met één of meerdere TNF-blokkers, is rituximab een alternatief voor behandeling met TNF-blokker of conventionele therapie. Bij deze groep patiënten heeft rituximab een meerwaarde.

4. Therapeutische waarde op t=4: vergelijking data nieuwe studies t.o.v. t=0 studies

De therapeutische waarde van rituximab op t=0 en t=4 zijn beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4a Gunstige effecten

Evidentie.

4a.1 Gunstige effecten van rituximab op de ziekteactiviteit

4a.1.1 Data van fase III onderzoeken

Opzet: In de *SUNRISE* studie werd bij patiënten met actieve reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28 = 6,7; ziekteduur = 12 jaar; gemiddeld aantal DMARDs = 4,1 (exclusief MTX)) na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker de effectiviteit van twee kuren met rituximab vergeleken met één kuur met rituximab en één kuur met placebo.²⁵ Gebruik van MTX (gemiddeld 16,4 mg/week) bleef gehandhaafd gedurende de studie. Voorafgaand aan de infusie werd parenteraal methylprednisolon (100 mg) toegediend. Gebruik van glucocorticoiden (prednison 10 mg/dag of equivalent) en één NSAID was toegestaan als de dosis stabiel was voor de start van de studie.

Alle deelnemende patiënten (n=559) kregen een kuur met rituximab op dag 1 en dag 15. Patiënten met geen remissie (DAS28 \geq 2,6) werden vanaf week 24 tot week 40 gerandomiseerd en kregen een tweede kuur met rituximab of placebo. In totaal werden 84 (15%) patiënten (uitvallers of patiënten met remissie) niet gerandomiseerd.

De primaire uitkomstmaat was de verandering van de ACR20 na 48 weken behandeling t.o.v. de uitgangswaarde. De studie was opgezet om bij 375 patiënten met 80% te concluderen dat twee kuren met rituximab superieur was aan één kuur met rituximab en één kuur met placebo. De non-inferioriteits marge was 16%.

Resultaten: Er een statistisch significante verbetering in ACR20 respons na twee kuren met rituximab t.o.v. één kuur met rituximab en één kuur met placebo (tabel 5). De ACR50 en ACR70 respons waren niet statistisch significant verschillend. De afname van de DAS28 was groter na twee kuren met rituximab (-1,9) dan na één kuur met rituximab en één kuur met placebo (-1,5; P=0,006).

Tabel 5. Gunstige effecten van herbehandeling met rituximab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op TNF-blokker, na 48 weken behandeling²⁵

	<u>effect na 48 weken behandelen t.o.v. de uitgangswaarde</u>		<i>p</i>
	<i>behandeling met 2 kuren met rituximab + MTX (n = 318)</i>	<i>behandeling met 1 kuur met rituximab + MTX en 1 kuur met placebo + MTX (n = 157)</i>	
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
ACR20	54%	45%	0,02
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
ACR50	29%	26%	0,29
ACR70	14%	13%	0,70
EULAR			
goede of matige respons	68%	61%	geen data
DAS28			
lage ziekteactiviteit	21%	19%	> 0,05
remissie	10%	9%	> 0,05
gemiddelde verandering	-1,9	-1,5	0,0058

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology richtlijnen een verbetering van 20% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR50 = verbetering van 50% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR70 = verbetering van 70% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX = methotrexaat

4a.1.2 Data van niet-gerandomiseerde fase IIIb of extensie onderzoeken

Opzet: In een open-label extensiestudie van *Keystone et al.*²² deden 91% van de patiënten van de *REFLEX*¹⁴, *Edwards et al.*¹⁶ en *DANCER*¹⁷ studies mee. In totaal werden 1039 patiënten (gemiddelde DAS28 = 6,8; ziekteduur = 11 jaar; gemiddeld aantal DMARDs 2,5 (exclusief MTX); totaal aantal persoonsjaren = 1669) geïnccludeerd. Ongeveer 13% van de patiënten kreeg voor het eerst een kuur met rituximab tijdens de extensiestudie. Behandelcriteria voor een tweede kuur met rituximab was actieve reumatoïde artritis (gedefinieerd als ten minste acht gezwollen gewrichten of ten minste acht pijnlijke gewrichten) en ten minste 16 weken na de eerste kuur een reductie van 20% of meer in de gezwollen en pijnlijke gewrichten. De beslissing of patiënten een vervolgkuur kreeg na de tweede kuur was afhankelijk van de beslissing van de behandelend arts. Van de geïnccludeerde patiënten kregen 238 patiënten (23%) één kuur met rituximab, 570 patiënten (55%) twee kuren, 191 patiënten (18%) drie kuren, 40 patiënten (4%) vier kuren en 3 patiënten (0,3%) vijf kuren.

Van de geïnccludeerde patiënten had 612 patiënten voor de start van de *REFLEX*¹⁴, *Edwards et al.*¹⁶ en *DANCER*¹⁷ studies een TNF-blokker gehad. Alleen de resultaten van deze groep patiënten zijn in dit rapport beschreven, omdat een groot deel van deze groep patiënten een onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker had gehad.

Resultaten: In de studie van *Keystone et al.*²² was de ACR20 en ACR50 respons 24 weken na één kuur met rituximab vergelijkbaar met de respons 24 weken na \geq twee kuren (tabel 6). Het percentage patiënten dat ACR70 respons behaalde was wel statistisch significant hoger na twee kuren dan na één kuur. Verder verdubbelde het percentage van patiënten met remissie (van 6% na één kuur naar 13% na twee of meer kuren). De DAS28 verminderde van 7,1 naar 5,3 na één kuur, van 6,2 naar 4,7 na twee kuren en van 6,0 naar 4,3 na drie kuren. Hoewel er sprake is van een voldoende respons volgens de EULAR criteria (DAS28 \geq 1,2) geeft een DAS28 van 5,1 nog steeds een vrij hoge ziekteactiviteit weer. Na twee kuren was de gemiddelde DAS28 onder de 5,0 (matige ziekteactiviteit). De afname van de DAS28 na één kuur was vergelijkbaar met de afname in de *REFLEX* studie (afname van 6,9 naar 5,0¹⁴).

Opzet: In een open-label studie van *Haraoui et al.*²⁶ werd bij patiënten met actieve actieve reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28 = 6,4; ziekteduur = 14 jaar; na onvoldoende respons op één TNF-blokker) de effectiviteit van één kuur met rituximab bepaald. Gebruik van MTX bleef gehandhaafd gedurende de studie. Voorafgaand aan de infusie werd parenteraal methylprednisolon (100 mg) toegediend. Gebruik van glucocorticoiden (prednison: minder dan 10 mg/dag) en één NSAID was toegestaan als de dosis stabiel was voor de start van de studie. Alle deelnemende patiënten (n=120) kregen een kuur met rituximab op dag 1 en dag 15. Patiënten met DAS28 \geq 2,6 konden een tweede kuur met rituximab krijgen tussen week 24 tot week 48.

Tabel 6. Gunstige effecten van (her)behandeling met rituximab in open-label onderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis na \geq 1 TNF-blokker

	<i>Keystone et al.</i> ²²		p	<i>Haraoui et al.</i> ²⁶
	1 kuur met rituximab + MTX (n = 297)	\geq 2 kuren met rituximab + MTX (n = 315)		
ACR20	65%	72%	> 0,05	58%
ACR50	33%	42%	> 0,05	27%
ACR70	12%	21%	< 0,05	7%
EULAR				
goede of matige respons	79%	88%	< 0,05	geen data
DAS28				
lage ziekteactiviteit	13%	25%	> 0,05	geen data
remissie	6%	13%	< 0,05	geen data
gemiddelde verandering t.o.v. de uitgangswaarde	-1,77	-1,67	geen data	-2,2

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology (ACR) richtlijnen een verbetering van 20% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR50 = verbetering van 50% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR70 = verbetering van 70% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); MTX = methotrexaat

Resultaten: In de studie van *Haraoui et al.* was de ACR20, ACR50 en ACR70 respons 24 weken na één kuur met rituximab vergelijkbaar met de resultaten na één kuur in de studie van *Keystone et al.* (tabel 6). Ook waren deze percentages vergelijkbaar met de percentages in de *REFLEX* studie (tabel 4). De HAQ-DI (gemiddelde uitgangswaarde = 1,7) verbeterde van met -0,4 (p = onbekend).

Verder leek na 24 weken behandelen rituximab effectiever bij reumafactoren positieve patiënten (ACR20 = 63%; ACR50 = 32%; ACR70 = 8%) dan bij reumafactoren negatieve patiënten (ACR20 = 40%; ACR50 = 10%; ACR70 = 3%) (p-waarden = onbekend).

4a.1.3 Data van observationele onderzoeken

Opzet: In een multicenter (n=13) registratiestudie (*DREAM*) werden tussen 2003 en 2010 1.835 Nederlandse patiënten met actieve (DAS28 > 3,2) reumatoïde artritis die een behandeling met een biological startte gevolgd.²⁷ De inclusiecriteria voor de patiënten die behandeld werden verschilde per biological, namelijk:

- TNF-blokker: na het falen op twee of meer DMARDs, adequate behandeling voor twee tot drie maanden met MTX (25 mg/dag) en geen eerdere behandeling met een TNF-blokker.
- Tocilizumab: na het falen op twee of meer antirheumatica, adequate behandeling voor twee tot drie maanden met MTX (25 mg/dag) en geen eerdere behandeling met tocilizumab.
- Rituximab en abatacept: na onvoldoende respons op één of meer TNF-blokkers en geen eerdere behandeling met rituximab of abatacept.

Aangezien alleen de inclusiecriteria voor patiënten die de behandeling startte met rituximab of abatacept overeenkomen met de indicatie van rituximab, namelijk na onvoldoende response op een TNF-blokker, zijn alleen de data van deze groep patiënten beschreven in dit herbeoordelingsrapport.

Resultaten: In totaal startte 276 patiënten met reumatoïde artritis een behandeling met rituximab (gemiddelde DAS28 = 5,1; ziekteduur = 11 jaar; gemiddeld aantal DMARDs = 4) en 81 patiënten een behandeling met abatacept (gemiddelde DAS28 = 4,9; ziekteduur = 9 jaar; gemiddeld aantal DMARDs = 3). Van de patiënten die behandeld werden met rituximab gebruikte 89% een DMARD toen de behandeling met rituximab werd gestart. Zestig procent van deze patiënten gebruikte MTX (gemiddelde subcutane dosering = 23 mg/week (n=38) en gemiddelde orale dosering = 15 mg/week (n=41)). Van de patiënten die behandeld werden met rituximab kreeg 96% van de patiënten de dosering zoals vermeld in de 1B-tekst, namelijk 1000 mg op dag 1 en dag 15. In totaal kregen 98 patiënten één kuur met rituximab, 80 patiënten twee kuren, 37 patiënten drie kuren en 39 patiënten vier of meer kuren. Van de patiënten die behandeld werden met adalimumab kreeg 82% van patiënten 750 mg per 4 weken, 10% 500 mg per 4 weken en 6% 1000 mg per 4 weken.

Van 140 patiënten (51%) die behandeld werden met rituximab waren de uitgangswaarde én de data van ten minste één vervolgonderzoek bekend. Na 6 maanden behandelen lijkt het percentage patiënten met een goede of matige respons volgens de EULAR criteria (tabel 7) iets lager dan in de *REFLEX* studie (53% versus 65% na 1 kuur met rituximab¹⁴). Na 6 maanden behandelen lijkt ook de gemiddelde afname van de DAS28 lager in de observationele studie t.o.v. de *REFLEX* studie (-0,7 versus -1,9¹⁴). Ook de verbetering van HAQ-DI score was lager dan in de *REFLEX* studie (-0,1 versus -0,4¹⁴). De ACR respons lijkt niet te verschillen tussen rituximab en abatacept (p=onbekend).

Tabel 7. Gunstige effecten van rituximab in observationeel onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op TNF-blokker, na behandeling²⁷

	studie van Riel	
	rituximab (n = 140)	abatacept (n = 44)
<i>primaire uitkomstmaat</i>		
EULAR		
goede of matige respons na 3 maanden	64% ^a	61% ^b
goede of matige respons na 6 maanden	53% ^c	60% ^d
goede of matige respons na 9 maanden	59% ^e	54% ^f
goede of matige respons na 12 maanden	60% ^g	52% ^h
DAS28		
gemiddelde verandering na 3 maanden	-1,01 ^a	-0,77 ^b
gemiddelde verandering na 6 maanden	-0,67 ^c	-0,92 ^d
gemiddelde verandering na 9 maanden	-1,01 ^e	-0,70 ^f
gemiddelde verandering na 12 maanden	-0,85 ^g	-0,94 ^h
HAQ-DI		
gemiddelde verandering na 3 maanden	-0,18 ^a	-0,26 ^b
gemiddelde verandering na 6 maanden	-0,09 ^c	-0,31 ^d
gemiddelde verandering na 9 maanden	-0,22 ^e	-0,31 ^f
gemiddelde verandering na 12 maanden	-0,16 ^g	-0,31 ^h

DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

^a Data van 140 patiënten

^d Data van 38 patiënten

^g Data van 88 patiënten

^b Data van 44 patiënten

^e Data van 94 patiënten

^h Data van 21 patiënten

^c Data van 129 patiënten

^f Data van 26 patiënten

Vergelijking resultaten *DREAM* studie (tabel 7) met andere observationele studies: In een andere studie die data gebruikte van de Nederlandse *DREAM* database was bij patiënten die switchden naar rituximab na onvoldoende respons op 2 TNF-blokkers het percentage goede of matiger responders

op basis van de EULAR criteria 67% (tabel 8). De gemiddelde afname van de DAS28 score was -1,28 (tabel 8). Deze waarden waren hoger dan na het falen op ≥ 1 TNF-blokker (tabel 7). Verder lijkt de gemiddelde afname van de DAS28 tijdens de behandeling met rituximab in de *DREAM* studie na het falen ≥ 1 TNF-blokker kleiner dan de geobserveerde afname in een prospectieve registratie studie (*MIRA*) waarin patiënten uit België één jaar met rituximab werden behandeld (gemiddelde = -2,0).²⁹ Ook lijkt de gemiddelde afname kleiner in vergelijking met een prospectieve studie met patiënten uit Zwitserland die gedurende zes maanden met rituximab werden behandeld (-1,34 (95% BI: -1,54 tot -1,15)²⁸). Ook lijken de resultaten slechter te zijn bij de patiënten die in de *DREAM* studie werden behandeld met rituximab dan de patiënten die met rituximab werden behandeld in de studies van *Soliman et al.*³² en *Gomez-Reino et al.*³¹ (tabel 8).

Vergelijking resultaten rituximab versus TNF-blokker: In de observationele studie van *Soliman et al.* hadden na 6 maanden behandelen 54% van de patiënten die geswitched waren naar rituximab na onvoldoende respons op 1 TNF-blokker een goede of matige respons volgens de EULAR criteria.³² Dit percentage was hoger dan bij patiënten die na onvoldoende respons op hun eerste TNF-blokker geswitched waren naar een andere TNF-blokker (47%; propensity-score gecorrigeerde $p=0,04$). Verder was er een statistisch significant verschil in het percentage patiënten met een klinisch significante verbetering van de HAQ-DI score (rituximab = 38% versus 2^{de} TNF-blokker = 30%; propensity-score gecorrigeerde $p=0,02$). Er was echter geen statistisch significant verschil in de gemiddelde afname van de DAS28 (rituximab = -1,3 versus 2^{de} TNF-blokker = -1,2; $p=0,12$).

In de observationele studie van *Gomez-Reino et al.* werd er geen statistisch significant verschil gevonden tussen patiënten die na onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-blokker geswitched waren naar een andere TNF-blokker of rituximab (propensity-score gecorrigeerde $p>0,05$ of onbekend) (tabel 8).³¹

In de observationele *DREAM* studie werd geen vergelijking gemaakt tussen de effectiviteit van rituximab versus TNF-blokker (tabel 8).³⁰

Tabel 8. Gunstige effecten van rituximab versus TNF-blokkers in observationeel onderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op ≥ 1 TNF-blokker

	studie van Blom (na falen op 2 TNF-blokkers) ³⁰			studie van Soliman ³² (na falen op 1 TNF-blokker)			studie van Gomez-Reino ³¹ (na falen op ≥ 1 TNF-blokkers)		
	rituxi- mab n=90	TNF- blokker N=64	P	rituxi- mab n=387	TNF- blokker N=941	P	rituxi- mab n=575	TNF- blokker N=513	P
EULAR (goede of matige respons) na 6 maanden	67% ^a	42% ^b	geen data	54%	47%	0,04	74%	65%	geen data
DAS28 (gemiddelde verandering) na 6 maanden	-1,39 ^c	-0,58 ^d	geen data	-1,3	-1,2	0,12	-1,6 ^e	?	>0,05
HAQ-DI (gemiddelde verandering) $\geq 0,22$ punten na 6 maanden	-0,17 ^f	0,09 ^g	geen data	38% ^h -0,13 ^h	30% ⁱ -0,11 ⁱ	0,02 0,51	?	?	0,06

DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

^a Onbekend aantal patiënten

^d Data van 35 patiënten

^g Data van 29 patiënten

^b Onbekend aantal patiënten

^e Data van 221 patiënten

^h Data van 244 patiënten

^c Data van 69 patiënten

^f Data van 53 patiënten

ⁱ Data van 693 patiënten

4a.2 Gunstige effecten van vergeleken behandelingen op de ziekteactiviteit

4a.2.1 Gunstige effecten van adalimumab, etanercept en infliximab op de ziekteactiviteit

Er zijn geen klinische onderzoeken gevonden die gepubliceerd zijn tussen $t=0$ en $t=4$ m.b.t. het effect van adalimumab, etanercept of infliximab bij patiënten met reumatoïde artritis na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker. Uit de resultaten van de observationele studies blijkt dat de effectiviteit van rituximab na onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-blokker ten minste vergelijkbaar is met de effectiviteit van TNF-blokkers (tabel 8). Geen van studies publiceerde gegevens van alleen patiënten die switchende naar een TNF-blokker met een ander aangrijpingspunt (bv. van een receptorantagonist naar een antilichaam).

4a.2.2 Gunstige effecten van abatacept op de ziekteactiviteit

Opzet: In de *ATTAIN* studie werd bij patiënten met actieve reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28 = 6,5; ziekteduur = 12 jaar) na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker de effectiviteit van abatacept (500, 750 of 1000 mg op dag 1, 15, 29 en daarna elke 4 weken) vergeleken met placebo.³³ Van de geïncludeerde patiënten gebruikte ~80% MTX (gemiddelde dosering 15 mg per week).

In totaal voltooiden 86% van de patiënten in de abatacept-arm en 74% van de patiënten in de placebo-arm de studie.

Tabel 9. Gunstige effecten van abatacept in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op TNF-blokker, na 6 maanden behandeling³³

	<i>Genovese et al.</i>		<i>p</i>
	<i>abatacept + MTX</i> (<i>n</i> = 258)	<i>placebo + MTX</i> (<i>n</i> = 133)	
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
ACR20	50,4%	19,5%	< 0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
ACR50	20,3%	3,8%	< 0,001
ACR70	10,2%	1,5%	0,003
DAS28			
lage ziekteactiviteit	17,1%	3,1%	< 0,001
remissie	10,0%	0,8%	< 0,001
HAQ-DI ≥ 0,3	47,3%	23,3%	< 0,001

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology richtlijnen een verbetering van 20% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR50 = verbetering van 50% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR70 = verbetering van 70% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index; MTX = methotrexaat

Resultaten: Onvoldoende effectiviteit was de belangrijkste reden voor het staken van de behandeling in beide armen (5% in de abatacept-arm en 20% in de placebo-arm). De verandering van de ACR20 t.o.v. placebo was 31% na 24 weken (tabel 10). Dit was overeenkomstig met de respons na een behandeling met rituximab in de REFLEX studie (33%; tabel 4).¹⁴ Ook de resultaten van de secundaire uitkomstmaten lijken grotendeels overeen te komen tussen de twee studies.

Opzet: In de extensiestudie van de ATTAIN studie werden patiënten met actieve reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28 = 6,5; ziekteduur = 12 jaar) verder behandeld met abatacept.³⁴ In totaal deed 85% van de patiënten die geïncludeerd waren in de abatacept-arm mee aan de extensiestudie. De uitkomstmaten die gemeten werden in de extensiestudie waren de ACR20, ACR50 en ACR70 en het percentage van patiënten met goed of matige respons, lage ziekteactiviteit en remissie respons na één en twee jaar behandelen.

Tabel 10. Langetermijn gunstige effecten van abatacept in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op TNF-blokker, na 1 en 2 jaar behandeling³⁴

	<i>effect na 1 jaar</i> <i>behandelen t.o.v.</i> <i>uitgangswaarde</i>	<i>effect na 2 jaar</i> <i>behandelen t.o.v.</i> <i>uitgangswaarde</i>
	<i>abatacept + MTX</i> (<i>n</i> = 218)	<i>abatacept + MTX</i> (<i>n</i> = 218)
ACR20	59,9%	56,2%
ACR50	30,0%	33,2%
ACR70	17,1%	16,1%
DAS28		
lage ziekteactiviteit	24,2%	32,0%
remissie	13,9%	20,3%

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology (ACR) richtlijnen een verbetering van 20% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR50 = verbetering van 50% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR70 = verbetering van 70% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); MTX = methotrexaat

Resultaten: De langetermijn gunstige effecten van abatacept na één jaar behandelen (tabel 11) lijken grotendeels overeen te komen met de effectiviteit na 24 weken behandelen (tabel 10). Verder lijken de resultaten na 1 en 2 jaar behandelen vergelijkbaar met het effect van rituximab na langdurige behandeling (gemiddeld > 2 jaar) (tabel 6; Keystone et al.).

4a.2.3 Gunstige effecten van tocilizumab op de ziekteactiviteit

Opzet: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (RADIATE) werd bij patiënten met actieve reumatoïde artritis (gemiddelde DAS28 = 6,8; ziekteduur = 12 jaar; gemiddeld aantal DMARDs = 2,0) na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker de effectiviteit van tocilizumab (8 mg/kg) vergeleken met placebo.³⁵ Gebruik van MTX (gemiddeld 16 mg/week) bleef gehandhaafd gedurende de studie. Gebruik van glucocorticoiden (prednison 10 mg/dag of equivalent) en NSAIDs was toegestaan.

Gedurende week 16-24 konden patiënten met onvoldoende verbetering (< 20% verbetering in het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten) rescue behandeling met tocilizumab + MTX krijgen.

Tabel 11. Gunstige effecten van tocilizumab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op TNF-blokker, na 24 weken behandeling³⁵

	studie Emery et al.		p
	tocilizumab + MTX (n = 170)	placebo + MTX (n = 158)	
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
ACR20	50%	10%	<0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
ACR50	29%	4%	<0,001
ACR70	12%	1%	<0,001
EULAR			
goede of matige respons	68%	17%	<0,001
DAS28			
lage ziekteactiviteit	51%	5%	<0,001
remissie	30%	2%	<0,001
HAQ-DI ³⁶	-0,39	-0,05	<0,001

ACR20 = volgens de American College of Rheumatology richtlijnen een verbetering van 20% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR50 = verbetering van 50% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; ACR70 = verbetering van 70% of meer t.o.v. de uitgangswaarde; DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); MTX = methotrexaat

Resultaten: In totaal voltooiden 87% van de patiënten in de abatacept-arm en 79% van de patiënten in de placebo-arm de studie. Meer patiënten in de placebo-arm kregen een rescue behandeling dan in de abatacept-arm (41% versus 11%).

De verandering van de ACR20 t.o.v. placebo was 40% na 24 weken (tabel 12). Dit is overeenkomstig met de respons na een behandeling met rituximab in de REFLEX studie (33%; tabel 4).¹⁴ Ook de resultaten van de secundaire uitkomstmaten lijken overeen te komen tussen de twee studies. Alleen op de volgende secundaire uitkomstmaten: percentage van patiënten met een lage ziekteactiviteit (t.o.v. placebo: 46% versus 13%) en het percentage van patiënten dat remissie bereikte (t.o.v. placebo: 28% versus 9%) lijkt de behandeling met tocilizumab beter dan die met rituximab.

4a.3. Gunstige effecten van rituximab op de gewrichtsschade

Opzet: In een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch onderzoek (REFLEX) werd bij patiënten met actieve reumatoïde artritis het effect van rituximab op de vertraging van de radiologische progressie onderzocht.^{23,24} De gewrichtsschade werd radiologisch bepaald (handen, voeten en polsen) en uitgedrukt als verandering op de 'Genant-modified Sharp Score' (TSG) en de 'Erosie Score' en de 'Joint Space Narrowing' (JSN) Score. Op dag 1 en dag 15 werd een infusie met rituximab gegeven aan patiënten in de rituximab-arm en placebo aan patiënten in de placebo-arm. Gebruik van MTX (gemiddeld 16,5 mg/week) bleef gehandhaafd gedurende de studie. Gedurende week 16 tot en met week 24 konden patiënten in de placebo-arm met onvoldoende verbetering van de ACR (< 20%) rescue behandeling met rituximab krijgen terwijl patiënten in de rituximab-arm een standaardbehandeling konden krijgen. Na 24 weken konden alle patiënten, indien nodig, open-label rituximab krijgen. Na 56 en 104 weken werd het effect van rituximab + MTX vergeleken met placebo + MTX.

Resultaten: In the rituximab-arm kreeg 54% van de patiënten één kuur met rituximab, 40% twee kuren en 7% drie kuren. In de placebo-arm kreeg 81% van de patiënten in de placebo-arm ten minste één kuur met rituximab na 56 weken en 82% van de patiënten na 104 weken.

Na toediening van rituximab in combinatie met MTX, is na 56 en 104 weken significant minder radiografische progressie waargenomen dan bij patiënten die behandeld waren met MTX monotherapie + placebo (tabel 9).

Tabel 12. Gunstige effecten van rituximab in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met reumatoïde artritis na falen op TNF-blokker, na 56 en 104 weken behandeling²³

	<u>effect na 56 weken behandelen t.o.v. uitgangswaarde</u>			<u>effect na 104 weken t.o.v. uitgangswaarde</u>		
	rituximab + MTX (n = 277)	placebo + MTX (n = 186)	p	rituximab + MTX (n = 281)	placebo + MTX (n = 187)	p
<i>additionele uitkomstmaten</i>						
gemiddelde verandering TSG	1,00	2,31	0,005	1,14	2,81	<0,0001
gemiddelde verandering ES	0,59	1,32	0,011	0,72	1,80	<0,0001
gemiddelde verandering JSN Score	0,41	0,99	<0,001	0,42	1,00	<0,005

ES = 'Erosie Score'; JSN = 'Joint Narrowing Score'; TSG = 'Genant-modified Sharp Score'

Extrapolatie.

De gemiddelde dosering van MTX was ~15 mg/week in de klinische onderzoeken, wat volgens de Nederlandse richtlijnen vrij laag is. In de Nederlandse DREAM database was bij patiënten die met rituximab behandeld werden de gemiddelde dosering van MTX hoger (subcutaan = 22,7 ± 6,2 mg/week (n=38) en oraal = 15,4 ± 7,8 mg/week (n=41)). Mogelijk dat dit de resultaten van de DREAM studie beïnvloed heeft.

Discussie.

Aangezien patiënten die een rescue behandeling kregen en uitvallers als non-responders werden aangemerkt bij de EULAR en ACR uitkomstmaten, kan dit geleid hebben tot overschatting van het effect van rituximab, abatacept en tocilizumab t.o.v. placebo in de klinische onderzoeken. Het aantal patiënten dat een rescue behandeling kreeg en/of uitviel in de placebo-arm was in de klinische onderzoeken ten minste twee keer zo hoog als bij de vergeleken behandeling (rituximab: 46% vs. 17%¹⁴; abatacept = 20% vs. 5%³³; tocilizumab = 60% vs. 24%³⁵). Desondanks waren zowel rituximab als abatacept en tocilizumab effectiever dan placebo. Het maken van indirecte vergelijking tussen de resultaten van de klinische onderzoeken wordt hierdoor wel bemoeilijkt.

Rituximab + MTX is effectiever dan monotherapie met MTX. Dit is aangetoond bij de behandeling met één kuur en twee of meer kuren. De gunstige effecten van rituximab zijn vergelijkbaar met die van abatacept en tocilizumab. De NICE concludeerde dat op basis van data van observationele studies dat adalimumab, etanercept en infliximab effectief lijken te zijn bij patiënten na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker.⁴⁷ Echter, vanwege het ontbreken van gerandomiseerde, klinische onderzoeken bij patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker kan de mate van effectiviteit van adalimumab, etanercept en infliximab niet met zekerheid worden bepaald.⁴⁷ Op basis van de resultaten van de observationele studies kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van rituximab gelijkwaardig is aan die van de TNF-blokkers bij patiënten met onvoldoende respons op 1 TNF-blokker. In theorie, zou een behandeling met rituximab beter kunnen zijn dan die met een TNF-blokker na onvoldoende respons op TNF-blokkers met verschillende aangrijpingspunten (TNF-cycling). Dit is echter nog niet aangetoond in gepubliceerde studies van voldoende kwaliteit.

De studies die na t=0 gepubliceerd zijn, hebben verder aangetoond dat rituximab de gewrichtsschade remt bij patiënten met reumatoïde artritis na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker. Deze gegevens zijn niet beschikbaar voor de vergeleken behandelingen. Echter, bij patiënten met reumatoïde artritis is als tweedelijns behandeling wel aangetoond dat adalimumab⁴⁸, etanercept⁴⁹, infliximab⁵⁰, abatacept^{51,52} en tocilizumab⁵³ de progressie van de gewrichtsschade kunnen remmen. Daarbij gaat men er van uit dat met het tot rust brengen van de ontsteking geen radiologische progressie zal optreden.² Het ligt dus in de lijn der verwachting dat deze geneesmiddelen als derdelijns behandeling (of te wel na onvoldoende respons op een TNF-blokker) een effect hebben op de gewrichtsschade bij patiënten met reumatoïde artritis. Het blijft wel de vraag of een afname van de gewrichtsschade klinisch relevant is voor patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met rituximab, aangezien patiënten in het vroege stadium van de ziekte met name voordeel hebben van remming van de progressie van gewrichtsschade.⁵⁴

In de Nederlandse DREAM studie leek de effectiviteit van rituximab iets lager te zijn dan in de klinische studies en in andere observationele studies. Verschillen in patiëntkenmerken kunnen hebben geleid tot de lagere effectiviteit van rituximab in de Nederlandse DREAM studie in vergelijking met de andere observationele studies. Zo was er bv. tussen de studies een verschil in het gemiddelde aantal voorafgaande TNF-blokkers voor de start van de behandeling met rituximab. Verder was de gemiddelde DAS28 uitgangswaarde in de observationele studie van *van der Cruyssen et al.*²⁹ 6,0, in de studie van

Soliman et al. 6,2³², in de studie van *Blom et al. 5,3³⁰*. In de *DREAM studie*²⁷ was de gemiddelde DAS28 uitgangswaarde na onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-blokker lager, namelijk 5,0.

In de samengevoegde data van 10 Europese registers waren de volgende factoren voorspellers van goede respons volgens de EULAR criteria op de behandeling met rituximab: anti-CCP positief, aantal DMARDs waarmee de patiënt behandeld was, het aantal biologicals en de DAS28 uitgangswaarde.⁵⁵ Op basis van resultaten van observationele⁵⁵ en open-label²⁶ studies zijn er aanwijzingen dat patiënten zonder reumafactoren (RF) en/of anti-cyclische gecitrullineerde peptiden (CCP) een minder goede respons te hebben op rituximab dan seropositieve patiënten. Op grond van deze gegevens zou het bij seropositieve patiënten mogelijk beter zijn om te kiezen voor rituximab i.p.v. een tweede TNF-blokker na onvoldoende respons op een behandeling met een TNF-blokker.⁷ Er is echter meer onderzoek nodig voordat definitieve conclusies getrokken kunnen worden.

Conclusie.

Bij patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker liet rituximab in combinatie met methotrexaat een significante verbetering van de ziekteactiviteit zien ten opzichte van monotherapie met methotrexaat. De mate van respons valt in dezelfde range als die met abatacept en tocilizumab. Op basis van de gegevens van direct vergelijkende observationele studies is de effectiviteit van rituximab gelijkwaardig aan die van adalimumab, etanercept en infliximab bij patiënten met onvoldoende respons op een TNF-blokker.

4b Ongunstige effecten

Evidentie.

*Ongunstige effecten van rituximab*⁵⁶

Data 1B-tekst: In klinische onderzoeken waren infusiereacties (hoofdpijn, pruritus, keelirritatie, opvliegers, uitslag, urticaria, hypertensie en pyrexie) de meest frequente bijwerking. De totale incidentie van infusiegerelateerde reacties in klinische studies was 23% bij de eerste infusie in de rituximab-arm vs. 18% in de placebo-arm. De incidentie nam af bij volgende infusies. Premedicatie met glucocorticoiden reduceert het optreden en de ernst van infusiegerelateerde reacties. Ernstige infusiegerelateerde reacties komen soms voor (~0,5% van de patiënten) en voornamelijk tijdens de eerste kuur. In de klinische praktijk zijn fatale infusiegerelateerde reacties bij patiënten met reumatoïde artritis gemeld.⁵⁷ Verder werd in de klinische onderzoeken hogere frequenties van infecties gemeld gedurende de behandeling met rituximab in vergelijking met de observatiegroep. De infecties na een infusie met rituximab waren voornamelijk mild tot matig van ernst en bestonden voornamelijk uit hoge luchtweginfecties en urineweginfecties. Ernstige infecties werden gemeld bij ongeveer 4% van de patiënten. Gevallen van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML) met fatale afloop zijn gemeld tijdens postmarketing gebruik. Reactivatie van hepatitis B infectie is ook zeer zelden gemeld. Verder zou rituximab het risico op maligniteiten kunnen verhogen.

Data belangrijkste studies: In de *REFLEX* studie rapporteerde 39% van de patiënten in de rituximab-arm een bijwerking gerelateerd aan de behandeling (rituximab, MTX of glucocorticoiden) vs. 37% in de placebo-arm.¹⁴ De meest frequente ongunstige effect in de rituximab-arm en placebo-arm was verergering van reumatoïde artritis (21% vs. 42%), hoofdpijn (8% vs. 9%) en bovenste luchtweg infecties (8% vs. 7%). Het aantal infecties was iets hoger in de placebo-arm t.o.v. de rituximab-arm (155 per 100 patiëntjaren vs. 138 per 100 patiëntjaren). In totaal stopte 3% van de patiënten in de rituximab-arm vs. 1% van de patiënten in de placebo-arm met de behandeling vanwege bijwerkingen. Geen van de patiënten overleed gedurende de studie.

In een open-label extensiestudie was de frequentie van het aantal bijwerkingen ~380 per 100 patiëntjaren en het aantal ernstige bijwerkingen ~20 per 100 patiëntjaren (~25% vanwege infecties).²⁹ In totaal, stopte 3% van de patiënten met de behandeling na de eerste kuur, 2% stopte na de tweede kuur en 0% stopte na de derde of vierde kuur. De vaakst genoemde reden voor het staken van de behandeling waren infusiegerelateerde reacties (33%) en verergering van reumatoïde artritis (20%). Bij 22 patiënten (2%) werden maligniteiten waargenomen. Verder overleden 11 patiënten (incidentie 0,66 per 100 patiëntjaren). Drie patiënten stierven door een infectie en twee patiënten door maligniteiten. In de observationele *DREAM* studie werden de volgende ongunstige effecten gemeld tijdens de behandeling met rituximab: twee ernstige infecties en één allergische reactie.²⁷

Immunogeniciteit: In de open-label extensiestudie werden patiënten getest op autoantilichamen.²⁹ De frequentie van het aantal patiënten dat positief testte nam af met het aantal kuren (8% na de eerste

kuur en 3% na de tweede kuur). Één patiënt die positief testte kreeg bronchospasme na de tweede kuur en een andere patiënt had geen depletie van B-cellen tijdens een vervolgkuur.

Data voor de indirecte vergelijkingen

Ongunstige effecten van adalimumab⁵⁸, etanercept⁵⁹, infliximab⁶⁰, abatacept⁶¹, tocilizumab⁶²

De meest gerapporteerde bijwerkingen van de vergeleken middelen zijn reacties op de injectieplaats (adalimumab, etanercept) en infusiereacties (infliximab, abatacept, tocilizumab). Vergeleken met placebo hadden adalimumab (15% vs. 9%) en etanercept (36% vs. 9%) een hogere incidentie van reacties op de plaats van de injectie (erytheem en/of jeuk, bloeding, pijn, zwelling). Bij patiënten met reumatoïde artritis die ten minste één verkorte infusie met infliximab kregen, kwamen infusiegerelateerde reacties voor bij 15% van de patiënten en ernstige infusiereacties bij 0,4% van de patiënten. Bij ~10% van de patiënten die met abatacept werden behandeld, kwamen infusiegerelateerde reacties voor. Ernstige infusiereacties kwamen soms voor (< 1%). Bij ~7% van de patiënten die behandeld werden met tocilizumab kwamen infusiereacties voor. Ernstige infusiereacties (o.a. anafylaxie) kwamen soms voor. Infecties werden ook vaak gemeld bij de behandeling met de vergeleken middelen. Patiënten melden een iets hogere frequentie van infecties tijdens de behandeling met adalimumab (1,50 per patiëntjaar vs. 1,42 per patiëntjaar), infliximab (36% vs. 25%), adalimumab (23% vs. 20%) en tocilizumab (1,27 per patiëntjaar vs. 1,12 per patiëntjaar) t.o.v. placebo. De infecties waren voornamelijk mild tot matig van ernst. In placebo-gecontroleerd onderzoek werd geen verhoging van de incidentie van infecties waargenomen met etanercept. Echter, het kan niet worden uitgesloten dat de combinatie van etanercept en MTX het risico op infecties kan verhogen. Sommige infecties gedurende de behandeling met de vergeleken middelen waren fataal. Ook reactivatie van hepatitis B infectie werd zeer zelden gemeld. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen verder het risico op maligniteiten kunnen verhogen. Ook kan bij de behandeling met immunomodulerende geneesmiddelen vorming van auto-antilichamen optreden wat kan leiden tot een verminderde klinische respons.

Discussie.

Er zijn geen direct vergelijkende studies. Hierdoor kan niet met zekerheid worden bepaald of de frequentie van bijwerkingen verschilt tussen rituximab en de vergeleken middelen. Het type bijwerkingen komt wel grotendeels overeen. Echter, alleen bij rituximab zijn gevallen van PML met fatale afloop gemeld tijdens postmarketing gebruik.

Conclusie.

Infusiegerelateerde reacties zijn de meest voorkomende bijwerkingen van rituximab. De reacties zijn voornamelijk mild tot matig. Premedicatie met intraveneuze glucocorticoïd reduceert het optreden en de ernst van infusiegerelateerde reacties. Zo'n 5% van de patiënten stopt met de behandeling met rituximab vanwege ongunstige effecten. De meest genoemde reden voor het staken van de behandeling waren infusiegerelateerde reacties (33%) en verergering van reumatoïde artritis (20%). Behalve de toedieningsgerelateerde bijwerkingen, zijn er geen grote verschillen m.b.t. de ongunstige effecten van rituximab en die van adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept of tocilizumab.

4c1 Ervaring

Tabel 13. Ervaring met rituximab en vergeleken behandelingen*

	<i>rituximab</i>	<i>adalimumab</i>	<i>etanercept</i>	<i>infliximab</i>	<i>abatacept</i>	<i>tocilizumab</i>
<i>bepert</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)						
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren					X (2007)	X (2009)
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	X (1997)	X (2003)	X (1998)	X (1998)		

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

Conclusie.

De ervaring met zowel rituximab als adalimumab, etanercept en infliximab is ruim. De ervaring met zowel abatacept als tocilizumab is voldoende.

4c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Rituximab, adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept en tocilizumab zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve, ernstige infecties (o.a. tuberculose, sepsis). Behandeling met rituximab wordt verder afgeraden bij ernstig immuungecompromitteerde patiënten (bv. patiënten

met zeer lage gehalten van CD4 of CD8) en patiënten met ernstige, ongecontroleerde cardiale aandoeningen of patiënten met ernstige hartfalen (New York Heart Association Klasse IV). Bij patiënten die behandeld worden met rituximab is waargenomen dat al bestaande ischemische hartaandoeningen symptomatisch werden. Daarom wordt aangeraden om patiënten met voorgeschiedenis van hartklachten nauwlettend te volgen tijdens de toediening van rituximab. Het gebruik van TNF-blokkers is gecontra-indiceerd of dient voorzichtig te worden toegepast bij patiënten met hartfalen, aangezien gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn gemeld.

Interacties: Het gelijktijdig gebruik van rituximab en TNF-blokkers wordt niet aangeraden, omdat een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen is gemeld na gelijktijdig gebruik. Ook de combinatie van abatacept en TNF-blokkers, de combinatie van tocilizumab en TNF-blokkers en de combinatie van TNF-blokkers en anakinra wordt niet aanbevolen, omdat een hogere frequentie van ernstige bijwerkingen is gemeld bij gelijktijdig gebruik. Aangezien hypotensie kan optreden tijdens een infusie met rituximab, kan een arts overwegen om anti-hypertensiva te onthouden twaalf uur voorafgaande aan de infusie. Bij de behandeling met adalimumab of infliximab kan de aanmaak van antilichamen verminderd zijn indien het gelijktijdig wordt toegediend met MTX. Bij patiënten die behandeld worden met etanercept dienen artsen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij therapie met sulfasalazine overwegen, vanwege een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen. Wanneer de behandeling met tocilizumab wordt gestart of gestaakt, dienen geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP3A4, CYP1A2 en/of CYP2C9 enzymen en op individuele basis worden getitreerd (o.a. theofylline, cumarinederivaten) te worden gecontroleerd, omdat de dosis mogelijk aangepast dient te worden om de therapeutische werking te handhaven.

Waarschuwingen en voorzorgen: Aangezien rituximab en de vergeleken geneesmiddelen het immuunsysteem kunnen beïnvloeden, dienen artsen voorzichtig te zijn als deze geneesmiddelen worden gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende of chronische infecties of een onderliggende aandoeningen die de patiënt vatbaar maken voor infecties (bv. hypoglobulinemie). Indien een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, dient de behandeling gestaakt te worden. Het toedienen van levende vaccins voor of tijdens de behandeling met rituximab, een TNF-blokker, abatacept of tocilizumab wordt niet aangeraden, omdat de veiligheid van immunisatie met levende vaccins niet is bestudeerd. Vaccinatie dient ten minste vier weken voorafgaand aan de start van de behandeling met rituximab te zijn afgerond. Gebruik van TNF-blokkers zijn geassocieerd met gevallen van het opnieuw optreden of verergeren van klinische symptomen van het centrale zenuwstelsel (o.a. multiple sclerose) en demyeliniserende aandoeningen van het perifere zenuwstelsel (o.a. syndroom van Guillain-Barré). Verder dient overwogen te worden de behandeling met een TNF-blokker en tocilizumab te staken indien patiënten hematologische afwijkingen ontwikkelen. Het starten van de behandeling met tocilizumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een absoluut aantal neutrofielen (ANC) lager dan $2 \times 10^9/l$. Bij patiënten met geelzucht en/of leverenzym (alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST)) waarde \geq vijf maal boven de grens van normaal (ULN), dient de behandeling met infliximab en tocilizumab gestaakt te worden. Verder zijn bij patiënten die behandeld werden met tocilizumab stijgingen van de lipide parameters waargenomen, en dienen de lipide waardes vier tot acht maanden na de start van de behandeling te worden gecontroleerd.

Overig: Het gebruik van rituximab wordt niet aanbevolen bij MTX-naïve patiënten, omdat een gunstige verhouding tussen de baten en het risico niet is vastgesteld.

Conclusie.

Rituximab is even breed toepasbaar als de vergeleken middelen.

4c3 Gebruiksgemak

Tabel 14. Gebruiksgemak van rituximab en vergeleken behandelingen

	<i>rituximab</i>	<i>adalimumab</i>	<i>etanercept</i>	<i>infliximab</i>	<i>abatacept</i>	<i>tocilizumab</i>
toedieningswijze	intraveneuze infusie	subcutaan	subcutaan	intraveneuze infusie	intraveneuze infusie	intraveneuze infusie
toedieningsfrequentie	1 infusie, na twee weken gevolgd door nogmaals 1 infusie; herbehandeling (min. interval 16 weken) indien een resterende ziekteactiviteit bestaat	1x elke twee weken	2x per week of 1x per week	infusie herhalen 2 weken en 6 weken na eerste infusie; herbehandeling (min. interval 16 weken) indien een resterende ziekteactiviteit bestaat	infusie herhalen 2 weken en 4 weken na eerste infusie; daarna elke 4 weken	infusie elke 4 weken

Conclusie.

Het gebruiksgemak van rituximab is minder dan die van adalimumab en etanercept, omdat de toedieningswijze intraveneus is i.p.v. subcutaan. Rituximab wordt echter minder frequent toegediend dan de vergeleken middelen.

4d Eindconclusie therapeutische waarde

De eindconclusie op t=0 was dat bij de behandeling van reumatoïde artritis en bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling, inclusief behandeling met één of meerdere TNF-blokkers, rituximab een alternatief is voor behandeling met TNF-blokkers of conventionele therapie. Bij deze groep patiënten heeft rituximab een meerwaarde. De resultaten uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken, observationele studies en het uitkomstenonderzoek die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4 ondersteunen de eindconclusie van de beoordeling op t=0. Verder werd een vergelijking gemaakt tussen de effectiviteit van rituximab en die van zowel TNF-blokkers als abatacept als tocilizumab. Op basis van een indirecte vergelijking is de effectiviteit van rituximab vergelijkbaar met die van abatacept en tocilizumab. Op basis van de gegevens van direct vergelijkende observationele studies is de effectiviteit van rituximab gelijkwaardig aan die van adalimumab, etanercept en infliximab bij patiënten met onvoldoende respons op één of meerdere TNF-blokkers.

In combinatie met methotrexaat (MTX) heeft rituximab bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën een gelijke therapeutische waarde als abatacept en tocilizumab en een gelijke therapeutische waarde als adalimumab, etanercept en infliximab.

5. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

5a Claim van de fabrikant

“Rituximab heeft bij de behandeling van patiënten met actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meerdere TNF-blokkerende therapieën een bewezen goede effectiviteit die aanhoudt over een lange periode. Rituximab is breed toepasbaar en wordt in het algemeen goed verdragen. Wereldwijd zijn inmiddels meer dan 167.000 patiënten met reumatoïde artritis behandeld met rituximab. De toediening van rituximab van zes maanden of langer is minder frequent en dus patiëntvriendelijker vergeleken met andere biologicals.

In verschillende observationele studies en registraties is uitgebreid aangetoond dat rituximab een effectievere behandeling kan bieden dan een alternatieve TNF-blokker of abatacept. Geconcludeerd kan worden dat de toepassing van rituximab leidt tot klinisch relevante verbeteringen in de ziekteactiviteit van patiënten met reumatoïde artritis.

Deze conclusie is hetzelfde als die op t=0, maar wordt nu verder onderbouwd met lange termijn veiligheids- en effectiviteitsdata en bewijs van remming van de radiografische progressie in de groep van patiënten met actieve reumatoïde artritis dat inmiddels is opgenomen in de indicatie. Het is het enige geneesmiddel waarbij remming van gewrichtsschade na een inadequate respons op een TNF-blokker is aangetoond. Dit gunstige profiel wordt verder bevestigd door gegevens uit de praktijk en wordt ondersteund door nationale en internationale richtlijnen en beoordelingen.

Verder biedt rituximab een andere werkingsmechanisme waardoor het een logisch alternatief is voor patiënten die geen respons hebben op TNF-blokkers.

NVZ is daarom van mening dat rituximab een therapeutische meerwaarde heeft.”

5b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Rituximab in combinatie met MTX is effectief bij patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis met onvoldoende respons op één of meerdere TNF-blokkers. De nieuwe studies hebben aangetoond dat de effectiviteit aanhoudt gedurende > 24 weken. Op basis van een indirecte vergelijking is de effectiviteit van rituximab vergelijkbaar met die van abatacept en tocilizumab.

Uit klinische onderzoeken is verder gebleken dat een behandeling met rituximab de gewrichtsschade kan remmen bij patiënten met reumatoïde artritis na onvoldoende respons op ten minste één TNF-blokker (ten minste derdelijns behandeling). Bij patiënten met reumatoïde artritis (tweedelijns behandeling) is aangetoond dat TNF-blokkers, abatacept en tocilizumab de gewrichtsschade kunnen verminderen. Daarbij gaat men er van uit dat als de ontsteking tot rust wordt gebracht, geen radiologische progressie zal optreden. Het ligt dus niet in de lijn der verwachtingen dat deze geneesmiddelen geen effect zullen

hebben op de gewrichtsschade bij patiënten met reumatoïde artritis na onvoldoende response op een TNF-blokker.

Op t=0 werd geconcludeerd dat de gunstige effecten van de behandeling van rituximab in combinatie met MTX bij patiënten met actieve reumatoïde artritis in dezelfde range leek te vallen als die na een behandeling met TNF-blokkers + MTX. Op basis van de resultaten van de observationele studies bij patiënten met onvoldoende respons na de behandeling van ten minste 1 TNF-blokker die tussen t=0 en t=4 gepubliceerd zijn, kan geconcludeerd worden dat de effectiviteit van rituximab gelijkwaardig is aan die van de adalimumab, etanercept en infliximab. De reden hiervoor is dat alleen 1 van de 2 direct vergelijkend observationele onderzoeken een statistisch significant verschil werd gevonden. In deze studie werd bovendien niet op alle belangrijke uitkomstmaten een statistisch significant verschil gevonden. Daarbij keurde tussen t=0 en t=4 de EMA de uitbreiding van de indicatie van rituximab, namelijk als tweedelijns behandeling bij patiënten met actieve reumatoïde artritis, niet goed. Dit was mede omdat er meer ervaring is met de TNF-blokkers en er tijdens het gebruik van rituximab gevallen van PML gemeld zijn.⁶³ In theorie, zou een behandeling met rituximab beter kunnen zijn dan die met een TNF-blokker na onvoldoende respons op TNF-blokkers met verschillende aangrijpingspunten (TNF-cycling). Dit is echter nog niet aangetoond in gepubliceerde studies van voldoende kwaliteit

6. Literatuur

Zie pagina 22 tot 24.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 25 november 2013.

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

Bijlage
Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Huidig CFH-advies (alleen het gedeelte over de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis):

Bij ernstige, actieve reumatoïde artritis komt behandeling met rituximab (in combinatie met methotrexaat) in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met één of meerdere TNF- α blokkerende middelen. Indien binnen drie maanden geen of onvoldoende respons op rituximab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt.

Voorlopig FK-advies (in italic de verandering):

Bij ernstige, actieve reumatoïde artritis komt behandeling met rituximab in combinatie met methotrexaat in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met één of meerdere TNF- α blokkerende middelen.

Op individuele basis kan een voorschrijver overwegen om rituximab, een ander TNF- α blokkerend middel, abatacept of tocilizumab voor te schrijven. Indien binnen drie maanden geen of onvoldoende respons op rituximab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt.

Literatuur

- ¹ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Utrecht, 2009. Beschikbaar via: www.cbo.nl.
- ² Dijkmans BAC. Van spalk tot slimme spuit. Ned Tijdschr Geneesk 2011; 155: A3470.
- ³ Nederlands Huisartsen Genootschap. Artritis. Utrecht, 2009. Rapportnr. M90. Beschikbaar via nhg.artsennet.nl.
- ⁴ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Cijfers reumatoïde artritis (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. 2011. Geraadpleegd in september 2011 via www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/bewegingsstelsel-en-bindweefsel/reumatoide-artritis-ra/cijfers-reumatoide-artritis-prevalentie-incidentie-en-sterfte-uit-de-vtv-2010/.
- ⁵ Mathers, C; Vos, T; Stevenson, C. The burden of disease and injury in Australia. 1999, AIHW Cat No. PHE-17, The Australian Institute of Health and Welfare, Canberra.
- ⁶ World Health organization. Global burnden of disease 2004 update: disability weights for disease and conditions. Beschikbaar via: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf.
- ⁷ Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde arthritis, axiale spondy/artropathie en artritis psoriatica. 2011. Beschikbaar via: www.nvr.nl.
- ⁸ Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62 Suppl 2: ii13-6.
- ⁹ College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Diemen: Prelum uitgevers, 2011.
- ¹⁰ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport rituximab (MabThera®) bij de indicatie reumatoïde artritis. Diemen, 2007. Beschikbaar via www.cvz.nl
- ¹¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport abatacept (Orencia®) bij de indicatie reumatoïde artritis. Diemen, 2007. Beschikbaar via www.cvz.nl
- ¹² College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport: tocilizumab (RoActemra®) bij de indicatie reumatoïde artritis. Diemen, 2009. Beschikbaar via www.cvz.nl
- ¹³ Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al.; EULAR; ACR. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Arthritis Rheum 2008; 59: 1371-7.
- ¹⁴ Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54: 2793-806.
- ¹⁵ Keystone E, Burmester GR, Furie R, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2008; 59: 785-93.
- ¹⁶ Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2572-81.
- ¹⁷ Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al.; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54: 1390-400.
- ¹⁸ Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48: 35-45.
- ¹⁹ Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum 2004; 50: 1400-11.
- ²⁰ Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340: 253-9.
- ²¹ Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet 1999; 354: 1932-9.
- ²² Keystone E, Fleischmann R, Emery P, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. Arthritis Rheum 2007; 56: 3896-908.
- ²³ Keystone E, Emery P, Peterfy CG, et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2009; 68: 216-21.
- ²⁴ Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1158-61.
- ²⁵ Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. J Rheumatol 2010; 37: 917-27.
- ²⁶ Haraoui B, Bokarewa M, Kallmeyer I, et al.; RESET Investigators. Safety and effectiveness of rituximab in patients with rheumatoid arthritis following an inadequate response to 1 prior tumor necrosis factor inhibitor: the RESET Trial. J Rheumatol 2011; 38: 2548-56.
- ²⁷ Van Riel en collega's. Evaluation and monitoring of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis in daily clinical practice. Nijmegen, 2011.
- ²⁸ Finckh A, Simard JF, Duryea J, et al. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2006; 54: 54-9.
- ²⁹ Vander Cruyssen B, Durez P, et al.; MIRA Study Group. The Belgian MIRA (MabThera In Rheumatoid Arthritis) registry: clues for the optimization of rituximab treatment strategies. Arthritis Res Ther 2010; 12: R169.
- ³⁰ Blom M, Kievit W, Donders AR, et al. Effectiveness of a third tumor necrosis factor- α -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2011; 38: 2355-61.

- ³¹ Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al.; MIRAR Study Group. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1861-4.
- ³² Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Rituximab or a second anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumour necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 1108-15.
- ³³ Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-23.
- ³⁴ Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 547-54.
- ³⁵ Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-23.
- ³⁶ Strand V, Burmester GR, Ogale S, et al. Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1860-9.
- ³⁷ Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 893-9.
- ³⁸ Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al.; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumour necrosis factor alpha agent to a second anti-tumour necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 13-20.
- ³⁹ Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1708-14.
- ⁴⁰ Blom M, Kievit W, Fransen J, et al. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 2171-7.
- ⁴¹ Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al.; Arthritis. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 387-93.
- ⁴² Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. The effectiveness of anti-TNF-alpha therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2010; 49: 2313-21.
- ⁴³ Leffers HC, Ostergaard M, Glinthorp B, et al.; all departments of rheumatology in Denmark. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1216-22.
- ⁴⁴ Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al.; IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 39-46.
- ⁴⁵ Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, et al. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 351-7.
- ⁴⁶ European Medicines Agency. Assessment report for MabThera®. London, 2006. Rapportnummer: 259-II-39. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁴⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. London, 2010. Rapportnummer: TA195. Beschikbaar via www.nice.org.uk.
- ⁴⁸ van der Heijde D, Breedveld FC, Kavanaugh A, et al. Disease activity, physical function, and radiographic progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol* 2010; 37: 2237-46.
- ⁴⁹ Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al.; Combination of Methotrexate and Etanercept in Early Rheumatoid Arthritis Trial Group. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 674-82.
- ⁵⁰ St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1451-9.
- ⁵¹ Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-76.
- ⁵² Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 953-63.
- ⁵³ Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. *Rheumatology* 2011; 50: 1908-15.
- ⁵⁴ European Medicines Agency. Assessment report for MabThera®. London, 2010. Rapportnummer: 165-II-65. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁵⁵
- ⁵⁶ European Medicines Agency. 1B-tekst MabThera®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁵⁷ Brief van Roche. Betreft: belangrijke veiligheidsinformatie over rituximab (MabThera®) en fatale infusiegerelateerde reacties bij patiënten met reumatoïde artritis. Woerden, 5 augustus 2011. Beschikbaar via www.cbg-meb.nl.
- ⁵⁸ European Medicines Agency. 1B-tekst Humira®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

-
- ⁵⁹ European Medicines Agency. 1B-tekst Enbrel®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁶⁰ European Medicines Agency. 1B-tekst Remicade®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁶¹ European Medicines Agency. 1B-tekst Orenia®. London, 2010. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁶² European Medicines Agency. 1B-tekst RoActemra®. London, 2011. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁶³ European Medicines Agency. Assessment report for Mabthera (rituximab). Procedure No: EMEA/H/C/000165/II/0065. London, 2010. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname

Rapport uitkomstenonderzoek rituximab (MabThera®) bij de indicatie ernstige, actieve reumatoïde artritis

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van rituximab (MabThera®), in combinatie met methotrexaat (MTX), voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) het rapport uitkomstenonderzoek vast voor de herbeoordeling van rituximab. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de geregistreerde indicatie ernstige, actieve reumatoïde artritis enerzijds de doeltreffende toepassing van rituximab te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van rituximab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Uitkomstenonderzoek

Vraagstelling

In hoeverre wordt rituximab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis doelmatig en doeltreffend gebruikt?

Patiëntenpopulatie

In de DREAM database (het uitkomstenonderzoek) werden patiënten met ernstige (DAS28 > 3,2), actieve reumatoïde artritis geïnccludeerd die voorafgaand met ten minste twee DMARDs behandeld waren.

Vergelijkende behandeling

De effectiviteit van rituximab is vergeleken met die van TNF-blokkers (adalimumab, etanercept, infliximab) en die van abatacept. In de statistische analyse hadden alleen patiënten geïnccludeerd moeten worden die voorafgaand met ten minste één TNF-blokker behandeld waren. Echter, alleen patiënten die behandeld werden met rituximab en abatacept voldeden aan dit criterium. Daarom zijn in dit rapport alleen de gunstige en ongunstige effecten van rituximab en die van abatacept in detail beschreven.

Studie-opzet

De DREAM database is een prospectief observationeel open-label onderzoek waaraan 13 Nederlandse centra deelnamen. In totaal werden 276 patiënten behandeld met rituximab en 81 met abatacept.

Resultaten

De meeste patiënten (96%) die een behandeling met rituximab startten, werden behandeld met het in de SPC aanbevolen behandelingschema (1000 mg op dag 1 en dag 15). Zestig procent van de patiënten die met rituximab werden behandeld kreeg gelijktijdig MTX. Van de patiënten die met rituximab behandeld werden, had 53-64% een goede of matige respons volgens de EULAR criteria gedurende het eerste behandeljaar. Dit lijkt vergelijkbaar met abatacept (goede of matige respons = 52-61%). Voor het bepalen van de kwaliteit van leven is gebruik gemaakt van de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ). De aanvrager stelt dat na 12 maanden patiënten die rituximab kregen (n=140) een afname in HAQ score hadden van -0,16 ten opzichte van -0,31 voor patiënten (n=44) die abatacept behandeling hadden gekregen. De resultaten zijn echter moeilijk interpreteerbaar. Want er is niet gecorrigeerd voor verschillen in uitgangswaarden én het is niet duidelijk of de patiënten die abatacept of rituximab kregen in de DREAM studie representatief zijn voor alle patiënten in Nederland die abatacept of rituximab kregen.

De kosten zijn verder niet inzichtelijk gepresenteerd. Er is een koppeling gemaakt op basis van een HAQ score stratificatie, maar een directe vergelijking tussen alle gemaakte kosten ontbreekt. Daarnaast zijn productiviteitsverliezen niet gekoppeld aan ziekenhuisbezoek en lijken niet alle kosten (zoals X-rays of bezoek aan een specialist) voldoende onderbouwd.

Kosteneffectiviteitsanalyse

Vraagstelling

Wat is de kostenutiliteit van rituximab versus relevante vergelijkende behandelingen (TNF-blokkers, abatacept) bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose in de Nederlandse klinische praktijk?

Vergelijkende behandeling

In de kostenutiliteitsanalyse wordt de toevoeging van een behandellijn met rituximab aan een behandelalgoritme vergeleken met een behandelalgoritme zonder deze toevoeging en ook met een behandelalgoritme waaraan een behandellijn met abatacept is toegevoegd.

Tijdshorizon

De aanvrager gebruikt een tijdshorizon tot overlijden of tot de laatste patiënt 100 jaar is.

Model

De modelstructuur van de aanvrager is een combinatie van een Markov model met zes "gezondheidstoestanden" op basis van de plaats in het behandelalgoritme. De kans dat een patiënt overgaat naar een volgende behandeling is gebaseerd op de ACR respons of de gemiddelde behandelduur zoals gemeten in de DREAM database. Daarnaast is een microsimulatiemodel toegepast. Hierbij worden individuele patiënten gevolgd, waarbij de mate van ACR respons van invloed is in de verandering in HAQ score. Deze HAQ score zijn gestratificeerd en gecorreleerd aan de kwaliteit van leven, aan mortaliteitsrisico, en aan kosten. De cyclusduur is zes maanden.

De gezondheidstoestanden in het Markov model zijn geen werkelijke gezondheidstoestanden maar behandellijnen. De HAQ score stratificaties worden wel gebruikt als extra gezondheidstoestanden. Dat deze worden beïnvloed door een relatieve maat, namelijk de verandering in ACR waarde is geoorloofd als individuele patiënten worden gevolgd of wanneer deze wordt toegepast op de gehele heterogene groep. Patiënten met reumatoïde artritis vormen geen homogene populatie. De aanvrager stelt een microsimulatie te hebben toegepast, dus uit te zijn gegaan van individuele patiënten. De externe validatie om na te gaan of deze microsimulatie voldoende overeenkomt met de variëteit van patiënten ontbreekt echter. Daarnaast is het niet correct om de overgang in behandellijn te baseren op zowel gemiddelde behandelduur als verandering in ACR waarde, omdat dit tot dubbeltelling leidt.

Effectiviteit

Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: verandering in ACR waarde, de HAQ score en utiliteiten, gemiddelde behandelduur en mortaliteitsrisico's. Voor de effectiviteit is de aanvrager uitgegaan van een mixed treatment vergelijking. De aanvrager heeft hierbij verondersteld dat de effectiviteit van golimumab representatief is voor alle TNF-blokkers. Deze veronderstelling is niet onderbouwd en lijkt vooral in het voordeel van rituximab behandeling.

Kosten

In de base case analyse worden zowel directe medische, als de indirecte niet-medische kosten meegenomen. Er is echter onvoldoende inzicht gegeven in de bepaling van de kosten. Zo worden de zorgconsumptie en productiviteitsverliezen gecorreleerd aan de HAQ score, maar ontbreken gegevens voor de uitgangswaarden en uitkomsten, zoals de aantallen patiënten, patiënt kenmerken (waaronder de ACR score, de CRP en BSE scores, het aantal laesies, tijdsduur sinds diagnose, voorafgaande behandeling) en de betrouwbaarheidsintervallen van alle kenmerken en uitkomsten.

Resultaten KEA

Rituximab is vergeleken met geen toevoeging van rituximab aan een behandelalgoritme dat onder andere TNF inhibitors bevat of een toevoeging van abatacept aan ditzelfde behandelalgoritme. De toevoeging van rituximab lijkt vergelijkbare totale kosten en effecten te hebben als abatacept. De incrementele effecten zijn zo gering ten opzichte van de effecten per behandeling, dat deze niet significant lijken. Hierdoor zijn de ICERs niet betrouwbaar. Uit univariate gevoeligheidsanalyses komt naar voren dat de door de aanvrager voorgestelde besparingen in kosten vooral afhankelijk zijn van de factor waarmee wordt vermenigvuldigd om de mortaliteit te berekenen, de directe medische kosten die in het model zijn meegenomen en het tijdstip waarin herbehandeling met rituximab plaatsvindt.

Eindconclusie

De WAR is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek voor een groot deel voldoet aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek rituximab. De WAR plaatst hierbij wel de volgende kanttekeningen:

- De studiepopulatie die met TNF-blokkers werd behandeld, was niet gelimiteerd tot patiënten die voorafgaand met een andere TNF-blokker waren behandeld. Hierdoor kan de effectiviteit van rituximab t.o.v. die van de TNF-blokkers ongunstiger lijken dan het verschil in effectiviteit werkelijk is.
- Bij circa de helft van de patiënten ontbraken gegevens over de effectiviteit van de behandeling. De commissie kan op basis van de gegevens niet uitsluiten dat er selectiebias is opgetreden in de DREAM studie.
- De WAR gaat niet akkoord met de gekozen uitkomstmaten, omdat de ACR niet is meegenomen en de EQ-5D niet apart voor de verschillende behandelingen is bepaald.
- Het is onduidelijk of de gemiddelde behandelduur verschilt tussen de geneesmiddelen.

De WAR is van oordeel dat de doeltreffende toepassing van rituximab bij de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. De commissie geeft hieronder de (belangrijkste) observaties:

- Conform de SPC van rituximab hadden bijna alle patiënten (99%) die behandeld werden met rituximab voorafgaand aan de start van de behandeling MTX gehad.
- Bij de start van de behandeling met rituximab werd 89% van de patiënten met DMARD behandeld (60% met MTX en 29% met een andere DMARD). Het gebruik van een biological in combinatie met MTX of leflunomide (een DMARD) wordt in de Nederlandse behandelrichtlijn aanbevolen.
- Het schema en dosering waarmee patiënten werden behandeld, was bij 96% patiënten in overeenstemming met de aanbeveling in de SPC van rituximab.

De WAR is van oordeel de kosteneffectiviteit van rituximab t.o.v. geen rituximab of abatacept onvoldoende onderbouwd is. De WAR plaatst hierbij de volgende (belangrijkste) kanttekeningen:

- Het is niet correct om de overgang in behandelijn te baseren op zowel gemiddelde behandelduur als verandering in ACR waarde, omdat dit tot dubbel telling leidt.
- De EQ-5D resultaten ontbreken, terwijl hier wel expliciet om gevraagd was op T=0.
- De aanvrager heeft verondersteld dat de effectiviteit van een lage dosering van golimumab representatief is voor alle TNF-blokkers. Deze veronderstelling is niet onderbouwd en lijkt in het voordeel van de rituximab behandeling.
- Er is onvoldoende inzicht gegeven in de bepaling van de kosten. Zo worden de zorgconsumptie en productiviteitsverliezen gecorreleerd aan de HAQ score, maar ontbreken gegevens voor de uitgangswaarden en uitkomsten, zoals de aantallen patiënten, patiënt kenmerken (als de ACR score, de CRP en BSE scores, het aantal laesies, tijdsduur sinds diagnose, voorafgaande behandeling) en de betrouwbaarheidsintervallen van alle kenmerken en uitkomsten.
- Het model gaat uit van relatieve gezondheidstoestanden. Dit is toegestaan bij een homogene populatie of een microsimulatiemodel. Er is volgens de aanvrager een microsimulatiemodel toegepast. Maar de validatie van de microsimulatie ontbreekt.

Inhoudsopgave

Samenvatting	1
1. Inleiding	7
2. Methoden uitkomstenonderzoek	9
2.a. Onderzoeksvraag	9
2.b. Geregistreerde indicatie	9
2.c. Studiepopulatie	9
2.d. Keuze vergelijkende behandelingen	11
2.e. Uitkomstmaten	11
2.f. Gegevensverzameling	11
2.g. Discussie methoden uitkomstenonderzoek	12
2.h. Eindconclusie methoden uitkomstenonderzoek	12
3. Resultaten uitkomstenonderzoek	13
3.a. Uitgangswaarden gegevens van geïncludeerde patiënten	13
3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk	14
3.c. Klinische effectiviteit	15
3.d. Kwaliteit van leven	16
3.e. Kosten	17
3.f. Discussie resultaten uitkomstenonderzoek	19
3.g. Eindconclusie resultaten uitkomstenonderzoek	19
4. Literatuuronderzoek	21
5. Methoden kosteneffectiviteitsanalyse	23
5.a. Analyse techniek	23
5.b. Studieperspectief	23
5.c. Vergelijkende behandeling	23
5.d. Tijdshorizon	24
5.e. Studiepopulatie	24
5.f. Modelstructuur	24
5.g. Klinische uitkomstmaten	26
5.h. Kosten	27
5.i. Discontering	28
5.j. Univariate gevoeligheidsanalyses	28
5.k. Probabilistische gevoeligheidsanalyses	30
5.l. Discussie methoden kosteneffectiviteitsanalyse	30
5.m. Eindconclusie methoden kosteneffectiviteitsanalyse	31
6. Resultaten doelmatigheidsonderzoek	33
6.a. Incrementele en totale effecten	33
6.b. Incrementele en totale kosten	33
6.c. Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's	33
6.d. Univariate gevoeligheidsanalyses	33
6.e. Probabilistische gevoeligheidsanalyses	35
6.f. Discussie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse	36
6.g. Eindconclusie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse	36
7. Overwegingen en conclusie	39
8. Literatuur	41

1. Inleiding

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket beoordeelt het CVZ 4 jaar na voorlopige opname in een financieringsregeling rituximab (Mabthera®) in combinatie met methotrexaat (MTX), voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën. De wetenschappelijke toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor rituximab is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op T=0.¹

Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt, is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de voormalige CFH vastgesteld op T=0.¹ Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van rituximab voor de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De WAR heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïnccludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de voortzetting van vergoeding van rituximab middels het basispakket te komen.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van rituximab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. of de investering in rituximab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.²

Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt rituximab in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van rituximab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. Samenvattend luiden de doelstellingen als volgt: het verzamelen van gegevens over het gebruik van rituximab in de Nederlandse dagelijkse praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit van rituximab.

2.b. Geregistreeerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor rituximab. Rituximab is geregistreeerd:

- 1) voor de behandeling van nog niet eerder behandelde patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom in combinatie met chemotherapie;
- 2) voor de behandeling van patiënten met folliculair lymfoom die responderen op inductietherapie;
- 3) voor de behandeling van patiënten met stadium III-IV folliculair lymfoom die chemoresistent zijn of bij wie een tweede of volgend recidief optreedt na chemotherapie;
- 4) in combinatie met CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine, prednisolon) chemotherapie, voor de behandeling van patiënten met CD20 positief diffuus grootcellig B-cel non-Hodgkin lymfoom;
- 5) in combinatie met chemotherapie, voor de behandeling van patiënten met onbehandelde en recidiverende/refractaire chronische lymfatische leukemie;
- 6) in combinatie met methotrexaat (MTX), voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën.

Deze rapportage betreft uitsluitend de indicatie ernstige, actieve reumatoïde artritis. Op T=0 was de geregistreeerde indicatie iets anders geformuleerd, namelijk 'in combinatie met MTX voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis met inadequate respons op of intolerantie voor andere disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's), inclusief één of meer TNF-blokkerende therapieën'. Voor deze indicatie heeft de voormalige CFH in 2007 de volgende therapeutische waarde vastgesteld: 'Bij de behandeling van reumatoïde artritis is bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling, inclusief behandeling met één of meerdere TNF-blokkers, rituximab een alternatief voor behandeling met TNF-blokker of conventionele therapie. Bij deze groep patiënten heeft rituximab een meerwaarde'.¹

Situatie ten opzichte van T=0: Geen relevante wijzigingen in de geregistreeerde indicatie van ernstige, actieve reumatoïde artritis.

2.c. Studiepopulatie

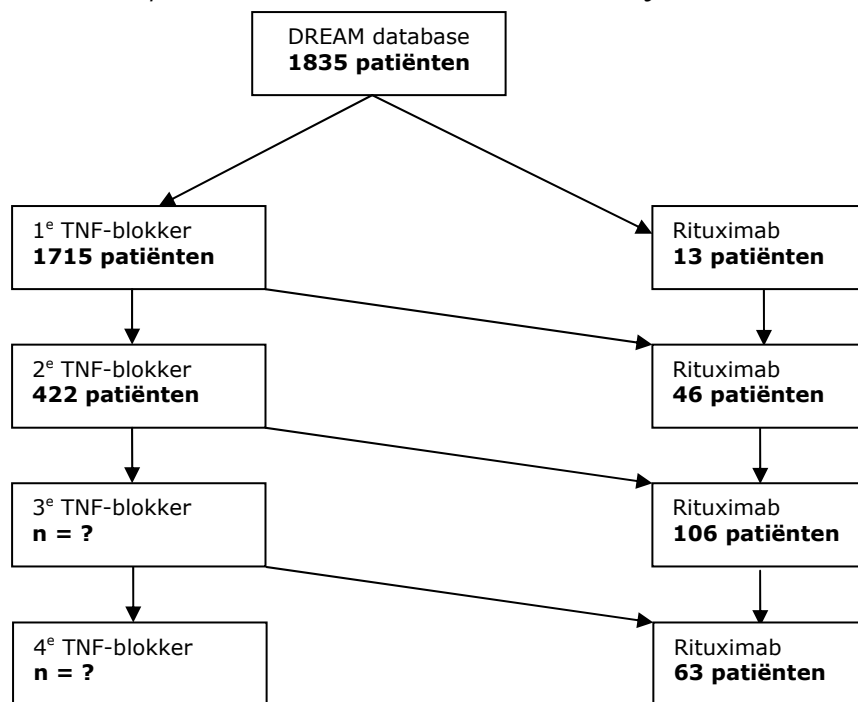
De DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) studie is een prospectief, observationeel, open-label, multicenter (n=13) onderzoek. Deelnemende centra waren: UMC St Radboud Nijmegen, Medisch Centrum Twente (Enschede), Sint Maartenskliniek (Nijmegen), Alysis zorggroep (Arnhem en Zevenaar), Medisch Centrum Leeuwarden, TweeSteden Ziekenhuis (Tilburg), Ziekenhuis Leyenburg (Den Haag; tot oktober 2007), Jeroen Bosch Ziekenhuis (Den Bosch), Ziekenhuis Groep Twente (Hengelo en Almelo),

Medisch Centrum Alkmaar, Ziekenhuis Gelderse Vallei (Ede), Isala Klinieken (Zwolle), Universiteit Medisch Centrum Groningen. De dataverzameling startte in februari 2003 en stopte eind 2010ⁱ.

In de DREAM database werden patiënten met ernstige ($DAS28 > 3,2$), actieve reumatoïde artritis geïncludeerd. In het onderzoek werden alleen patiënten geïncludeerd die met tenminste twee DMARDs behandeld waren (incl. adequate behandeling met 25 mg/week MTX) voor de start van de behandeling met een biological. In totaal werden 1835 patiënten die een behandeling met een biological startte geïncludeerd in de DREAM database (667 individuen startten de behandeling met adalimumab; 821 met etanercept; 227 met infliximab; 276 met rituximab; 81 met abatacept en 33 met tocilizumab). Echter, van circa de helft van de patiënten ontbraken gegevens over de effectiviteit van de behandeling waardoor hun gegevens niet geïncludeerd konden worden in de statistische analyse. Verder was er een additioneel inclusiecriteria voor patiënten die werden behandeld met abatacept, namelijk na onvoldoende respons op één of meer TNF-blokkers. Dit is conform de indicatie van rituximab.

Een additioneel inclusiecriteria voor patiënten die behandeld werden met rituximab was: na onvoldoende respons op één of meer TNF-blokkers. Dit criterium is conform de geregistreerde indicatie. Het flowschema van de selectie van de patiënten die met rituximab behandeld werden, staat in figuur 1. In totaal zijn 276 patiënten die met de behandeling met rituximab startte geïncludeerd in de DREAM database. De meeste patiënten die rituximab kregen ($n=113$), werden behandeld in de Sint Maartenskliniek. Op T=0 verwachtte de aanvrager dat de gegevens van circa 200 patiënten met 1 jaar follow-up beschikbaar zouden zijn. In de statistische analyse zijn echter niet de gegevens van alle 276 patiënten geïncludeerd in de statistische analyse vanwege het ontbreken van gegevens. Daarbij nam het aantal patiënten dat in de statistische analyse werd geïncludeerd af met de follow-up duur. In totaal zijn de gegevens beschikbaar van 144 patiënten met een follow-up duur van 3 maanden, 89 patiënten met een follow-up duur van 12 maanden en 29 patiënten met een follow-up duur van 24 maanden.

Figuur 1: Flowschema van de patiënten die met rituximab behandeld zijn in de DREAM database



Verder is het onbekend hoeveel patiënten switchen van TNF-blokker naar een TNF-blokker met een ander aangrijpingspunt (bv. van een receptorantagonist (etanercept) naar een antilichaam (adalimumab of infliximab)).

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de studiepopulatie inzichtelijk is beschreven. Echter, doordat de gegevens van circa 50% van de met rituximab behandelde patiënten niet in de statistische analyse zijn geïncludeerd, is het niet duidelijk hoe representatief de geanalyseerde populatie is voor de Nederlandse

ⁱ Dit is de datum dat het dossier bij het CVZ ingediend werd. De datacollectie van de DREAM database liep door.

situatie. De commissie kan verder op basis van de gegevens die aangeleverd zijn door de aanvrager niet uitsluiten dat er selectiebias is opgetreden in de DREAM studie. Verder is het patiëntenaantal met 1 jaar follow-up (n=89) aanzienlijk lager dan was verwacht op T=0 (~200).

2.d. Keuze vergelijkende behandelingen

In de statistische analyse wordt de effectiviteit van rituximab vergeleken met het gebruik van adalimumab, het gebruik van etanercept, het gebruik van infliximab en het gebruik van abataceptⁱⁱ. Dit is in overeenstemming met wat er op T=0 is afgesproken. Echter, de studiepopulatie die behandeld werden met de vergelijkende behandelingen komt niet overeen met wat er op T=0 is afgesproken. De studiepopulatie had namelijk gelimiteerd moeten worden tot patiënten met onvoldoende respons of onverdraagbaarheid op één of meer TNF-blokkers. Dit is alleen bij abatacept en rituximab gebeurd. Door de TNF-blokker studiepopulatie niet te limiteren tot patiënten die voorafgaand met een andere TNF-blokker behandeld zijn, zou in de DREAM studie de effectiviteit van rituximab t.o.v. die van de TNF-blokkers ongunstiger kunnen lijken dan het verschil in effectiviteit werkelijk is.

Conclusie: Aangezien alleen patiënten die behandeld werden met rituximab en abatacept ten minste 1 TNF-blokker hadden gehad voorafgaand aan de start van de behandeling, zijn in dit rapport alleen de gunstige en ongunstige effecten van rituximab en die van abatacept in detail beschreven.

2.e. Uitkomstmaten

In de klinische onderzoeken was een verbetering van ten minste 20% ten opzichte van de uitkomstwaarde op basis van de responsecriteria van de American College of Rheumatology (ACR20) de primaire uitkomstmaat. In de DREAM database zijn volgens de aanvrager geen gegevens over deze uitkomstmaat verzameld. Dit wijkt af van wat er op T=0 is afgesproken. De uitkomstmaten die wel in de DREAM database zijn meegenomen om de klinische effectiviteit van rituximab te bepalen zijn de 'disease activity score' (DAS)28 en de 'European League Against Rheumatism' (EULAR) respons. De samenstelling van de DAS28 berust op een maat van de patiënt, de reumatoloog en een laboratoriumparameter van ontsteking.³ Indien gedurende de behandeling een DAS28 waarde van 3,1 of lager wordt bereikt, dan spreekt men van een 'goede respons' en bij een DAS28 waarde van 2,5 of lager van 'klinische remissie'. Verder wordt op basis van de DAS28 waarde de EULAR respons als volgt gecategoriseerd:

- Goede respons = DAS28 < 3,2 en een verbetering van de DAS28 van 1,2 of meer);
- Matige respons = DAS28 > 5,1 en een verbetering van de DAS28 van 1,2 of meer of DAS28 ≤ 5,1 en een verbetering van de DAS28 van 0,6-1,2 of
- Niet reagerend op de behandeling = DAS28 > 5,1 en een verbetering van de DAS28 van 0,6-1,2 of een verbetering van de DAS28 waarde van minder dan 0,6.

De voormalige CFH gaf in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek aan dat zij de voorkeur gaven aan de DAS28 als uitkomstmaat voor het bepalen van de effectiviteit van rituximab. De DAS28 en EULAR response zijn binnen de Nederlandse klinische praktijk de belangrijkste uitkomstmaten.

Voor het bepalen van de kwaliteit van leven is de volgende uitkomstmaat meegenomen in de DREAM database: de Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ). De HAQ is één van de componenten van de ACR criteria en de score loopt van 0 (weinig lichamelijke beperkingen) tot 3 (zeer veel lichamelijke beperkingen). Een afname van de HAQ met ten minste 0,22 punten wordt beschouwd als klinisch relevant. In de studie is de kwaliteit van leven ook gemeten met behulp van de EQ-5D vragenlijst. Echter, de EQ-5D resultaten zijn niet voor de verschillende behandellijnen beschikbaar.

Conclusie: De WAR gaat niet akkoord met de uitkomstmaten zoals deze zijn gepresenteerd door de aanvrager, omdat de ACR niet is meegenomen en de EQ-5D niet apart voor de verschillende behandelingen is bepaald.

2.f. Gegevensverzameling

In de DREAM database zijn uitsluitend prospectief gegevens verzameld over de behandeling met rituximab en de vergeleken behandelingen. Het is echter onduidelijk of het verschil in tijdsperiode waarover de gegevens van rituximab (~2007-2010) en TNF-blokkers (2003-2010) verzameld zijn invloed heeft gehad op de uiteindelijke resultaten.

Conclusie: De WAR kan zich over het algemeen vinden in de gegevensverzameling. Een mogelijke tekortkoming van de studie is dat de tijdsperiode waarover de gegevens van rituximab en die van de

ⁱⁱ Er waren onvoldoende patiënten behandeld met tocilizumab om met dit geneesmiddel te vergelijken.

TNF-blokkers verzameld zijn verschilt. Echter, binnen de beschikbare tijd kon de aanvrager deze gegevens niet aanleveren. Door het ontbreken van deze gegevens kan de commissie niet bepalen of de gemiddelde behandelduur met een TNF-blokker die gemeten is tussen 2003 en 2010 vergelijkbaar is met die tussen 2007 en 2010. Dit heeft als gevolg dat de WAR niet kan bepalen of de gemiddelde behandelduur verschilt tussen de middelen.

2.g. Discussie methoden uitkomstenonderzoek

In de statistische analyse zijn ook patiënten geïnccludeerd met een adequate respons op een TNF-blokker. Dit is niet conform de geregistreerde indicatie van rituximab en dit kan de resultaten van de vergelijking tussen rituximab en TNF-blokkers beïnvloed hebben⁴. Daarom heeft de WAR besloten om alleen de resultaten van de vergelijking tussen rituximab en abatacept in detail te beschrijven in dit rapport. Verder is het onduidelijk of het verschil in tijdsperiode waarover de gegevens van rituximab (~2007-2010) en TNF-blokkers (2003-2010) verzameld zijn de resultaten heeft beïnvloed. Hierdoor kan de WAR o.a. niet bepalen of de behandelduur verschilt tussen de middelen.

2.h. Eindconclusie methoden uitkomstenonderzoek

De opzet van het uitkomstenonderzoek voldoet voor een groot deel van de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek rituximab.¹

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Uitgangswaarden gegevens van geïncludeerde patiënten

Van alle patiënten die geïncludeerd zijn in de DREAM database zijn de belangrijkste uitgangswaarden in tabel 1 weergegeven. Het merendeel van de patiënten die behandeld werden met rituximab, adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept en tocilizumab waren vrouwen en de gemiddelde leeftijd was 56 jaar. Verder lijkt de gemiddelde ziekteduur te verschillen tussen rituximab (11 jaar), abatacept (9 jaar) en TNF-blokkers (5 of 6 jaar). Mogelijk is er ook een verschil in het gemiddeld aantal DMARDs waarmee men, voorafgaand aan de inclusie in de DREAM database, was behandeld.

Tabel 1: Patiëntkenmerken bij inclusie

	Rituximab (n=276)	Adalimumab (n=667)	Etanercept (n=821)	Infliximab (n=227)	Abatacept (n=81)	Tocilizumab (n=33)
Gemiddelde leeftijd (sd)	56 (14)	55 (13)	56 (13)	57 (13)	55 (11)	54 (10)
Percentage vrouwen	74%	70% ^a	68% ^b	71% ^c	70% ^d	77% ^e
Gemiddelde ziekteduur in jaren (25-75%)	11,1 (6,6-18,1)	5,9 (2,2-12,7)	5,2 (1,8-12,0)	5,9 (2,2-12,0)	9 (4-14)	9 (3-16)
Percentage patiënten met ≥ 1 erosie	54% ^f	65% ^g	60% ^h	68% ⁱ	36% ^j	50% ^k
Gemiddelde DAS28 (sd)	5,1 (1,3)	4,9 (1,3)	5,1 (1,3)	5,2 (1,1)	4,9 (1,2)	4,6 (1,3)
Gemiddelde HAQ (sd)	1,6 (0,7)	1,3 (0,6)	1,4 (0,7)	1,5 (1,0)	1,6 (0,7)	1,3 (0,6)
Percentage patiënten reumafactor positief	79% ^l	73% ^m	70% ⁿ	75% ^o	61% ^p	71% ^q
Gemiddelde aantal DMARDs (25-75%)	4 (3-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	2 (2-5)
Gemiddelde aantal TNF-blokkers (25-75%)	2 (1-3)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	2 (1-2)	2 (1-2)

DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); HAQ = Health Assessment Questionnaire Disability Index (score loopt van 0 (weinig lichamelijke beperkingen) tot 3 (zeer veel lichamelijke beperkingen)); sd = standaarddeviatie

^a n=663

^b n=800

^c n=225

^d n=80

^e n=31

^f n=203

^g n=543

^h n=643

ⁱ n=183

^j n=62

^k n=18

^l n=258

^m n=645

ⁿ n=782

^o n=225

^p n=75

^q n=28

In de DREAM database was de behandeling met rituximab bij 20% van de patiënten gestart nadat zij met 1 TNF-blokker behandeld waren, bij 47% van de patiënten nadat zij met 2 TNF-blokkers behandeld waren en bij 28% van de patiënten nadat zij met 3 TNF-blokkers behandeld waren (tabel 2). Zestig procent van de patiënten kreeg gelijktijdig MTX (subcutaan gemiddeld 22,7 mg/week en oraal gemiddeld 15,4 mg/week) en 29% een andere DMARD.

Tabel 2: Patiëntkenmerken van de patiënten die met rituximab waren behandeld in de DREAM database en de REFLEX studie.

	DREAM (n=276)	REFLEX (fase III trial) (n=308)
Gemiddelde leeftijd (sd)	56 (14)	52 (12)
Percentage vrouwen	74%	81%
Gemiddelde ziekteduur in jaren (sd)	11,1	12,1 (8,3)
Percentage patiënten met ≥ 1 erosie	54%	100%
Gemiddelde DAS28 (sd)	5,1 (1,3)	6,9 (1,0)
Gemiddelde HAQ (sd)	1,6 (0,7)	1,9 (0,6)
Percentage patiënten reumafactor positief	79%	79%
Gemiddelde aantal DMARDs (sd)	4	2,6 (1,8)
Gelijktijdige behandeling met methotrexaat (MTX) gemiddelde dosering	60% ~19 mg per week	100% 16,5 mg per week
Aantal TNF-blokkers		-
1	20%	60%
2	47%	31%

3	28%	9%
Voldeed aan alle 4 startcriteria van het REFLEX onderzoek	13%	n.v.t.

DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR); HAQ = Health Assessment Questionnaire Disability Index (score loopt van 0 (weinig lichamelijke beperkingen) tot 3 (zeer veel lichamelijke beperkingen)); sd = standaarddeviatie

De REFLEX studie⁵ was de belangrijkste fase III trial op T=0. In totaal voldeed 13% van de patiëntenpopulatie die in de DREAM database behandeld werden met rituximab aan de inclusiecriteria van de REFLEX studie (tabel 2). Verder lijkt de patiëntenpopulatie in de DREAM database een minder ernstige vorm van de ziekte te hebben dan in de REFLEX studie, maar daarentegen waren de patiënten voorafgaand aan de start van de behandeling met rituximab wel met meer TNF-blokkers behandeld.

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de verschillen tussen de uitgangswaarden van de DREAM database en de REFLEX studie inzichtelijk zijn gepresenteerd door de aanvrager. De WAR heeft verder de indruk dat de patiënten in de DREAM database een minder ernstige vorm van de ziekte hadden dan in het REFLEX studie omdat de gemiddelde DAS28 score lager was.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

In de SPC van rituximab staat dat een kuur met rituximab dient te bestaan uit twee intraveneuze infusies van 1000 mg. De aanbevolen dosering is 1000 mg via intraveneuze infusie gevolgd door een tweede intraveneuze infusie van 1000 mg twee weken later. De noodzaak van een vervolgkuur dient 24 weken na de voorgaande kuur te worden beoordeeld. Patiënten met resterende ziekteactiviteit dienen herbehandeld te worden. Bij patiënten zonder resterende ziekteactiviteit dient de herbehandeling te worden uitgesteld totdat de ziekteactiviteit terugkeert.⁶ Het gebruik van rituximab wordt niet aanbevolen bij MTX-naïeve patiënten omdat een gunstige verhouding tussen de baten en het risico niet is vastgesteld.

Bijna alle patiënten (99%) die in de DREAM database waren behandeld met rituximab hadden voorafgaand aan de start van de behandeling MTX gehad. Bij de start van de behandeling werd 89% van de patiënten met DMARD behandeld (60% met MTX en 29% met een andere DMARD). Het schema en dosering waarmee patiënten werden behandeld, was bij de meeste patiënten (96%) in overeenstemming met wat in de SPC van rituximab wordt aanbevolen (tabel 3). In totaal werden in de DREAM database 374 kuren met rituximab gegeven en was de gemiddelde behandelduur met rituximab 27 tot 40 maanden. Het is echter onbekend hoe lang de gemiddelde behandelduur is bij responders. Dit terwijl deze data wel in het FE-model is verwerkt.

Ook het schema en dosering van de geneesmiddel waarmee vergeleken werd, was grotendeels in overeenstemming met wat er in de SPCs aanbevolen wordt (tabel 3). In totaal werden 1009 injecties met adalimumab, 1410 injecties met etanercept, 320 kuren met infliximab en 81 kuren met abatacept gegeven. De gemiddelde behandelduur met een TNF-blokker was 34 tot 48 maanden (adalimumab = 48 maanden, etanercept = 51 maanden en infliximab = 34 maanden) en met abatacept 23 maanden. Hoeveel van deze patiënten gelijktijdig met MTX en/of DMARDs behandeld werden, is onbekend. Verder is het onbekend hoe lang de gemiddelde behandelduur is bij responders. Dit terwijl deze data wel in het FE-model is verwerkt.

Tabel 3: Schema/Dosering rituximab en vergelijkende behandelingen in uitkomstenonderzoek

Behandeling	Aanbevolen schema in SPC	Meest gebruikte schema	Het op een na meest gebruikte schema
Rituximab	1000 mg op dag 1 en dag 15	1000 mg op dag 1 en 15 (96%)	1000 mg op dag 1(??%)
Adalimumab	40 mg 1x/2w	40 mg 1x/2w (97%)	40 mg 1x/w (2%)
Etanercept	25 mg 2x/w of 50 mg 1x/w	50 mg 1x/w (64%)	25 mg 2x/w (35%)
Infliximab	3 mg/kg 1x/8w	3 mg/kg 1x/8w (73%)	4 mg/kg 1x/8w (13%)
Abatacept	<60 kg: 500 mg/4w ≥60 en ≤100 kg: 750 mg/4w >100 kg: 1000 mg/4w	750mg 1x/4w (82%)	500 mg 1x/4w (10%)
Tocilizumab	8 mg/kg 1x/4w ^a	8 mg/kg 1x/4w (22%)	680 mg 1x/4w (16%)

^a De dosering dient te worden aangepast bij afwijkende laboratoriummetingen (leverenzymafwijkingen; laag absoluut aantal neutrofielen; lage trombocytenaantallen).

Conclusie: De WAR is van mening dat de gegevens over het gebruik van rituximab en vergeleken behandelingen inzichtelijk zijn gepresenteerd. Alleen de gegevens over de gemiddelde behandelduur bij responders ontbreken. Ook is het onbekend hoeveel van de patiënten die een behandeling met adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept of tocilizumab startten gelijktijdig met MTX of een andere DMARD behandeld werden.

3.c. Klinische effectiviteit

De klinische effectiviteit van rituximab is in de DREAM database bepaald op basis van de EULAR en DAS28 score.

Van de patiënten die na onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-blokker switchden naar een behandeling met rituximab had 53-64% een goede of matige respons gedurende het eerste behandeljaar volgens de EULAR criteria (tabel 4). Dit lijkt vergelijkbaar met abatacept (goede of matige respons = 52-61% van de patiënten gedurende het eerste behandeljaar). De effectiviteit van rituximab lijkt slechter dan die van etanercept (goede of matige respons = 74-80% van de patiënten) en die van adalimumab (goede of matige respons = 73-80%). Het lijkt wel vergelijkbaar met die van infliximab (goede of matige respons = 56-64%).

De gemiddelde afname in de DAS28 score gedurende het eerste behandeljaar varieerde tussen de 0,67 en 1,01 bij de patiënten die met rituximab behandeld werden (tabel 4). Ook dit lijkt vergelijkbaar met abatacept (gemiddelde afname varieerde tussen 0,70 en 0,94 gedurende het eerste behandeljaar). De effectiviteit van rituximab lijkt slechter dan die van etanercept (gemiddelde afname varieerde tussen 1,48 en 1,70) en die van adalimumab (gemiddelde afname varieerde tussen 1,44 en 1,65) en die van infliximab (gemiddelde afname varieerde tussen 1,05 en 1,28).

Echter, om te kunnen aantonen dat er statistisch significant verschillen zijn tussen de geneesmiddelen, dient de aanvrager een statistische analyse uit te voeren waarin gecorrigeerd wordt voor verschillen in uitgangswaarden (bv. met behulp van de propensity score). Deze analyse heeft de aanvrager niet gedaan.

Tabel 4: Klinische effecten van rituximab en abatacept bij patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis

DREAM database (uitkomstenonderzoek)			
Patiënten na onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-blokker			
	rituximab (n=140)	abatacept (n=44)	verschil
EULAR			
goede of matige respons na 3 maanden	64% ^a	61% ^b	3%
goede of matige respons na 6 maanden	53% ^c	60% ^d	-7%
goede of matige respons na 9 maanden	59% ^e	54% ^f	5%
goede of matige respons na 12 maanden	60% ^g	52% ^h	8%
DAS28			
gemiddelde verandering na 3 maanden	-1,01 ^a	-0,77 ^b	-0,24
gemiddelde verandering na 6 maanden	-0,67 ^c	-0,92 ^d	0,25
gemiddelde verandering na 9 maanden	-1,01 ^e	-0,70 ^f	-0,31
gemiddelde verandering na 12 maanden	-0,85 ^g	-0,94 ^h	-0,09
DAS28 = Disease Activity Score in 28 gewrichten volgens de European League Against Rheumatism (EULAR)			
^a Data van 140 patiënten	^d Data van 38 patiënten	^g Data van 88 patiënten	
^b Data van 44 patiënten	^e Data van 94 patiënten	^h Data van 21 patiënten	
^c Data van 129 patiënten	^f Data van 26 patiënten		

Verder is de veiligheid van de behandeling met rituximab en die met abatacept bestudeerd. Er werden 7 ernstige bijwerkingen (6 infecties en 1 allergische reactie) gerapporteerd tijdens de 374 kuren met rituximab. Geen van de patiënten rapporteerde een ernstige bijwerking gedurende de 81 kuren met abatacept.

Verder stopten 101 patiënten de behandeling met rituximab in de DREAM database. Acht procent stopte vanwege remissie van de ziekte, 56% vanwege onvoldoende respons, 10% vanwege bijwerkingen, 2% vanwege onvoldoende respons en bijwerkingen, 13% vanwege andere redenen en 11% vanwege een onbekende reden. Drieënveertig patiënten stopten de behandeling met abatacept. Hiervan stopte 59% vanwege onvoldoende respons, 6% vanwege bijwerkingen, 9% vanwege onvoldoende respons en

bijwerkingen, 6% vanwege andere redenen en 21% vanwege een onbekende reden. Deze gegevens zijn niet beschikbaar voor de TNF-blokkers.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de beschreven resultaten van rituximab en abatacept, maar niet in de statistische analyses. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt in de DREAM database de effectiviteit van rituximab iets lager te zijn dan in de klinische studies. Verschillen in patiëntkenmerken kunnen hebben geleid tot de lagere effectiviteit van rituximab in de DREAM database. Verder lijken de gunstige effecten van de TNF-blokkers beter te zijn dan die van rituximab. Echter, doordat de aanvrager de TNF-blokker studiepopulatie niet heeft gelimiteerd tot patiënten die voorafgaand met een andere TNF-blokker behandeld waren, is het waarschijnlijk dat in de DREAM studie de effectiviteit van rituximab t.o.v. die van de TNF-blokkers ongunstiger lijkt dan die werkelijk is.

3.d. Kwaliteit van leven

Beschrijving: In de DREAM database zijn kwaliteit van leven gegevens verzameld met behulp van de EQ-5D vragenlijst. De verzameling is echter een periode onderbroken geweest en vanaf 2007 weer opgepakt. De aanvrager heeft alleen de vragenlijsten die in 2010 zijn ingevuld meegenomen in de analyses. Verder heeft de aanvrager alleen de laatst ingevulde vragenlijsten uit 2010 in de analyse geïnccludeerd, om zo het aantal metingen te beperken tot maar één meting per patiënt.

Kwaliteit van leven met behulp van de EQ-5D vragenlijst niet separaat voor de verschillende behandelingschema's of behandellijnen bepaald. Wel presenteerde de aanvrager de resultaten voor de HAQ score voor de verschillende middelen (tabel 5).

Tabel 5: Resultaten kwaliteit van leven door behandeling met rituximab en abatacept bij Nederlandse patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis

DREAM database (uitkomstenonderzoek)		
Patiënten na onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-blokker		
	rituximab (n=140)	abatacept (n=44)
HAQ		
gemiddelde verandering na 3 maanden	-0,18 ^a	-0,26 ^b
gemiddelde verandering na 6 maanden	-0,09 ^c	-0,31 ^d
gemiddelde verandering na 9 maanden	-0,22 ^e	-0,31 ^f
gemiddelde verandering na 12 maanden	-0,16 ^g	-0,31 ^h
HAQ = Health Assessment Questionnaire Disability Index		
^a Data van 140 patiënten	^d Data van 38 patiënten	^g Data van 88 patiënten
^b Data van 44 patiënten	^e Data van 94 patiënten	^h Data van 21 patiënten
^c Data van 129 patiënten	^f Data van 26 patiënten	

Verder presenteert de aanvrager formules om de HAQ score om te zetten in de Kwaliteit van Leven (QoL). De resultaten hiervan zijn te vinden in tabel 6.

Tabel 6: Utiliteiten per HAQ bereik

Utiliteiten gemiddeld (n, sd)			
HAQ score	Man	Vrouw	Totaal
≤ 0,5	0,84 (n=120; sd=0,11)	0,86 (n=160; sd=0,15)	0,85 (n=280; sd=0,13)
0,6-1,0	0,75 (n=118; sd=0,15)	0,78 (n=217; sd=0,15)	0,77 (n=335; sd=0,15)
1,1-1,5	0,64 (n=111; sd=0,20)	0,69 (n=288; sd=0,17)	0,68 (n=399; sd=0,18)
1,6-2,0	0,56 (n=82; sd=0,22)	0,63 (n=223; sd=0,20)	0,61 (n=305; sd=0,21)
2,1-2,5	0,49 (n=31; sd=0,30)	0,44 (n=100; sd=0,28)	0,45 (n=131; sd=0,29)
≥ 2,6	0,21 (n=13; sd=0,38)	0,28 (n=45; sd=0,24)	0,27 (n=58; sd=0,27)

De aanvrager stelt dat de uiteindelijke kwaliteit van leven schattingen niet individueel zijn bepaald per behandeling of behandellijn, maar dat deze bepaald zijn met behulp van veranderingen in de HAQ score.

Discussie: De aanvrager heeft gegevens voor de kwaliteit van leven op basis van de dagelijkse praktijk gepresenteerd. Echter, de resultaten die zijn gepresenteerd in tabel 5 zijn te magere om conclusies uit te kunnen trekken. Zo verschilt de groepsgrootte, is het niet bekend in hoeverre de patiënten onderling overeenkomen en zijn de betrouwbaarheidsintervallen niet gegeven. Gezien een publicatie uit 2011 op basis van de DREAM database zijn meer gegevens beschikbaar, met name ook voor de controle arm.⁷

Voor de economische bepaling van de kwaliteit van leven zijn EQ-5D gegevens nodig. Dit is zo ook gecommuniceerd op T=0: "De voormalige CFH vindt het gebruik van de HAQ-EuroQoL formule niet acceptabel, in het uitkomstenonderzoek moeten de utiliteiten bepaald worden, bij voorkeur met de EQ-5D. Deze gegevens dienen in het model te worden geanalyseerd."¹ Deze gegevens zijn echter niet transparant gepresenteerd. Het is wenselijk om EQ-5D gegevens te tonen die zijn verkregen tijdens behandeling met rituximab ten opzichte van gegevens tijdens andere behandelingen.

Een stratificering is toegestaan mits voldoende onderbouwd. De onderbouwing voor de stratificering ontbreekt echter.

Tot slot lijken de EQ-5D waarden iets te hoog ingeschat. In de economische evaluatie gaat de aanvrager uit van een gemiddelde HAQ-score van 1,6 waardoor de gemiddelde EQ-5D waarde 0,61 is. Een recente publicatie gebaseerd op de DREAM database benoemt dat bij aanvang van de eerstelijns behandeling de patiënten een gemiddelde EQ-5D waarde hadden van 0,46 (standaarddeviatie 0,29) en dat deze na 1 jaar behandeling met een TNF-blokker 0,61 (standaarddeviatie 0,25) was.⁸ Het is te verwachten dat bij het falen van een TNF-blokker en de aanvang van de tweedelijnsbehandeling de EQ-5D score weer daalt. Immers, de therapie heeft gefaald, de reuma is heviger geworden dan bij een werkende therapie en de kwaliteit van leven zal hierdoor verslechteren.

Conclusie: De WAR vindt dat de kwaliteit van leven onvoldoende bepaald is en dat de benadering van de utiliteiten onvoldoende is onderbouwd. Graag ziet de WAR de ruwe data.

3.e. Kosten

Beschrijving:

Volgens de aanvrager kunnen kosten worden ingedeeld in de categorieën directe medische kosten (behandelkosten en zorggebruik) en indirecte niet-medische kosten vanwege productiviteitsverliezen.

Onder behandelkosten vallen medicijnkosten, toedieningskosten en kosten voor monitoren. Volgens de aanvrager zijn de doseringsalgoritmen gebaseerd op de klinische praktijk in de DREAM database, waaruit blijkt dat de meerderheid van de Nederlandse patiënten behandeling volgens de SPC tekst krijgt. Voor rituximab wordt door de aanvrager verondersteld dat een herbehandeling in de dagelijkse praktijk na 9,76 maanden plaatsvindt.

De aanvrager gaat ervanuit dat voor intraveneuze toediening een ziekenhuisbezoek nodig is, maar voor subcutane injecties niet. De aanvrager heeft dit verschil in toedieningswijze meegenomen door voor intraveneuze toediening het tarief van €254 per toediening te hanteren.

De doseerschema's waar de aanvrager vanuit is gegaan staan weergegeven in tabel 7

Tabel 7: Kosten voor behandeling en toediening van medicijnen

Behandeling	Medicijnkosten			Toedienings-kosten	
	Kosten per vial	Inhoud per vial (mg)	Aankoop-kostent	Toedieningen per jaar (onderhouds)	Toedienings-kosten
Abatacept+MTX	€ 397.78	250	€ 14,357.52	12	3,050.28
Adalimumab+MTX	€ 572.27	50	€ 11,940.57	26	€ 0.00
Azathioprine	€ 0.21	50	€ 239.72	364	€ 0.00
Certolizumab pegol+MTX	€ 580.39	200	€ 15,127.58	26	€ 0.00
Etanercept+MTX	€ 284.44	25	€ 14,828.32	104	€ 0.00
Golimumab+MTX	€ 1,240.53	50	€ 14,923.80	12	€ 0.00
Infliximab+MTX	€ 672.60	100	€ 11,111.13	7	€ 1779.33
Leflunomide	€ 11.00	100	€ 10.73	6.5	€ 0.00
Methotrexate	€ 0.48	10	€ 37.44	52	€ 0.00
Rituximab+MTX	€ 1,473.04	500	€ 7,281.90	3	€ 625.06
Tocilizumab+MTX	€ 849.51	400	€ 17,353.85	13	€ 3,304.47

Het monitor regime is gebaseerd op Nederlandse richtlijnen. De kosten voor het monitoren omvatten een test voor het C-reactieve eiwit en elke drie maanden een poliklinisch bezoek, een test voor de erythrocytbezinkingssnelheid, een test voor het complete bloedbeeld, creatinine, lever enzymen, en analyse van de urine. Radiologisch onderzoek van de extremiteiten werd slechts 1 maal gedaan.

Daarnaast zijn vragenlijsten afgenomen bij patiënten omtrent medisch zorggebruik en productiviteitsverliezen. Deze heeft de aanvrager uitgezet per HAQ score.

Tabel 8: Zorggebruik per HAQ score

	HAQ score					
	Gemiddelde (sd)					
	≤0,5 (n=99)	0,6-1,0 (n=145)	1,1-1,5 (n=182)	1,6-2,0 (n=127)	2,1-2,5 (n=67)	≥2,6 (n=18)
Thuiszorg, verpleging (uren/week)	0,02 (0,201)	0,06 (0,59)	0,06 (0,59)	0,18 (1,41)	0,76 (1,82)	4,00 (7,09)
Thuiszorg, huishoudelijke hulp (uren/week)	0,15 (0,90)	0,59 (1,77)	1,17 (4,17)	0,98 (1,75)	1,99 (3,75)	5,86 (12,45)
Mantelzorg(uren/week)	0,52 (2,8)	1,31 (2,98)	4,37 (9,81)	5,05 (11,34)	7,01 (20,98)	11,28 (15,13)
Huisarts (bezoeken/maand)	0,31 (0,65)	0,48 (1,05)	0,34 (0,47)	0,53 (0,72)	0,67 (1,17)	0,67 (1,07)
Specialist (bezoeken/maand)	1,4 (6,2)	1,15 (2,86)	1,11 (3,78)	1,23 (1,78)	1,68 (2,19)	1,09 (1,23)
Paramedisch (bezoeken/maand)	1,4 (5,7)	1,35 (3,35)	1,69 (3,30)	2,14 (4,35)	3,04 (6,21)	1,94 (1,23)
Ziekenhuisopnames (dagen/maand)	0,64 (5,6)	0,10 (0,58)	0,11 (0,56)	0,16 (0,46)	0,48 (1,76)	2,50 (10,36)
X-rays (aantal/maand)	0,11 (0,53)	0,13 (0,39)	0,09 (0,21)	0,20 (0,51)	0,33 (0,70)	2,05 (7,73)

Tabel 9: Productiviteitsverliezen per HAQ score

HAQ score	Betaald werk		productiviteitsverliezen voor betaald werk Gemiddeld (sd, n)
	Ja	Nee	
≤0,5	63 (63,6%)	36 (36,4%)	1,13 (5,79) 63
0,6-1,0	67 (46,2%)	78 (53,8%)	2,99 (7,67) 67
1,1-1,5	53 (29,1%)	129 (70,9%)	1,66 (5,49) 53
1,6-2,0	25 (19,7%)	102 (80,3%)	7,01 (25,19) 25
2,1-2,5	10 (14,9%)	57 (85,1%)	5,28 (11,08) 10
≥2,6	-	18 (100%)	-

Discussie:

De aanvrager heeft de categorie directe niet-medische kosten weggelaten. Voor een volledig maatschappelijk beeld zouden deze kosten, waaronder transportkosten naar het ziekenhuis voor de behandeling, ook moeten worden meegenomen.

De aanvrager heeft een verschil in toedieningswijze meegenomen door een bedrag voor de dagbehandeling van €254 mee te rekenen. Dit is niet correct, omdat volgens de kostenhandleiding de referentieprijs exclusief de kosten voor medisch specialisten en medische verrichtingen is. Dus naast het bedrag voor de dagopname dienen de kosten voor de toediening te worden meegenomen. Echter, patiënten kunnen ook poliklinisch worden behandeld, waarvoor de referentieprijs 64-129 Euro is. Aangezien dit bedrag veel lager ligt en niet is meegenomen, zullen de uiteindelijke kosten redelijk kunnen worden benaderd door enkel de €254 mee te nemen.

En daarnaast dienen zowel de indirecte medische kosten voor transport als de indirecte niet-medische kosten (productiviteitsverliezen door werkverzuim vanwege het naar het ziekenhuis gaan) te worden meegenomen.

Verder is de WAR niet gecharmeerd van de wijze waarop kosten gekoppeld worden aan de HAQ score. De validatie van deze koppeling ontbreekt en het is de vraag of de HAQ scores zelf voldoende gevalideerd zijn voor een dergelijke koppeling. Met name bij een heterogene groep patiënten kan de HAQ score per behandeling uiteen lopen. Meer uitleg en validatie is nodig.

Ook is een aantal kostenposten in "tabel 8. Zorggebruik" niet helder. Zo is onduidelijk waarom bij HAQ score >2,6 meer dan 2 X-rays per maand genomen worden. Of waarom alle patiënten vaker dan 1x per maand een specialist zouden bezoeken. Het wekt de indruk dat de vragenlijsten zijn afgenomen in een bepaalde periode en vervolgens geëxtrapoleerd zijn naar een langere periode. Het is de vraag of de periode waarin de vragenlijst is afgenomen representatief is voor de langere periode. Ook lijkt het zorggebruik niet aangepast voor de Nederlandse situatie, omdat kosten voor verpleegkundige zorg ontbreken. Het wekt de indruk dat de kosten nogal naar boven toe te zijn afgerond.

Tot slot zijn spillage kosten niet meegenomen, maar zou de bepaling completer zijn indien ook hier inzicht in was gegeven.

Conclusie: De WAR kan zich niet vinden in de bepaling van de kosten.

3.f. Discussie resultaten uitkomstenonderzoek

De WAR is van oordeel dat de verschillen tussen de uitgangswaarden van de DREAM database en het REFLEX onderzoek inzichtelijk zijn gepresenteerd door de aanvrager. De WAR heeft verder de indruk dat de patiënten in de DREAM database een minder ernstige vorm van de ziekte hebben dan in het REFLEX onderzoek omdat de gemiddelde DAS28 score lager ligt.

De WAR is van mening dat de gegevens over het gebruiken van rituximab en vergeleken behandelingen inzichtelijk zijn gepresenteerd. Alleen de gegevens over het gemiddelde aantal behandelingen gedurende het eerste en tweede behandeljaar ontbreken. Ook is het onbekend hoeveel van de patiënten die een behandeling met adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept of tocilizumab startten, gelijktijdig met MTX of een andere DMARD behandeld werden.

De WAR kan zich vinden in de beschreven resultaten van rituximab en abatacept. Voor een vergelijking met de TNF-blokkers, dient de aanvrager de studiepopulatie te limiteren tot patiënten die voorafgaand aan de start met een TNF-blokker behandeld zijn met een TNF-blokker.

De WAR vindt dat de kwaliteit van leven onvoldoende bepaald is en dat de benadering van de utiliteiten onvoldoende is onderbouwd.

De WAR kan zich niet vinden in de bepaling van de kosten.

3.g. Eindconclusie resultaten uitkomstenonderzoek

De WAR kan zich vinden in de geïncludeerde patiëntenpopulaties en de informatie over het gebruik van rituximab in de dagelijkse praktijk. Rituximab en abatacept lijken vergelijkbaar te zijn in effectiviteit in de dagelijkse praktijk. Gegevens over de ACR score ontbreken echter evenals resultaten voor de EQ-5D vragenlijsten. Ook de bepaling van de kosten is voornamelijk onvoldoende inzichtelijk gemaakt en het is onduidelijk of alle kosten correct zijn meegenomen (bijvoorbeeld productiviteitsverliezen bij toedieningskosten of het aantal X-rays per maand). Echter, de WAR is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek voor een groot deel voldoet aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek voor rituximab.

4. Literatuuronderzoek

Beschrijving: In juli 2011 heeft de aanvrager in de databases PubMed, EMBASE en Cochrane literatuuronderzoek uitgevoerd met de volgende kernwoorden: 'rituximab', 'rheumatoid arthritis' samen met 'kosten', 'cost-effectiveness', 'cost-utility' or 'economic'.

Hierop vond de aanvrager meer dan 1000 hits. De aanvrager benoemt 4 analyses van kosteneffectiviteit voor rituximab die waren uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Zweden en Hongarije. De aanvrager geeft aan dat ten opzichte van een alternatief TNF-blokker rituximab een kosteneffectieve mogelijkheid is met ICERS die varieerden van kostenbesparend tot 15.565 Euro per QALY.

Discussie: De aanvrager heeft een uitgebreid overzicht gegeven van de beschikbare literatuur. Echter, de publicatie over de DREAM database van januari 2011 in het tijdschrift Rheumatology ontbreekt.⁷ Het is niet duidelijk waarom deze studie achterwege is gelaten. Deze lijkt juist zeer relevant, omdat de resultaten van de DREAM database worden besproken.

Na de indiening zijn meerdere artikelen gepubliceerd op basis van de DREAM database. Deze beoordeling van de farmaco-economische evaluatie zal ook een artikel gebaseerd op de DREAM database dat gaat over EQ-5D waarden benoemen.⁸

De NICE guideline (www.nice.org.uk/guidance/TA195) benoemt kosten voor de 50mg vial (50mg/500ml) van £873.15. Dit komt bij een wisselkoers van 1,2 (voor het Pond t.o.v. de Euro) neer op 1048 Euro. Dit is dus ongeveer 70% van de door de fabrikant opgegeven Nederlandse prijs (a € 1,473.04). Op basis van die guideline zou de prijs voor rituximab in het Verenigd Koninkrijk lager liggen dan in Nederland.

Conclusie: De WAR kan zich ten dele vinden in het literatuuronderzoek. Het zou goed zijn als de publicatie van de DREAM database uit 2011 ook wordt besproken.

5. Methoden kosteneffectiviteitsanalyse

5.a. Analyse techniek

Beschrijving: De farmaco-economische evaluatie bestaat uit een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en een kostenutiliteitsanalyse (KUA).

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gebruikte analyse techniek.

5.b. Studieperspectief

Beschrijving: De analyse is volgens de aanvrager uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het gebruikte studieperspectief.

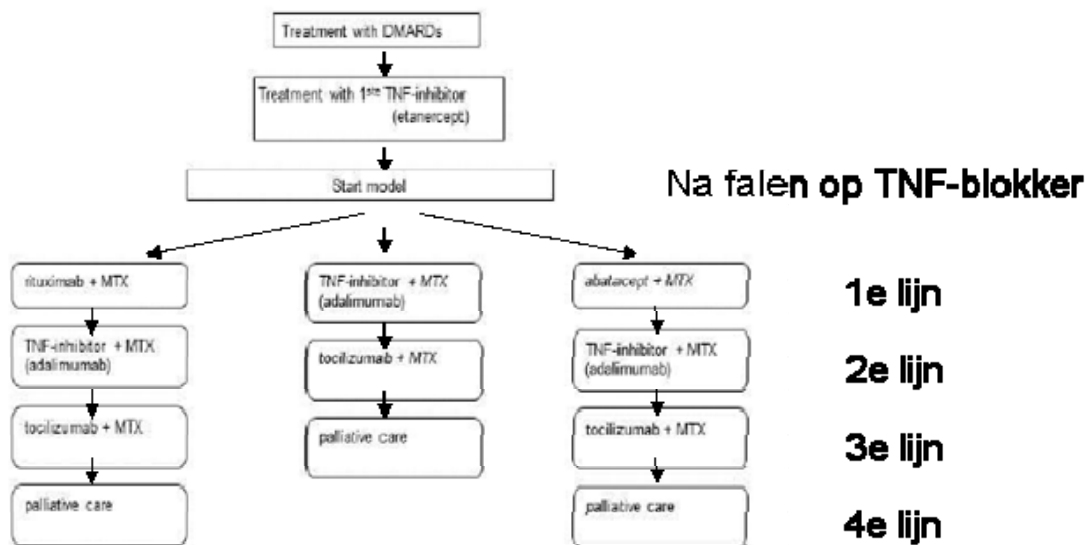
5.c. Vergelijkende behandeling

Beschrijving: De aanvrager heeft zich gebaseerd op een expert opinie en de Nederlandse dagelijkse praktijk en de volgende drie behandelalgoritmes verondersteld. Dat als eerste het TNF-blokker etanercept wordt gegeven en dat deze behandeling wordt gevolgd door:

1. rituximab met MTX, dan adalimumab + MTX, dan tocilizumab + MTX, dan palliatieve zorg.
2. adalimumab + MTX, dan tocilizumab + MTX, dan palliatieve zorg.
3. abatacept + MTX, dan adalimumab + MTX, dan tocilizumab + MTX, dan palliatieve zorg.

Deze behandelalgoritmes staan afgebeeld in figuur 2.

Figuur 2: Behandelalgoritmen die in het model met elkaar vergeleken worden.



Discussie: De aanvrager spreekt over een vergelijking van de inzet van rituximab ten opzichte van TNF-blokkers (TNF cycling). Maar uitgaande van figuur 2 worden rituximab of abatacept juist toegevoegd als extra behandelijn in het behandelalgoritme. In deze beoordeling zal daarom verder gesproken worden over de toevoeging van rituximab als behandelijn aan het behandelalgoritme.

De aanvrager heeft de bovenstaande behandelalgoritmen gegeven. De behandelalgoritmen volgen uit de meest ingezette behandelingen in de DREAM database. Echter, er wordt nu uitgegaan van de inzet van rituximab na falen op 1 TNF-blokker. Het is ook mogelijk dat rituximab in een latere lijn, bijvoorbeeld na het falen op 2 TNF-blokkers wordt ingezet. En mogelijk is de effectiviteit dan anders. Hier wordt in dit voorstel geen rekening mee gehouden.

Conclusie: De WAR kan zich ten dele vinden in de gekozen vergelijkende behandelingen. De vergelijkende behandeling in het economische model is of een behandelalgoritme zonder de behandellijn met rituximab (door de aanvrager TNF-cycling genoemd) of een behandelalgoritme met abatacept als extra behandellijn in plaats van rituximab (zie figuur 2).

5.d. Tijdshorizon

Beschrijving: In de farmaco-economische evaluatie is gekozen voor een levenslange tijdshorizon. In het model betekent dit totdat de patiënt overlijdt of 100 jaar wordt.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen tijdshorizon

5.e. Studiepopulatie

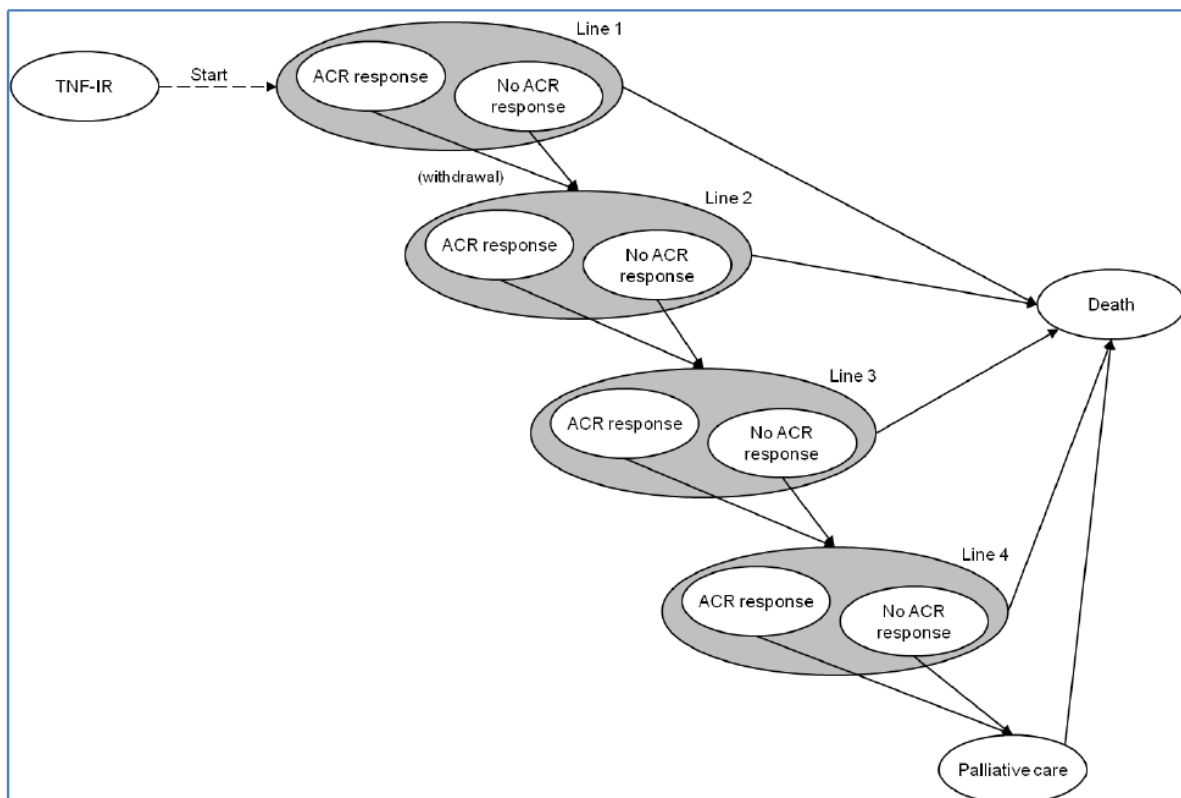
Beschrijving: De studiepopulatie die in de farmaco-economische analyse is meegenomen, is gebaseerd op uitkomsten van de patiënten in de DREAM database en de REFLEX studie (zie tabel 2). De patiënt kenmerken komen overeen met de DREAM database. Maar daarnaast zijn de resultaten uit de REFLEX studie gebruikt voor de bepaling van de effectiviteit.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de studiepopulatie, maar had graag gezien dat de effectiviteit van rituximab zoals verkregen uit de REFLEX studie was vergeleken met de gegevens van de met rituximab behandelde patiënten uit de DREAM database om te beoordelen of deze effecten ook in de praktijk werden behaald.

5.f. Modelstructuur

De aanvrager heeft een combinatie van een Markov model (zie figuur 3) en een microsimulatiemodel gecreëerd om de kosteneffectiviteit van rituximab in te schatten wanneer deze als eerste behandeling na het falen op een TNF-blokker wordt ingezet bij patiënten met reumatoïde artritis. Behalve de beschrijving in het dossier heeft de aanvrager ook een technisch dossier bijgevoegd en een beknopte validatie van het rekenmodel.

Figuur 3: Afbeelding van het Markov model dat in de economische analyse is gebruikt.



Gezondheidstoestanden

Zoals weergegeven in figuur 3 zal een patiënt na de start van het model in de eerste behandellijn terecht komen. Van hieruit gaat de patiënt door naar de volgende behandellijn of de patiënt sterft. Overgangskansen van de ene behandellijn naar de volgende of overlijden worden besproken in onderstaand kopje "transitiekansen".

Naast de "gezondheidstoestanden" op basis van behandellijnen zoals weergegeven in figuur 3 hanteert de aanvrager een stratificatie van HAQ scores als een soort van gezondheidstoestanden (<0,5;0,5-1,0;1,0-1,5;1,5-2,0;>2,5). Aan deze gezondheidstoestanden zijn de mortaliteit (zie wederom de paragraaf transitiekansen), de utiliteiten en de kosten gekoppeld. Dus op basis van de HAQ score van de patiënt heeft deze gedurende de cyclus een bepaalde utiliteit, een kans op overlijden en bepaalde kosten. In de microsimulatie worden 3000 individuele patiënten gevolgd.

Transitiekansen

De patiënten kunnen door natuurlijke oorzaken overlijden en dit kan plaatshebben op elk punt in het behandelalgoritme en is gebaseerd op de mortaliteit voor de gehele Nederlandse populatie. Daarnaast gaat de aanvrager ervan uit dat de mortaliteit ook gerelateerd is aan de ernst van de reumatoïde artritis. Hierdoor zouden patiënten met ernstige reuma een verhoogd risico op overlijden hebben. Daarom wordt voor deze overgangen naar de gezondheidstoestand "dood" een verhoogd mortaliteitsrisico afhankelijk van de HAQ score toegepast. Hierbij wordt de HAQ score vermenigvuldigd met een zogenaamde vermenigvuldigingsfactor van 1,33 maal de mortaliteit door natuurlijke dood. Op deze wijze tracht de aanvrager rekening te houden met een verhoogd overlijdensrisico voor ernstige reumapatiënten.

Naast overgang door overlijden, vinden ook transitie plaats naar een volgende behandellijn in het behandelalgoritme. Overgang van de ene behandellijn naar de volgende wordt bepaald door twee waarden, de gemiddelde behandelduur en de relatieve ACR respons. Als er geen respons is op basis van de ACR waarde, dan gaat de patiënt bij de eerstvolgende cyclus automatisch door naar de volgende behandellijn. Wanneer een patiënt wel een respons heeft, dan gaan de aanvrager uit van de gemiddelde behandelduur voor de desbetreffende behandeling. In de eerstvolgende cyclus na de gemiddelde behandelduur zal de patiënt naar de volgende behandellijn overgaan. In deze volgende behandellijn zal zijn respons zal opnieuw op dezelfde wijze geëvalueerd worden.

Cyclusduur

De cyclusduur was 6 maanden, wat betekent dat elke 6 maanden individuele patiënten of konden blijven in de toestand, of overgaan op een andere behandeling, of konden overlijden.

Software

Het model is opgesteld in Microsoft Excel 2007 en VBA.

Overige opmerkingen

Dit model was ook ingediend op T=0, maar de volgende onderdelen zijn erin aangepast:

- de behandelalgoritmen;
- de "mixed treatment comparison";
- de utiliteitsgegevens die volgens de aanvrager uit de dagelijkse praktijk komen;
- de inclusie van meer kostonderdelen;
- gegevens over rituximab gebruik in de dagelijkse praktijk;
- Nederlandse mortaliteitsgegevens.

Discussie:

Het model gaat uit van de relatieve uitkomstmaat, namelijk het percentage patiënten met verbetering op de ACR score. De populatie patiënten met reumatoïde artritis is echter heterogeen. Dan is een relatieve uitkomstmaat minder geschikt. Een relatieve uitkomstmaat is toegestaan mits er gebruik wordt gemaakt van een microsimulatiemodel. De aanvrager stelt gebruik te maken van een microsimulatiemodel. Echter, de externe validatie van de uitkomsten is niet gegeven. Hierdoor is niet na te gaan of de microsimulatie en de hieruit komende uitkomsten voldoende de heterogeniteit van de populatie meenemen en overeenkomen met de uitkomsten van de DREAM studie en overige studies.

Zoals de aanvrager het model nu heeft ingevuld, is enkel de kosteneffectiviteit van rituximab na falen op 1 TNF-blokker berekend. De inzet van rituximab na 2 of 3 TNF-blokkers wordt nu niet meegenomen.

Door zowel de gemiddelde behandelduur mee te nemen als het falen op behandeling door geen verandering in ACR score telt de aanvrager dubbel. Hierdoor zouden patiënten sneller overgaan tot een volgende behandellijn dan in de dagelijkse praktijk.

Het is niet duidelijk in hoeverre de vermenigvuldigingsfactor voor mortaliteit overeen komt met de resultaten uit de DREAM database. Het is hierdoor onduidelijk of de mortaliteit van patiënten met een HAQ score van 2,5 werkelijk 3,3 x zo hoog (= 2,5 x 1,33) dan de mortaliteit in de algehele Nederlandse populatie. Verder verwacht de WAR niet dat een patiënt met een HAQ score van 0,5 een lagere mortaliteit (0,66 x zo laag = 0,5 x 1,33) zal hebben dan de algehele Nederlandse populatie.

De aanvrager heeft een validatierapport geleverd, maar dit rapport bevat enkel informatie over de werking van het Excel model. De externe validatie ontbreekt.

Conclusie: De WAR kan zich vooralsnog niet vinden in de wijze waarop het economische model op T=4 is uitgewerkt en gerapporteerd.

5.g. Klinische uitkomstmaten

Effectiviteit

Voor de effectiviteit is de aanvrager uitgegaan van een "mixed treatment comparison". In deze vergelijking zijn RCTs meegenomen waarin de middelen zijn ingezet na het falen op een TNF blokker en als vergelijkende behandeling placebo is gebruikt. De effectiviteit van de middelen ten opzichte van placebo op de uitkomstparameters ACR20, 50 en 70 is met elkaar vergeleken. Verder wordt de effectiviteit van golimumab als representatief wordt gezien voor de overige TNF blokkers (zie table 10). De ACR score (wat een afkorting is voor de "[American College of Rheumatology](#)") is een relatieve maat, waarbij ACR20 staat voor 20% verbetering ten opzichte van de uitkomstwaarde. Als de uitkomstwaarde voor een groep patiënten voor de ACR20 score 0,155 is (zie tabel 10, de placebo rij), dan betekent dit dat 15,5% van de patiënten een verbetering bereikte van 20%. Voor de placeboarm in onderstaande tabel bereikte 15,5% een ACR score verbetering van 20%, 4% bereikte de ACR50 en 1% bereikte een verbetering op de ACR70.

Tabel 10: Resultaten van de network analyse

	ACR20		ACR50		ACR70	
	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD	Gemiddelde	SD
Placebo	0,155	0,01462	0,04161	0,007971	0,0134	0,004811
Abatacept	0,4378	0,05531	0,2389	0,0772	0,1285	0,08939
TNF inhibitor	0,3239	0,05568	0,1621	0,05421	0,05914	0,03336
Rituximab	0,4692	0,05144	0,2479	0,06201	0,2018	0,1157
Tocilizumab	0,6235	0,06222	0,325	0,08797	0,176	0,1116

In tabel 11 staan de veranderingen weergegeven die in het model toegepast voor de verschillende middelen. Hierbij zijn de patiënten die ACR70 hebben bereikt niet meegenomen bij de telling voor ACR50 of ACR20 die zij uiteraard ook hebben bereikt. Dit om patiënten met een 70% verbetering slechts 1x te laten meetellen. Deze scores worden in het model toegepast om de overgangskansen te bepalen, en daarnaast worden de scores omgezet in HAQ scores (zie tabel 12).

Tabel 11: Respons ratio's die in het model zijn toegepast

Drugs \ Response rates	ACR20	ACR50	ACR70	Non responder
Rituximab + MTX	0,22	0,05	0,20	0,53
Etanercept + MTX	0,16	0,10	0,06	0,68
Adalimumab + MTX	0,16	0,10	0,06	0,68
Infliximab + MTX	0,16	0,10	0,06	0,68
Abatacept + MTX	0,16	0,10	0,06	0,68
Tocilizumab + MTX	0,30	0,15	0,18	0,38
Palliative care	0,11	0,03	0,01	0,85

Tot slot zijn de veranderingen in ACR scores weer gebruikt om de verandering in de HAQ score te benaderen (zie tabel 12).

Tabel 12: Verandering in de HAQ score op basis van de ACR respons

ACR response	HAQ score change	Reference / Clarifications
Non responder	-0,1	REFLEX trial data on file
ACR20	-0,45	REFLEX trial data on file
ACR50	-0,85	REFLEX trial data on file
ACR70	-1,11	REFLEX trial data on file

De waarden voor respons ratio's die in het model worden toegepast (en welke zijn afgeleid uit de 'Mixed Treatment Comparison') zijn weergegeven in tabel 11. Deze waarden worden toegepast voor de overgangskansen. Als geen verbetering optreedt in de ACR score dan gaat de patiënt bij de eerstvolgende cyclus door naar de volgende behandellijn. Wanneer wel een verbetering optreedt in ACR score, dan wordt de overgang naar de volgende behandellijn bepaald door de gemiddelde behandelduur. Een overzicht van de waarden voor de behandelduur van verschillende middelen is gegeven in tabel 13.

Tabel 13: Gemiddelde behandelduur

Behandeling	Maanden	Bron
Rituximab + MTX	33,86	DREAM database
Etanercept + MTX	51,38	DREAM database
Adalimumab + MTX	48,07	DREAM database
Infliximab + MTX	33,80	DREAM database
Abatacept + MTX	22,73	DREAM database
Tocilizumab + MTX	48,00	Veronderstelling (geen gegevens beschikbaar)
Palliatieve zorg	Tot het overlijden of tot hij/zij de leeftijd van 100 jaar bereikt	Veronderstelling (geen gegevens beschikbaar)

Discussie:

De WAR heeft de volgende bedenkingen bij de representativiteit van de effectiviteit van golimumab voor de overige middelen. Zo is het onduidelijk waarom voor de lagere dosering van golimumab is gekozen. Uit de publicatie van de RCT komt naar voren dat golimumab bij de hogere dosering een ACR20 heeft van rond de 50%.⁹ Als de resultaten voor deze hogere dosering zouden zijn meegenomen, dan was de effectiviteit overeenkomstig geweest met die van rituximab. Dus zoals ook in de farmacotherapeutische beoordeling is gesteld, heeft rituximab een gelijke therapeutische waarde als de overige TNF alfa middelen na het falen op een TNF alfa blokker. De veronderstelling van een groot verschil in effectiviteit, zoals de aanvrager stelt in de aanvraag is een te positieve voorstelling en ten voordele van rituximab.

Utiliteiten

Beschrijving: De utiliteiten die in het model worden toegepast zijn ook gekoppeld aan de HAQ waarden en weergegeven in tabel 6.

Conclusie: De WAR kan zich niet vinden in de gehanteerde utiliteiten. Deze zijn niet gebaseerd op een artificieel verschil in effectiviteit voor rituximab ten opzichte van TNF-blokkers. Daarnaast is de herleiding tot EQ-5D waarden niet transparant, mede omdat de EQ-5D waarden per behandeling niet zijn gegeven.

5.h. Kosten**Kosten**

Beschrijving: De aanvrager neemt directe medische kosten mee en indirecte niet medische kosten. Deze zijn weergegeven in tabellen 7, 8, 9 en 14.

Table 14: Nederlandse kosten per eenheid in € per zorggebruik.

Zorggebruik item	Price (€, 2010)	Reference	Additional remarks
Professionele zorg (per uur)	35,45	Handleiding voor kostenonderzoek	
Thuiszorg (per uur)	24,31	Handleiding voor kostenonderzoek	
Huisarts (bezoek)	28,36	Handleiding voor kostenonderzoek	
Paramedisch (bezoek)	36,46	Handleiding voor kostenonderzoek	
Specialist (bezoek)	72,92	Handleiding voor kostenonderzoek	70% algemeen ziekenhuis – 30% academisch ziekenhuis

Ziekenhuisopname (dag)	400,55	Handleiding voor kostenonderzoek	70% algemeen ziekenhuis – 30% academisch ziekenhuis
Dagopname (intraveneus)	254,00	Handleiding voor kostenonderzoek	70% algemeen ziekenhuis – 30% academisch ziekenhuis
Test voor C-reactief eiwit	6,09	NZa tarieflijst instellingen	
ESR test	2,12	NZa tarieflijst instellingen	
Complete bloed telling	3,30	NZa tarieflijst instellingen	
Creatinine test	2,59	NZa tarieflijst instellingen	
Lever enzymen (ASAT, ALAT)	2,89	NZa tarieflijst instellingen	
Radiologisch onderzoek van extremiteiten	70,00	NZa tarieflijst instellingen	
Urine onderzoek	2,80	NZa tarieflijst instellingen	

Discussie:

De WAR ziet liever geen NZA tarieflijsten, omdat de vaste lasten van ziekenhuizen hierin niet zijn meegenomen en deze geen werkelijke inzage geven in de daadwerkelijk gemaakte kosten.

Verder blijft de WAR bij de opmerkingen die ook al zijn gemaakt in paragraaf 3.e. dat er twijfels zijn over de betrouwbaarheid van de bepaling van de kosten en dat bij de toediening van de intraveneuze geneesmiddelen ook productiviteitsverliezen dienen te worden meegenomen.

Daarnaast is de koppeling van de kosten aan de gestratificeerde HAQ score artificieel. De HAQ scores zijn geen gezondheidstoestanden en dit is voorsnog onvoldoende onderbouwd.

Overigens komt in het model niet duidelijk naar voren dat de kosten voor productiviteitsverliezen middels de frictiemethode zijn meegenomen.

Tot slot zijn transportkosten niet meegenomen.

Conclusie: De WAR kan zich voorsnog niet vinden in de toepassing van de kosten.

5.i. Discontering

Kosten worden gediscoteerd met 4% en de effecten met 1,5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering. Dit is in lijn met de farmaco-economische richtlijnen.

5.j. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- *Behandelduur*
De gebruikte gegevens waren in de base case afkomstig uit de DREAM database. Dit resulteerde in een verschil in behandelduur afhankelijk van de behandeling. In de gevoeligheidsanalyse is de behandelduur voor elke behandeling gelijk gesteld (op 4 jaar).
- *Frequentie van toediening van rituximab*
De base case analyse ging uit van 9,76 maanden tot een nieuwe behandeling met rituximab werd gestart. In de gevoeligheidsanalyses werd dit gevarieerd van 6 tot 12 maanden.
- *Directe medische kosten*
Gegevens over zorggebruik zijn verkregen uit de Nederlandse dagelijkse klinische praktijk (het DREAM register). In gevoeligheidsanalyses is dit zorggebruik gevarieerd van 50% tot 200%. Behandelkosten zelf werden niet gevarieerd. De invloed van de hoeveelheid middelen per gezondheidstoestand op de kosteneffectiviteit werd geschat door de gemiddelde waarden te halveren of te verdubbelen.
- *Indirecte kosten vanwege productiviteitsverliezen*
In de base case analyse waren de productiviteitsverliezen afgeleid uit de DREAM database. In gevoeligheidsanalyses zijn deze verliezen met 50% gereduceerd en verhoogd tot 200%. –

- *Utiliteiten*
In de base case stelt de aanvrager dat utiliteiten zijn gebruikt die zijn verkregen uit de – DREAM database. In gevoeligheidsanalyses zijn deze gevarieerd met 20%.
- *Verdisconteringspercentages*
In gevoeligheidsanalyses zijn de verdisconteringspercentages voor effecten en kosten op – 0% gesteld.
- *Mortaliteitsrisico*
In de base case analyse is de waarschijnlijkheid om te sterven voor de gehele Nederlandse populatie aangepast aan reumatoïde artritis met een vermenigvuldigingsfactor van 1,33 en deze wordt vermenigvuldigd met de HAQ score (dus mortaliteitsrisico x 1,33 x HAQ score). In gevoeligheidsanalyses is deze multiplier gevarieerd van 1 tot 1,5.
- *Effectiviteit van de vergelijkende behandeling*
In de base case werden ACR respons gehalten gebruikt, die waren verkregen uit een Mixed Treatment Comparison. In gevoeligheidsanalyses is verondersteld dat abatacept even effectief is als rituximab. Daarnaast is een analyse uitgevoerd waarbij de behandelduur gelijk is gesteld.

Tabel 15: Bereiken voor de parameters die zijn gehanteerd in de univariate sensitivity analyse

Parameter	Base case analyse	ondergrens	bovengrens	Bron
Duur tot herbehandeling met rituximab	9,76 maanden	6 maanden		12 maanden
Directe medische kosten (behalve toedieningskosten voor medicijnen en controle)	HAQ <0,5 = €3.507 HAQ 0,5-1,0 = €4.750 HAQ 1,1-1,5 = €4.459 HAQ 1,6-2,0 = €8.501 HAQ 2,1-2,5 = €12.171 HAQ >2,5 = €28.239	50%	200%	Base case = DREAM, SA = veronderstelling
Indirecte kosten vanwege productiviteitsverliezen	HAQ <0,5 = €643 HAQ 0,5-1,0 = €2.061 HAQ 1,1-1,5 = €1.937 HAQ 1,6-2,0 = €3.254 HAQ 2,1-2,5 = €3.366 HAQ >2,5 = €0	50%	200%	Base case = DREAM, SA = veronderstelling
Vermenigvuldiger van het mortaliteitsrisico	1,33	1	1,5	Uitgangswaarden = Barton, SA = veronderstelling
Parameter	Base case analyse	grenswaarde		Bron
Behandelduur	RTX = 3 jr ABA = 2 jr ETA = 4,5 jr ADA = 4 jr INF = 3 jr TOC = 4 jr	RTX = 4 jr ABA = 4 jr ETA = 4 jr ADA = 4 jr INF = 4 jr TOC = 4 jr		Base case = DREAM, SA = veronderstelling
Effectiviteit ABA (ACR response)	RTX: ACR20: 0,22 ACR50: 0,05 ACR70: 0,20 No response: 0,53 ABA: ACR20: 0,16 ACR50: 0,10 ACR70: 0,06 No response: 0,68	RTX: ACR20: 0,22 ACR50: 0,05 ACR70: 0,20 No response: 0,53 ABA: ACR20: 0,22 ACR50: 0,05 ACR70: 0,20 No response: 0,53		Base case = DREAM, SA = veronderstelling
Effectiviteit ABA (ACR respons) + gelijke behandelduur*	<u>Response</u> RTX: ACR20: 0,22 ACR50: 0,05 ACR70: 0,20 No response: 0,53 ABA: ACR20: 0,16 ACR50: 0,10 ACR70: 0,06 No response: 0,68 <u>Behandelduur:</u> RTX: 3jr ABA: 2jr	<u>Response</u> RTX: ACR20: 0,22 ACR50: 0,05 ACR70: 0,20 No response: 0,53 ABA: ACR20: 0,22 ACR50: 0,05 ACR70: 0,20 No response: 0,53 <u>Behandelduur:</u> RTX: 3jr ABA: 3jr		Base case = DREAM, SA = veronderstelling

Disconteringsratios	Kosten = 4% Effecten = 1,5%	Kosten = 0% Effecten = 0%	Base case = Nederlandse richtlijnen
---------------------	--------------------------------	------------------------------	--

* Alleen voor de vergelijking tussen rituximab ten opzichte van abatacept

SA = sensitivity analyse waarin de parameters op basis van veronderstellingen worden gevarieerd.

Discussie: In de gevoeligheidsanalyses wordt wel de effectiviteit van abatacept gelijkgetrokken met die van rituximab, maar niet die van rituximab ten opzichte van de overige TNF-blokkers. Aangezien zowel rituximab als de TNF-blokkers als eerstelijns behandeling na het falen op etanercept worden gegeven (in dit model) kan de effectiviteit gevolgen hebben voor de HAQ score en alle hiermee samenhangende effecten en kosten. De impact van dit effect wordt nu niet inzichtelijk gemaakt.

De aanvrager heeft een validatierapport geleverd voor het functioneren van het Excel model. De externe validatie ontbreekt echter. Zo is niet duidelijk of de mortaliteitsfactor van 1,33 overeenkomt met praktijkgegevens.

Conclusie: De WAR kan zich ten dele vinden in de opzet van de deterministische univariate analyse.

5.k. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft een PSA uitgevoerd op basis van 250 samples met een Monte Carlo simulatie om de onzekerheid omtrent de kosteneffectiviteitsresultaten inzichtelijk te maken. Een overzicht van de parameters is te vinden in tabel 16.

Tabel 16: Overzicht van de verdelingen die zijn gehanteerd voor de verschillende parameters

Parameter	Type of verdeling
Behandelingsrespons ratio	Dirichlet verdeling
Gemiddelde behandelduur	Beta verdeling
Zorggebruik	LogNormal verdeling
Kwaliteit van leven (utiliteiten)	Beta verdeling
HAQ score aanpassing	Normale verdeling

Conclusie: De WAR kan zich ten dele vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses. De WAR had graag gezien dat onzekerheid omtrent de kostprijzen, de mortaliteitsrisico's, de ranking in de behandelingslijn, en frequentie van toediening ook was meegenomen. Daarnaast zijn 250 samples te weinig om de onzekerheid in kaart te brengen.

5.1. Discussie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

Model

- In het model gaat een patiënt over op een andere behandeling op basis van 2 assumpties:
 1. De gemiddelde behandelduur per geneesmiddel
 2. Wanneer er geen verbetering optreedt in de ACR score. Het roept de vraag op of patiënten op deze manier niet te snel overgaan op een nieuwe behandeling. Want je zou verwachten dat de patiënten waarvoor geen verbetering optreedt in de ACR score al zijn meegenomen in de gemiddelde behandelduur per geneesmiddel.
- Verder is de ACR score is een relatieve maat, en de WAR is geen voorstander van het gebruik van relatieve maten in economische modellen. De WAR heeft dan ook twijfels bij dit model, ook omdat de gezondheidstoestanden eerder overeen komen met stadia in de behandeling in plaats van werkelijke toestanden. Daarnaast is de patiëntenpopulatie vrij heterogeen waardoor relatieve maten minder geschikt zijn. In de uitvoering van het model is ervoor gekozen om rituximab als eerste na falen op een TNF-blokker in te zetten. De kosteneffectiviteit van een latere inzet is hierdoor niet bekend.

Effectiviteit

- De utiliteiten en kosten zijn gekoppeld aan de veranderingen in ACR score en de HAQ scores. Dit is een indirecte benadering. Directe kosten per gezondheidstoestand zijn hierdoor niet bekend als wordt uitgegaan dat de plaats in het behandelalgoritme overeen komt met de gezondheidstoestand. De HAQ bereiken zouden echter ook kunnen worden gezien als gezondheidstoestanden. Dit omdat hier de utiliteiten, kosten en mortaliteitskansen aan gekoppeld zijn. De HAQ waarden worden bepaald door onder andere de veranderingen in ACR scores. Dan blijft het wederom de vraag of dit correct is, aangezien dit een relatieve maat is.

- De "mixed treatment comparison" lijkt een iets te rooskleurig beeld te geven voor het effect van rituximab ten opzichte van de anti TNF middelen. Overige klinische studies (zie tabel 8 van het FT rapport) tonen niet zulke grote verschillen en deze zijn merendeels niet significant.

Univariate deterministische gevoeligheidsanalyses

In de gevoeligheidsanalyses wordt wel de effectiviteit van abatacept gelijkgetrokken met die van rituximab, maar niet die van rituximab ten opzichte van de overige TNF-blokkers. Aangezien zowel rituximab als de TNF-blokkers als eerstelijns behandeling na het falen op etanercept worden gegeven (in dit model) kan de effectiviteit gevolgen hebben voor de HAQ score en alle hiermee samen hangende effecten en kosten. De impact van dit effect wordt nu niet inzichtelijk gemaakt.

Probabilistische gevoeligheidsanalyses

- Het uitvoeren van simulaties met 250 samples is te beperkt. Dit dienen er minimaal 1000 te zijn om een redelijke inzage te krijgen in de onzekerheid.

- In de PSA dient meer te worden meegenomen om een inzicht te krijgen in de onzekerheid. Zo dienen ook de kostprijzen, de mortaliteitsrisico's, de ranking in de behandellijn, en frequentie van toediening te worden meegenomen.

5.m. Eindconclusie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

Vanwege bovenstaande overwegingen kan de WAR zich vooralsnog niet vinden in de kosteneffectiviteitsanalyse.

6. Resultaten doelmatigheidsonderzoek

6.a. Incrementele en totale effecten

De inzet van rituximab na een anti-TNF resulteerde in meer "Life Years Gained" (=LYG) en meer "Quality Adjusted Life Years" (=QALYs) dan de vergelijkende behandeling.

Tabel 17.a: Incrementele effecten van behandeling met rituximab versus geen inzet van rituximab (TNF-cycling)

	Discontering 1,5%			Discontering 0%		
	rituximab behandeling	TNF-cycling	Vershil	rituximab behandeling	TNF-cycling	Vershil
LYG	18,95	18,79	0,163	22,89	22,67	0,222
QALY's	11,244	10,757	0,487	13,259	12,650	0,609

Tabel 17.b: Incrementele effecten van behandeling met rituximab versus abatacept.

	Discontering 1,5%			Discontering 0%		
	rituximab behandeling	Abatacept	Vershil	rituximab behandeling	Abatacept	Vershil
LYG	18,95	18,92	0,026	22,89	22,85	0,039
QALY's	11,244	11,081	0,163	13,259	13,056	0,203

6.b. Incrementele en totale kosten

Behandeling van reumatoïde artritis met rituximab als toevoeging aan een behandelalgoritme met onder andere TNF-blokkers of ten opzichte van abatacept leidde volgens de aanvrager tot kostenbesparingen.

Tabel 18.a: Incrementele en totale kosten van toevoeging van de inzet van rituximab versus geen inzet (door de aanvrager-TNF cycling genoemd)

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	rituximab behandeling	TNF-cycling	Vershil	rituximab behandeling	TNF-cycling	Vershil
Directe medische kosten	€202.975	€210.029	€-7.054	€339.780	€352.398	€-12.618
Indirecte kosten	€6.598	€7.868	€-1.270	€8.101	€9.739	€-1.638
Totale kosten	€209.573	€217.897	€-8.324	€347.882	€362.138	€-14.256

Tabel 18.b: Incrementele en totale kosten van behandeling met rituximab versus abatacept

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	rituximab behandeling	Abatacept	Vershil	rituximab behandeling	Abatacept	Vershil
Directe medische kosten	€202.975	€214.742	€-11.767	€339.780	€353.943	€-14.163
Indirecte kosten	€6.598	€6.996	€-398	€8.101	€8.609	€-508
Totale kosten	€209.573	€221.738	€-12.165	€347.882	€362.553	€-14.671

6.c. Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

Behandeling van reumatoïde artritis met rituximab ten opzichte van de vergelijkende behandelingen (geen toevoeging van rituximab of toevoeging van abatacept aan een behandelalgoritme) leidde volgens de aanvrager tot kostenbesparende Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs).

Tabel 19: Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICERs) voor rituximab versus vergelijkende behandelingen (geen toevoeging van rituximab of toevoeging van abatacept)

ICER	Discontering	Geen discontering
Incrementele kosten per QALY	Kostenbesparend	Kostenbesparend
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	Kostenbesparend	Kostenbesparend
Kostenbesparend= de behandeling kost minder en is minstens zo effectief als de vergelijkende behandeling.		

6.d. Univariate gevoeligheidsanalyses

Beschrijving: De aanvrager heeft in tabellen 20 a en 20 b de resultaten uit de univariate gevoeligheidsanalyses weergegeven. Volgens de aanvrager blijkt uit deze resultaten dat rituximab altijd kostenbesparend is.

Tabel 20 a: Univariate sensitivity analyses: RTX vs. TNF-cycling

	Totale kosten (€)	Directe medische kosten (€)	LYG	QALY	Totale kosten	
	Verschil	verschil			ICER kosten/ LYG	ICER kosten/ QALY
Base Case	-8324	-7054	0,163	0.487	CS	CS
<i>Gevoeligheids analyses</i>						
Gelijke behandelduur	-9380	-7958	0,223	0.643	CS	CS
rituximab herbehandeling 6 maanden	-499	771	0,163	0.487	CS	CS
rituximab herbehandeling 12 maanden	-10.655	-9385	0,163	0.487	CS	CS
Mortaliteitsrisico vermenigvuldiger: 1	-12.343	-11.034	0,00	0.467	NA	CS
Mortaliteitsrisico vermenigvuldiger: 1.5	-7139	-5879	0,176	0.459	CS	CS
Geen verdiscontering	-14.256	-12.618	0,222	0.609	CS	CS
Directe medische kosten 50%	-4994	-3724	0,163	0.487	CS	CS
Directe medische kosten 200%	-14.985	-13.715	0,163	0.487	CS	CS
Indirecte kosten 50%	-7689	-7054	0,163	0.487	CS	CS
Indirecte kosten 200%	-9594	-7054	0,163	0.487	CS	CS
Utiliteiten -20%	-8324	-7054	0,163	0.574	CS	CS
Utiliteiten +20%	-8324	-7054	0,163	0.389	CS	CS

LYG = life years gained; QALY = quality adjusted life year

CS = cost-saving (i.e. the rituximab containing treatment strategy is both more effective and less costly than the alternative strategy)

NA (not applicable) refers to the situation when there is no difference (i.e. LYG or QALYs) in effecten and consequently the denominator is zero

Tabel 19 b: Univariate sensitivity analyses: RTX vs. abatacept

	Totale kosten (€)	Directe medische kosten (€)	LYG	QALY	Totale kosten ICER kosten/ LYG	verschil
	verschil	verschil				
Base Case	-12,165	-11,767	0.026	0.163	CS	CS
<i>Gevoeligheids analyses</i>						
Gelijke behandelduur rituximab herbehandeling 6 maanden	-17,876	-17,672	0.004	0.043	CS	CS
rituximab herbehandeling 12 maanden	-4340	-3942	0.026	0.163	CS	CS
Mortaliteitsrisico vermenigvuldiger: 1	-13,307	-12,904	0,00	0.173	NA	CS
Mortaliteitsrisico vermenigvuldiger: 1.5	-11,145	-10,755	0.081	0.180	CS	CS
Geen verdiscontering	-14,671	-14,163	0.039	0.203	CS	CS
Directe medische kosten 50%	-11,198	-10,799	0.026	0.163	CS	CS
Directe medische kosten 200%	-14,100	-13,701	0.026	0.163	CS	CS
Indirecte kosten 50%	-11,966	-11,767	0.026	0.163	CS	CS
Indirecte kosten 200%	-12,563	-11,767	0.026	0.163	CS	CS
Utiliteiten -20%	-12,165	-11,767	0.026	0.130	CS	CS

Utiliteiten +20%	-12,165	-11,767	0.026	0.189	CS	CS
Effectiviteit RTX = ABA	-12,602	-12,316	0.020	0.133	CS	CS
Effectiviteit RTX = ABA + gelijke behandelduur	-15,075	-15,075	0	0	NA	NA

LYG = life years gained; QALY = quality adjusted life year

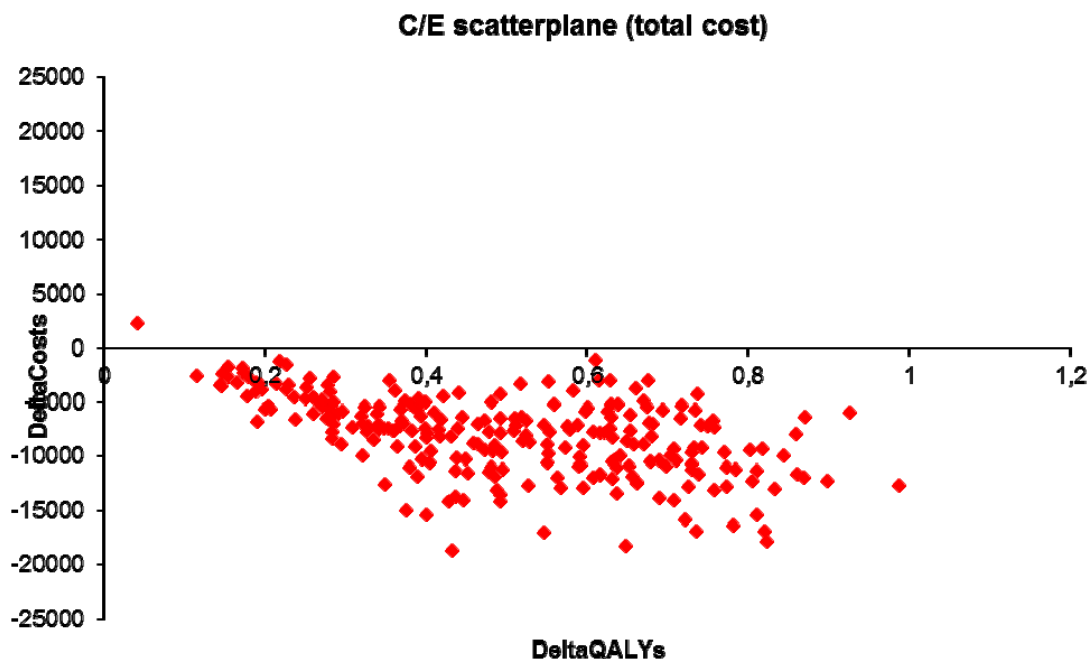
CS = cost-saving (i.e. the rituximab containing treatment strategy is both more effective and less costly than the alternative strategy)

NA (not applicable) refers to the situation when there is no difference (i.e. LYG or QALYs) in effecten and consequently the denominator is zero.

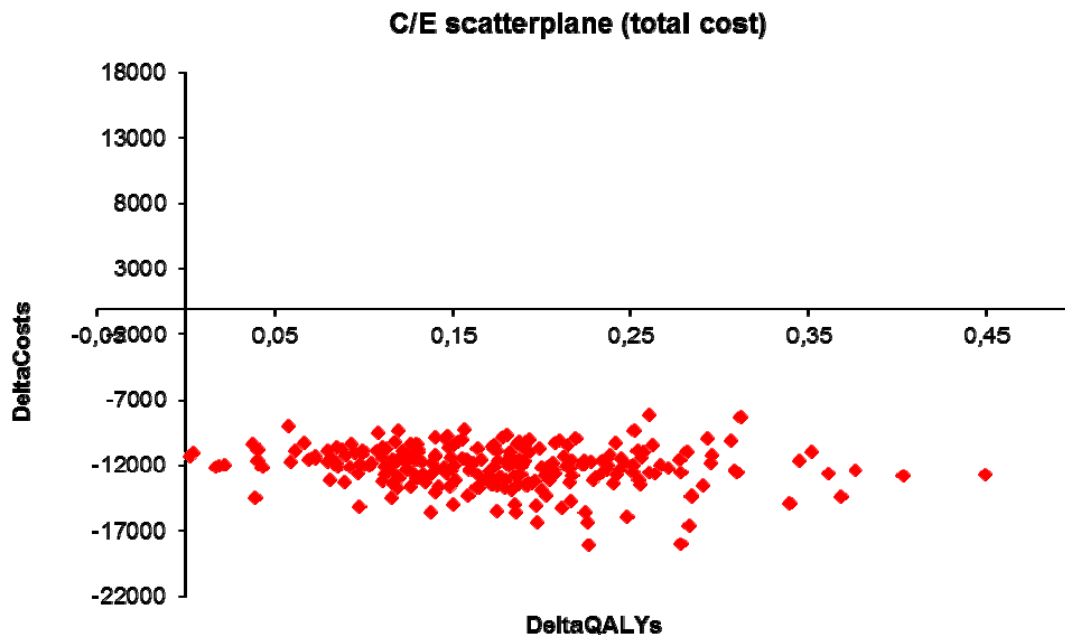
6.e. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) laat zien dat de toevoeging van rituximab ten opzichte van het behandelalgoritme of ten opzichte van de toevoeging van abatacept waarschijnlijk kosteneffectief is (zie figuren 4 en 5).

Figuur 4: Scatterplot (250 samples): Rituximab vs. TNF-cycling



Figuur 5: Scatterplot (250 samples): Rituximab vs. abatacept



6.f. Discussie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

Uit tabellen 17 a en 17 b blijkt dat de winst in LYG voor zowel het behandelalgoritme met rituximab als de vergelijkende behandelingen rond de 20 jaar ligt. De incrementele winst van 0,02 tot 0,22 is daarmee vergeleken zeer gering (0,1 tot 1%) en waarschijnlijk niet significant vanuit klinisch oogpunt. Ook de incrementele winst in QALYs voor de inzet van rituximab ten opzichte van de vergelijkende behandelingen is beperkt namelijk 1% tot 4%. Wederom is het de vraag of deze verschillen klinisch significant zijn. Daarnaast zijn er al bedenkingen geplaatst (zie paragraaf 4.1 Discussie methoden kosteneffectiviteitsanalyse) bij de onderliggende berekeningen waarmee de aanvrager de winst in QALYs heeft bepaald.

Wat de kosten betreft lijkt de inzet van rituximab gepaard te gaan met lichte besparingen. Deze kostenbesparingen liggen volgens de analyse rond de 4-6% van de totale kosten per behandeling. Het is wederom de vraag hoe betrouwbaar en significant deze uitkomsten zijn. Ook gezien het commentaar bij paragraaf "3.e. kosten" dat vraagtekens zet bij de onderbouwing van de kosten per HAQ score en of alle kosten die gepaard gaan met de toedieningskosten zijn meegenomen. Tot slot waren de kosten voor een groot deel direct gerelateerd aan de HAQ score, welke weer gerelateerd was aan de ACR score. Gezien de vraagtekens over de bepaling van de effectiviteit en de gehanteerde ACR score, is de betrouwbaarheid van de uitkomsten beperkt.

De resultaten van zowel de univariate deterministische gevoeligheidsanalyses als de PSA zijn niet in het bijgeleverde Excel model terug te vinden.

Overigens toont de PSA wel mogelijke incrementele kostenbesparingen, maar gezien al het bovenstaand commentaar zijn deze niet heel sterk onderbouwd. Verder zijn de PSA afbeeldingen zodanig weergegeven dat het lijkt alsof er een grote winst in effectiviteit is. Echter, de schaal van de X-as loopt vaak van 0 tot 3 of 4 in plaats van van 0 tot 1,2 en van 0 tot 0,45. De y-as lijkt wel een lichte besparing te tonen. Het aantal samples dat is meegenomen in de PSA is vrij gering (250), dit resulteert waarschijnlijk in een geringere spreiding dan bij een grotere sample grootte.

Uit de gegevens van de aanvrager blijkt dat beste ondersteunende zorg bestaat uit een combinatie van dure medicijnen waaronder biologische middelen. Het is de vraag of dit een doelmatige inzet van zorg is.

6.g. Eindconclusie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

De resultaten van de analyses wijzen op een mogelijke incrementele effectiviteit en op mogelijke kostenbesparingen. Gezien de vele kanttekeningen zijn deze niet voldoende onderbouwd. Daarnaast zijn de verschillen zo gering ten opzichte van de totale uitkomsten, dat het de vraag is dat deze klinisch significant zijn. De resultaten wekken de indruk dat de toevoeging van een behandellijn met rituximab

aan het behandelalgoritme wat effectiviteit betreft overeenkomt een behandelalgoritme waar geen extra behandellijn is ingevoegd (door de aanvrager TNF cycling genoemd). De effectiviteit van de inzet van rituximab lijkt ook overeen te komen met de inzet van abatacept. De toevoeging van de rituximab behandellijn (waardoor het behandelalgoritme uit 4 behandellijnen bestaat) resulteert in kostenbesparingen ten opzichte van een behandelalgoritme van 3 behandellijnen. Het is niet transparant hoe deze besparingen tot stand komen.

7. Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat het gebruik van rituximab effectief is in de behandeling van RA in de dagelijkse praktijk. Echter, een vergelijking met betrekking tot effectiviteit ten opzichte van andere behandelingen moet volgens de aanvrager enkel gebaseerd worden op RCTs.

De WAR is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek voor een groot deel voldoet aan de eisen zoals geformuleerd in de Vraagstelling Doelmatigheidsonderzoek rituximab. De WAR plaatst hierbij wel de volgende kanttekeningen:

- De studiepopulatie die met TNF-blokkers werd behandeld, was niet gelimiteerd tot patiënten die voorafgaand met een andere TNF-blokker waren behandeld. Hierdoor kan de effectiviteit van rituximab t.o.v. die van de TNF-blokkers ongunstiger lijken dan het verschil in effectiviteit werkelijk is.
- Bij circa de helft van de patiënten ontbraken gegevens over de effectiviteit van de behandeling. De commissie kan op basis van de gegevens niet uitsluiten dat er selectiebias is opgetreden in de DREAM studie.
- De WAR gaat niet akkoord met de gekozen uitkomstmaten, omdat de ACR niet is meegenomen en de EQ-5D niet apart voor de verschillende behandelingen is bepaald.
- Het is onduidelijk of de gemiddelde behandelduur verschilt tussen de geneesmiddelen.

De WAR is van oordeel dat de doeltreffende toepassing van bij de behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. De commissie geeft hieronder de (belangrijkste) observaties:

- Conform de SPC van rituximab hadden bijna alle patiënten (99%) die behandeld werden met rituximab voorafgaand aan de start van de behandeling MTX gehad.
- Bij de start van de behandeling met rituximab werd 89% van de patiënten met DMARD behandeld (60% met MTX en 29% met een andere DMARD). Het gebruik van een biological in combinatie met leflunomide (een DMARD) wordt in de Nederlandse behandelrichtlijn aanbevolen.
- Het schema en dosering waarmee patiënten werden behandeld, was bij 96% patiënten in overeenstemming met de aanbeveling in de SPC van rituximab.

De WAR is van oordeel de kosteneffectiviteit van rituximab t.o.v. geen rituximab of abatacept onvoldoende onderbouwd is. De WAR plaatst hierbij de volgende (belangrijkste) kanttekeningen:

- Het is niet correct om de overgang in behandelijn te baseren op zowel gemiddelde behandelduur als verandering in ACR waarde, omdat dit tot dubbeltelling leidt.
- De EQ-5D resultaten ontbreken, terwijl hier wel expliciet om gevraagd was op T=0.
- De aanvrager heeft verondersteld dat de effectiviteit van een lage dosering van golimumab representatief is voor alle TNF-blokkers. Deze veronderstelling is niet onderbouwd en lijkt in het voordeel van de rituximab behandeling.
- Er is onvoldoende inzicht gegeven in de bepaling van de kosten. Zo worden de zorgconsumptie en productiviteitsverliezen gecorreleerd aan de HAQ score, maar ontbreken gegevens voor de uitgangswaarden en uitkomsten, zoals de aantallen patiënten, patiënt kenmerken (als de ACR score, de CRP en BSE scores, het aantal laesies, tijdsduur sinds diagnose, voorafgaande behandeling) en de betrouwbaarheidsintervallen van alle kenmerken en uitkomsten
- Het model gaat uit van relatieve gezondheidstoestanden. Dit is toegestaan bij een homogene populatie of een microsimulatiemodel. Er is volgens de aanvrager een microsimulatiemodel toegepast. Maar de validatie van de microsimulatie ontbreekt.

8. Literatuur

¹ College voor zorgverzekeringen. Vraagstelling doelmatigheidstoets rituximab (Mabthera®) bij reumatoïde artritis – 2006/2007. Diemen, 2007. Beschikbaar via: www.cvz.nl.

² College voor zorgverzekeringen. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. Diemen, 2008. Beschikbaar via: www.cvz.nl.

³ Dijkmans BAC. Van spalk tot slimme spuit. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155: A3470.

⁴ National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. London, 2010. Rapportnummer: TA195. Beschikbaar via www.nice.org.uk.

⁵ Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-806.

⁶ European Medicines Agency. 1B-tekst MabThera®. London, 2013. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.

⁷ Kievit W, Fransen J, Adang EMM, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):196-203.

⁸ Buitinga L., Braakman-Jansen L.M., Taal E., et al. Comparative responsiveness of the EQ-5D and SF-6D to improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-blockers: Results of the DREAM registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan 19.

⁹ Smolen JS, Kay J, Doyle Mk et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;379;210-21

Feitelijk kostenbeslag rapport rituximab (Mabthera®) voor de indicatie reumatoïde artritis 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 werkelijke kosten voor rituximab (Mabthera®) voor de behandeling van reumatoïde artritis. *Deze werkelijke* kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien het feitelijk kostenbeslag minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de met de claim van de aanvrager met betrekking tot de therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de additionele financiering is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel een therapeutische meerwaarde heeft.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Rituximab in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij een of meer tumornecrosefactor (TNF-)blokkerende therapieën.

In combinatie met methotrexaat (MTX) heeft rituximab bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of onverdraagbaarheid hebben ondervonden bij één of meer tumornecrosefactor (TNF)-blokkerende therapieën een gelijke therapeutische waarde als abatacept en tocilizumab en ten minste een gelijke therapeutische waarde als adalimumab, etanercept en infliximab. Hierdoor voldoet de inzet van rituximab aan de stand van wetenschap en praktijk.

2.2 Aantal patiënten

Op basis van de DREAM database zijn er volgens de aanvrager in 2010 145 patiënten die rituximab gebruiken. Dit aantal is gebaseerd op gegevens uit elf zorginstellingen dat aan de DREAM database deelnam. Volgens de aanvrager zijn deze gegevens representatief op basis van een eerder uitgebracht rapport.¹ Volgens de aanvrager zijn er in Nederland ongeveer 60-65 zorginstellingen die patiënten met RA met intraveneuze therapieën, zoals rituximab, kunnen behandelen. Dit betekent dat in 2010 ongeveer 791 (=145x60/11) tot 857 (=145*65/11) RA patiënten zijn behandeld met rituximab.

2.3 Off-label gebruik

De aanvrager stelt dat 6 patiënten rituximab hebben gekregen als eerstelijns therapie zonder eerst te hebben gefaald op een TNF blokker. Daarnaast zouden er nog patiënten in studieverband rituximab hebben gekregen. Deze patiënten hebben wel dezelfde indicatie en rituximab gekregen. Daarom worden ook deze patiënten meegenomen in de bepaling van het totale kostenbeslag.

2.4 Dosering en duur van het gebruik

De kuur met rituximab bestaat uit twee intraveneuze infusies van 1000 mg. De tweede infusie vindt twee weken na de eerste infusie plaats. Op basis van het uitkomstenonderzoek vindt een vervolgkuur 9,76 maanden na de eerste toediening plaats. Dus rituximab wordt gemiddeld $2 \times 12/9,76 = 2,46$ x per jaar toegepast.

2.5 Kosten

Rituximab kan geleverd worden in 10 ml en 50 ml flacons beide met 10 mg/ml. Een flacon van 50 ml kost €1377,64. Voor 1000 mg zijn 2 flacons met 500 mg rituximab nodig. Per toediening bedragen de kosten van rituximab hiermee €2.755,28. Per jaar bedragen de kosten per patiënt € 6.775,28.

2.6 Overige overwegingen

Rituximab kan bij een aantal indicaties worden ingezet. Totale kosten voor rituximab (Mabthera®) in Nederland zijn in 2010 € 42,6 miljoen volgens de RIS data en € 51 miljoen volgens de fabrikant. Het is niet inzichtelijk hoe de verdeling van de kosten over de verschillende indicaties zich verhoudt. Wat betreft de geregistreerde indicatie voor RA was de kostenprognose op T=0 (ervan gaande dat rituximab bij alle RA patiënten met de geregistreerde indicatie zou worden ingezet) € 10,4 - 16,8 miljoen Euro.

3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van een extrapolatie van patiënten aantallen uit de DREAM database naar alle patiënten in Nederland. Op basis van deze extrapolatie zou het aantal patiënten dat in 2010 rituximab gebruikt neerkomen op 791 tot 857 patiënten. Gezien de jaarlijkse behandelkosten per patiënt van € 6.775,28 komen de totale kosten voor de inzet van rituximab in 2010 hiermee uit € 5,4 tot € 5,8 miljoen.*

4. Referenties

¹ Van Riel P., Evaluatie en monitoring van anti-TNF-alfa geneesmiddelen bij de behandelnig van reumatoïde arthritis: endrapportage. Afdeling Reumatologie. UMCU St. Radboud Nijmegen. 28 februari 2007.

* De aanvrager heeft nog gegevens aangeleverd over de omzetgegevens bij abatacept bij RA. Deze gegevens hebben niet tot drastisch andere inzichten geleid en worden daarom verder niet besproken.