

Farmacotherapeutisch rapport rituximab (Mabthera®) bij de indicatie reumatoïde artritis

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel rituximab (Mabthera®) bij de behandeling van reumatoïde artritis. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met behandeling met TNF-alfa blokkerende middelen. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bij patiënten met een ernstige actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-alfa blokker liet rituximab in combinatie met methotrexaat na 24 weken een significante verbetering zien ten opzichte van methotrexaat alleen. Gepubliceerde gegevens over de radiologische progressie zijn nog niet beschikbaar. De mate van respons lijkt in dezelfde range te vallen als met TNF-alfa blokkerende middelen. Gerandomiseerde studies waarin TNF-cycling is onderzocht zijn niet beschikbaar. In vergelijking tot methotrexaat geeft rituximab in combinatie met methotrexaat een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven. Bij gebruik bij reumatoïde artritis van rituximab zijn acute infusiereacties de meest voorkomende bijwerkingen. Deze reacties zijn meestal niet van ernstige aard en verdwijnen of verminderen bij volgende behandelingen. De gegevens over de veiligheid van rituximab bij reumatoïde artritis zijn beperkt. Lange termijn gegevens ontbreken. Over de veiligheid en werkzaamheid van vervolgbehandelkuren zijn beperkte klinische gegevens. Bij reumatoïde artritis is de toepasbaarheid van rituximab vergelijkbaar met die van TNF-alfa blokkerende middelen. De ervaring met rituximab bij reumatoïde artritis is beperkt.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van reumatoïde artritis is bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met één of meerdere TNF- α blokkerende middelen rituximab een alternatief voor behandeling met TNF-alfa blokker of conventionele therapie. Bij deze patiënten heeft rituximab een meerwaarde.

2. Inleiding

Geneesmiddel	rituximab (Mabthera®)
Samenstelling	Concentraat voor infusievloeistof 100 mg (10 mg/ml; 10 ml). Concentraat voor infusievloeistof 500 mg (10 mg/ml; 50 ml).
Geregistreerde indicatie	<u>Reumatoïde artritis</u> : In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van volwassenen met ernstige actieve reumatoïde artritis met inadequate respons op of intolerantie voor andere disease modifying antirheumatic drugs (DMARD's), inclusief één of meerdere TNF- α blokkerende middelen. Rituximab is ook geregistreerd voor de behandeling van non-Hodgkin lymfoom.
Dosering	<u>Reumatoïde artritis</u> : 1 g. als i.v. infusie; na 2 weken gevolgd door een 2 ^e i.v. infusie van 1 g. Een kuur bestaat uit 2 infusies. Over de veiligheid en werkzaamheid van vervolgbehandelkuren (na 6-12 maanden) zijn beperkte klinische gegevens.
Werkingsmechanisme	Rituximab is een genetisch geconstrueerd chimerisch muis urine/humaan monoklonaal antilichaam tegen het transmembraanantigeen CD 20, een niet-geglycosiseerd fosfoproteïne antigendat voorkomt op nog niet volgroeide en volwassen lymfocyten van het B-type. Het Fab-domein van

	rituximab bindt aan het CD20 antigeen op B-lymfocyten en het Fc domein leidt tot lysis van B-cellen. Na een behandeling met rituximab zijn tot zes maanden na toediening geen B-lymphoïde cellen meer in het bloed aantoonbaar of zijn de aantallen zeer laag. Volledig herstel treedt op na 10-12 maanden.
Bijzonderheden	Eerste in nieuwe klasse B-cel deplerende middelen

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Reumatoïde artritis is een progressieve chronische aandoening die gekenmerkt wordt door de ontsteking en beschadiging van meerdere gewrichten en daarnaast een risico van extra-articulaire complicaties. Er is sprake van een (symmetrische) gewrichtsontsteking van vooral hand, pols en voorvoet die gepaard gaat met pijn en ochtendstijfheid. De oorzaak (of oorzaken) is (zijn) nog onbekend. De ernst van ziekte verschilt per individu, maar leidt op den duur bij een groot aantal patiënten tot toename van de morbiditeit en mortaliteit. De prevalentie is circa 1% van de bevolking; driemaal vaker bij vrouwen dan bij mannen.

De huidige behandeling van reumatoïde artritis (RA) is gericht op het zoveel mogelijk voorkomen van gewrichtsschade en functiebeperking in combinatie met bestrijding van de pijn en ontsteking. Het doel is de ziekteactiviteit zo veel en snel mogelijk te verminderen; bij voorkeur wordt gestreefd naar 'remissie'.

Voor uitgebreide beschrijving van de behandeling van reumatoïde artritis wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas 2006.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij reumatoïde artritis gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar behandeling met sulfasalazine of methotrexaat. Indien er sprake is van onvoldoende respons op ten minste 2 DMARD's in optimale dosering óf indien het gebruik hiervan moet worden gestaakt vanwege bijwerkingen, komt behandeling met een TNF-alfa blokkerend middel (adalimumab, etanercept, infliximab) in aanmerking. Een aantal patiënten reageert onvoldoende op behandeling met een TNF-alfa blokkerend middel. Therapiemogelijkheden voor deze patiënten zijn behandeling met een nog niet toegepaste DMARD, combinatietherapie, behandeling met een andere TNF-alfa blokker of de interleukinereceptorantagonist anakinra.

Geen van deze behandeling is expliciet onderzocht bij gebruik na een TNF-alfa blokker. Over de werkzaamheid van deze behandelingen na gebruik van een TNF-alfa-blokker zijn beperkte gepubliceerde gegevens beschikbaar¹. Bij opeenvolgend gebruik van TNF-alfa blokkers wordt in de praktijk meestal het middel vervangen door een middel met een ander aangrijpingspunt: receptorantagonist (etanercept) versus antilichaam (adalimumab, infliximab). In een retrospectieve studie van Solau-Gervais is bij patiënten die vanwege ineffectiviteit of bijwerkingen de behandeling met de eerste TNF-alfa blokker staakten de respons onderzocht na switchen op een TNF-alfa blokker met een ander aangrijpingspunt; 45% bleek na switchen op de 2^e TNF-alfa een goede respons te vertonen. Door de NICE wordt vanwege gebrek aan gegevens sequentieel gebruik van TNF-alfa blokkers alleen aanbevolen bij toxiciteit; bij onvoldoende respons wordt gebruik buiten een studie afgeraden.²

Als vergelijkende behandeling kan worden gekozen uit behandeling met een nog niet toegepaste DMARD, combinatietherapie, behandeling met een andere TNF-alfa blokker of de interleukinereceptorantagonist anakinra.

TNF-alfa blokkers zijn het meest uitgebreid en meest recent onderzocht; daarom worden zij in deze beoordeling als vergelijkende behandeling meegenomen.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 1 augustus 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] AND rituximab. Hierbij is geen aanvullende literatuur gevonden.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid

Criteria

Voor de bepaling van de effectiviteit van DMARD's heeft de CHMP richtlijnen opgesteld.³ Gevalideerde gecombineerde eindpunten als DAS, Paulus en ACR 20 zijn volgens deze richtlijnen acceptabel, maar de resultaten dienen consistent te zijn met de beschreven effectiviteitsparameter.

De beoordeling van de werkzaamheid in het clinical variation report is op basis van 3 klinische studies, waarbij de REFLEX studie de centrale studie is en andere 2 ondersteunend.

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde zijn er alleen studies beschikbaar waarbij rituximab (in combinatie met methotrexaat) is vergeleken met placebo (dus alleen methotrexaat). Studies waarbij rituximab is vergeleken met behandeling met een 2^e of 3^e TNF-alfa blokker ontbreken. Alleen in de REFLEX studie is rituximab onderzocht bij het geregistreerde indicatiegebied.

Uitkomstparameters

in de studie REFLEX en DANCER studies:

Primaire uitkomstparameter is de ACR20 respons na 24 weken; in de DANCER studie voor de subgroep reumafactor (RF) positieve patiënten. Onder een ACR-20 respons wordt verstaan: ten minste 20% verbetering van zowel aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en van 3 van de 5 volgende criteria: globale beoordeling van de arts, globale beoordeling door de patiënt, de HAQ-vragenlijst, de VAS-pijnschaalen en de BSE of CRP-waarden. Een ACR $\geq$ 20% wordt als een klinisch relevante verbetering (MID) beschouwd.

Secundaire uitkomstparameters zijn de ACR50 en de ACR70 respons, de DAS28 en de EULAR respons criteria na 24 weken. Additionele eindpunten zijn de kwaliteit van leven parameters (Verbetering van het functionele vermogen aan de hand van de Disability Index (DI) van de Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI score), vermoeidheid aan de hand van de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Facit-F), en alleen in de REFLEX studie de mentale en lichamelijke gezondheid aan de hand van de Short Form 36 (SF-36)

Tevens is in de REFLEX studie de radiologische progressie (gemodificeerde Genant-Sharp score*) na 24 weken onderzocht.

In de studie van Edwards et al:

Primaire uitkomstparameter is de ACR50 respons na 24 weken. Secundaire uitkomstparameters zijn de ACR20 en de ACR70 respons, de DAS28 en de EULAR respons criteria na 24 weken.

In alle besproken studies was er sprake van een hoge ziekte-activiteit en een reeds lang bestaande ziekte.

Voor bespreking van de *kwaliteit van leven parameters* zie 4.c

Resultaten

* De Sharp-score is de som van 2 subscores die de ernst van de aantasting en de mate van vernauwing tussen de gewrichten evalueert op een schaal van 0-3 voor in totaal 62 gewrichten. Meestal wordt gemodificeerde Sharp-van der Heijde score gebruikt; deze is beter gevalideerde dan de Genant-Sharp score.

De **REFLEX** studie is een 2 jaar durende gerandomiseerde dubbelblinde placebo gecontroleerde fase III studie. In het artikel van **Cohen et al**⁴ worden de werkzaamheid en veiligheidsuitkomsten na 24 weken besproken. In deze studie werd bij 520 patiënten met actieve reumatoïde artritis en een onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-alfa blokker[†] de werkzaamheid en veiligheid van 1 reeks (2 infusies van 1000 mg) rituximab vergeleken met placebo. Gebruik van methotrexaat (10-25 mg/week) bleef gehandhaafd gedurende de studie. Voorafgaand aan de infusie werd parenteraal methylprednisolon (100 mg) toegediend en tussen de infusies een korte kuur prednison van 60 mg op dag 2-7, en 30 mg op dag 8-14.

In week 16-24 konden patiënten met onvoldoende verbetering van de ACR (<20%) rescue behandeling krijgen (rituximab voor placebo patiënten, standaardbehandeling voor rituximab patiënten). 40% van de placebogroep en 13% van de rituximabgroep gingen over op rescuemedicatie; deze patiënten werden beschouwd als nonresponders.

Opvallend was de vrij hoge uitval voor de methotrexaat/placebo patiënten; 54% van de methotrexaat en 82% van de rituximab patiënten voltooiden de 24 weken. Omdat deze uitvallers als nonresponders worden aangemerkt kan dit leiden tot overdrijving van het effect in de therapiegroep.

Voor de uitkomsten zie tabel 1.

Tabel 1. Rituximab bij reumatoïde artritis

	Cohen et al, 24 weken (REFLEX studie)			Emery et al, 24 weken (DANCER studie)				Edwards et al, 24 weken		
	rituximab 2 x 1000 mg + MTX N = 298	placebo + MTX N = 201	p-waarde	rituximab 2 x 1000 mg + MTX N = 192	rituximab 2x 500 mg + MTX N = 124	placebo + MTX N = 149	p-waarde	rituximab 2 x 1000 mg + MTX N = 40	placebo + MTX N = 40	p-waarde
ACR20	51%	18%	< 0.0001	54%	55%	28%	< 0.0001	70%	38%	< 0.001
ACR50	27%	5%	< 0.0001	34%	33%	13%	< 0.001	43%	13%	< 0.001
ACR70	12%	1%	< 0.0001	20%	13%	5%	< 0.05 (<0.001 en p=0.029)	23%	2%	< 0.001
EULAR *	65%	22%	< 0.0001	73%	67%	37%	< 0.0001	83%	50%	< 0.004
DAS28	-1.9	-0.4	< 0.0001	-1.79	-2.05	-0.67	< 0.0001	-2.6	-1.3	< 0.001

* matige/goede respons

Een statistisch significant verschil in ACR20 respons treedt op vanaf week 8, in ACR50 respons in week 12 en in ACR70 respons in week 16. De DAS28 verminderde van 6.9 naar 5.0 in de rituximabgroep en van 6.9 naar 6.4 in de methotrexaatgroep. De vraag is in hoeverre dit klinisch relevant is. Hoewel er sprake is van een voldoende respons volgens de criteria (≥ 1.2) geeft een DAS van 5.0 nog steeds een vrij hoge ziekteactiviteit weer. Slechts 15% van de rituximabpatiënten bereikten een lage ziekteactiviteit en 9% remissie.

Vanwege missende data is bij de radiodiologische gegevens gebruik gemaakt van de observed case analyse. Opgemerkt wordt dat dit de gegevens na 24 weken zijn. Voor een goede beoordeling van de radiologische progressie zijn de gegevens na 1 jaar nodig; deze zijn echter nog niet beschikbaar. Gemodificeerde Sharp score na 24 weken: rituximab 0.6 ± 1.9 , placebo 1.2 ± 3.3 ; $p=0.169$. Wel was de verandering in gewrichtsspleetvernauwing statistisch significant: rituximab 0.2 ± 0.8 , placebo 0.5 ± 1.5 ; $p=0.016$. Door de auteurs wordt gesteld dat de gelijktijdige behandeling met corticosteroïden en de voorgaande behandeling met een TNF-alfa blokker mogelijk invloed heeft op het vinden van een verschil in radiologische gegevens.

Bij reumafactor positieve patiënten daalden de RF-spiegels gemiddeld met 55% bij behandeling met rituximab en stegen ze met gemiddeld 35% bij placebo.

De **DANCER** studie door **Emery et al**⁵ is een fase IIb gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 465 patiënten met actieve reumatoïde artritis ondanks

[†] na gebruik gedurende ten minste 3 maanden van etanercept 25 mg tweemaal/week of adalimumab 40 mg elke 2 weken, of van ten minste 4 infusies infliximab ≥ 3 mg/kg.

behandeling met methotrexaat (10-25 mg/week). Hierin zijn 2 doseringen rituximab (2 x500 mg en 2x1000 mg) en verschillende corticosteroïdregimes (premedicatie met i.v. methylprednisolon en premedicatie met i.v. methylprednisolon + oraal prednison gedurende 2 weken) met elkaar vergeleken. Voorafgaand vertoonden patiënten onvoldoende respons op 1-5 DMARDs (anders dan methotrexaat), en/of op biologicals (29% van de patiënten). 65% van de placebogroep en 91% van de rituximab 2x500 mg en 86% van de 2x1000 mg groep voltooiden de 24 weken. Beide rituximabdoserings bleken werkzaam; er was geen statistisch significant verschil in de kans op bereiken van ACR respons (odds ratio 0.93, p=0.768).

Voor de weergave van de resultaten zie tabel 1.

Gelijktijdige behandeling met corticosteroïden en ook de inclusie van gegevens van reumafactor negatieve patiënten had geen invloed op de ACR20 respons. Wel was er een statistisch significant (p=0.002) verschil in ACR-20 respons tussen patiënten uit de VS en die uit andere landen (frequenter); bij analyse bleek het enige grote verschil het percentage patiënten met voorafgaande behandeling met TNF-alfa blokkers te zijn (VS: 55% tegen non-VS: 23%).

In een dubbelblinde, dubbeldummy placebogecontroleerde studie van **Edwards et al⁶** is de werkzaamheid van rituximab monotherapie en rituximab in combinatie met ofwel cyclofosfamide of methotrexaat onderzocht bij 161 patiënten met actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op voorgaande behandeling met één of meer DMARDs. Voor de weergave van de resultaten zie tabel 1. Alleen de gegevens betrekking tot rituximab in combinatie met methotrexaat zijn weergegeven. De gemiddelde dosering methotrexaat was 12,5-15 mg/ week, wat volgens Nederlandse richtlijnen vrij laag is. In deze studie wordt door patiënten met rituximab in combinatie met methotrexaat in vergelijking tot andere studies een vrije hoge respons gehaald, maar ook de methotrexaatgroep heeft een hoge ACR20 en EULAR respons. Mogelijk zijn de gegevens wat minder betrouwbaar de kleine patiëntenaantallen (40 per groep).

Discussie:

In alle 3 studies geeft 2x1000 mg rituximab in combinatie met methotrexaat na 24 weken een significante verbetering ten opzichte van methotrexaat alleen. Informatie over de exacte methotrexaat dosering ontbreekt; in Nederland dienen patiënten eerst een -optimale-methotrexaatdosering van 25 mg/week (evt. lager bij bijwerkingen) gebruikt te hebben voordat overgegaan wordt op een andere behandeling.

Uit de DANCER studie blijkt dat beide rituximab doseringen werkzaam zijn. Er kon op basis van de ACR20 respons geen dosiseffect relatie worden vastgesteld. In het clinical evaluation report wordt gesteld dat de dosering van 2 x1000 mg de meest optimale dosering is; de dosering van 2 x 500 mg lijkt minder effectief (hoewel gepaard gaand met minder bijwerkingen) en is slechts bij een beperkte populatie bestudeerd.

Vergelijking werkzaamheid (aan de hand van de ACR respons) met adalimumab, etanercept en infliximab

Omdat direct vergelijkend onderzoek ontbreekt is alleen indirecte vergelijking mogelijk. In combinatie met methotrexaat wordt maximale werkzaamheid bereikt; daarom zijn de desbetreffende onderzoeken hier weergegeven. De belangrijkste patiëntenkarakteristieken waren van de studies met rituximab en die met TNF-alfa blokkers waren met uitzondering van voorafgaande behandeling met een TNF-alfa blokker in het algemeen vergelijkbaar (ziekteduur 10-12 jaar, aantal voorafgaande DMARDs 2-4, DAS28 score 6-7, methotrexaat dosering 10-20 mg week).

Tabel 2: indirecte vergelijking ACR respons

ACR respons na 24 weken	rituximab 2 x 1000 mg	etanercept 25 mg tweemaal per week	adalimumab 40 mg om de week	infliximab 3 mg/kg om de 8 weken*
ACR20	51% (Cohen) 54% (Emery) 70% (Edwards)	71% ⁷	67% (Weinblatt ⁸) 63% (Keystone ⁹)	50% ¹⁰
ACR50	27% (Cohen) 34% (Emery) 43% (Edwards)	39%	55% (Weinblatt) 39% (Keystone)	27%
ACR70	12% (Cohen) 20% (Emery) 23% (Edwards)	15%	27% (Weinblatt) 21% (Keystone)	8%

*na 30 weken

Discussie:

Indien uitkomsten van rituximab in combinatie met methotrexaat worden vergeleken met die van TNF-alfa blokkers + methotrexaat lijken deze in dezelfde range te vallen. Hierbij moet wel worden opgemerkt dat het gebruik van TNF-alfa blokkers na elkaar (TNF-cycling) niet in gerandomiseerde studies is onderzocht. In een retrospectieve studie bij patiënten die vanwege ineffectiviteit of bijwerkingen de behandeling met de eerste TNF-alfa blokker bleek 45% na switchen op de 2^e TNF-alfa met een ander aangrijpingspunt een goede respons te vertonen¹.

Conclusie:

Bij patiënten met actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-alfa blokker liet rituximab in combinatie met methotrexaat na 24 weken een significante verbetering zien ten opzichte van methotrexaat alleen. Gepubliceerde gegevens over de radiologische progressie zijn nog niet beschikbaar. De mate van respons lijkt in dezelfde range te vallen als met TNF-alfa blokkerende middelen. Gerandomiseerde studies waarin TNF-cycling is onderzocht zijn niet beschikbaar.

4.b. Bijwerkingen

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd naar de veiligheid van rituximab bij reumatoïde artritis. In geen van de klinische studies was veiligheid een primaire eindparameter.

In klinische studies bij reumatoïde artritis waren acute infusiereacties (jeuk, koorts, koude rillingen,) de meest frequente bijwerkingen (bij 15% van de patiënten). Deze reacties treden vooral op tijdens of kort na (< 2 uur) de eerste infusie. Premedicatie met een i.v. corticosteroid vermindert de incidentie en ernst van acute infusiereacties. Deze vaak als griepachtig omschreven reactie bestaat meestal uit huiduitslag, koorts, koude rillingen, niezen, angio-oedeem, keelirritatie en bronchospasmen, hypo- of hypertensie. De infusiereactie is niet afhankelijk van de te behandelen aandoening. Wel lijkt de incidentie lager te zijn bij gebruik bij reumatoïde artritis dan bij non-Hodgkin lymfoom.

Met TNF-alfa blokkerende middelen treden reacties op de injectieplaats en infecties (m.n. van de bovenste luchtwegen) het meest frequent op. Reacties op de injectieplaats lijken percentueel minder voor te komen met adalimumab (20%) dan met etanercept (36%). Bij infliximab traden in klinische studies infusiegerelateerde bijwerkingen op bij 19% van de patiënten tegen 8% met placebo.

Overige bijwerkingen die met rituximab kunnen optreden zijn: asthenie, buikpijn, dyspepsie, hypercholesterolemie, artralgie, myalgie, spierspasmen, artrose, paresthesie, migraine. Allergische en andere overgevoeligheidsreacties (anafylaxie, anafylactoïde reacties, gegeneraliseerde jeuk, gegeneraliseerd oedeem, larynxoedeem, bronchospasmen) kunnen optreden. De aanwezigheid van antichimerische antilichamen (HACA) kan worden geassocieerd met een verergering van de infusiereacties of allergische reacties na de 2^e infusie van de vervolgcuren. Reacties door de vorming van 'human' antichimeric antilichamen (HACA) treden op bij minder dan 10% van de behandelde patiënten (1B tekst rituximab).

Bij behandeling met adalimumab, etanercept en infliximab treedt vorming van auto-antilichamen op. De aanwezigheid van neutraliserende antilichamen kan leiden tot een afname van de klinische respons.

Ondanks het lage aantal B-lymfocyten neemt bij de meeste patiënten het aantal infecties niet toe. Een licht verhoogde frequentie van (ernstige) infecties bij rituximab in vergelijking tot placebo is gezien in klinische studies. Opgemerkt wordt dat lange termijn vervolg gegevens dienen te worden afgewacht, voordat een definitief oordeel over het infectierisico kan worden gegeven.

Door **Bongartz** et al is onderzocht in welke mate de TNF-alfa blokkers infliximab en adalimumab het risico op ernstige infecties en maligniteiten kunnen verhogen. De gepoolde odds ratio (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) bij patiënten in de anti-TNF groep ten opzichte van die in de placebogroep.

Bij het gebruik van rituximab bij non-Hodgkin lymfoom kunnen soms ernstige bijwerkingen optreden (o.a. acute en late overgevoeligheidsreacties, het tumorlysis syndroom, mucocutane reacties zoals Stevens-Johnson syndroom, aritmieën, angina pectoris en nierfalen). Niet bekend is of deze bijwerkingen ook bij gebruik bij reumatoïde artritis kunnen optreden.

Volgens het clinical evaluation report is met uitzondering van de infusiereacties het bijwerkingenprofiel van rituximab bij reumatoïde artritis vergelijkbaar met dat bij non-Hodgkin lymfoom.

Conclusie:

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

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn van rituximab geen studies beschikbaar waarin kwaliteit van leven een primair eindpunt is. Als secundaire eindpunten in de REFLEX en DANCER studie zijn meegenomen de disability-index van de HAQ, de FACIT-F en de SF-36 (alleen REFLEX). Een verschil van 0.22 eenheden in de HAQ-score ten opzichte van de uitgangspositie wordt als een klinisch relevante verbetering van het dagelijks functioneren van patiënten met reumatoïde artritis beschouwd. Veranderingen in optreden van vermoeidheid zijn gemeten als percentage verbetering in de FACIT-F score. Een verschil van 4 punten in de FACIT-F score wordt als klinisch relevant verschil beschouwd.

Tabel 2. Kwaliteit van leven gegevens

	HAQ		FACIT-F	SF-36 mentale gezondheid	SF-36 lichamelijke gezondheid
REFLEX placebo rituximab 2x 1000 mg	Absolute verandering - 0.1 ± 0.5 - 0.4 ± 0.6*		- 0.5 ± 9.8 - 9.1 ± 11.3* =29.6%	1.3 ± 9.4 4.7 ± 11.7**	0.9 ± 5.6 5.8 ± 8.5**
DANCER placebo rituximab 2x 500 mg rituximab 2x 1000 mg	Absolute verandering - 0.16 - 0.43 - 0.49	% met klinische verbetering 63% 67% 34%	% met klinische verbetering 20% 28% 4%	nvt	nvt

* p < 0.0001; ** p < 0.05

Discussie:

In beide studies worden klinisch relevante verbeteringen gezien voor HAQ en FACIT-F scores. De verbetering van de kwaliteit van leven parameters vergelijkbaar met die met een TNF-alfa blokkerend middel.¹¹

Conclusie:

In vergelijking tot methotrexaat geeft rituximab in combinatie met methotrexaat een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

Rituximab is sinds 1998 geregistreerd voor de behandeling van chemoresistente en recidiverende patiënten met gevorderd folliculair lymfoom. In 2003 volgde registratie voor de behandeling van diffuus grootcellig B-cel lymfoom in combinatie met CHOP, in 2004 de toepassing bij niet eerder behandelde patiënten met gevorderde indolente non-Hodgkin lymfomen in combinatie met CVP. Op 31 mei 2005 zijn ongeveer 730.000 patiënten met rituximab behandeld, merendeels voor oncologische aandoeningen. Van RA zijn 1001 patiëntjaren beschikbaar; 306 patiënten ontvingen meer dan 2 behandelingscycli. Met TNF-alfa blokkerende middelen bij RA is de ervaring voldoende.

Conclusie:

Ervaring met rituximab bij reumatoïde artritis is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Er zijn geen gegevens over de veiligheid van rituximab bij reumatoïde artritis bij patiënten met matig *hartfalen* (NYHA III) of ernstige, niet-controleerbare hartaandoeningen. Bij NHL is waargenomen dat ischemische hartaandoeningen symptomatisch werden. Patiënten met hartklachten in de voorgeschiedenis daarom nauwlettend volgen tijdens infusie. In verband met het optreden van hypotensie het gebruik van bloeddrukverlagende middelen gedurende 12 uur voorafgaand aan de infusie onthouden. 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).

Omdat ernstige *infecties* kunnen optreden rituximab niet gebruiken bij een actieve of ernstige infectie (bv tuberculose, sepsis, opportunistische infecties) of bij een ernstig gecompromiteerd immuunsysteem. Voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van recidiverende of chronische infecties of bij onderliggende ziekten die een predispositie voor infecties vormen. TNF- α blokkerende middelen zijn gecontra-indiceerd bij (risico van) sepsis en bij actieve infecties, met inbegrip van actieve tuberculose en van chronische en lokale infecties; de toediening dient te worden gestaakt indien bij een patiënt een ernstige infectie optreedt. Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij een voorgeschiedenis van recidiverende infecties of bij onderliggende ziekten die een predispositie hebben voor infecties zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes mellitus.

Op deze punten is de toepasbaarheid van rituximab dus in het algemeen vergelijkbaar met die van TNF- α blokkers.

Zowel bij adalimumab als bij etanercept en infliximab moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloeddyscrasieën en bij demyeliniserende ziektes. De toepasbaarheid van infliximab kan worden beperkt door het optreden van ernstige infuusreacties waaronder anafylactische shock en uitgestelde overgevoelighedsreacties

Vooraf bij de eerste infusie kunnen bij gebruik van rituximab infusiereacties optreden, waarvan de ernst en incidentie kan worden beperkt door premedicatie met een i.v. corticosteroïd. Bij gebruik van TNF-alfa blokkers zijn regelmatig injectieplaatsreacties gemeld. Hoewel deze reacties meestal mild 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- α blokkerend middel lijkt de vorming van antilichamen te verminderen. Bij rituximab kan de aanwezigheid van antichimerische antilichamen (HACA) worden geassocieerd met een verergering van de infusiereacties of allergische reacties na de 2^e infusie van de vervolgcuren.

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

Conclusie:

Bij reumatoïde artritis is de toepasbaarheid van rituximab vergelijkbaar met die van TNF-alfa blokkerende middelen.

4.f. Gebruiksgemak

Rituximab wordt toegediend als i.v. infusie gedurende een aantal uren. Een kuur bestaat uit 2 infusies. Over de veiligheid en werkzaamheid van vervolgbehandelkuren (na 6-12 maanden) zijn beperkte klinische gegevens.

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 als i.v. infusie toegediend.

Conclusie:

Toediening per i.v. infusie is minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening. Daartegenover is de toediening van rituximab beperkt tot 2 infusies.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De apotheekinkoopprijs van rituximab bedraagt € 1.536,14/500 mg. Er is nog geen DDD vastgesteld. De aanbevolen dosering volgens de 1B tekst is 2 infusies van 1000 mg met een tussenpoos van 2 weken. De geneesmiddelenkosten per 2 infusies van 1000 mg zijn € 6.144,56.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van rituximab

6.a. Claim van de fabrikant

Rituximab voorziet in een duidelijke behoefte van de behandelaars voor een alternatief na behandeling met TNF-alfa blokkerende middelen.

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

Bij de behandeling van reumatoïde artritis is bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met één of meerdere TNF- α blokkerende middelen rituximab een alternatief voor behandeling met TNF-alfa blokker of conventionele therapie.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

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

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 september 2006.

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

8. Literatuur

¹ Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, et al. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor {alpha} antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. Rheumatology 2006; [Epub ahead of print].

² <http://www.nice.org.uk/>.

³ CPMP. Points to consider on clinical investigations of slow-acting anti-rheumatic medicinal products in rheumatoid arthritis. London: EMEA 1998. <http://www.eudra.org/emea.html>.

⁴ Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary safety and efficacy at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54: 2793-2806.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

¹⁰ Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in reumatoid arthritis patients receiving concomittant methotrexate: a ranomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-39.

¹¹ Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®). <http://www.cvz.nl/>.

Vraagstelling Doelmatigheidstoets Rituximab (MabThera®) bij reumatoïde artritis – 2006/2007

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van rituximab (MabThera®) bij reumatoïde artritis. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van rituximab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch (FE) onderzoek¹. Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor rituximab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid (kosteneffectiviteit) van rituximab in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Doelmatigheidsindicatie: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- Uitkomstenonderzoek: onderzoeksopzet, geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens, doeltreffende toepassing
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel. Op basis van de uitkomsten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van rituximab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager geeft aan dat er nog geen publicaties beschikbaar zijn waarin de kosteneffectiviteit of doelmatigheid van rituximab voor de behandeling van reumatoïde artritis beschreven is. De uitgevoerde zoekstrategie is uitgevoerd in Pubmed met de zoektermen 'rituximab' en 'rheumatoid arthritis', in combinatie met 'cost-effectiveness', 'cost-benefit' en 'treatment costs'. Een verwijzing naar een systematisch literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteitsstudies van TNF-blokkerende therapieën is toegevoegd. Verder merkt de aanvrager op dat in verschillende landen kosten-utiliteitsanalyses voor rituximab bij de indicatie reumatoïde artritis zijn uitgevoerd, waarvan de Engelse analyse inmiddels is ingediend voor publicatie.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van rituximab bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in rituximab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van rituximab
- De doelmatige toepassing van rituximab in de praktijk

De eerste onderzoeksvraag betreft de doelmatigheidsindicatie en luidt: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van rituximab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?" De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip $t=0$ jaar.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt rituximab in de klinische praktijk toegepast?" Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip $t=3$ jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid. Daarnaast levert het uitkomstenonderzoek gegevens op betreffende de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk.

De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie afgegeven. De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een Markov model, waarvan de aanvrager een elektronische versie heeft meegestuurd. Het betreft een internationaal model waarin twee behandelingsstrategieën met elkaar worden vergeleken, te weten de standaardbehandeling bestaande uit TNF-cycling versus de toevoeging van rituximab aan deze standaardbehandeling. De kosten-utiliteitsanalyse resulteert in een incrementele kosteneffectiviteitsratio van €13.903 per QALY. De standaardbehandeling TNF-cycling kost in totaal gemiddeld €145.781 per patiënt vanaf 1^o switch tot moment van overlijden. Wanneer rituximab wordt toegevoegd aan deze behandelingsstrategie kost dit in totaal gemiddeld €153.488 per patiënt voor de gehele analyseperiode. Gebruik van rituximab resulteert in een toename van de kwaliteit van leven van 0,554 over de gehele analyseperiode.

De aanvrager geeft een gedetailleerde beschrijving van het Markov model en de analyses die ten grondslag liggen aan de doelmatigheidsindicatie (zie ook 4.7). Hetzelfde Markov-model, zonodig met wat aanpassingen, zal worden gebruikt voor het vaststellen van de doelmatigheid op $t=3$ jaar.

Het voorstel bevat een uitgewerkte versie van het uitkomstenonderzoek, op basis waarvan zowel een uitspraak over de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing mogelijk is. Het uitkomstenonderzoek is gebaseerd op gegevens uit de DREAM database van de Universiteit van Nijmegen, alsmede op internationale gegevens uit het vervolg van de fase IIA (Proof of Concept), fase IIB (DANCER) en fase III (REFLEX) registratieonderzoeken van rituximab.

Conclusie: De onderzoeksvraag is duidelijk beschreven. De doelmatigheidsindicatie, het model, en het voorgestelde uitkomstenonderzoek worden transparant beschreven.

4. Onderzoeksopzet

4.a. Geregistreeerde indicatie

Rituximab in combinatie met methotrexaat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige actieve reumatoïde artritis die een inadequate respons of intolerantie hebben ondervonden bij andere Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs (DMARD's), inclusief één of meer tumor necrose factor (TNF-)blokkerende therapieën.

4.b. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie die gebruikt wordt voor de doelmatigheidsindicatie betreft patiënten uit de REFLEX-studie². Het betreft volwassenen die ten minste zes maanden een actieve reumatoïde artritis hadden en voldeden aan de American College of Rheumatology (ACR)-criteria. Deze patiënten hadden een inadequate respons op eerdere of huidige behandeling met TNF-blokkerende therapieën en moesten minstens twaalf weken methotrexaat gebruikt hebben waarvan de laatste vier weken een constante dosering. Zij werden behandeld met methotrexaat of de combinatie van methotrexaat en rituximab.

Voor het uitkomstenonderzoek wordt gebruik gemaakt van patiënten die zijn opgenomen in het DREAM databestand dat is opgezet door de Universiteit van Nijmegen, in samenwerking met elf andere ziekenhuizen³. Daarnaast worden gegevens uit de open vervolgonderzoeken van de fase IIA (Proof of Concept⁵), fase IIB (DANCER⁴) en fase III (REFLEX²) registratietrials van rituximab gebruikt. Aan de REFLEX studie is een open lange termijn studie gekoppeld voor een periode van maximaal 3 jaar. In deze studie krijgen patiënten de kans om hun behandeling met rituximab te vervolgen waarbij vervolgbehandeling op geleide van ziekteactiviteit plaats vindt. Ook de vervolgstudies van de fase IIB en fase IIA studies duren maximaal 3 jaar. In totaal omvatten deze studies ongeveer 310 patiënten waaronder vijf in Nederland.

Patiënten in het Nijmeegse databestand voldoen aan de volgende criteria: reumatoïde artritis volgens de ACR-criteria met een ziekte duur van minder dan een jaar en geen eerder gebruik van DMARD's. Op dit moment zijn gegevens van 442 deelnemers met een TNF-blokkerende therapie beschikbaar. Rituximab is als behandelingsoptie toegevoegd aan het Nijmeegse DREAM databestand naast TNF-blokkerende therapieën. Inmiddels hebben 55 patiënten hun eerste behandeling ontvangen, dit zijn 45 nieuwe patiënten en 10 patiënten die al in het DREAM databestand waren opgenomen. De verwachting is dat over twee jaar de gegevens van ongeveer 200 patiënten behandeld met rituximab met een vervolgduur van ten minste 1 jaar beschikbaar zijn. Klinische studies tonen aan dat effecten binnen een jaar duidelijk zijn zodat een vervolgperiode van één jaar mogelijk is, maar bij voorkeur is deze periode langer. Naast deze Nederlandse gegevens zullen ter aanvulling dan ook lange termijn internationale gegevens over de effectiviteit gebruikt worden. Dit omdat de onderzoeksperiode mogelijk te kort is om duidelijke informatie te krijgen over de lange termijn effectiviteit en het behandelinterval. Dit behandelinterval ligt in de praktijk tussen de 6 en 43 maanden⁸. De CFH is van oordeel dat er rekening mee moet worden gehouden dat de patiënten uit de klinische trials overeenkomen met de klinische praktijk.

Conclusie: De CFH vindt de samenstelling en de grootte van de onderzoekspopulatie duidelijk omschreven. De CFH is van oordeel dat er rekening mee moet worden gehouden dat de patiënten uit de klinische trials overeenkomen met de klinische praktijk.

4.c. Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat op dit moment in de huidige Nederlandse richtlijnen niet omschreven staat wat een volgende behandelstap na een inadequate respons op een TNF-blokkerende therapie dient te zijn. Er wordt voorgesteld om te vergelijken met TNF-cycling. Bij TNF-cycling wordt een andere TNF-blokkerende therapie ingezet wanneer op de eerste TNF-blokkerende therapie inadequaat wordt gereageerd. De aanvrager merkt hierbij op dat elk wetenschappelijk bewijs op dit moment ontbreekt voor de effectiviteit van TNF-cycling maar het wordt volgens de geraadpleegde expert in de Nederlandse praktijk (oa. duidelijk vanuit DREAM databestand) wel toegepast. De volgorde van de standaard strategie na een inadequate respons op een eerste TNF-blokkerende therapie is: etanercept in combinatie met methotrexaat, vervolgens infliximab in combinatie met methotrexaat, leflunomide met methotrexaat, goud met methotrexaat, azathioprine met methotrexaat en ten slotte “palliatieve behandeling”. In de experimentele strategie wordt na een inadequate respons op een eerste TNF-blokkerende therapie eerst gestart met rituximab en vervolgens etanercept in combinatie met methotrexaat, vervolgens infliximab in combinatie met methotrexaat, leflunomide met methotrexaat, goud met methotrexaat, azathioprine met methotrexaat en ten slotte “palliatieve behandeling”. De CFH is van oordeel dat niet uitsluitend gegevens verzameld dienen te worden voor patiënten die een inadequate respons hebben op een eerste TNF-blokkerende therapie. Ook voor patiënten die een inadequate response op een tweede of volgende TNF-blokkerende therapie hebben dienen deze gegevens verzameld te worden.

De plaats van rituximab in de huidige dagelijkse praktijk is vooralsnog onduidelijk. Voor de nu aangegeven volgorde van middelen in de twee behandelstrategieën is geen wetenschappelijk bewijs. Zoals is vermeld in het farmacotherapeutisch rapport kan voor de vergelijkende behandeling worden gekozen uit behandeling met een nog niet toegepaste DMARD, combinatietherapie, behandeling met een andere TNF-blokkerende therapie of de interleukinereceptorantagonist anakinra. TNF-blokkers zijn het meest uitgebreid en meest recent onderzocht. Hoewel beperkt, zijn er enige gegevens over cyclisch gebruik van een receptorantagonist (etanercept) en antilichaam (adalimumab, infliximab)⁶. Daarom raadt de commissie aan deze als vergelijkende behandelingen te nemen. Opgemerkt dient te worden dat moet worden aangesloten bij het CFH advies: bij ernstige actieve reumatoïde artritis komt behandeling met rituximab (in combinatie met methotrexaat) in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met één of meerdere TNF-a blokkerende middelen.

Recent is abatacept geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis. Ook voor dit middel loopt een aanvraag tot opnemen in de beleidsregel dure geneesmiddelen. In het Nijmeegse DREAM databestand zal de behandeling met abatacept opgenomen worden. De CFH is dan ook van oordeel dat de aanvrager tevens abatacept dient mee te nemen als vergelijkende behandeling. Idealiter worden rituximab en abatacept in één uitkomstenonderzoek vergeleken.

Conclusie: De CFH adviseert de aanvrager aan te sluiten bij de behandeling van reumatoïde artritis in de praktijk waarbij zoveel mogelijk wordt aangesloten bij de meest uitgebreide en meest recent onderzochte TNF-a-blokkers. Tevens dient abatacept meegenomen te worden als vergelijkende behandeling.

4.d. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Data voor de doelmatigheidsindicatie worden gebaseerd op gegevens uit wetenschappelijke publicaties van de toegepaste therapieën^{2,4,5}. De effectiviteit is bepaald aan de hand van ACR scores (geen respons, ACR20, ACR50, ACR70) en een verandering in Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score.

De ACR respons ('response rates') worden gebruikt als overgangskansen in het Markov model. Met behulp van de HAQ scores worden de QALY's 'in kaart gebracht'. Utiliteiten worden berekend aan de hand van de HAQ scores met 1 formule: $QoL = 0.76 - 0.28 * HAQ + 0.05 * \text{vrouw}$. Zorgconsumptie wordt berekend en weergegeven aan de hand van zes verschillende ranges van HAQ scores.

Voor het uitkomstenonderzoek wordt de effectiviteit gebaseerd op de DAS28/ACR score. Daarnaast worden gegevens verzameld over een verandering in HAQ en de EULAR respons. De DAS28 wordt het meest toegepast in de dagelijkse klinische praktijk en verdient de voorkeur als effectparameter. De EuroQol-gegevens (deze worden tevens gebruikt om de validiteit van de HAQ-EuroQol formule verder te valideren) worden met behulp van een formule in het model verwerkt. De structuur van het model laat het niet toe om direct utiliteiten in te voeren, terwijl de utiliteiten verkregen uit het Nijmeegse databestand uitsluitend indirect in het model worden verwerkt. De CFH vindt het gebruik van de voorgestelde HAQ EuroQol formule niet acceptabel. Het op basis van de HAQ scores in kaart brengen van de QALY's introduceert imprecisie. De CFH is dan ook van oordeel dat in het uitkomstenonderzoek utiliteiten bepaald moeten worden.

Zorgconsumptie wordt ook geregistreerd in het Nijmeegse databestand en de directe kosten binnen de gezondheidszorg en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg worden opgenomen in het model uitgaand van het maatschappelijk perspectief. Vervolgens wordt gebruik gemaakt van de handleiding voor kostenonderzoek om de kosten voor zorgconsumptie te berekenen. In de beschrijving van de modelstudie ten behoeve van de bepaling van de doelmatigheidsindicatie worden de gehanteerde kostencategorieën en de afzonderlijke kosten duidelijk beschreven. De plaats van de bijwerkingen naar aanleiding van de medicatie in termen van kosten en utiliteiten is niet nader toegelicht. Verder is het niet duidelijk of kosten voor bijvoorbeeld paramedische zorg, hulpmiddelen, thuiszorg, etc. worden meegenomen voor het vaststellen van de doelmatigheid. Op basis van de verkregen utiliteiten en kost gegevens wordt een kosten-utiliteitsanalyse uitgevoerd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen effectparameters waarbij de voorkeur wordt gegeven aan de DAS28. De CFH vindt het gebruik van de HAQ-EuroQoL formule niet acceptabel, in het uitkomstenonderzoek moeten de utiliteiten bepaald worden, bij voorkeur met de EQ-5D. Deze gegevens dienen in het model te worden geanalyseerd. De CFH is verder van oordeel dat het juiste perspectief wordt gehanteerd, de verschillende kostencategorieën dienen duidelijk omschreven te worden (t=3 jaar).

4.e. Tijdshorizon

De analyseperiode van de modelstudie is levenslang. Gedurende een periode van twee jaar worden gegevens uit het Nijmeegse databestand verzameld. In deze periode zullen ongeveer 200 patiënten in het DREAM databestand zijn opgenomen met een vervolgperiode van minstens één jaar.

Conclusie: De analyseperiode van de modelstudie sluit goed aan bij de chroniciteit van de aandoening.

4.f. Methode gegevens verzameling

Data uit de vergelijkende fase III (REFLEX-studie²) worden gebruikt voor de doelmatigheidsindicatie.

Voor het uitkomstenonderzoek wordt het Nijmeegse databestand van de universiteit van Nijmegen gebruikt. Deze gegevens worden gecombineerd met resultaten van internationale open lange termijn studies.

De gegevens over de effectiviteit en het doseringsinterval van rituximab voor de betreffende patiëntenpopulatie worden verzameld in het Nijmeegse databestand. De patiëntenpopulatie kan dan mogelijk gevarieerd zijn door verschillen in voorafgaand medicatiegebruik. De volgende gegevens worden verzameld in het Nijmeegse databestand:

- algemene patiëntkarakteristieken (leeftijd, duur van de ziekte, DAS28, HAQ-score, behandelgeschiedenis en co-morbiditeit)
- gebruikte dosering van TNF-blokkerende therapieën en toedieningsschema
- co-medicatie
- duur van de behandeling
- percentage patiënten bij wie de behandeling voortijdig afgebroken wordt
- zorgconsumptie gemeten aan de hand van vragenlijsten
- effectiviteit van de behandeling met rituximab gemeten aan de hand van DAS28/ACR score en het aantal patiënten dat doorgaat met de behandeling
- doseringsinterval
- optreden van bijwerkingen

In de internationale vervolg studies wordt de invloed van de rituximab behandeling op de HAQ score over de tijd bepaald.

Voor het vaststellen van de doelmatigheidsindicatie zijn gegevens voor de standaardbehandelingsstrategie verkregen uit gepubliceerde artikelen. Gegevens voor de vergelijkende behandeling zullen ook in het uitkomstenonderzoek verzameld worden. In het DREAM databestand zullen gegevens beschikbaar zijn van patiënten die een inadequate respons op TNF blokkerende therapie hadden, en vervolgens 'geswitched' zijn naar rituximab (inmiddels 10 patiënten).

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het Nijmeegse DREAM databestand een goede bron voor de gegevensverzameling is (representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie). De aanvrager dient duidelijk te beschrijven vanuit welke bronnen de verschillende gegevens verkregen zijn (t=3 jaar).

4.g. Model

Er wordt gebruik gemaakt van een internationaal Markov-model waarin de twee behandelingsstrategieën met elkaar worden vergeleken. Dit model is in verschillende landen (oa. UK, Frankrijk, Duitsland, Italië. Spanje en Canada) gebruikt voor het uitvoeren van farmaco-economische analyses. Het model en de uitgevoerde analyses voor de UK zijn in detail opgenomen in het dossier. Tevens is een uitwerking van de doelmatigheidsindicatie voor Nederland op basis van dit model in het dossier opgenomen.

Voor Nederland zijn de volgende aanpassingen gedaan: 1) de behandelingsstrategie is aangepast aan de Nederlandse situatie; 2) gebruik van Nederlandse zorgconsumptiegegevens en van 3) Nederlandse kostgegevens (2005).

In het model zijn de volgende twee behandelingsstrategieën met elkaar vergeleken voor t=0:

1. Huidige standaard strategie: na een inadequate respons op een eerste TNF-blokkerende therapie wordt gestart met etanercept in combinatie met methotrexaat, vervolgens infliximab in combinatie met methotrexaat, leflunomide met methotrexaat, goud met methotrexaat, azathioprine met methotrexaat en tenslotte "palliatieve behandeling".
2. Experimentele strategie: na een inadequate respons op een eerste TNF-blokkende therapie wordt gestart met rituximab in combinatie met methotrexaat, dan etanercept in combinatie met methotrexaat, vervolgens infliximab in combinatie met

methotrexaat, leflunomide met methotrexaat, goud met methotrexaat, azathioprine met methotrexaat en ten slotte “palliatieve behandeling”.

In het model worden de volgende vier gezondheidstoestanden onderscheiden: “actieve behandeling”, “respondeert met behandeling”, “behandeling met ondersteunende zorg (palliatieve zorg)” en “overlijden”.

De cyclustlengte van het model bedraagt 6 maanden, hetgeen aansluit bij de beschikbaarheid van de effectiviteitsgegevens uit het DREAM databestand en de vervolgonderzoeken. De analyseperiode is levenslang; waarbij de analyse begint na de eerste switch in de therapie.

Effectiviteit is uitgedrukt in ACR score en verandering in HAQ score. Utiliteiten zijn berekend op basis van HAQ scores (zie boven). Zorgconsumptie is gebaseerd op het DREAM databestand, arbeidsverzuim is gebaseerd op retrospectief onderzoek van een Duits databestand.

Er worden klinische aannames gedaan die gebaseerd zijn op de resultaten van de REFLEX-studie en bevestigd door een internationaal panel van reumatologen. In het dossier worden de belangrijkste aannames die ten grondslag liggen aan het model en de uitgevoerde analyses ten behoeve van de doelmatigheidsindicatie duidelijk verwoord.

De aanvrager dient het model en de aannames zonodig aan te passen voor de analyses van de doelmatigheid op t=3 jaar.

Onlangs is een Markov-model ontwikkeld dat gevalideerd is voor de Nederlandse situatie door van Welsing et al⁷ waarbij aangesloten zou kunnen worden.

Uit de univariate gevoeligheidsanalyses zijn de volgende kritische parameters gekomen:

1. behandelinterval van rituximab
2. verandering in HAQ score in relatie tot ACR score
3. verslechtering in HAQ score op de langere termijn
4. variatie in gebruik infliximab dosering
5. verandering in HAQ score rondom switchen van therapie

Conclusie: De beschrijving van het Markov-model is duidelijk. De aanvrager dient het model en de aannames zonodig aan te passen voor de analyses van de doelmatigheid op t=3 jaar. Voor het beoordelen van de doelmatigheid van rituximab na ten hoogste drie jaar dient de zo mogelijk aangepaste elektronische versie van het model beschikbaar gesteld te worden.

5. Doeltreffende toepassing

Op basis van de resultaten uit het DREAM databestand kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van rituximab in de dagelijkse praktijk. Dit staat duidelijk beschreven in het dossier van de aanvrager.

6. Uitvoerbaarheid

Het model is toepasbaar voor de Nederlandse situatie. Zeer waarschijnlijk zal het DREAM databestand voor de volledige analyseperiode gebruikt kunnen worden. Gegevens over de effectiviteit van TNF-blokkerende therapieën zullen uit het Nijmeegse databestand komen en aangevuld worden met gegevens uit de internationale literatuur.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek goed uitvoerbaar is.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De door de aanvrager genoemde knelpunten en randvoorwaarden zijn:

1. De timing van de analyse van internationale data is afhankelijk van de medewerking en beschikbaarheid van het internationale onderzoeksteam
2. De timing van de analyse van de Nijmeegse databestand gegevens is afhankelijk van de gewenste data en van een Nijmeegse analist
3. Mogelijke verschuiving in behandelingsstrategie gedurende de periode van onderzoek.
4. Onvoldoende duidelijkheid omtrent de plaats van rituximab in de NVR richtlijn
5. Onduidelijkheid over de kwantiteit van de gegevens om over drie jaar een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid, met name ten aanzien van lange termijn effectiviteit en behandelinterval.
6. Bias in de data door selectie van patiënten die al dan niet in aanmerking komen voor behandeling met rituximab.

Conclusie: De CFH onderschrijft deze knelpunten. De CFH ziet als voornaamste knelpunten de mogelijke verschuiving in behandelingsstrategie, door introductie abatacept, en het verkrijgen van gegevens voor de vergelijkende behandelingsstrategie.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Op dit moment vindt er een vervolg van klinische studies (fase III, IIa en IIb) in internationaal verband plaats. Het betreft patiënten die aan de klinische studies hebben meegedaan en die gevolgd worden in de tijd. Deze gegevens worden gebruikt in de modelstudie.

9. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling voldoende is uitgewerkt en dat op basis van de beschreven modelstudie en het uitkomstenonderzoek een uitspraak over zowel de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing mogelijk is over 3 jaar.

De aanvrager dient rekening te houden met de volgende aspecten:

- 1) De CFH is van oordeel dat de aanvrager tevens abatacept dient mee te nemen als vergelijkende behandeling. Idealiter worden rituximab en abatacept in één uitkomstenonderzoek vergeleken.
- 2) Verder dienen utiliteiten in het uitkomstenonderzoek bepaald te worden en in het model geanalyseerd te worden.

10. Literatuur

1. College voor zorgverzekeringen. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen, maart 2006.
2. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary safety and efficacy at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
3. Welsing PMJ, van Riel PLCM. The Nijmegen inception cohort of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31; S69: 14-21.
4. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006;54: 1390-1400.

5. Edwards JCW et al. Efficacy of B-Cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis (Proof of Concept). N Engl J Med 2004; 350: 2572-2581
6. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, et al. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor (alpha) antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. Rheumatology 2006 Sep;45(9):1121-4
7. Welsing MJ, Severens JL, Hartman M, et al. The initial validation of a Markov model for the economic evaluation of (new) treatments for rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics 2006; 24: 1011-1020.
8. Popa C et al. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 years. Rheumatology 2006; 1-5.