

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
10 augustus 2010

Uw kenmerk
Farma-3016586

Datum
6 januari 2011

Ons kenmerk
ZA/2010145989

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp

CFH-rapport 10/23: abatacept (Orencia®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 augustus 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel abatacept (Orencia®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van abatacept (Orencia®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

Abatacept is in 2007 in een beoordeling voor opname op de beleidsregel Dure Geneesmiddelen voor reumatoïde artritis eerder al vergeleken met TNF-alfa blokkers. Destijds was de registratie van abatacept voor RA ingeperkt tot een plaats na falen van tenminste één TNF blokker. De beoordeling was in 2007 gericht op deze categorie patiënten. De conclusie over de therapeutische waarde was: "Bij de behandeling van reumatoïde artritis is bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met een TNF blokker abatacept een alternatief voor behandeling met een TNF blokker, conventionele therapie en/of rituximab."

De registratie bij reumatoïde artritis (RA) is niet meer ingeperkt tot een plaats na falen van de TNF- α blokkers, maar abatacept is nu ook net als de TNF- α blokkers geregistreerd na falen van één of meerdere DMARD's. Het nu voorliggende farmacotherapeutisch rapport richt zich bij de beoordeling voor RA op deze uitbreiding van de indicatie en op de nieuwe gegevens voor abatacept. Tevens is de nieuw geregistreerde indicatie polyarticulaire juveniele idiopathische artritis beoordeeld.

Abatacept is beschikbaar als poeder voor concentraat voor infusievloeistof in een flacon van 250 mg.

Bij de behandeling van reumatoïde artritis met onvoldoende respons op één of meerdere andere 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARD's) inclusief methotrexaat of een TNF blokker heeft abatacept een therapeutisch gelijke waarde als de TNF- α blokkers.

Voor de derdelijns behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, na falen van de inzet van TNF- α blokkers heeft abatacept (in combinatie met methotrexaat) een therapeutische meerwaarde op basis van een bescheiden positief effect ten opzichte van placebo.

Het product is op basis van de hoofdindicatie reumatoïde artritis onderling vervangbaar met adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab en etanercept. Abatacept (Orencia[®]) kan derhalve worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster 0L04AAAP V met een standaarddosis van 27 mg.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/23

abatacept (Orencia®)

Vastgesteld in de vergadering van 20 december 2010

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

2010135122

Afdeling

Zorg Advies

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 87 20

Inhoud:

pag.

Samenvatting	
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. abatacept (Orencia®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5. Standaarddosering
4	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7. Literatuur
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. FT rapport abatacept

1. Inleiding

In de brief van 10 augustus 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College van zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over abatacept (Orencia®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. abatacept (Orencia®)

Samenstelling

Poeder voor concentraat voor infusievloeistof; bevat na bereiding 25 mg/ml.

Geregistreerde indicatie

- I. In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op één of meerdere andere 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs) inclusief methotrexaat of een TNF alfa blokker.
- II. In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van matige tot ernstige actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij jonge patiënten van 6 jaar en ouder met onvoldoende respons op andere DMARDs inclusief tenminste één TNF alfa blokker.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor abatacept op te nemen op bijlage 1A van het GVS in het cluster 0L04AAAP V met de TNF alfa blokkers etanercept en adalimumab.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. In het GVS zijn de TNF alfa blokkerende middelen adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab en etanercept opgenomen in het cluster 0L04AAAP V. Aan het voorschrijven van deze middelen zijn nadere voorwaarden verbonden.

Bij de beoordeling van adalimumab voor opname in het GVS worden de volgende criteria gehanteerd.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

- I. De TNF alfa blokkers adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab en etanercept zijn net als abatacept geregistreerd voor behandeling in combinatie met methotrexaat van reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageren op DMARDs. Alle 5 TNF alfa blokkers worden bij de behandeling van reumatoïde artritis voor een maximale effectiviteit gecombineerd met methotrexaat. Etanercept, certolizumab en adalimumab kunnen ook eventueel als monotherapie worden toegepast; infliximab en golimumab zijn net als abatacept bij reumatoïde artritis alleen geregistreerd in combinatie met methotrexaat.
- II. Verder zijn adalimumab en etanercept net als abatacept

geregistreerd voor juveniele reumatoïde artritis, maar dan als tweedelijns middelen na falen van DMARDs (methotrexaat). Abatacept is geregistreerd na falen van de inzet van TNF alfa blokkers (etanercept, adalimumab), dus als een derde lijns middel.

De TNF-alfa blokkers adalimumab, golimumab, infliximab en etanercept zijn daarnaast geregistreerd voor andere indicaties dan alleen reumatoïde artritis. Het betreft onder meer spondylitis ankylopoetica, psoriasis en artritis psoriatica; adalimumab en infliximab ook voor de ziekte van Crohn en infliximab bovendien voor colitis ulcerosa.

De hoofdindicatie is echter reumatoïde artritis die onvoldoende reageert op DMARDs; zie CFH-rapport 07/13. Binnen de TNF alfa blokkers is er geen verschil in hoofdindicatie.

Conclusie: het indicatiegebied van abatacept is gezien de hoofdindicatie reumatoïde artritis gelijksoortig aan dat van TNF-alfa blokkers.

Gelijke toedieningsweg

Abatacept is net als de TNF alfa blokkers alleen in een parenterale toedieningsvorm beschikbaar.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg ten opzichte van die van de TNF alfa blokkers.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Abatacept wordt evenals de TNF alfa blokkers toegepast bij volwassenen. Daarnaast is het net als etanercept voor de indicatie juveniele idiopathische artritis ook geregistreerd voor toepassing bij kinderen (abatacept voor kinderen van 6-17 jaar, etanercept voor 4-17 jaar); en adalimumab ook voor toepassing bij jongeren van 13-17 jaar.

Conclusie: gezien de overlap in leeftijdscategorie is abatacept bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de TNF alfa blokkers.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van abatacept, dat als bijlage is toegevoegd.

Op basis van directe en indirecte vergelijking valt de werkzaamheid van abatacept in combinatie met methotrexaat bij reumatoïde artritis in dezelfde range als de TNF alfa blokkers in combinatie met methotrexaat. In een eerder beoordeling was al vastgesteld dat abatacept werkzaam is na onvoldoende respons op TNF alfa blokkers.

De bijwerkingenfrequentie van abatacept bij reumatoïde artritis lijkt vergelijkbaar met die van infliximab; infusiereacties lijken iets minder vaak op te treden. Uit directe en indirecte vergelijking blijkt dat de verschillen tussen abatacept en infliximab in verdraagbaarheid niet groter zijn dan tussen de TNF alfa blokkers onderling. In de SPC van abatacept wordt gewaarschuwd voor optreden van progressieve multifocale leukencefalopathie. De zorg van de EMA over het risico van complicaties op de lange termijn vanwege aanhoudende immunosuppressie was de reden om in de pediatrie, waar er met abatacept een geringe ervaring is en

slechts gegevens over een korte vervolgdur, de registratie te beperken tot de 3^e lijn.

Hoewel er verschillen zijn in toepasbaarheid lijkt de toepasbaarheid van abatacept in grote lijnen vergelijkbaar met die van TNF alfa blokkerende middelen. Combinatie van abatacept met een TNF alfa remmer geeft een hogere frequentie van algemene en ernstige infecties en wordt daarom afgeraden. Het gebruiksgemak is vergelijkbaar met infliximab, dat ook als i.v infusie wordt toegediend.

Conclusie: er zijn geen tot nu toe geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen vergeleken met de andere TNF alfa blokkers naar voren gekomen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat abatacept onderling vervangbaar is met de TNF-alfa blokkers in cluster OL04AAAP V.

2.a.5. Standaarddosering

Voor abatacept is een DDD van 27 mg vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddosering voor van 27 mg; 27 mg per dag komt overeen met de in de registertekst genoemde onderhoudsdosering voor een volwassene van 60-100 kg die 750 mg is om de 4 weken. De standaarddosering voor abatacept kan worden vastgesteld op 27 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Abatacept (Orencia[®]) kan worden geplaatst op bijlage 1 A van de Regeling zorgverzekering in groep OL04AAAP V met een standaarddosering van 27 mg.

2.a.7. Literatuur

- Farmacotherapeutisch rapport abatacept
- CFH-rapport 07/13, Infliximab (Remicade), vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 april 2007.
- CFH-rapport 03/26, Adalimumab (Humera), vastgesteld in de CFH-vergadering van 8 december 2003.

3. Conclusie

Abatacept (Orencia®) kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de TNF alfa blokkers en kan worden geplaatst in groep 0L04AAAP V op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddosering van 27 mg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport abatacept (Orencia®) bij de indicatie 'reumatoïde artritis en polyarticulaire juveniele idiopathische artritis'

Geneesmiddel. Abatacept, poeder voor concentraat voor infusievloeistof, flacon 250 mg; bevat na bereiding 25 mg/ml.

Geregistreerde indicatie. In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op één of meerdere andere 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs) inclusief methotrexaat of een TNF-alfa blokker.

In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van matige tot ernstige actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij jonge patiënten van 6 jaar en ouder met onvoldoende respons op andere DMARDs inclusief tenminste één TNF-alfa blokker.

Dosering. Toedienen als i.v. infusie gedurende 30 minuten. Na 2 en 4 weken herhalen en daarna elke 4 weken.

Reumatoïde artritis: bij volwassenen met een lichaamsgewicht < 60 kg: 500 mg; 60 -100 kg: 750 mg; > 100 kg 1000 mg.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis: bij kinderen van 6 jaar en ouder: met een lichaamsgewicht < 75 kg: 10 mg/kg; >75 kg: de volwassen dosering met een max. van 1000 mg.

Werkingsmechanisme. Voor activatie van T lymfocyten zijn herkenning van een specifiek antigeen door een T cel receptor en een costimulatie signaal nodig. Abatacept remt costimulatie door selectieve binding aan CD80 en CD86 receptoren. Door verminderde activatie van humane T lymfocyten wordt de productie van antigeenspecifiek TNF- α , interferon- γ en interleukine-2 door T-lymfocyten geremd.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten.

I. Op basis van directe en indirecte vergelijking valt de werkzaamheid van abatacept in combinatie met methotrexaat bij reumatoïde artritis in dezelfde range als de TNF- α blokkers in combinatie met methotrexaat. In een eerder beoordeling was al vastgesteld dat abatacept werkzaam is na onvoldoende respons op TNF- α blokkers.

II. Bij kinderen (6-17 jaar) met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) en een onvoldoende respons op of intolerantie voor een TNF- α blokker zijn er vanuit een kortdurend open onderzoek aanwijzingen dat abatacept (in combinatie met methotrexaat) bij tenminste een derde deel werkzaam is. In een populatie die voornamelijk faalde op het gebruik van een DMARD (met name methotrexaat) was voortzetting met abatacept succesvoller dan placebo in symptoomverbetering en het behoud van de respons.

Ongunstige effecten. De bijwerkingenfrequentie van abatacept bij reumatoïde artritis lijkt vergelijkbaar met dat van infliximab; infusiereacties lijken iets minder vaak op te treden. Uit directe en indirecte vergelijking blijkt dat de verschillen tussen abatacept en infliximab in

verdraagbaarheid niet groter zijn dan tussen de TNF- α blokkers onderling. In de SPC van abatacept wordt gewaarschuwd voor optreden van progressieve multifocale leukencefalopathie. De zorg van de EMA over het risico van complicaties op de lange termijn vanwege aanhoudende immunosuppressie was de reden om in de pediatrie, waar er met abatacept een geringe ervaring is en slechts gegevens over een korte vervolgduur, de registratie te beperken tot de 3^e lijn.

Ervaring. De ervaring met abatacept is geringer dan met de oudere TNF- α blokkers zoals infliximab, etanercept en adalimumab. Dit is met name een probleem binnen de pediatrie waar ook lange termijn gegevens ontbreken.

Toepasbaarheid. Hoewel er verschillen zijn in toepasbaarheid lijkt de toepasbaarheid van abatacept in grote lijnen vergelijkbaar met die van TNF- α blokkerende middelen. Combinatie van abatacept met een TNF- α remmer geeft een hogere frequentie van algemene en ernstige infecties en wordt daarom afgeraden.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak is vergelijkbaar met infliximab, dat ook als i.v infusie. wordt toegediend.

Eindconclusie. Bij de behandeling van reumatoïde artritis en onvoldoende respons op één of meerdere DMARDs heeft abatacept een therapeutische waarde vergelijkbaar met die van de TNF- α blokkers. Als derdelijns behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis na onvoldoende respons op een TNF- α blokker heeft abatacept een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo op basis van een bescheiden effect.

1. Aandoening

Symptomen/ontstaanswijze.

Reumatoïde artritis (RA) is een progressieve chronische auto-immuun ziekte die gekenmerkt wordt door de ontsteking en beschadiging van meerdere gewrichten. Hierdoor zijn gewrichten en vaak ook de structuren rondom de gewrichten gezwollen, pijnlijk en stijf. Ook klachten als moeheid, gewichtsverlies en koorts en stoornissen aan organen als het hart, de bloedvaten, de longen, de zenuwen en de nieren kunnen een gevolg van de ziekte zijn. De oorzaak (of oorzaken) is (zijn) nog onbekend. In een vroeg stadium van gewrichtsschade ontstaat kraakbeenverlies en komen er gaten in het bot (erosies). Verder worden de meeste patiënten tijdens het eerste of tweede jaar van hun ziekte seropositief voor reumafactoren (bepaalde antistoffen). Van de ernstiger vormen van RA blijft ongeveer 20% seronegatief. Aanwezigheid van reumafactoren en/of erosies bij het stellen van de diagnose is voorspellend voor een gemiddeld slechter beloop van de ziekte. Bij de beoordeling van de ziekteactiviteit wordt met name gekeken naar het aantal gewrichten dat is aangedaan, naar de acute fase-eiwitten (CRP = C-reactive proteïn of BSE = bezinkingssnelheid van de erythrocyten), ontstekingsactiviteit, functieverlies en naar de radiologische progressie.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) wordt gevormd door een heterogene groep van ontstekingen in meerdere gewrichten (>5) met zwelling, pijn en bewegingsbeperking, die voor het zestiende levensjaar ontstaan. De gewrichten zijn symmetrisch aangedaan; in het begin zijn vaak de grote gewrichten aangetast, zoals knieën, enkels en polsen. Het is een progressieve auto-immuun ziekte, en zorgt voor grote beperkingen.

Prevalentie/incidentie.

De prevalentie van *reumatoïde artritis* is 7,1 per 1.000 mannen en 11,0 per 1.000 vrouwen¹. In 2007 kwamen er ongeveer 15.800 nieuwe patiënten met reumatoïde artritis bij (incidentie). De ziekte ontstaat meestal op een leeftijd van 35-55 jaar.

De prevalentie van *JIA of jeugdreuma* bedraagt ongeveer 80 op de 100 000 kinderen (0,08%), ongeveer 25% tot 30% van de vormen van jeugdreuma betreft de polyarticulaire vorm.

Ernst.

De ernst van ziekte verschilt per individu, maar leidt op den duur bij een groot aantal patiënten tot toename van de morbiditeit en mortaliteit.

Behandeling.

Reumatoïde artritis.

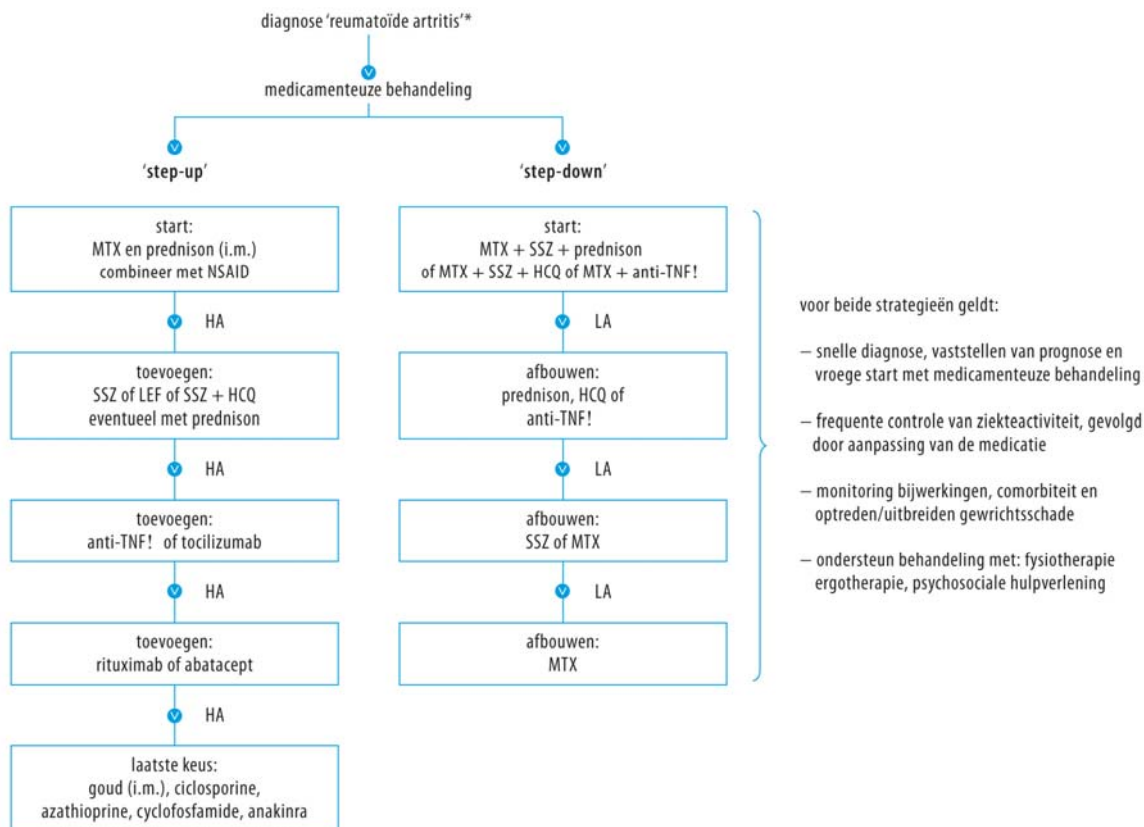
Bij de behandeling van RA worden NSAIDs en 'Disease Modifying AntiRheumatic Drugs' (DMARDs), waaronder glucocorticoïden (m.n. predniso(lo)n) en 'biologicals' toegepast². Het doel is met een snelle inzet van DMARDs, al in een vroege fase een significante vermindering van de ziekteactiviteit te bereiken, waardoor in de eerste jaren gewrichtsschade en functiebeperking zoveel mogelijk wordt voorkomen; gestreefd wordt naar complete remissie. Een gewrichtsbeschermend effect op de lange termijn is nog niet aangetoond. Beperkende factoren bij de behandeling zijn door bijwerkingen moeten staken van de medicatie en dat de werking na enige tijd kan afnemen.

In de **CBO richtlijn over reumatoïde artritis (2009)** van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) wordt bij actieve reumatoïde artritis de volgende medicamenteuze behandelstrategie aanbevolen:

- Zonder contra-indicaties, is de **DMARD methotrexaat (MTX) de eerste keuze**, eventueel in combinatie met een overbruggingsschema met **glucocorticoïden**. Bij onvoldoende effectiviteit de MTX-dosering indien mogelijk snel ophogen tot in ieder geval 25 mg/wk.
- Bij hoge, persisterende ziekteactiviteit, positieve reumafactor en eventueel erosies na drie maanden als combinatie:
 - combinatie van MTX + sulfasalazine (SSZ) + glucocorticoïden of
 - combinatie van MTX + leflunomide of
 - combinatie van MTX + SSZ + hydroxychloroquine (HCQ) of
 - combinatie van MTX met een TNF- α blokker.
 - Bij intolerantie voor MTX deze vervangen door een ander DMARD.
 - Bij falen op MTX in combinatie met een TNF- α blokker kan worden overwogen:

- combinatie van MTX met rituximab, **abatacept**, anakinra of goud.

Samenvatting van de richtlijn³



FIGUUR Stroomschema voor de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis, onderverdeeld naar een 'step-up'- en een 'step-down'-strategie. Welke strategie de voorkeur verdient, is op dit moment nog niet uitgemaakt.

(*) De diagnose is gebaseerd op een combinatie van kliniek (symptoomduur, polyartritis, ochtendstijfheid), bloeduitslagen (bezinking, reumafactor, antistoffen tegen cyclisch gecitruillineerd peptide (anti-CCP)) en röntgenfoto's van handen en voeten. Methotrexaat (MTX) is de basis van iedere strategie. Bij

hoge ziekteactiviteit (HA) voegt men middelen toe, bij lage ziekteactiviteit (LA) gedurende 6 opeenvolgende maanden kan het laatst toegevoegde middel worden afgebouwd. Indien de patiënt hoge ziekteactiviteit heeft, dient men niet te beginnen met afbouwen, maar voegt men een nieuw 'disease-modifying antirheumatic drug' (DMARD) of 'biological' toe (zie het step-upschema). SSZ = sulfasalazine; LEF = leflunomide; HCQ = hydroxychloroquine; anti-TNF α = anti-tumornecrosisfactor α .

NICE (2009)⁴ beveelt bij actieve reumatoïde artritis aan als eerste lijnsbehandeling zo snel mogelijk te starten met een combinatie van DMARDs (MTX met tenminste 1 andere DMARD + glucocorticoïd).

De in dit rapport gebruikte definities:

DMARD's	Methotrexaat (MTX), sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, goudverbindingen, (glucocorticoïden (prednison))*.
biologicals	TNF- α blokkers (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, golimumab en infliximab), anakinra, abatacept, rituximab, tocilizumab.

* In de standpunten en richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) worden glucocorticoïden (prednison) vanaf 5-10 mg/dag gedurende minimaal 24 weken, gerekend tot de DMARDs; dit is echter niet algemeen gebruikelijk in de reumatologie.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

Bij de behandeling van JIA zijn TNF- α blokkers (etanercept en adalimumab) de 2^e lijns behandeling nadat DMARD's, met name methotrexaat hebben gefaald (EPAR, op pag. 22/23). Van de biologicals zijn alleen deze 2 TNF- α blokkers specifiek geregistreerd voor de behandeling van polyarticulaire JIA. Etanercept heeft als geregistreerde indicatie de behandeling van polyarticulaire JIA bij kinderen en adolescenten van 4-17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat. Adalimumab is alleen geregistreerd voor

Volgnr: 2010121689
Zaaknummer: 2010094909

adolescenten van 13 t/m 17 jaar en wel in combinatie met methotrexaat na een ontoereikende respons op één of meerdere antireumatische middelen en als monotherapie na intolerantie voor methotrexaat.

2. Beoordelingsmethode

2a Eerder beoordeelde indicatie

Abatacept is in 2007 in een beoordeling voor opname op de beleidsregel Dure Geneesmiddelen voor RA eerder al vergeleken met TNF- α blokkers en rituximab; zie tabel 3. Destijds was de registratie van abatacept voor RA ingeperkt tot een plaats na falen van tenminste één TNF- α blokker. De beoordeling was in 2007 gericht op deze categorie patiënten. De conclusie over de therapeutische waarde was: "Bij de behandeling van reumatoïde artritis is bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met een TNF- α blokker abatacept een alternatief voor behandeling met een TNF- α blokker, conventionele therapie en/of rituximab." In de beoordeling zijn toen echter ook de RCT's besproken en meegenomen waarin abatacept werd ingezet na falen van een of meerdere DMARDs; voor de uitgebreide bespreking van deze studies wordt verwezen naar het rapport uit 2007.

Dit rapport richt zich bij de beoordeling voor RA op de uitbreiding van de indicatie en op de nieuwe gegevens voor abatacept. Daarnaast wordt de nieuw geregistreerde indicatie JIA besproken.

De registratie bij RA is niet meer ingeperkt tot een plaats na falen van de TNF- α blokkers, maar abatacept is ook net als de TNF- α blokkers geregistreerd na falen van één of meerdere DMARDs. Wel is in tegenstelling tot de meeste TNF- α blokkers de indicatie van abatacept ingeperkt tot combinatie met methotrexaat.

Voor de beoordeling van abatacept na falen van een TNF- α blokker wordt verwezen naar de eerdere beoordeling van abatacept, evenals voor de beschrijving en de uitkomsten van de eerder beoordeelde studies van abatacept.

Voor de studies van de TNF- α blokkers bij RA wordt verwezen naar de diverse rapporten die hierover zijn uitgebracht; zie tabel 3 voor de relevante en meest recente rapporten. In de rapporten is steeds een indirecte vergelijking gemaakt met TNF- α blokkers en andere biologicals zoals abatacept. Abstracts zijn niet meegenomen in de beoordeling.

2b Keuze vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bij RA bestaat uit andere 'biologicals' en in eerste instantie TNF- α blokkers en in tweede instantie rituximab of tocilizumab. In de voorafgaande behandeling met DMARDs dienen patiënten in ieder geval behandeld te zijn met een adequate dosering methotrexaat van ten minste 25 mg/week (of een lagere maximale dosering bij bijwerkingen). De vergelijkende behandeling bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) is adalimumab en etanercept als 2^e lijns middelen en placebo bij falen van TNF- α blokkers.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR, het eerdere CFH beoordelingsrapport over abatacept uit 2007 en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 1 november 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] AND abatacept; ""Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh] AND abatacept. Voor de indicatie RA is alleen de literatuur van 2007 en later meegenomen; voor de eerdere studies is afgegaan op de eerdere CFH-beoordeling in 2007.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

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

In tabel 1a staan alleen de nieuwe studies met abatacept die zijn verschenen na de eerste beoordeling in 2007. Verder staan in tabel 1a alleen de studies die in deze beoordeling voor een vergelijking met TNF- α blokkers zijn meegenomen en een rol hebben gespeeld.

In tabel 1b staan de studies die een rol spelen bij de beoordeling van JIA, een nieuwe indicatie van abatacept.

In tabel 2 staan de nieuwe studies die bij de beoordeling voor een van de beide indicaties niet of slechts een ondergeschikte rol hebben gespeeld.

Tabel 1a Nieuwe studies met abatacept die zijn betrokken in de beoordeling

Reumatoïde artritis (RA)

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>
		<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Westhovens, 2009a ⁵ (IM101023; AGREE (n=509))	Nieuwe RCT (A2)	509	Vroege(<2j.) snel progressieve RA ^a ; MTX-naïef	abatacept placebo (beide + MTX)	6 mnd	DAS28<2,8; Genant gemodificeer de Totale Sharp Score.
Schiff, 2008 ⁶ ATTEST	RCT (A2) die nu is gepubliceerd	431	Onvoldoende effect van MTX alleen	abatacept Infliximab Placebo (3 armen + MTX)	6 mnd	DAS28;
Genant, 2008 ⁷	Open label vervolg (C) van RCT-Kremer 2006 ⁸ , (AIM; n=638)		Onvoldoende effect van MTX alleen	abatacept als 'add on' bij MTX	2 jaar	Genant gemodificeer de Totale Sharp Score
Kremer, 2008 ⁹	Open label vervolg (C) van RCT-Kremer 2006, (AIM; n=638)	370**	Onvoldoende effect van MTX alleen	abatacept als 'add on' bij MTX	2 jaar	ACR 20, 50, 70; DAS28<2,8
Westhovens, 2009b ¹⁰	Open label vervolg (C) van RCT-Kremer, 2005 ¹¹ (IM101-100; n=339),	53*	Onvoldoende effect van MTX alleen	abatacept als 'ad on' bij MTX	5 jaar	ACR 20, 50, 70; DAS28<2,8

^a

* het aantal geobserveerde patiënten waarop de werkzaamheid in de vervolgstudie wordt weergegeven

** ITT, waarbij patiënten die staakten als nonresponders werden beschouwd: analyse voor ACR en HAQ DI. DAS28 en SF36 werden post hoc 'as observed' weergegeven (n=330)

Tabel 1b Klinische studies met abatacept, adalimumab en etanercept die zijn betrokken in de beoordeling voor JIA

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA)

<i>1^e auteur + jaar van publicatie</i>	<i>patiënten</i>		<i>interventie en controle</i>	<i>tijdsduur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>
	<i>aantal</i>	<i>kenmerken</i>			
Ruperto, 2008 ^{12 13} IM101-033 AWAKEN	122	actieve JIA (leeftijd 6-17 jaar) met een onvoldoende respons of intolerantie voor ten minste 1 DMARD (incl. TNF a blokkers) die reageert op 10 mg/kg i.v. abatacept	abatacept 10 mg/kg i.v. placebo	6 mnd in fase B, na 4 mnd in open fase A	Tijd tot verslechtering van de artritis*
Lovell, 2008 ¹⁴	190	actieve JIA (leeftijd 4-17 jaar) met een onvoldoende respons of intolerantie voor ten minste 1 DMARD (incl. TNF a blokkers)	Adalimumab placebo	32 weken	het aantal patiënten met een ziekte-opleving bij patiënten die geen methotrexaat gebruikten
Lovell, 2000 ¹⁵	51	actieve JIA met een onvoldoende respons op methotrexaat die reageert	etanercept sc 0,4 mg/kg (max. 25 mg) 2x/ week	4 mnd	het aantal patiënten met een exacerbatie van de ziekte.

op etanercept	placebo
al deze studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde studies (in fase B) en bestaan uit een 3-4 maanden durende open fase (A) en vervolgens een dubbelblinde fase B. Daarna volgt een open label extensiefase C.	
* verslechtering van de artritis: verslechtering met tenminste 30% op ten minste 3 van de 6 core variabelen en ten minste 2 actieve gewrichten en een verbetering met tenminste 30% in niet meer dan 1 variabele.	

Tabel 2. Nieuwe klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Genovese, 2008 ¹⁶	Studie is het open label vervolg (C) van RCT-Genovese, 2005 ¹⁷ (ATTAIN; n=389) bij TNF-alfa refractaire patiënten. Deze indicatie is in de eerste beoordeling al uitgebreid besproken
Schiff, 2009 ¹⁸ (ARRIVE)	Betreft ook patiënten die eerder met TNF-a-blokkers zijn behandeld; het is een 6 maanden durende studie zonder controle-arm

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
CHMP variation assessment report Orenzia 2010 ¹⁹	EMA, Londen
Assessment report for Orenzia. ²⁰	EMA, Londen
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Utrecht; 2009 ²¹	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
SPC Orenzia	EMA
Farmacotherapeutisch rapport abatacept (Orenzia) bij de indicatie reumatoïde artritis. Diemen: CVZ, 27-08-2007.	CVZ
Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira) bij de indicatie polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Diemen: CVZ, 27-01-2009.	CVZ
CFH-rapport certolizumab pegol (Cimzia®) ²²	CVZ
Farmacotherapeutisch rapport tocilizumab (RoActemra) bij de indicatie reumatoïde artritis. Diemen: CVZ, 27-01-2009	
CFH-rapport golimumab (Simponi®) ²³	CVZ
Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira) bij de indicatie reumatoïde artritis. Diemen: CVZ, 28-10-2005.	CVZ

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

A. Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Volgens de richtlijnen van de EMA^{24 25} zijn voor de bepaling van de werkzaamheid van DMARD's gevalideerde gecombineerde eindpunten als ACR 20, DAS en Paulus acceptabel als primaire en secundaire eindpunten. Een voorwaarde is dat de resultaten consistent zijn met enkelvoudige effectiviteitsparameters, als het aantal gezwollen of pijnlijke gewrichten, de globale ziekteactiviteit (VAS) gemeten door de arts en patiënt, de pijnscore (door patiënt, VAS, Likert) en de radiologische progressie (gewrichtsvernauwing, erosie, subluxatie, Larsen, gemodificeerde Sharp). Voor de claim preventie van structurele gewrichtsschade moeten radiologische verschillen in handen en voorvoet worden overlegd. Kwaliteit van leven parameters (HAQ, AIMS) kunnen worden gebruikt als additionele secundaire eindpunten. Een ACR20 wordt als een klinisch relevante maat voor een beperkte verbetering beschouwd.

Patiënten voldoen aan de **responscriteria van de American College of Rheumatology (ACR)20** indien er 20% verbetering optreedt van pijnlijke en gezwollen gewrichten én 20% verbetering in 3 van de volgende 5 uitkomstmaten:

1. globale ziekteactiviteit, gemeten door de patiënt
2. pijn gemeten door de patiënt (VAS)
3. globale ziekteactiviteit, gemeten door de arts
4. gezondheidsvragenlijst (HAQ), en
5. BSE of C-reactief proteïne.

Patiënten voldoen aan de ACR50 of -70 indien er 50/70% in plaats van 20% verbetering optreedt, gemeten met de voornoemde uitkomstmaten.

De **Disease Activity Score in 28 gewrichten (DAS28)** loopt van 1-10. Klinische remissie is gedefinieerd als $DAS28 < 2.6$; lage ziekteactiviteit als $DAS28 < 3.2$; $DAS28 > 5,1$ als hoge ziekteactiviteit.

Vertraging van de **radiologische progressie** van handen en voeten wordt gezien als een surrogaatparameter voor het afremmen van de gewrichtsschade als beoogd klinisch voordeel op de lange termijn²⁶. De gewrichtsaantasting is in het onderzoek met abatacept radiologisch beoordeeld met de Genant gemodificeerde Totale Sharp Score (mTSS), waarbij hoge scores meer schade betekenen.

Studies abatacept:

In het Farmacotherapeutisch rapport abatacept (2007) zijn voor deze nieuwe indicatie van relevantie de toen beschikbare resultaten van de studies van :

- Kremer 2005 (IM101-100; n=339)
- Kremer 2006 (AIM; n=638),
- de toen ongepubliceerde studie van Schiff, 2008 (ATTEST; n=431).

Deze studies zijn opgenomen in tabel 1c.

Omdat de ATTESTstudie van **Schiff, 2008** de enige studie is waarin abatacept direct is vergeleken met een TNF a blokker, is deze verder uitgewerkt in een tabel (tabel 1d). In deze studie is de werkzaamheid en veiligheid van abatacept en infliximab vergeleken; de studie was echter niet opgezet om non-inferioriteit of superioriteit van abatacept ten opzichte van infliximab aan te tonen. Alleen de eerste 6 maanden van deze studie waren placebogecontroleerd. Na 6 maanden was de vermindering in DAS28 en de uitkomsten op de andere parameters met abatacept en met infliximab vergelijkbaar en significant groter dan met placebo. Na 12 maanden de vermindering in DAS28 met abatacept groter dan met infliximab; zie tabel 1c en 1d.

Tabel 1c: analoog de eerste beoordeling (2007): uitkomsten RCT's met abatacept bij reumatoïde artritis na falen van MTX (Kremer 2x, Schiff).

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/kg)	N	ACR20 (%)		ACR50 (%)		ACR70 (%)		DAS28 <2.6 (%)	DAS28 <3.2 (%)
			6 mnd	12 mnd	6 mnd	12 mnd	6mnd	12 mnd	6 / 12 mnd	6 / 12 mnd
Kremer 2006, AIM 12 maanden	placebo	219	39.7	39.7	16.8	18.2	6.5	6.1	2.8 / 1.9	10.0 / 9.9
	abatacept 10	433	67.9 [#]	73.1 [#]	39.9 [#]	48.3 [#]	19.8 [#]	28.8 [#]	14.8 [#] / 23.8 [#]	30.1 [#] / 42.5 [#]
Kremer 2005, IM101-100, 12 maanden ^s	placebo	119	35.3	36.1	11.8	20.2	1.7	7.6	9.2/10.1	19.3/21.9
	abatacept 2	105	41.9		22.9		10.5		--	30.5/28.6
	abatacept 10	115	60.9 [*]	62.6 [*]	36.5 [*]	41.7 [*]	16.5 [*]	20.9 ⁺	26.1 [#] /34.8 [#]	40.0 [*] /49.6 [*]
Schiff ²⁷ , ATTEST, 12 maanden	placebo	110	41.8		20.0		9.1			
	abatacept 10	156	66.7 [#]	72.4	40.4 [#]	45.5	20.5	26.3	11.3	20.7
	infiximab 3	165	59.4	55.8	37.0	36.4	24.2	20.6	12.8	25.6%

*p<0.05 t.o.v. placebo ; [#]p<0.001 t.o.v. placebo, + p=0.003 t.o.v. placebo

^sprimaire effectparameters=respons na 6 maanden zijn weergegeven

Tabel 1d. Gunstige effecten van abatacept en infiximab, bij patiënten met reumatoïde artritis die onvoldoende reageert op methotrexaat alleen, na 6 maanden behandeling vs placebo [Schiff, 2008]

	Abatacept i.v. 10 mg/kg/4 weken (n = 156)	infiximab i.v. 3 mg/kg/8 weken (n = 165)	Placebo (n = 110)
(primaire) uitkomstmaat			
verandering in DAS 28	-2,5	-2,3	-1,5
p-waarde tov placebo	p<0,001	p<0,001	
Toelichting: Studiepopulatie met gemiddelde DAS28 6,8 en een HAQ-DI van 1,7. Actieve behandeling wordt toegevoegd aan gemiddelde dosering methotrexaat van 16,5 mg. Patiënten die eerder TNF-alfa blokkers ontvingen waren uitgesloten. De primaire effectparameter was vermindering van de DAS28 na 6 maanden bij abatacept ten opzichte van placebo; vermindering van de DAS28 na 6 maanden van infiximab ten opzichte van placebo was een secundaire parameter. Andere secundaire parameters waren: lage ziekteactiviteit aan de hand van de DAS28 (<3.2), remissie (DAS28 <2.6), EULAR respons, de ACR20, ACR50 en ACR70 respons, de kwaliteit van leven parameters aan de hand van HAQ-DI score (ten minste 0.3 eenheden) en de mentale en lichamelijke gezondheid aan de hand van de Short Form 36 (SF-36). Na de eerste 6 maanden was resp. 6%, 8%, 3% van de patiënten voortijdig gestopt in de arm met abatacept, infiximab en placebo			

De uitkomsten van de volgende studies uit tabel 1A zijn niet opgenomen in tabellen. Redenen zijn dat de studies voor de nieuwe indicatie niet relevant is (Westhovens, 2009a (AGREE), het open vervolgonderzoeken zonder comparator betreffen (Westhovens, 2009b, Kremer, 2008 en Genant, 2008). Reden dat ze toch kort worden beschreven is dat ze informatie geven over de duur van de werkzaamheid en de veiligheid.

- De nieuwe studie van Westhovens, 2009a (AGREE) betreft een RCT waarin combinatie van abatacept 10 mg/kg in combinatie met MTX is vergeleken met placebo met MTX. Het betreft een populatie snel progressieve MTX-naïve RA-patiënten met een korte ziekteduur van gemiddeld 6,5 maanden (max 2 jaar) en een gemiddelde DAS28 van 6,3. Primaire eindpunten waren remissie (DAS<2,6) en gewrichtsaantasting radiologisch beoordeeld met de Genant gemodificeerde Totale Sharp Score. Na 1 jaar was er statistisch significant meer remissie in de arm met abatacept vergeleken met placebo: resp 41% vs 23%. Ook was er na 1 jaar statistisch significant minder progressie: de gemiddelde verandering in Genant gemodificeerde Totale Sharp Score was 0,6 in de abatacept-arm en 1,1 in de placebo-arm. 9.4% (abatacept) en 10.3% (placebo) staakten de studie voortijdig.
- De gepubliceerde studie van Westhovens, 2009b, beschrijft de resultaten van een openlabel vervolg (4 jaar) van studie IM101-100 gedurende een totale behandelduur van 5 jaar. De studies van Kremer, 2008 en Genant, 2008 de resultaten van een openlabel vervolg (1 jaar) van de AIM-studie met een totale vervolgduur van 2 jaar. In de vervolgstudie van Kremer, 2008 starten 539 patiënten (van de 547 patiënten die de dubbelblinde fase van de AIM-studie hadden afgerond) in de open label vervolgfase. Na 1

jaar zaten nog 488 patiënten (90%) in de studie, waarvan 340 vanaf het begin op abatacept. Na 1 jaar dubbelblinde studie (AIM) bleven verbeteringen in RA symptomen, en HR-QOL - op ACR ook gemeten in de ITT analyse - behouden in de 1 jaar durende open vervolgfase. **Genant, 2008** beschrijft dat in dit vervolg op de AIM-studie ook een aanhoudend effect op de progressie van de structurele schade naar voren is gekomen. Na 2 jaar behandeling was de vermindering in progressie groter dan na 1 jaar: de vermindering in de Genant gemodificeerde Totale Sharp Score (mTSS) was 1,1 eenheden in het eerste jaar en 0,5 eenheden in jaar 2. Een zelfde aanhoudend effect zag men bij de verandering in erosie en in gewrichtsspleetvernauwing. In de studie van **Westhovens, 2009b** begonnen 219 patiënten uit de IM101-100-studie aan de open label vervolgfase en waren er na 4 jaar vervolgstudie nog 130 patiënten (59%) in de studie. De werkzaamheid wordt in deze studie alleen gepresenteerd voor die patiënten (n=53) die ook vanaf het begin waren gerandomiseerd in de arm met abatacept 10 mg/kg. Van deze patiënten die na 5 jaar nog in de studie zaten, had 40% een ARC70 respons en had ong. 45% remissie (DAS28<2,6) bereikt. Uit deze openlabel vervolgstudies bleek dat bij de patiënten die abatacept 10 mg/kg in combinatie met methotrexaat bleven gebruiken de effectiviteit behouden bleef gedurende in totaal 2 en 5 jaar. Werkzaamheid in geobserveerde data is erg gevoelig voor uitval van patiënten.

De studie van **Weinblatt, 2006** (ASSURE; n=1.441)²⁸ is in de eerste beoordeling niet met name meegenomen. Deze is niet relevant voor de werkzaamheid van abatacept, maar is wel belang voor de bijwerkingen en de toepasbaarheid.

Studies vergelijkende behandeling (indirecte vergelijking).

Omdat directe vergelijkingen meestal ontbreken, is door de CFH in eerdere beoordelingen steeds uitgegaan van indirecte vergelijkingen. Hieruit is steeds geconcludeerd dat de 5 TNF- α blokkers (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab en infliximab) een vergelijkbare activiteit hebben. De TNF- α blokkers, evenals abatacept, rituximab en tocilizumab worden of als combinatie met MTX of als monotherapie gegeven, behalve infliximab die altijd combinatie met MTX nodig heeft. Ook abatacept, rituximab en tocilizumab worden (bij voorkeur) in combinatie met MTX gegeven.

Indirecte vergelijkingen zijn in eerdere rapporten met een verschillende insteek gemaakt:

1. In de Farmacotherapeutisch rapporten van abatacept, 2007 en tocilizumab, 2009 is een indirecte vergelijking gemaakt van de uitkomsten van de onderzoeken met abatacept, rituximab, tocilizumab en de TNF- α blokkers na 24 weken in combinatie gegeven met MTX. De conclusie was dat de respons van deze middelen in dezelfde range lijkt te vallen. De patiëntenkarakteristieken (ziekteduur 8 -12 jaar, DAS28 score 6-7, MTX dosering 10-25 mg week) waren in deze studies in het algemeen vergelijkbaar. De gegevens van de studies met certolizumab pegol en golimumab zijn hieraan nu toegevoegd; zie tabel 4. In deze tabel zijn de studies bij een patiëntenpopulatie die op een voorafgaande behandeling met een TNF- α blokker onvoldoende reageerden of deze niet verdroegen, niet opgenomen. Uit tabel 4 blijkt dat ook de respons met certolizumab pegol en golimumab in dezelfde range lijkt te vallen als die met de andere TNF- α blokkers, abatacept, rituximab en tocilizumab.

Tabel 4: Indirecte vergelijking ACR respons na 24 weken, in combinatie met MTX 10-25 mg en zonder voorafgaande behandeling met TNF- α blokker

	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)
Abatacept iv 10 mg/kg / 4 weken /placebo	68 /40 (Kremer2006) 61 /35 (Kremer2005)	40 /17 (Kremer2006) 37 /12 (Kremer2005)	20 /6 (Kremer2006) 17 /2 (Kremer2005)
Adalimumab s.c. 40 mg /2 weken/ placebo	67 /15 (Weinblatt,2003 ²⁹) 63/ 30 (Keystone,2004 ³⁰)	55 /8 (Weinblatt,2003) 39 /10 (Keystone,2004)	27 /5 (Weinblatt,2003) 21 /3 (Keystone,2004)
Etanercept iv 25 mg 2X/ week /placebo	71 /27 (Weinblatt, 1999) ³¹	39 /3 (Weinblatt, 1999)	15 /0 (Weinblatt, 1999)
Infliximab iv 3 mg/kg / 8 weken* /placebo	50 /20 (Maini,1999) ³²	27 /5 (Maini,1999)	8 /0 (Maini,1999)
Certolizumab 200 mg/ 2 wkn /placebo**	59 /14 RAPID-I 57 /9 RAPID-II	37 /8 RAPID-I 33 /3 RAPID-II	21 /3 RAPID-I 16 /1 RAPID-II
Golimumab sc 100 mg/4 weken/placebo	60/28 Keystone, 2009		

Volgnr: 2010121689
Zaaknummer: 2010094909

Tocilizumab iv 8 mg/kg/4 weken /placebo	59 /27 OPTION ³³ 56 /27 LITHE ³⁴	44 /11 OPTION 32 /10 LITHE	22 /2 OPTION 13 /2 LITHE
Rituximab iv 2 x 1000 mg /placebo	54 / 28 (Emery,2006) ³⁵ 70 /38 (Edwards,2004) ³⁶	34 /13 (Emery,2006) 43 /13 (Edwards,2004)	20 /5 (Emery,2006) 23 /2 (Edwards,2004)

* na 30 weken

** De populatie in de RAPID-studies wijkt iets af door een kortere gemiddelde ziekteduur van 6 jaar. Een ander aspect is dat in de RAPID studies de escape-mogelijkheid na 16 weken in de placebogroep mogelijk heeft geleid tot een grotere non-respons in de placebogroep.

2. In een recent Cochrane overzicht (Singh, 2009)³⁷ zijn de effecten van biologicals in de geregistreerde dosering op de ACR50 respons indirect met elkaar vergeleken (zie tabel 5). Tocilizumab, golimumab en certolizumab pegol zijn hierin niet meegenomen. Het Cochrane overzicht betreft een indirecte vergelijking waarbij is uitgegaan van de geüpdate Cochrane reviews van de diverse individuele biologicals. De conclusie van deze indirecte vergelijking is dat de onderzochte biologicals op ACR50 onderling niet statistisch significant verschillend zijn, met uitzondering van anakinra dat duidelijk minder werkzaam naar voren dan de rest. De auteurs van het overzicht menen dat direct vergelijkende studies nodig zijn en wijzen op de grote hoeveelheid beperkingen van de vergelijking:

- Verschil in patiëntenpopulaties, met name in de gemiddelde ziekteduur, de in het verleden gebruikte therapie,
- Verschil in combinatie met DMARDs,
- verschillen in studieduur

Tabel 5: Placebogecorrigeerde ACR50 respons (in combinatie met DMARD/biological) in RCT's (Singh, 2009)

middelen	ACR50 (%)	Absolute verbetering bij (%)	NNT* (95% BI)
Abatacept/placebo	47/ 21	26	4 (3-8)
Adalimumab/placebo	63/ 23	42	3 (2-4)
Etanercept/placebo	61/ 21	40	3 (2-6)
Infliximab/placebo	45/ 21	24	5 (3-14)
Rituximab/placebo	60/ 9	51	3 (2-7)

* in de Cochrane-analyse is de NNT berekend met een verwachte placeborespons van 20,7%

Vergeleken met de in tabel 4 gemaakte vergelijking heeft het gebruik van het Cochrane overzicht in deze beoordeling het voordeel van de volledigheid, en dat het gebaseerd is op veel meer studies. Het nadeel is dat in dit overzicht niet alleen studies zijn opgenomen waarin is gecombineerd met MTX; ook de uitkomsten van monotherapiestudies en combinatiestudies met andere DMARDs en met biologicals zijn meegenomen. De ACR50 respons van de actieve armen van de studies met abatacept en infliximab valt relatief laag uit in vergelijking met de respons van de andere biologicals.

Evidentie. Abatacept is geregistreerd bij RA in combinatie met methotrexaat voor patiënten die onvoldoende reageerden op behandeling met DMARDs, waaronder TNF- α blokkers. In de eerste beoordeling is al geconcludeerd dat abatacept na eerdere behandeling met TNF- α blokkers kan worden ingezet en dat statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo behandeling worden gevonden.

Uit tabel 1c blijkt dat voor een populatie met onvoldoende werkzaamheid van methotrexaat abatacept in combinatie met methotrexaat in een directe vergelijking op alle uitkomstmaten vergelijkbaar tot mogelijk beter scoorde dan infliximab. De indirecte vergelijkingen (tabel 4 en 5) bevestigen dit beeld. Hoewel de in- en exclusiecriteria van de studies grotendeels overeen komen, kan de indirecte vergelijking, gezien de verschillen in patiënten, studie-opzet, dosering van MTX slechts een indicatie geven. De met name voor de ACR20 relatief grote verschillen in respons op placebo kunnen wijzen op onderliggende verschillen in patiëntenpopulatie, bijvoorbeeld onderlinge verschillen in onderdosering van methotrexaat. Bij geen van de studies werd bij het criterium "inadequate respons op DMARD" uitgegaan van de maximale dosering van methotrexaat.

Conclusie. Op basis van directe en indirecte vergelijking valt de werkzaamheid van abatacept in combinatie met methotrexaat in dezelfde range als de TNF- α blokkers in combinatie met methotrexaat. In een eerder beoordeling was al vastgesteld dat abatacept werkzaam is na onvoldoende respons op TNF- α blokkers.

B. Juvenile idiopathische artritis

Uitkomstmaten

Voor bepalen van de werkzaamheid bij juvenile idiopathische artritis is gebruik gemaakt van de ACR Pedi respons. In Europa werd ook wel de JRA 30 respons³⁸ gehanteerd; de criteria hiervoor komen overeen met die gebruikt worden bij de ACR Pedi respons. De ACR Pedi 30 respons is gedefinieerd als een verbetering van $\geq 30\%$ in ten minste 3 van de 6 criteria en een verslechtering van 30% in niet meer dan 1 criterium. De 6 criteria zijn: aantal gezwollen en/of pijnlijke gewrichten, fysieke functionele status (gemeten met 'disability index' van de Child HAQ vragenlijst= CHAQ-DI), aantal gewrichten met bewegingsbeperking, algemene ziekte-activiteit door arts, algemene ziekte-activiteit door patiënt/ouder en bezinking aan de hand van bezinkingsnelheid (BSE) of CRP (C-reactive protein). Op soortgelijke wijze wordt de ACR Pedi 50, 70 en 90 respons bepaald. Verder is pijnverlichting een belangrijk primair eindpunt, dat als criterium in geen van de ACR criteria is meegenomen. CHAQ is gevalideerd voor kinderen van 1-19 jaar.

Tabel 1e: Gunstige effecten van abatacept (wel of niet toegevoegd aan methotrexaat) bij (polyarticulaire)^a juvenile idiopathische artritis

Ruperto, 2008 na 4 mnd open inloop (faseA)	Abatacept 10 mg/kg/ 4 weken ^b (n=190)		
ACR Pedi 30 respons *(%)	65 (39 % in subgroep met eerder gebruik van een TNF a blokker; 76% na alleen DMARD)		
ACR Pedi 50 respons(%)	50		
ACR Pedi 70 respons(%)	28		
6 mnd dubbelblind (faseB)			
	abatacept (N=60)	placebo (N=62)	p-waarde
ziekte-opleving*(%)	20	53	0.0003
mediane tijd tot ziekte-opleving	-	6 mnd	0,0002
ACR Pedi 30 (%)	82	69	0,17
ACR Pedi 50(%)	77	52	0,007
ACR Pedi 70(%)	53	31	0,018

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

^a De JIA-subtypen: oligoarticulair (16%), polyarticulair (64%; 20% van het totaal was positief voor reumafactor) en systemisch (20%).

^b Gedurende periode A kreeg 74% methotrexaat (gemiddeld 13,2 mg/m²/week); 30% was al eerder behandeld met TNF a blokkers, met name etanercept.

* gedefinieerd als een verslechtering van $\geq 30\%$ in tenminste 3 van de 6 ACR criteria en ten minste 2 actieve gewrichten en een verbetering van 30% in niet meer dan 1 van de ACR criteria

- onvoldoende gebeurtenissen hebben plaatsgevonden

Evidentie.

Studie abatacept.

De studie van **Ruperto, 2008** is een RCT gedurende 6 maanden bij 122 kinderen (6-17 jaar) met matige tot ernstige actieve JIA met tenminste 5 actieve gewrichten, en met een onvoldoende respons of intolerantie voor ten minste 1 DMARD (incl. TNF- α blokkers) en die aan het eind van een 4 maanden durende open label fase (A) tijdens behandeling met abatacept i.v. 10 mg/kg /4 weken minimaal een ACR Pedi 30 respons hadden.

Het is een drievoudig onderzoek. Periode A was een 4 maanden durende open-label fase waarin alle patiënten werden behandeld met abatacept om een ACR Pedi 30 respons te induceren. Periode B is de placebogecontroleerde dubbelblinde fase (voor de placebogroep is het een onttrekkingsfase) totdat de JIA ontstekingen weer verergerden zoals gedefinieerd in het onderzoek. Aan alle patiënten die de periodes hadden voltooid, een flare hadden tijdens periode B of non-responders waren in periode A, werd aangeboden te participeren in periode C, de open-label extensie waarbij de langetermijn effecten en de veiligheid werden beoordeeld.

Gedurende periode B was de tijd tot symptoomverergering in de placebogroep significant korter dan in de abataceptarm. Ook was er in de placebogroep significant meer symptoomverergering dan de groep behandeld bleef met abatacept. Het risico op symptoomverergering bij patiënten die behandeld bleven met abatacept was minder dan een derde vergeleken met de placebogroep.

Tabel 6: Uitkomsten van abatacept en andere TNF-alfa-blokkers in RCT's bij (polyarticulaire) JIA

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

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

Studies vergelijkende behandeling (indirecte vergelijking).

In tabel 6 zijn enkele uitkomsten van de studies met etanercept en adalimumab bij JIA geplaatst naast die van abatacept bij JIA. De opzet van de studies is wat betreft een open fase A en dubbelblinde fase B vergelijkbaar. Opvallend is de relatief hoge placebo-respons in de studie met abatacept. Indirecte vergelijking is verder gezien de verschillen in behandelduur, onderzochte patiënten, de voorafgaande behandeling en de co-medicatie niet mogelijk.

Abatacept is geregistreerd na falen van de inzet van TNF- α blokkers (etanercept, adalimumab), dus als een derde lijns middel. Van de 133 (70%) TNF- α blokkernaïeve patiënten bereikten 101 (76%) minimaal een ACR Pedi 30 respons in fase A, van de 57 patiënten die eerder behandeld waren met een TNF- α blokker bereikten 22 (39%) minstens een ACR Pedi 30 respons (**Ruperto, 2008**). De EPAR (p. 22/23) meldt dat 10-20% van de patiënten niet reageren op 2^e lijns TNF α blokkers.

In de dubbelblinde fase B van de studie van Ruperto, 2008 is er geen stratificering gemaakt in TNF- α blokker-naïeve patiënten en patiënten die eerder behandeld waren met een TNF- α blokker. Over specifiek de populatie die faalde na de inzet van een TNF- α blokker zijn er daarom geen dubbelblinde gegevens beschikbaar.

Conclusie. Bij kinderen (6-17 jaar) met matige tot ernstige actieve JIA en met een onvoldoende respons op of intolerantie voor een TNF- α blokker zijn er vanuit een kortdurend open onderzoek aanwijzingen dat abatacept (in combinatie met methotrexaat) bij tenminste een derde deel werkzaam is. In een populatie die voornamelijk faalde op het gebruik van een DMARD (met name methotrexaat) was voortzetting met abatacept succesvoller dan placebo in symptoomverbetering en het behoud van de respons.

3b Ongunstige effecten

Vanuit indirecte vergelijkingen is een verschil in bijwerkingen tussen abatacept en een TNF α blokker -mede vanwege een mogelijk verschil in definities- moeilijk toe te schrijven aan de verschillen in gebruikte middelen. Daarom is met name afgegaan op de studie van Schiff, 2008 de enige direct vergelijkende studie van abatacept met een TNF α blokker. Voor de directe vergelijking van de bijwerkingen mag alleen worden afgegaan op de eerste placebogecontroleerde

Volgnr: 2010121689

Zaaknummer: 2010094909

periode van 6 maanden (dag 1-197), toen een vaste dosering methotrexaat (min. 15 mg/week) een vereiste was. Na dag 197 werd immers de placebogroep overgezet op abatacept, en was toevoeging van andere DMARDs (hydroxychloroquine, sulfasalazine, goud, of azathioprine) toegestaan, evenals aanpassing van de dosis MTX en glucocorticosteroiden.

Tabel 7: Bijwerkingen van abatacept en infliximab toegevoegd aan methotrexaat (Schiff, 2008)

	<i>abatacept</i>	<i>infliximab</i>	<i>placebo</i>
meest frequent	hoofdpijn, infecties, hypertensie, leverfunctiestoornissen	Infecties, infusiereacties, Hoofdpijn, verhoogde transaminasewaarden, pijn op de borst.	
% bijwerkingen	83	84	84
Na 1 jaar	89	93	
% ernstig bijwerkingen	5	12	12
Na 1 jaar	10	18	
% acute infusiereacties < 3 uur	5	18	10
% staken door bijwerkingen	2	5	1
Na 1 jaar	3	7	

Tabel 8: Placebocorrigeerde verdraagbaarheid/percentage staken tengevolge van bijwerkingen (in combinatie met DMARD/biological) na 3, 6 en 12 maanden in RCT's (Singh, 2009)

middelen	Staken ten gevolge van bijwerkingen(%)	Absoluut verschil(%)	NNTH* (95% BI)
Adalimumab/placebo	8/ 3	5	38 (19-162)
Etanercept/placebo	ns		106 (ns)
Infliximab/placebo	11/5	6	18 (8-72)
Abatacept/placebo	ns		83 (ns)
Rituximab/placebo	ns		60 (ns)

* Number needed to harm, in de Cochrane-analyse berekend met een verwachte onttrekking op placebo met 5,4% -niet bepaald
ns niet significant

Evidentie. In de direct vergelijkende studie (Schiff, 2008) was na 6 maanden bij abatacept en infliximab de bijwerkingenfrequentie ongeveer vergelijkbaar; zie tabel 7. Ernstige bijwerkingen, ernstige infecties en infusiereacties traden vaker op bij infliximab. In de publicatie of de EPAR is echter niet de statistische significantie van de verschillen weergegeven.

De openlabel vervolgstudies met abatacept geven meer informatie over de veiligheid van abatacept op de langere termijn. Uit totaal 8400 persoonjaren blootstelling kwamen er ten opzichte van placebo in de dubbelblinde studies geen verschillen in waargenomen maligniteiten (long, lymfoom) naar voren. Maligniteiten in abatacept- en placebobehandelde patiënten traden op bij resp 1,4% en 1,1%. Abatacept kan niet worden gecombineerd met een TNF-alfa blokker omdat dit kan leiden tot een toename van ernstige infecties (**Weinblatt, 2006**).

Antilichamvorming is bij abatacept in geringere mate bij de indicatie RA gemeld, nl bij 2%, dan bij JIA. In de AWAKEN studie traden bij gebruik van abatacept bij 23,3% van de kinderen met JIA antilichamen op; er was echter geen associatie met aanhouden van de werkzaamheid, ernstige bijwerkingen, infusiereacties of auto-immuun fenomenen. De EMA voorziet echter bij kinderen (als complicatie bij virale infecties) een risico voor progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) en opportunistische infecties als encefalitis, omdat abatacept de T-celgemedieerde immuniteit onderdrukt. Uit de laatste PSUR blijkt dat mogelijk een geval van PML is gemeld gedurende gebruik met abatacept. Omdat lange termijn gegevens bij kinderen ontbreken is niet duidelijk of abatacept bij kinderen auto-immuniteit induceert.

Extrapolatie. Infusiereacties zijn niet vaak gemeld met abatacept, zijn gewoonlijk licht van aard en vereisen geen voorafgaande medicatie. Bij gebruik van TNF-alfa blokkers zijn regelmatig reacties op de injectieplaats gemeld. Hoewel deze reacties meestal licht van aard zijn, kunnen in het bijzonder bij infliximab ernstige infusiegerelateerde reacties optreden. Wat de klinische betekenis is van de vorming van auto-antilichamen bij anti-TNF-therapie, is nog onduidelijk. Methotrexaat in combinatie met een TNF-alfa blokkerend middel lijkt de vorming van antilichamen te verminderen. Bij abatacept was de frequentie van immunogeniciteit relatief laag en zag men in de onderzoeken geen relatie met werkzaamheid of bijwerkingen. Eén direct vergelijkende studie is niet genoeg om

de beperkte verschillen in bijwerkingen verder te duiden. De vraag is of er grote verschillen zijn in bijwerkingenfrequentie en -profiel vergeleken met de andere TNF- α blokkers. Uit tabel 7 blijkt dat de verschillen tussen abatacept en infliximab in verdraagbaarheid niet groter zijn dan tussen de TNF- α blokkers onderling.

In het Variation assessment report Oencia, 2010 (p22-25/26) schetst de CHMP het volgende beeld:

- vanwege het andere werkingsmechanisme van abatacept is er vergeleken met TNF- α blokkers extra ongerustheid met betrekking tot langetermijn bijwerkingen die kunnen optreden in relatie tot T-cel immunosuppressie (infecties, autoimmuniteit en tumoren). Deze zorgen kunnen pas worden weggenomen als er naar verwachting voldoende gegevens uit 'registries' beschikbaar zullen zijn.
- in interim-analyses (niet-gecorrigeerd) van de databases komt het veiligheidsprofiel van abatacept tot nu toe iets beter naar voren vergeleken met TNF- α blokkers in de vorm van minder ernstige infecties.

De zorg van de EMA over het risico van complicaties op de lange termijn vanwege aanhoudende immunosuppressie was de reden om in de pediatrie waar er nog maar geringe ervaring is en slechts gegevens over een korte vervolgduur de registratie te beperken tot de 3^e lijn.

Conclusie. De bijwerkingenfrequentie van abatacept bij reumatoïde artritis lijkt vergelijkbaar met die van infliximab; infusiereacties lijken iets minder vaak op te treden. Uit directe en indirecte vergelijking blijkt dat de verschillen tussen abatacept en infliximab in verdraagbaarheid niet groter zijn dan tussen de TNF- α blokkers onderling. In de SPC van abatacept wordt gewaarschuwd voor optreden van progressieve multifocale leukencefalopathie. De zorg van de EMA over het risico van complicaties op de lange termijn vanwege aanhoudende immunosuppressie was de reden om in de pediatrie, waar er met abatacept een geringe ervaring is en slechts gegevens zijn over een korte vervolgduur, de registratie te beperken tot de 3^e lijn.

3c1 Ervaring

Tabel 9: Ervaring met abatacept en vergeleken behandelingen*

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

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

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

^b abatacept is wel 3 jaar op de markt voor RA, en vg de EMA (p. 22/26) is er 74.000 patiëntenjaren ervaring.

Ook in de pediatrie bestaat met de TNF- α blokkers een 10 jarige ervaring (EPAR p 22/23). Het gebrek aan ervaring in de pediatrie en het ontbreken van lange termijngegevens daar vormde voor de EMA de motivatie om de registratie van abatacept te beperken tot de 3^e lijn, na falen van TNF- α blokkers.

Conclusie. De ervaring met abatacept is geringer dan met de oudere TNF- α blokkers zoals infliximab, etanercept en adalimumab. Dit is met name een probleem binnen de pediatrie waar ook lange termijn gegevens ontbreken.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Evenals TNF-alfa blokkers is abatacept gecontra-indiceerd bij ernstige en onbeheersbare infecties, zoals sepsis en opportunistische infecties en dient de behandeling niet te worden begonnen bij actieve infecties met inbegrip van chronische of lokale infecties. Bij toepassing van TNF-alfa blokkers bij hartfalen is voorzichtigheid geboden; gebruik van infliximab is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA III-IV). Bij abatacept zijn er geen beperkingen bij hartfalen in de 1B-tekst opgenomen.

In fase IV onderzoek werden bij COPD patiënten met abatacept ernstige bijwerkingen gezien, waaronder COPD-exacerbaties.

Volgnr: 2010121689

Zaaknummer: 2010094909

Specifieke groepen:

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn niet onderzocht en daarom wordt gebruik afgeraden voor kinderen jonger dan 6 jaar.

323 ouderen boven de 65 jaar zijn in placebogecontroleerde onderzoeken met abatacept behandeld. De werkzaamheid was vergelijkbaar, maar er traden ten opzichte van placebo meer ernstige infecties en maligniteiten op vergeleken met patiënten < 65 jaar.

Interacties:

-Bij zowel anti-TNF-therapie, als bij abatacept bestaat de mogelijkheid dat de afweer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast. Rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat comediatie met lage doseringen corticosteroiden dit effect versterkt.

-Combinatie van abatacept met een TNF-alfa remmer geeft een hogere frequentie van algemene en ernstige infecties en wordt daarom afgeraden.

Conclusie. Hoewel er verschillen zijn in toepasbaarheid lijkt de toepasbaarheid van abatacept in grote lijnen vergelijkbaar met die van TNF-alfa blokkerende middelen. Combinatie van abatacept met een TNF-alfa remmer geeft een hogere frequentie van algemene en ernstige infecties en wordt daarom afgeraden.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 10: Gebruiksgemak van abatacept en vergeleken behandelingen

	<i>abatacept</i>	<i>infliximab</i>	<i>etanercept</i>	<i>adalimumab</i>
toedieningswijze	intraveneuze infusie in 30 min.	intraveneuze infusie in 2 uur	subcutaan	subcutaan
toedieningsfrequentie	1 x per 2-4 weken	1 x per 8 weken	1 of 2x per week	1 x per 2 weken
toediening door	onder begeleiding van arts	onder toezicht van arts	patiënt zelf	patiënt zelf

Conclusie. Het gebruiksgemak is vergelijkbaar met infliximab, dat ook als i.v infusie. wordt toegediend.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van reumatoïde artritis met onvoldoende respons op één of meerdere DMARDs (incl methotrexaat of eenTNF- α blokker) heeft abatacept in combinatie met methotrexaat een gelijke therapeutische waarde als de TNF- α blokkers. Abatacept is niet als monotherapie geregistreerd.

Bij de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis heeft abatacept als derde lijns behandeling na onvoldoende respons op een TNF- α blokker een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo op basis van een bescheiden positief effect.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Abatacept in combinatie met methotrexaat is bij patiënten met matige tot ernstige reumatoïde artritis bij onvoldoende respons op methotrexaat therapeutisch gelijkwaardig aan de TNF- α blokkers in combinatie met methotrexaat. Bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is abatacept vanwege ongelijksoortige voorafgaande behandelingen en afwijkende behandelduur niet goed vergelijkbaar met adalimumab en etanercept.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Zie de eindconclusie therapeutische waarde.

Voor de indicatie reumatoïde artritis met onvoldoende respons op één of meerdere DMARDs (incl methotrexaat of een TNF- α blokker) heeft abatacept in combinatie met methotrexaat een gelijke therapeutische waarde als de TNF- α blokkers. De ervaring met abatacept is geringer dan met de oudere TNF- α blokkers zoals infliximab, etanercept en adalimumab. De zorg van de EMA over het risico van complicaties op de lange termijn vanwege aanhoudende immunosuppressie was de reden om in de pediatrie, waar er met abatacept een beperkte ervaring is en slechts gegevens over een korte vervolgduur, de registratie te beperken tot de 3^e lijn. Bij de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis kan abatacept als derde lijns behandeling na onvoldoende respons op een TNF- α blokker worden toegepast op basis van een bescheiden positief effect.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 20 december 2010.

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

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

Apotheekinkoopprijzen (excl. BTW)

	<i>abatacept</i>	<i>etanercept</i>	<i>infiximab</i>
prijs*	362,31 per 250 mg	1086,94 per 4x 50mg	641,35 per 100 mg
kosten per 28 dagen	1086,94	1086,94	673,42

*Bron: Z-index. [november, 2010.]

Abatacept is duurder dan infliximab en vergelijkbaar met abatacept.

CFH-advies

Bij *actieve reumatoïde artritis* heeft bij onvoldoende effect van methotrexaat als 2^e lijns behandeling een combinatie van methotrexaat en een TNF- α blokker de voorkeur boven de combinatie met abatacept vanwege de ruimere ervaring. Bij het falen van methotrexaat in combinatie met een TNF- α blokker, heeft de combinatie van methotrexaat met abatacept een plaats in de 3^e lijns behandeling en als alternatief voor combinatie met een andere TNF- α blokker, tocilizumab, rituximab, of conventionele therapie.

Bij kinderen vanaf 6 jaar met *polyarticulaire juveniele idiopathische artritis* heeft abatacept in combinatie met methotrexaat een plaats als 3^e lijnsbehandeling na onvoldoende respons op een TNF- α blokkerend middel in combinatie met methotrexaat.

5. Literatuur

¹ Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Cijfers reumatoïde artritis (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Bewegingsstelsel en bindweefsel\Reumatoïde artritis (RA), 17 mei 2010.

² Farmacotherapeutisch Kompas 2010.

³ Schipper LG, Hoekstra M, Vliet Vlieland ThPM, et al. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis'. Ned Tijdschr Geneeskd 2009;153:A944.

⁴ Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults. NICE Clinical guideline 79. Februari 2009. <http://www.nice.org.uk/>.

⁵ Westhovens R, Robles M, Ximenes AC et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009a; 68: 1870-1877.

⁶ Schiff M, Keiserman M, Coddling C et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-center, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1096-1103.

⁷ Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R et al. Abatacept inhibits structural damage progression in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1084-1089.

⁸ Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2006;144:865-876.

⁹ 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: 953-963.

¹⁰ Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW et al. Safety and Efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. *J Rheumatol* 2009b; 36: 736-742.

¹¹ Kremer JM, Dougados M, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-2271.

¹² Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet.* 2008;372:383-91.

¹³ Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1792-802.

¹⁴ Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 810-20.

-
- ¹⁵ Lovell DJ, Giannini EH, Reiff PH, et al. Efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
- ¹⁶ 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 inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 547-554.
- ¹⁷ Genovese MC, Becker J-C, Schiff M et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Eng J Med*. 2005;353:1114-1123.
- ¹⁸ Schiff M, Pritchard C, Huffstutter J et al. The 6-months safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-TNF therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1708-1714. Epub 2008 Dec 15.
- ¹⁹ CHMP variation assessment report Oencia. Type II Variation: EMEA/H/C/000701/II/33. 20 May 2010. EMA/CHMP/303573/2010. London
- ²⁰ EMEA. Assessment report for Oencia. London, 18 february 2010. EMA/35209/2010.
- ²¹ Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2009.
- ²² CFH-rapport certolizumab pegol (Cimzia®) [bij de indicatie reumatoïde artritis]. Rapportnr. 10/02. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010.
- ²³ CFH-rapport golimumab (Simponi®) [bij de indicaties reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica] vastgesteld in de CFH-vergadering van 22 maart 2010. Rapportnr. 10/07. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2010.
- ²⁴ CPMP. Points to consider on clinical investigations of medicinal products other than NSAIDs for the treatment of rheumatoid arthritis. EMEA London, 17 december 2003. CPMP/EWP/556/95 rev 1/final. <http://www.eudra.org/emea.html>.
- ²⁵ EMA. Need for revision of the points to Consider on the Clinical Investigation of Medicinal Products other than Nsaids in Rheumatoid Arthritis. London, 20 January 2010. Doc. Ref. EMA/CHMP/EWP/751 552/2009
- ²⁶ Suarez-Almazor, Ortiz Z, Lopez-Olivo M et al. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness [Technology Report no 85]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- ²⁷ Dossier abatacept (Oencia®)
- ²⁸ Weinblatt M, Combe B, Covucci A et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2005; 54: 2807-2816.
- ²⁹ 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.
- ³⁰ Keystone AC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes with adalimumab (a human anti-TNF- α monoclonal antibody) in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis on concomitant methotrexate therapy: a randomized, controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
- ³¹ Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
- ³² Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-39.
- ³³ Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. For the OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008; 371:987-97.
- ³⁴ EMEA, EPAR RoActemra. EMEA/26276/2009.
- ³⁵ 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: 1390-1400.
- ³⁶ 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.
- ³⁷ Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.
- ³⁸ EMA. Guideline on clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. CPMP/EWP/422/04. London, 18 October 2006.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **abatacept (Orencia®)**

Aanvraag: 1A

Besproken op: 22 november 2010 en 20 december 2010

22 november 2010

Agendapunt 5

8G. *Abatacept (Orencia®) CFH 76/2066*

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking, maar de tweede beoordeling van abatacept. De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1A in het cluster van de TNF-alfa blokkers. Abatacept is in 2007 in een beoordeling voor opname op de beleidsregel Dure geneesmiddelen voor reumatoïde artritis (RA) eerder al vergeleken met TNF-alfa blokkers. Destijds was de indicatie van abatacept voor RA ingeperkt tot een plaats na falen van tenminste één TNF-alfa blokker. De beoordeling was in 2007 gericht op deze categorie patiënten. De conclusie over de therapeutische waarde was: "Bij de behandeling van reumatoïde artritis is bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met een TNF-a blokker abatacept een alternatief voor behandeling met een TNF-alfa blokker, conventionele therapie en/of rituximab".

De registratie bij RA is niet meer ingeperkt tot een plaats na falen van de TNF-alfa blokkers, maar abatacept is nu ook net als de TNF-alfa blokker geregistreerd na falen van één of meerdere DMARD's. Het FT-rapport richt zich bij de beoordeling van RA op deze uitbreiding van de indicatie op de nieuwe gegevens voor abatacept. Tevens wordt de nieuw geregistreerde indicatie polyarticulaire juveniele idiopathische artritis beoordeeld.

Discussie

Naar aanleiding van de tabel 5. "Placebogecorrigeerde ACR50 respons (in combinatie met DMARD's/biological) in RCT's (Singh, 2009) is de vraag van de Commissie of het mogelijk is om alle middelen te clusteren en hierdoor de reumatologen vrij te laten in de keuze om een van de middelen toe te passen wanneer methotrexaat onvoldoende werkt. Dit is niet mogelijk, omdat rituximab nog niet als tweedelijsbehandeling geregistreerd is.

De Commissie vraagt zich af of er voldoende bewijs is dat abatacept even goed werkzaam is als infliximab of adalimumab. Er is echter onvoldoende evidence dat abatacept slechter is dan deze middelen. De Commissie onderschrijft dat abatacept gelijke waarde heeft, maar merkt hier wel bij op dat dit 15 jaar versus 3 jaar behandelervaring betreft. Over de bijwerkingen is hierdoor niet alle informatie bekend. De bijwerkingen die in de tabel staan, zijn allemaal directe bijwerkingen. De kans bestaat dat wanneer immuun-modulerende geneesmiddelen gegeven worden dat op de langere termijn vaker tumoren optreden en opportunistische infecties ontstaan zoals PML (Progressieve multifocale leukencefalopathie). Het is niet mogelijk om hier nu al harde uitspraken over te doen, omdat hierover onvoldoende onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Over 10 tot 20 jaar kan dit wel een groot probleem zijn. De Commissie zou daarom graag willen dat in het rapport aandacht besteed wordt aan de lange termijn veiligheid. Hierbij moet gekeken worden op welke wijze dit in het FT-rapport rituximab is verwoord, zodat dit in lijn met elkaar is.

De Commissie vindt de vergelijking in het FT-rapport niet altijd duidelijk. Soms gebeurt dit ten opzichte van de hele groep TNF-alfa middelen, op andere momenten specifiek alleen ten opzichte van infliximab. Het secretariaat licht toe dat de vergelijking ten opzichte van de TNF-alfa blokker is en alleen een direct vergelijkende studie ten opzichte van infliximab is gedaan. Hierdoor komt infliximab er extra geprononceerd uit naar voren, omdat deze gegevens betrouwbaarder worden geacht. Er vindt alleen een toetsing plaats ten opzichte van de andere TNF-alfa blokkers.

De Commissie merkt op naar aanleiding van tabel 6 "Bijwerkingen van abatacept en infliximab toegevoegd aan methotrexaat (Schiff, 2008)" dat als meest frequente

Docnr.:2011006062

Zaaknr.:2010094909

bijwerkingen bij abatacept hoofdpijn, bovenste luchtweginfecties, nasofaryngitis en misselijkheid genoemd worden. Uit de preparaattekst blijkt dat abatacept ook nog een heel spectrum van infecties heeft. Deze bijwerkingen zijn infectie van de lagere luchtwegen, urineweginfecties, herpes simplex, herpes zoster. De Commissie vindt dat de bijwerkingen van deze middelen daarom niet verschillen en dat de wijze waarop de middelen nu in de tabel met elkaar vergeleken worden onterecht is. Het secretariaat licht toe dat de middelen die in de tabel bij de bijwerkingen zijn opgenomen in de SPC onder "meest frequent voorkomende bijwerkingen" staan. De Commissie is van mening dat wat in het FT-rapport staat, overeen moet komen met wat in het FK staat. Het secretariaat past dit aan.

De Commissie stelt voor omdat er een ervaringsverschil is (12 versus 3 jaar) in het CFH-advies dat gekozen wordt voor een TNF-alfablokker waar meer ervaring mee is.

De Commissie is van mening dat het CFH-advies conform de richtlijn moet zijn. In de richtlijn heeft abatacept een plaats na de TNF-alfablokkers. Het secretariaat licht toe dat op grond van de ervaring abatacept een plaats na de TNF-alfablokkers heeft gekregen, door de wijze waarop dit nu in het CFH-advies is verwoord komt dit hier niet duidelijk over. De Commissie stelt voor dat het eerste gedeelte van het CFH-advies wordt aangescherpt zodat hier duidelijk dit advies uit naar voren komt.

CFH-rapport

De Commissie heeft geen opmerkingen of aanvullingen.

Besluit

Het CFH-oordeel zal conform de discussie worden aangepast. De Commissie onderschrijft het advies. Het advies luidt opname op bijlage 1A.

20 december 2010

Agendapunt 11

Abatacept (Orencia®;1A) CFH 165/9

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking en tweede beoordeling. Abatacept is in 2007 in een beoordeling voor opname op de beleidsregel Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen bij de indicatie reumatoïde artritis (RA) eerder al vergeleken met TNF-alfa blokkers. De voorliggende beoordeling richt zich voor RA op een uitbreiding van de indicatie voor reumatoïde artritis en op de nieuw geregistreerde indicatie polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. De claim van de fabrikant is opname op bijlage 1A in het cluster van de TNF-alfa blokkers.

Discussie

Uit het rapport komt niet duidelijk naar voren wat onder DMARDs wordt verstaan en of de TNF-alfa blokker hierbij hoort. Dit wordt aangepast.

In de eindconclusie therapeutische waarde bij de indicatie polyarticulaire juveniele idiopathische artritis staat "mogelijke therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo". Dit is gebaseerd op het feit dat sprake is van een derdelijns behandeling na onvoldoende respons op een TNF-alfa blokker. Bij de indicatie juveniele idiopathische artritis zijn verschillende TNF-alfa blokkers door de CFH beoordeeld, ook toen was er sprake van weinig evidentie.

De Commissie is van mening dat de studie die is uitgevoerd niet indrukwekkend is. De studie is klein, de effecten zijn niet groot en door de studieopzet is er mogelijk bias. De Commissie vindt de wijze waarop de studies zijn uitgevoerd twijfelachtig, omdat eerst geselecteerd is op grond van het effect en daarna het resultaat is vastgesteld op grond van onttrekking. Wat ook in de beoordeling meegewogen dient te worden, is dat het middel van de EMA een "positive benefit-risk" gekregen heeft ten opzichte van placebo.

Besloten wordt dat abatacept een therapeutische meerwaarde heeft? Bij het CFH-oordeel over de claim van de fabrikant wordt de zin "Bij behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis kan abatacept als derdelijns behandeling na onvoldoende respons op een TNF-alfa blokker worden geprobeerd." vervangen en hier komt te staan dat er een bescheiden therapeutische meerwaarde is ten opzichte van placebo.

CFH-rapport

Er waren geen opmerkingen of wijzigingen.

Brief aan fabrikant

In de brief staat op pagina 1 van 19 derde opmerking dat het voorstel van de fabrikant niet is overgenomen. Hierbij moet de reden vermeld worden waarom het voorstel niet is overgenomen.

Besluit

De conclusie van de Commissie luidt: "Bij de behandeling van reumatoïde artritis met onvoldoende respons op één of meerdere DMARDs (inclusief TNF-alfa blokkers) heeft abatacept in combinatie met methotrexaat een therapeutische meerwaarde vergelijkbaar met die van de TNF-alfa blokkers. Abatacept is niet als monotherapie geregistreerd of onderzocht. Bij de derdelijns behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis na onvoldoende respons op een TNF-alfa blokker heeft abatacept een geringe therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo". Het advies impliceert opname op bijlage 1A.