

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

Uw brief van  
10 juli 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2699850

Datum  
28 augustus 2006

Ons kenmerk  
PAK/26072745-v3

Behandeld door  
mevr. dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Aanspraak adalimumab (Humira®), indicatie uitbreiding

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 10 juli 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht u te adviseren over de aanspraak van adalimumab (Humira®), omdat de geregistreerde indicatie van dit geneesmiddel recent is uitgebreid met de indicatie spondylitis ankylopoëtica.

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft de inhoudelijke beoordeling van adalimumab inmiddels afgerond. De overwegingen treft u aan in het Farmacotherapeutisch rapport "Adalimumab (Humira®) bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica", dat als bijlage is toegevoegd.

Adalimumab is opgenomen op bijlage 1A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en komt momenteel alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2. Dit betekent dat adalimumab tot nu toe uitsluitend vergoed wordt voor verzekerden met actieve reumatoïde artritis of met actieve en progressieve artritis psoriatica.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde van adalimumab bij ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica is dit middel vergeleken met etanercept en infliximab. Voor deze TNF- $\alpha$  blokkerende middelen geldt dat ze geregistreerd zijn voor deze indicatie. Infliximab is niet opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), etanercept en adalimumab zijn wel opgenomen in het GVS en wel in hetzelfde cluster. Volgens het CFH-rapport is bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica, adalimumab therapeutisch gelijkwaardig aan etanercept en infliximab.

Voorts luidt het CFH-advies:

Bij spondylitis ankylopoëtica komt behandeling met adalimumab in aanmerking bij een ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica en indien er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling.

Uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden van adalimumab met deze indicatie gaat waarschijnlijk niet gepaard met meerkosten ten laste van het extramurale farmaciebudget. Het toepassingsgebied van adalimumab bij ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica is exact gelijk aan dat van etanercept, en de kosten voor adalimumab vallen binnen de raming van etanercept voor deze indicatie. De kosten voor infliximab komen ten laste van het ziekenhuis.

Tijdens de veldconsultatie zijn diverse betrokken veldpartijen geraadpleegd. De patiëntenvereniging kan zich geheel vinden in het voorstel. De fabrikant en vertegenwoordiger van behandelaren hebben aangegeven geen commentaar te hebben. Zorgverzekeraars Nederland heeft inhoudelijke opmerkingen gemaakt, deze hebben geleid tot enkele tekstuele aanpassingen. De stukken die horen bij de veldconsultatie vindt u in de bijlagen.

Het CVZ stelt voor de nadere voorwaarden van de aanspraak op adalimumab en etanercept bij ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica gelijk te laten luiden, en de nadere voorwaarden van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering voor adalimumab als volgt aan te passen:

### **34. Adalimumab**

Voorwaarden:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder:

- a. met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder ten minste methotrexaat, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat, of
- b. met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drug therapie onvoldoende is gebleken, of
- c. met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling.

Hoogachtend,

**College voor zorgverzekeringen**

*Plv. Voorzitter*

prof. dr. R.J. van der Veen

*Algemeen Directeur*

dr. P.C. Hermans

## Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®) bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel adalimumab (Humira®) bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met etanercept en infliximab. Hierbij is zij, op grond van indirecte vergelijking, tot de volgende conclusies gekomen:

De werkzaamheid van adalimumab bij spondylitis ankylopoëtica lijkt vergelijkbaar met die van etanercept en infliximab.

In het algemeen lijkt het bijwerkingenprofiel van adalimumab vergelijkbaar met dat van andere TNF-alfa blokkers.

Aangenomen mag worden dat de ervaring met TNF- $\alpha$  blokkerende middelen bij spondylitis ankylopoëtica nog beperkt is.

De toepasbaarheid van adalimumab, etanercept en infliximab komt grotendeels overeen. Adalimumab heeft door een lagere toedieningsfrequentie en een meer gebruiksvriendelijke manier van klaarmaken van de injectie een iets groter gebruiksgemak dan etanercept. Qua gebruiksgemak is de keuze voor een middel met subcutane (adalimumab, etanercept) of intraveneuze toediening (infliximab) mede afhankelijk van de voorkeur van de patiënt.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica is adalimumab therapeutisch gelijkwaardig aan etanercept en infliximab.

### 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Adalimumab (Humira®).
<b><i>Samenstelling</i></b>	Oplossing (0,8 ml) voor injectie met 40 mg adalimumab.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	De geregistreerde indicatie voor adalimumab is uitgebreid met de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie.
<b><i>Dosering</i></b>	40 mg subcutaan eenmaal per twee weken.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Adalimumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam. Adalimumab bindt specifiek aan TNF-alfa en neutraliseert de biologische functie door de interactie met de p55- en p75-TNF-receptoren op het celoppervlak te blokkeren.
<b><i>Bijzonderheden</i></b>	Adalimumab is reeds opgenomen op bijlage 1A in het cluster met etanercept. Voor beide middelen gelden nadere voorwaarden voor vergoeding. Adalimumab komt op dit moment onder voorwaarden in aanmerking voor een verzekerde met actieve reumatoïde artritis of met actieve en progressieve artritis psoriatica.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst in het Farmacotherapeutisch Kompas.<sup>1</sup>

### **3. Uitgangspunten beoordeling**

#### ***3.a. Toepassingsgebied***

Spondylitis ankylopoëtica of de ziekte van Bechterew is een chronische ontstekingsziekte van de wervelkolom waarbij ook gewrichten en andere organen ontstoken kunnen raken.<sup>2</sup> De voorkeurslocatie is het axiale skelet en op de aanhechtingsplaatsen van pezen en ligamenten aan het bot (entheses). Bij een deel van de patiënten ontstaan benige vergroeiingen (ankylose).

De oorzaak is onbekend, maar de aandoening komt meestal familiair voor (10 tot 20 maal zo vaak indien een familielid eraan lijdt). In het algemeen manifesteert de ziekte zich op jong volwassen leeftijd (tussen 18 en 35 jaar) en twee- tot driemaal vaker bij mannen dan bij vrouwen. Er is een sterk genetische component: ongeveer 90% van de patiënten die aan deze aandoening lijden is HLA-B27-positief. Het huidige aantal patiënten met spondylitis ankylopoëtica in Nederland wordt geschat op 12.000 (prevalentie 0,8–1,0 per 1.000 volwassenen). Vroeger werd de diagnose vaak pas na vele jaren klachten gesteld.

Tegenwoordig kan spondylitis ankylopoëtica al in een vroeg stadium herkend worden. Rugklachten bij spondylitis ankylopoëtica hebben een aantal specifieke kernmerken: het is een geleidelijk beginnende sluipende rugpijn die gepaard gaat met ochtendstijfheid, welke vermindert door te bewegen. Indien een dergelijk klachtenpatroon langer dan drie maanden voortduurt, is verder gericht onderzoek noodzakelijk. Ontsteking van het sacro-iliacale gewricht (sacroiliitis) is kenmerkend voor de aandoening, en verder perifere artritis of acute episoden van uveïtis. De diagnose wordt gebaseerd op het symptomenpatroon en op röntgenfoto's van de wervelkolom en aangetaste gewrichten.

#### ***3.b. Keuze vergelijkende behandeling***

Om een plaatsbepaling aan te kunnen geven dient de werkzaamheid van een middel beoordeeld te worden ten opzichte van de werkzaamheid van het middel dat geldt als de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. Voor de behandeling van spondylitis ankylopoëtica is geen specifiek landelijk behandelingsprotocol beschikbaar.

Voor toepassing bij spondylitis ankylopoëtica zijn de prostaglandinesynthetaseremmers aceclofenac, fenylbutazon, flurbiprofen, ibuprofen, indometacine, ketoprofen, meloxicam, naproxen, piroxicam en tiaprofeenzuur geregistreerd. De meeste patiënten reageren goed op een regime van leefregels, oefentherapie en prostaglandinesynthetaseremmers. In een beperkt aantal gevallen is daarnaast voorschrijven van een DMARD nodig. Er zijn geen DMARD's geregistreerd voor toepassing bij spondylitis ankylopoëtica en er is slechts beperkt, kwalitatief matig, onderzoek van DMARD's hierbij beschikbaar. De meest gebruikte DMARD is sulfasalazine; dit is tevens het meest onderzocht bij deze indicatie.

Infliximab (2003) en etanercept (2004) zijn geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve spondylitis ankylopoëtica.<sup>3,4</sup> In dit rapport zal daarom worden ingegaan op een vergelijking met infliximab en etanercept.

#### ***3.c. Methodiek van beoordeling***

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline en Cochrane; het laatst op 4 juli 2006. Er is gezocht naar RCT's met de volgende zoektermen: 'adalimumab AND ankylosing spondylitis' en naar publicaties met betrekking tot veiligheid vanaf 2005 met de zoektermen: 'adalimumab AND safety'. Dit gaf geen additionele literatuur, anders dan reeds in het dossier is opgenomen.

## 4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van adalimumab bij spondylitis ankylopoëtica is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Er zijn geen direct vergelijkbare studies beschikbaar, zodat alleen een indirecte vergelijking gemaakt kan worden van adalimumab, etanercept en infliximab.

### 4.a. Werkzaamheid

Voor vaststelling van de werkzaamheid wordt in klinische studies gebruik gemaakt van verschillende paramaters. De meest belangrijke zijn de Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) en de Assessments in Ankylosing Spondylitis 20% (ASAS20) responscriteria. De BASDAI is een vragenlijst die ontwikkeld is om de mate van ziekte activiteit van de patiënt te kunnen bepalen. Daarnaast zijn de Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) en de BASMI (Bath Ankylosing spondylitis Metrology Index) veel toegepaste vragenlijsten om het functioneren en de beweeglijkheid van de patiënt te kunnen bepalen. De BASMI is een samengestelde index (spreiding 0-10) van vijf klinische metingen op een 0-2 schaal, waaronder de cervicale rotatie, lumbale lateroflexie, lumbale anteflexie, tragus-muur afstand en de intermalleolaire afstand.

De ASAS responscriteria zijn door Anderson ea. ontwikkeld om symptomatische verbetering bij patiënten met spondylitis ankylopoëtica aan te tonen.<sup>5</sup> Deze criteria geven een beeld van het effect op de inflammatoire component. Opgemerkt wordt dat deze criteria zijn ontwikkeld op basis van onderzoeken met prostaglandinesynthetaseremmers en dat om effecten van DMARDs en TNF-alfa blokkerende middelen op de lange termijn te meten deze criteria zouden moeten worden gemodificeerd.

Er zijn 4 ASAS-domeinen: globale beoordeling door de patiënt van de ziekteactiviteit, pijn, fysieke functie en ontsteking. De ASAS20 wordt bereikt wanneer er een verbetering is van 20% en een verbetering van ten minste 10 eenheden op de 100mm VAS in ten minste 3 van de 4 ASAS domeinen en er bij geen enkel onderdeel verslechtering is opgetreden. Fysieke functie kan worden bepaald met behulp van de BASFI en de ontstekingen met de BASDAI vragenlijst.

De NVR richtlijn voor het gebruik van TNF-blokkerende therapie geeft aan dat de beoordeling van de respons plaats vindt tussen de 6 en 12 weken na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden.<sup>18</sup> Deze beoordeling is gebaseerd op de BASDAI of ASAS20 respons en de klinische beoordeling door de reumatoloog. De beoordeling door de reumatoloog wordt gebaseerd op de gegevens van anamnese en lichamelijk onderzoek, waaronder de beweeglijkheid van de wervelkolom, de thoracale ademexcursie, de gemodificeerde Schober, lumbale lateroflexie en de tragus/occiput-muur afstand.

**Van der Heijde** ea. verrichtten een 24 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek naar de werkzaamheid van adalimumab bij 315 patiënten met actieve spondylitis ankylopoëtica.<sup>6</sup> Patiënten met ten minste twee van de drie volgende criteria werden geïncludeerd: een BASDAI-score  $\geq 4$ ; een VAS totaal score voor rugpijn  $\geq 40$  of ochtendstijfheid  $\geq 1$  uur. Het percentage patiënten met totale ankylose in de studie werd vooraf gelimiteerd tot maximaal 10%. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar een behandeling met 40 mg adalimumab om de week of placebo. Stabiele doseringen (gedurende minimaal 4 weken voor studie aanvang) van andere medicatie mochten gecontinueerd worden: sulfasalazine ( $\leq 3$  g/dag), methotrexaat ( $\leq 25$  mg/week), hydroxychloroquine ( $\leq 400$  mg/dag), predniso(lo)n ( $\leq 10$  mg/dag) en prostaglandinesynthetaseremmers. Exclusiecriteria waren: eerder gebruik van anti-TNF therapie, ciclosporine, azathioprine en gebruik van DMARD's anders dan vermeld onder de inclusiecriteria. Ook patiënten met een actieve tuberculose of een intra-articulaire corticosteroid injectie minder dan 4 weken voor studieaanvang werden uitgesloten van deelname.

Primair eindpunt was het percentage ASAS20 responders na 12 weken. De belangrijkste secundaire eindpunten waren: ASAS20 respons na 24 weken, ASAS50 en ASAS70 respons na 12 en 4 weken, verandering in BASDAI-score, BASFI, CRP en BASMI na 12 en 24 weken. De BASMI is in deze studie gebruikt voor het evalueren van de mobiliteit van de wervelkolom. Patiënten die de ASAS20 niet bereikten na 12, 16 of 20 weken, kregen de mogelijkheid om behandeld te worden met 40 mg adalimumab om de week (early escape). Deze patiënten werden als non-responders beschouwd.

Bij aanvang van de studie gebruikte ongeveer 44% van de patiënten een DMARD, 79% gebruikte een prostaglandinesynthetaseremmer en 10% had corticosteroiden als co-medicatie.

In week 12 nam 98% van de patiënten in de adalimumabgroep en 96% van de placebogroep nog deel aan de studie. Na 24 weken gebruikte nog 27% van de placebogroep de dubbelblinde studiemedicatie. 67% van de patiënten die naar placebo gerandomiseerd waren, maakte gebruik van de 'early escape' mogelijkheid en kregen adalimumab om de week. In beide onderzoekarmen stakten 6% van de patiënten voortijdig de deelname. De belangrijkste oorzaak hiervoor was het optreden van bijwerkingen (bij circa 2% in de placebogroep en 3% in adalimumabgroep).

Na 12 en 24 weken gaf adalimumab een statistisch significant grotere ASAS20 respons dan placebo. De responspercentages staan vermeld in tabel 1. In deze tabel staan tevens de responspercentages weergegeven uit andere dubbelblinde studies met anti-TNF-alfa middelen bij spondylitis ankylopoëtica waarin de ASAS20 als primair of secundair eindpunt is meegenomen.

Ook voor de meeste secundaire parameters (waaronder BASDAI-score, BASFI, CRP en BASMI) werden na 12 en 24 weken statistisch significante verbeteringen gevonden bij de met adalimumab behandelde patiënten in vergelijking met placebobehandeling.

De EPAR van adalimumab vermeldt ook nog een tweede studie (**studie M03-606**). Deze studie heeft dezelfde opzet als de studie van van der Heijde.<sup>7</sup> In deze studie werden 82 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar adalimumab of placebo. Ongeveer 44% van de patiënten gebruikte tevens een DMARD, 90% gebruikte een prostaglandinesynthetaseremmer en 16% had corticosteroiden als comedicaatie. Het percentage ASAS20 responders na 12 en 24 weken staat weergegeven in tabel 1. Het verschil in responspercentage tussen adalimumab en placebo was op beide tijdstippen niet statistisch significant. Na 12 weken bedroeg het verschil in de respons 20% (95% CI -0,5 tot 40,7; p= 0,060), na 24 weken was het verschil 18% (95% CI -0,3 tot 36,9; p= 0,054). Wanneer echter de uitkomsten van deze studie worden samen genomen met die van de studie van van der Heijde zijn de uitkomsten van de ASAS20 respons wel statistisch significant in het voordeel van adalimumab.

Bij de vergelijking van de werkzaamheid van infliximab en etanercept bij spondylitis ankylopoëtica concludeerde de CFH eerder: 'Infliximab is evenals etanercept werkzaam gebleken bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica.'<sup>8</sup> De werkzaamheid van beide TNF-alfa blokkers lijkt vergelijkbaar. Omdat patiënten met volledige ankylose waren uitgesloten van de studies met TNF-alfa blokkerende middelen is werkzaamheid bij deze patiëntengroep niet aangetoond.'

Tabel 1. Percentage ASAS20 responders in placebo gecontroleerde studies met anti-TNF-alfa middelen bij spondylitis ankylopoëtica

Studie, duur	Geneesmiddel	N	% ASAS20- responders		
			6 weken	12 weken	24 weken
Van der Heijde (2006), 24 weken	adalimumab 40 mg/2 wkn	208	-	58*	51*
	placebo	107	-	21	19
M03-606, 24 weken	adalimumab 40 mg/2 wkn	38	-	47	34
	placebo	44	-	27	16
Van der Heijde (2005), <sup>9</sup> 24 weken	infiximab 5mg i.v. <sup>‡</sup>	201	-	-	61*
	placebo	78	-	-	19
Brandt, <sup>10</sup> 6 weken <sup>†</sup>	etanercept 25mg 2x/week	14	79*	-	-
	placebo	16	25	-	-
Calin, <sup>11</sup> 12 weken	etanercept 25mg 2x/week	45	-	60*	-
	placebo	39	-	23	-
Davis, <sup>12</sup> 24 weken	etanercept 25mg 2x/week	138	-	59*	57*
	placebo	139	-	28	22

<sup>‡</sup>infiximab toegediend in week 0, 2, 6 en 18; <sup>†</sup>ASAS20 als secundaire parameter meegenomen, \* p< 0,001

#### Discussie:

Een indirecte vergelijking met studies met etanercept of infliximab is maar beperkt mogelijk door verschillen in studie-opzet, karakteristieken van geïnccludeerde patiënten, het toestaan van andere comedicatie en een verschil in de keuze van effectparameters. In de twee studies met adalimumab werden ook een beperkt aantal patiënten met totale ankylose toegelaten. Dit was in eerdere studies met anti-TNF middelen niet het geval. Los van deze verschillen lijkt, op grond van indirecte vergelijking, de werkzaamheid van adalimumab bij spondylitis ankylopoëtica vergelijkbaar met die van etanercept en infliximab.

#### Conclusie:

De werkzaamheid van adalimumab bij spondylitis ankylopoëtica lijkt vergelijkbaar met die van etanercept en infliximab.

#### **4.b. Effectiviteit**

De behandeling van spondylitis ankylopoëtica is gericht op het verlichten van de rug- en gewrichtspijn en het voorkomen van gewrichtsschade en van misvormingen van de wervelkolom. De mate waarin een behandeling leidt tot beperking van gewrichtsschade kan daarom worden beschouwd als maat voor de effectiviteit. Op dit moment zijn er alleen kortdurende dubbelblinde studies beschikbaar. Om de effectiviteit van adalimumab bij deze indicatie vast te kunnen stellen is langer durend onderzoek (2 jaar) met radiologische gegevens nodig.<sup>13</sup>

Er is (nog) geen specifiek onderzoek naar de effectiviteit van adalimumab bij spondylitis ankylopoëtica gepubliceerd.

#### **4.c. Bijwerkingen**

In eerdere beoordelingen concludeerde de CFH dat de bijwerkingen van adalimumab aan de hand van de gegevens uit de klinische studies voorsnog vergelijkbaar zijn met etanercept.<sup>14</sup> Ook infliximab heeft een bijwerkingenprofiel dat in grote lijnen vergelijkbaar lijkt met dat van etanercept.<sup>8</sup> Zowel bij infliximab als bij etanercept zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige, levensbedreigende en soms fatale infecties gemeld. Langere termijn gegevens van adalimumab bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica ontbreken nog. **Scheinfeld** geeft een overzicht van de bijwerkingen van adalimumab bij de behandeling van reumatoïde artritis.<sup>15</sup> Het bijwerkingenprofiel komt overeen met dat van etanercept en

influximab. In klinische studies bij congestief hartfalen gaven etanercept en influximab een verergering van dit ziektebeeld en geen verbetering. Op grond van deze gegevens is adalimumab gecontra-indiceerd bij patiënten met matig tot ernstig congestief hartfalen. Evenals bij etanercept en influximab kan bij het gebruik van adalimumab vorming van auto-antilichamen optreden. De aanwezigheid van neutraliserende antilichamen kan leiden tot een afname van de klinische respons.

**Schiff** ea. onderzochten de veiligheid van adalimumab in internationale klinische studies en in postmarketing rapporten in de Verenigde Staten bij patiënten met reumatoïde artritis.<sup>16</sup> Gegevens van 10050 patiënten in klinische studies, overeenkomend met 12506 patiëntjaren blootstelling aan adalimumab, werden geanalyseerd. Ernstige infecties traden 5,1 maal op per 100 patiëntjaren, tuberculose 0,27 en lymfomen 0,12 maal. De postmarketing periode telde naar schatting 78522 patiëntjaren. Hierin werden 17 gevallen van tuberculose gemeld (0,02/100 patiëntjaren). Percentages van andere bijwerkingen, zoals congestief hartfalen, SLE, opportunistische infecties, bloeddyscrasieën, lymfomen en demyeliniserende ziekten komen overeen met de meldingen uit de klinische studies.

**Bongartz** ea. onderzochten in welke mate de TNF-alfa blokkers influximab en adalimumab het risico op ernstige infecties en maligniteiten kunnen verhogen.<sup>17</sup> Zij includeerden gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken van minimaal 12 weken met één van beide TNF-alfa blokkers bij patiënten met reumatoïde artritis. Dit resulteerde in 9 onderzoeken met 3493 patiënten die anti-TNF therapie kregen en 1512 patiënten die placebo kregen. Zij berekenden de gepoolde odds ratio (OR) voor maligniteiten en ernstige infecties bij patiënten in de anti-TNF groep ten opzichte van die in de placebogroep. De gepoolde OR voor maligniteiten bedroeg 3,3 (95% CI 1,2-9,1) en die voor ernstige infecties 2,0 (95% CI 1,3-3,1). Een dosis-effect relatie werd onderzocht door een subgroepanalyse te doen van patiënten met een hogere dosering anti-TNF versus een lagere dosering. Een lage dosering werd gedefinieerd als  $\leq 3$  mg/kg influximab per 4 weken of 20mg adalimumab per week, een hoge dosering was  $\geq 6$  mg/kg influximab per 8 weken of 40mg adalimumab per twee weken. Maligniteiten traden statistisch significant vaker op bij patiënten in de hoge dan in de lage doseringsgroep (OR 3,4; 95% CI 1,4-8,2).

#### Discussie:

In grote lijnen komen de bijwerkingen van de drie anti-TNF-alfa middelen overeen. Er zijn echter geen direct vergelijkende studie beschikbaar. In de meta-analyse van Bongartz zijn het optreden van ernstige infecties en maligniteiten bij influximab en adalimumab gepoold, tevens werd in een aantal studies ook methotrexaat gebruikt. Er is geen subgroepanalyse gedaan naar eventuele verschillen tussen influximab en adalimumab bij het optreden van ernstige infecties en maligniteiten.

#### Conclusie:

In het algemeen lijkt het bijwerkingenprofiel van adalimumab vergelijkbaar met dat van andere TNF-alfa blokkers.

#### **4.d. Kwaliteit van leven**

Er is geen specifiek onderzoek naar de kwaliteit van leven gepubliceerd met adalimumab bij spondylitis ankylopoëtica.

#### **4.e. Ervaring**

Adalimumab is sinds september 2003 geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, sinds augustus 2005 voor artritis psoriatica en sinds juni 2006 voor spondylitis ankylopoëtica.

Etanercept is in de Verenigde Staten sinds november 1998 op de markt voor de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis en sinds juni 2003 voor de indicatie spondylitis ankylopoëtica, daarna zijn de indicaties artritis psoriatica en psoriasis toegevoegd.



Infliximab is sinds augustus 1999 geregistreerd voor de ziekte van Crohn, sinds juni 2000 voor reumatoïde artritis, sinds mei 2003 voor spondylitis ankylopoëtica en sinds 2005 voor artritis psoriatica.

Conclusie:

Aangenomen mag worden dat de ervaring met TNF- $\alpha$  blokkerende middelen bij spondylitis ankylopoëtica nog beperkt is.

#### **4.f. Toepasbaarheid**

Het gebruik van TNF-a blokkerende middelen wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding. TNF-a blokkerende middelen zijn gecontra-indiceerd bij sepsis of risico op sepsis en bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische en lokale infecties en de toediening dient te worden gestaakt indien bij een patiënt een ernstige infectie optreedt. Infliximab is tevens gecontra-indiceerd bij actieve tuberculose en bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV). Zowel bij adalimumab als bij etanercept en infliximab moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloeddyscrasieën, van recidiverende infecties (incl. tuberculose) of bij onderliggende ziekten die een predispositie vormen voor infecties en bij demyeliniserende ziektes. De toepasbaarheid van infliximab kan worden beperkt door het optreden van ernstige infuusreacties waaronder anafylactische shock en uitgestelde overgevoelighedsreacties.

Alhoewel uitgebreide specifieke monitoring bij TNF-a blokkerende middelen niet nodig lijkt, wordt wel aangeraden de patiënt elke 4-8 weken te controleren. In tegenstelling tot etanercept is gebruik van adalimumab en infliximab bij kinderen tot 18 jaar niet onderzocht.

Conclusie:

De toepasbaarheid van adalimumab, etanercept en infliximab komt grotendeels overeen.

#### **4.g. Gebruiksgemak**

Zowel adalimumab als etanercept worden subcutaan toegediend; etanercept 2 maal per week en adalimumab een keer per twee weken. De injectievloeistof van etanercept moet door de patiënt zelf worden gereconstitueerd. De voorgevulde wegwerpspuit met adalimumab is klaar voor gebruik. Infliximab wordt poliklinisch om de 6-8 weken intraveneus toegediend.

Conclusie:

Adalimumab heeft door een lagere toedieningsfrequentie en een meer gebruiksvriendelijke manier van klaarmaken van de injectie een iets groter gebruiksgemak dan etanercept. Qua gebruiksgemak is een keuze voor een middel met subcutane of intraveneuze toediening mede afhankelijk van de voorkeur van de patiënt.

## **5. Overige overwegingen**

### **5.a. Kosten**

Tabel 2. Apotheekinkooprijks (ex. btw)

Geneesmiddel	Dosering	Prijs (€) per verpakking	Kosten (€) per jaar
adalimumab	40 mg/2 weken	1086,56 (voor 4 weken)	14.125,28
etanercept	25 mg/2x per week	543,47 (voor 2 weken)	14.130,22

Conclusie:

De kosten voor adalimumab en etanercept zijn overeenkomstig.

### **5.b. Bijzonderheden**

Adalimumab is opgenomen op bijlage 2 van de Regeling farmaceutische hulp 1996. Adalimumab komt momenteel onder voorwaarden in aanmerking voor een verzekerde met actieve reumatoïde artritis of met actieve en progressieve artritis psoriatica. Niet alle patiënten zullen op anti-TNF-therapie reageren. Indien na 2-3 maanden behandelen met adalimumab geen verbetering is opgetreden dient de behandeling te worden gestaakt.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van adalimumab**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

De fabrikant claimt dat er geen klinisch relevante verschillen zijn tussen adalimumab en etanercept bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica. De fabrikant beschouwt beide middelen als onderling vervangbaar en verzoekt om uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarden van adalimumab.

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

De CFH beschouwt adalimumab therapeutisch gelijkwaardig met etanercept en infliximab.

## **7. CFH-advies**

### **7.a. CFH Advies**

Bij reumatoïde artritis komt behandeling met TNF- $\alpha$  blokkerende middelen in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op voorgaande DMARD's als sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen. Adalimumab dient dan bij voorkeur in combinatie met methotrexaat te worden toegepast. Monotherapie bij reumatoïde artritis moet worden gereserveerd voor methotrexaat intolerante patiënten.

Bij artritis psoriatica moet er sprake zijn van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen. Bij spondylitis ankylopoëtica komt behandeling met adalimumab in aanmerking bij een ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica en indien er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling; bij perifere artritis dient eerst sulfasalazine te zijn geprobeerd.

Er is op dit moment geen reden om aan één van de TNF- $\alpha$ -blokkerende middelen de voorkeur te geven. Indien binnen drie maanden geen of onvoldoende respons op adalimumab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt. Adalimumab dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring in het voorschrijven van TNF- $\alpha$  blokkerende middelen.

## **8. Literatuur**

1. College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen: 2006.
2. Kelly's textbook of rheumatology. 6th edition. Editors: Ruddy S, Harris Jr. ED, Sledge CB.
3. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Registratie 1B tekst etanercept. Zie: [www.cbg-med.nl](http://www.cbg-med.nl).
4. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Registratie 1B tekst infliximab. Zie: [www.cbg-med.nl](http://www.cbg-med.nl).
5. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, ea. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1876-86.

6. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, ea. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(7):2136-46.
7. EPAR adalimumab, EMEA/H/C/00481/II/0026, 2006.
8. Farmacotherapeutisch rapport infliximab bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica. CVZ, Diemen, 2005.
9. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, ea. Efficacy and safety of infliximab in patient with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2):582-91.
10. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, ea. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(6):1667-75.
11. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, ea. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(12):1594-600.
12. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, ea. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11):3230-6.
13. Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3: iii61-iii67.
14. Farmacotherapeutisch rapport adalimumab bij de indicatie artritis psoriatica, CVZ, Diemen, 2005.
15. Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4(4):637-41.
16. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, ea. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(7):889-94.
17. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, ea. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006; 295(19):2275-85. Erratum in: *JAMA.* 2006; 295(21):2482.
18. van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BAC. Standpunten c.q. behandeladvies voor het toepassen van TNF-blokkade in de behandeling van spondylitis ankylopoëtica (ziekte van Bechterew). *Ned Tijdschr Reumatol.* 2004; 3:23-5.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 juli 2006.*

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