

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

Uw brief van  
3 april 2006

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2673867

Datum  
21 mei 2007

Ons kenmerk  
PAK/27013698

Behandeld door  
dr. M.H.J. Eijgelshoven

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 54

Onderwerp  
GVS beoordeling infliximab (Remicade®)

Geachte heer Klink,

In uw brieven van 3 april 2006 en 3 november 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel Remicade® (infliximab) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Dit naar aanleiding van een verzoek van de fabrikant die plaatsing van dit middel op de bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering heeft aangevraagd. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd (07/13).

#### Advies CVZ

Op basis van het oordeel van de CFH en onderstaande beleidsmatige overwegingen concludeert het CVZ dat infliximab (Remicade®) kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster OL04AAAP V. Tevens is het CVZ van mening dat nadere voorwaarden aan de aanspraak nodig zijn om de inzet van dit middel te beperken tot die indicaties waarvoor er een aangetoonde therapeutische waarde is.

#### Achtergrond

Infliximab (Remicade®) is een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel, geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, spondylitis ankylosans, artritis psoriatica en chronische plaques psoriasis. Tot nu toe wordt dit middel vanwege de toedieningsvorm en de mogelijke ernstige infusie gerelateerde bijwerkingen uitsluitend klinisch toegepast.

Infliximab is niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Wel is dit middel opgenomen op de beleidsregel dure geneesmiddelen voor alle zes de geregistreerde indicaties. Dit in verband met de hoge kosten die gepaard gaan met de inzet van dit geneesmiddel. In 2006 bedroegen de kosten van het gebruik van infliximab in het ziekenhuis ruim 23 miljoen euro. Het betreft hier enkel de geneesmiddelkosten en niet de kosten van toediening van dit middel. Deze kosten komen voor 80% ten laste van de beleidsregel dure geneesmiddelen. De overige 20% (ca 4,8 miljoen euro) komen ten laste van het ziekenhuisbudget.

De aanvraag van de fabrikant voor opname in het GVS betreft vergoeding van de indicatie matige tot ernstige plaques psoriasis. Overigens is de fabrikant in zijn aanvraag tevens van mening dat infliximab onderling vervangbaar is met etanercept binnen de hoofdindicatie reumatoïde artritis.

#### Uitkomsten CFH beoordeling.

Naar het oordeel van de CFH is er geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen infliximab, adalimumab en etanercept, die zich (kunnen) voordoen bij de gehele populatie en die bepalend zijn voor de keuze van de arts. Wel is een duidelijk verschil in eigenschappen voor het extramuraal gebruik van infliximab het mogelijke optreden van ernstige infusiereacties, waarvoor een (sub-)klinische setting noodzakelijk is. Dit verschil is echter niet zodanig dat dit de clustering in de weg staat. Het eindoordeel van de CFH is dan ook dat infliximab onderling vervangbaar is met adalimumab en etanercept en kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OLO4AAAP V. De CFH is bij de beoordeling van de clustering uitgegaan van de hoofdindicatie reumatoïde artritis.

Voor de indicatie matige tot ernstige plaques psoriasis komt de CFH tot het oordeel dat behandeling met infliximab een therapeutische meerwaarde heeft voor een verzekerde van achttien jaar of ouder die onvoldoende respons heeft gegeven op, een absolute contra-indicatie heeft voor, of intolerant is voor andere systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de beroepsgroep zijn aanvaard.

Voor de indicaties colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, spondylitis ankylosans, artritis psoriatica en reumatoïde artritis en de niet geregistreerde indicatie ernstige visusbedreigende uveïtis heeft de CFH eerder in het kader van de beoordeling ten behoeve van opname op de beleidsregel dure intramurale geneesmiddelen al positief geoordeeld over de therapeutische waarde.

#### Reactie veldpartijen:

In de voorbereidende fase van dit advies is een uitgebreide consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de fabrikant. Met uitzondering van Zorgverzekeraars Nederland kan men zich vinden in de voorstellen. De zorgverzekeraars zijn van mening dat de nadere voorwaarden zich moeten beperken tot de door de fabrikant aangevraagde indicatie.

Daarnaast geeft men aan dat opname van infliximab in het GVS afbakeningsproblemen kan geven tussen intra- en extramuraal farmaceutische zorg. Hierbij is men van mening dat zolang de brede discussie over deze afbakeningsproblematiek nog loopt, er geen standpunten hierover zouden worden ingenomen bij individuele geneesmiddelbeoordelingen.

#### Overwegingen CVZ:

- Op dit moment vormt infliximab een verzekerde prestatie krachtens de Zorgverzekeringswet, als onderdeel van de geneeskundige zorg zoals medisch specialisten die plegen te bieden. Eventuele opname van infliximab in het GVS zal dit niet veranderen en daarom ook het recht van een verzekerde niet verbreden.
- Opname van infliximab in het GVS creëert mogelijk wel een probleem met de afbakening van de farmaceutische hulp als onderdeel van de farmaceutische zorg en als onderdeel van de geneeskundige zorg. Op dit moment bereidt het CVZ een advies over deze problematiek voor. Gezien uw uitdrukkelijke verzoek van 3 november 2006 heeft het CVZ desondanks de advisering over opname van infliximab in het GVS ter hand genomen, maar zijn geen standpunten over de afbakeningsproblematiek ingenomen.
- De fabrikant van infliximab doet een GVS-aanvraag voor één van de zes geregistreerde indicaties van dit middel. Daarnaast is de fabrikant in zijn aanvraag wel van mening dat infliximab onderling vervangbaar is met etanercept binnen de hoofdindicatie reumatoïde artritis. De indicatie, matige tot ernstige plaques psoriasis, omvat slechts een klein deel van de infliximab-gebruikers. Uit de reactie van de fabrikant op het conceptadvies blijkt dat men onterecht van mening is dat bij

positieve uitkomst van de huidige beoordeling, automatisch alle reeds eerder positief beoordeelde indicaties worden opgenomen in de vergoeding.

- De registratieautoriteit heeft in de 1B tekst veiligheidseisen gesteld bij het toepassen (en toedienen) van dit middel. Tot nu toe vindt de toediening plaats in een klinische setting. Inmiddels is de ervaring met infliximab echter zodanig, dat de CFH van oordeel is dat er geen sprake is van klinisch relevante verschillen in eigenschappen met de andere TNF-a-blokkerende geneesmiddelen. Het CVZ is van mening dat dit met zich mee brengt dat infliximab kan worden ingezet bij alle door de CFH positief beoordeelde indicaties. Dit is in overeenstemming met de voorwaarden voor vergoeding zoals die gelden voor de geneesmiddelen waarmee infliximab volgens de CFH kan worden geclusterd. Deze inzet van infliximab in de subklinische setting kan in de ogen van het CVZ echter alleen als aan alle veiligheidseisen wordt voldaan. Indien voor één of meerdere van de positief beoordeelde indicaties de veiligheidseisen niet gewaarborgd kunnen worden, dan is de inzet van infliximab in een klinische setting aangewezen.

Indien u besluit infliximab op te nemen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem adviseert het CVZ u de nadere voorwaarden als volgt te formuleren:

#### **47. Infliximab**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder

- a.** met actieve reumatoïde artritis met onvoldoende respons op, of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder tenminste methotrexaat, in optimale doseringen,
- b.** met matig tot ernstige plaques psoriasis met onvoldoende respons op, intolerantie voor of een contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine, en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard,
- c.** met ernstige actieve spondylitis ankylopoetica met onvoldoende respons op ten minste 2 prostaglandinesynthetaseremmers in optimale doseringen en andere conventionele behandeling.
- d.** met artritis psoriatica met onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen,
- e.** met matige tot ernstige colitis ulcerosa met onvoldoende respons op de conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en azathioprine of 6-mercaptopurine, of bij wie dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen.
- f.** met de ziekte van Crohn met onvoldoende respons op de optimale inzet van thans beschikbare middelen.
- g.** met ernstige visusbedreigende uveïtis, die therapieresistent is voor ontstekingsremmende en immunosuppressieve geneesmiddelen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/13**

**infliximab (Remicade®)**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 april 2007

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Volnummer</i></b>	27006002
<b><i>Afdeling</i></b>	Pakket
<b><i>Auteur</i></b>	W.G.M. Toenders
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 8750
<b><i>Bestellingen</i></b>	CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl)

## Inhoud:

*pag.*

1	0.	Inleiding
2	0.	Nieuwe chemische verbinding
2	0.	infiximab (Remicade®)
3	0.	Voorstel fabrikant
3	0.	Beoordeling opname in het GVS
3	0.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
9	0.	Eindconclusie klinisch relevante verschillen in eigenschappen
10	0.	Standaarddosering
10	0.	Conclusie plaats infiximab in het GVS
10	0.	Literatuur

### ***Bijlage(n)***

Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3april  
2006

## Inleiding

In de brief van 3 april 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de opname van infliximab in de Regeling zorgverzekering voor wat betreft de indicatie psoriasis. In de brief van 7 juli 2006 adviseert het CVZ de minister om infliximab niet voor opname in het GVS in aanmerking te laten komen. Hierbij wordt als argument aangevoerd dat volgens de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) infliximab niet als een extramuraal behandeling kan worden beschouwd. De minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft in de brief van 3 november 2006 kennis genomen van dit advies, maar ziet vooralsnog op basis van de huidige wet- en regelgeving geen reden om de aanvraag niet in behandeling te nemen. De minister verzoekt de Commissie Farmaceutische Hulp alsnog een beoordeling voor het geneesmiddel infliximab uit te voeren in het kader van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

De aanvraag voor opname in het GVS van april 2006 betrof uitsluitend de inzet van infliximab bij de indicatie plaque psoriasis. Als motivatie geeft de fabrikant aan dat het van belang is dat infliximab voor de indicatie plaque psoriasis zowel intramuraal als extramuraal beschikbaar is. Daarbij is het niet de bedoeling dat infliximab in de huiskamer wordt toegediend, maar in een gezondheidscentrum door gespecialiseerd medisch personeel.

De CFH heeft in april 2006 geoordeeld dat toepassing van infliximab bij de indicatie plaque psoriasis geen aanleiding geeft om het geneesmiddel anders toe te passen dan bij de eerder geregistreerde indicaties, die als een intramurale toediening worden beschouwd, vanwege het optreden van ernstige infusiegerelateerde reacties (waaronder anafylactische reacties en vertraagde overgevoeligheid).

Voor opname in het GVS wordt naar alle geregistreerde indicaties gekeken; de beoordeling voor opname in het GVS wordt uitgevoerd aan hand van de hoofdindicatie waarvoor het geneesmiddel wordt toegepast.

Voor TNF-alfa blokkerende middelen is de hoofdindicatie reumatoïde artritis. Zie verderop in dit rapport onder 'gelijksoortig indicatiegebied'. Het CFH-rapport is daarom toespitst op de beoordeling van infliximab bij reumatoïde artritis.

In 2000 heeft de CFH reeds een oordeel gegeven over de therapeutische waarde bij de indicatie reumatoïde artritis. Sindsdien zijn er meerdere publicaties verschenen over de effectiviteit en de veiligheid van infliximab bij deze indicatie. Om tot een conclusie te komen over het opnemen van infliximab in het GVS is het meewegen van deze gegevens van belang. Naar aanleiding hiervan heeft de fabrikant aanvullende

gegevens gestuurd. Daarnaast is een uitgebreide literatuursearch uitgevoerd.

## Nieuwe chemische verbinding

### ***infliximab (Remicade®)***

#### ***Samenstelling***

100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

#### ***Geregistreerde indicatie***

##### Reumatoïde artritis:

In combinatie met methotrexaat is infliximab geïndiceerd voor: de vermindering van tekenen en symptomen evenals de verbetering van het fysieke functioneren bij: patiënten met een actieve ziekte wanneer de respons op disease-modifying drugs (DMARD's), inclusief methotrexaat onvoldoende was.

Patiënten met een ernstige, actieve en progressieve ziekte die niet eerder behandeld werden met methotrexaat of andere DMARD's.

In deze patiëntenpopulaties werd een afname van de snelheid van de progressie van de gewrichtsbeschadiging, gemeten met röntgenfoto's, aangetoond.

##### Ziekte van Crohn:

- De behandeling van ernstige, actieve ziekte van Crohn bij patiënten die nog niet reageerden ondanks een volledige en adequate therapiekuur met een corticosteroid en/of een immunosuppressivum; of bij patiënten die een dergelijke therapie niet verdragen of bij wie een dergelijke therapie gecontra-indiceerd is.

- De behandeling van actieve ziekte van Crohn met fistelvorming bij patiënten die nog niet reageerde ondanks een volledige en adequate therapiekuur met een conventionele behandeling (zoals antibiotica, drainage en immunosuppressieve therapie).

##### Colitis ulcerosa:

De behandeling van matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij patiënten die niet voldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en 6-MP of AZA, of die dergelijke therapieën niet verdragen of die medische contra-indicaties hebben voor dergelijke therapieën.

##### Spondylitis ankylopoetica:

Behandeling van spondylitis ankylopoëtica bij patiënten met ernstige axiale symptomen, verhoogde serologische tekenen van inflammatoire activiteit, en die onvoldoende reageerde op een conventionele therapie.

##### Arthritis psoriatica:

De behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassenen wanneer de respons op voorafgaande therapie met disease-modifying anti-rheumatic drugs onvoldoende was. -in combinatie met methotrexaat – of alleen bij patiënten die

intolerantie vertonen voor methotrexaat of bij wie methotrexaat gecontra-indiceerd is.

#### Psoriasis

Behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die niet reageerden op een andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA of bij wie een dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen.

#### **Voorstel fabrikant**

De fabrikant stelt voor infliximab op te nemen op bijlage 1A van het GVS in het cluster OLO4AAAP V met etanercept en adalimumab.

#### **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 en etanercept opgenomen in het cluster OLO4AAAP V. Aan het voorschrijven van deze middelen zijn nadere voorwaarden verbonden.

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

#### **Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid**

Zowel infliximab als adalimumab en etanercept zijn TNF-alfa blokkerende middelen, maar ze hebben een verschillend aangrijpingspunt. Infliximab en adalimumab zijn beide monoklonale antilichamen die het TNF-alfa wegvangen voordat het de receptor op een doelwitcel bereikt. Infliximab is een humaan-muis monoklonaal antilichaam, adalimumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam. Etanercept is een 'artificiële' receptor die als oplosbaar receptormolecuul TNF-alfa wegvangt. De beide monoklonale antilichamen zijn specifiek voor TNF-alfa, maar etanercept kan ook binden aan lymfotoxine (een andere ontstekingsmediator).

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Adalimumab, etanercept en infliximab zijn geregistreerd voor de behandeling van actieve reumatoïde artritis, indien de respons op DMARD's – waaronder methotrexaat (tenzij gecontra-indiceerd) – ontoereikend is gebleken. Volgens recente inzichten (en nieuwste registratieteksten) dienen alle 3 TNF-alfa blokkers bij de behandeling van reumatoïde artritis voor een maximale effectiviteit te worden gecombineerd met methotrexaat. Etanercept en adalimumab kunnen echter ook eventueel als monotherapie worden toegepast; voor infliximab is de werkzaamheid en veiligheid bij reumatoïde artritis alleen in combinatie met methotrexaat aangetoond. Adalimumab, etanercept en infliximab zijn ook geregistreerd voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn geweest met methotrexaat, voor de behandeling van artritis psoriatica, voor de behandeling van spondylitis ankylopoëtica. Etanercept



kan daarnaast worden toegepast bij kinderen van 4 -17 jaar met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA), die ontoereikende respons hadden of intolerant bleken voor methotrexaat. Verder zijn etanercept en infliximab (in combinatie met methotrexaat) geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis met onvoldoende respons op, intolerantie voor of een contra-indicatie op andere systemische therapie. Daarnaast is infliximab geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Crohn en voor colitis ulcerosa.

Op basis van de prevalentie en incidentiecijfers is bij de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid van adalimumab en etanercept reeds een conclusie getrokken over de hoofdindicatie van de TNF-alfablokkers. Dat is de behandeling van reumatoïde artritis bij volwassenen met onvoldoende respons op disease modifying antirheumatic drugs.

*Conclusie:* er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

***Gelijke toedieningsweg***

Infliximab wordt toegediend als intraveneuze infusie, etanercept en adalimumab worden beide subcutaan toegediend. In alle gevallen is sprake van een parenterale toedieningsweg.

*Conclusie:* er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Infliximab wordt evenals adalimumab en etanercept toegepast bij volwassenen. Etanercept is daarnaast voor de indicatie juveniele idiopathische artritis ook geregistreerd voor toepassing bij kinderen (4-17 jaar). Gebruik van infliximab en adalimumab wordt niet aanbevolen voor patiënten jonger dan 18 jaar.

*Conclusie:* gezien de overlap in leeftijdscategorie is er sprake van het best emd zijn voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinisch relevante verschillen in eigenschappen***

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op een vergelijking aan de hand van de eigenschappen werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Voor een goede beoordeling zijn bij voorkeur direct vergelijkende onderzoeken nodig. Direct vergelijkende gerandomiseerde onderzoeken van infliximab met adalimumab of etanercept zijn echter niet beschikbaar. Er is één gepubliceerde kleine open observationele studie waarin de werkzaamheid van infliximab is vergeleken met etanercept. In het kader van het opstellen van een CFH-advies is er in 2001 een farmacotherapeutisch rapport over infliximab bij reumatoïde artritis opgesteld. Bij de huidige beoordeling wordt uitgegaan van dit rapport aangevuld met recente reviews en richtlijnen.

**Werkzaamheid**

De beoordeling van de werkzaamheid van infliximab bij de

indicatie reumatoïde artritis in vergelijking met adalimumab en etanercept wordt bemoeilijkt door het (nog steeds) ontbreken van direct vergelijkende, dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken.

In een open observationele studie van **Filippis et al** is bij 32 patiënten met reumatoïde artritis de werkzaamheid van infliximab en etanercept vergeleken. Er werd geconcludeerd dat na 14 weken infliximab werkzamer bleek dan etanercept, na 22 weken was er geen verschil in werkzaamheid en na 54 weken was etanercept werkzamer.

Door **Geborek et al** wordt geconstateerd dat werkzaamheidsgegevens van etanercept en infliximab overeenkomen met de resultaten uit klinische studies. Hierbij moet worden meegenomen dat de dosering van infliximab kon worden verhoogd bij onvoldoende werkzaamheid.

Ook in een review door **Ariza-Ariza et al** wordt aangegeven dat dosisverhoging met infliximab regelmatig voorkomt in tegenstelling tot etanercept.

In de retrospectieve studie van **Gilbert** bleek bijna 60% van de infliximabgebruikers binnen een jaar dosisverhoging nodig te hebben.

In het HTA report van de **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)** wordt eveneens aan dat dosisescalatie vooral met infliximab in de dagelijkse praktijk regelmatig voorkomt (als dosisverhoging of als verhoging van frequentie van infusies) terwijl er geen significante dosisverhoging is gezien bij etanerceptgebruikers.

Door **Gartlehner et al** is in een systematisch review een indirecte vergelijking naar werkzaamheid bij reumatoïde artritis uitgevoerd op basis van 26 placebogecontroleerde studies bij patiënten met onvoldoende effect op methotrexaat alleen. Alleen de resultaten van FDA-goedgekeurde doseringen zijn meegenomen. Op basis van de ACR responscriteria is er geen sprake van substantiële verschillen in werkzaamheid tussen adalimumab, etanercept en infliximab. Gezien de brede betrouwbaarheidsintervallen kunnen klinisch relevante verschillen niet met zekerheid worden uitgesloten.

De radiologische en kwaliteit van leven gegevens waren te beperkt voor indirecte vergelijking.

Het **GeBu** doet in 2006 in haar hoofdartikel TNF-alfa blokkers geen uitspraak over verschillen in werkzaamheid tussen deze middelen.

Door de **NICE** is geconcludeerd dat er, ondanks kleine verschillen in eindpunten, geen overtuigend bewijs was dat er op basis van klinische effectiviteit een onderscheid gemaakt kan worden tussen de TNF-alfa blokkers.

De review van **Hochberg** bevestigt de aanname dat de verschillende TNF-alfa blokkers overeenkomsten in werkzaamheid/effectiviteit hebben, tevens onder het voorbehoud dat vergelijkingen indirect zijn gedaan.

In het farmacotherapeutisch rapport van 2001 is gesteld dat een vergelijking van infliximab met etanercept niet goed

mogelijk is. De reden is dat direct vergelijkende onderzoeken ontbreken, niet duidelijk is of beide onderzoekspopulaties vergelijkbaar zijn en met infliximab meer patiënten zijn onderzocht (vooral op de parameter radiologische progressie). Met het nodige voorbehoud is in dit rapport aangenomen dat infliximab qua werkzaamheid en effectiviteit vergelijkbaar is met etanercept.

*Conclusie:* hoewel in de praktijk dosisverhoging met infliximab regelmatig voorkomt, zijn er op dit moment geen duidelijke klinisch relevante verschillen in werkzaamheid aan te geven tussen infliximab en de andere TNF-alfa blokkers.

#### Bijwerkingen

Frequent optredende bijwerkingen van TNF-alfa blokkers zijn reacties op de toedieningsplaats (bij adalimumab en etanercept zeer frequent), flushes, hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale bijwerkingen, huidaandoeningen en leverfunctiestoornissen. Een analyse van de Lareb-databank (**de Langen-Wouterse et al**) laat zien dat bij Lareb dezelfde typen bijwerkingen worden gemeld als in de literatuur zijn beschreven. TNF-alfa blokkers geven een toegenomen risico op bacteriële infecties (ook ernstige). In deze analyse wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende TNF-alfa blokkers, behalve in het optreden van tuberculose. De jaarlijkse incidentie in Europa (bron: Lareb) is voor infliximab 150 gevallen per 100.000 gebruikers, voor etanercept 24 per 100.000 gebruikers (achtergrondincidentie voor tuberculose bij reumatoïde artritis is 20 gevallen per 100.000 gebruikers).

In verschillende reviews en meta-analyses is de veiligheid van TNF-alfa blokkers geanalyseerd. Er werd in het algemeen geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende TNF-alfa blokkers.

In een veiligheidsupdate van **Hyrich et al** wordt het optreden van tuberculose toegelicht als zijnde de belangrijkste bacteriële infectie vanwege de rol van TNF-alfa bij mycobacteriële infecties. Meer dan 50% waren extrapulmonaire infecties en de meerderheid van de gevallen (64%) trad op in Europa. Opgemerkt moet worden dat er niet in alle landen sprake is van een toegenomen risico en een verschil in risico tussen infliximab en etanercept. Het relatieve risico op het optreden van tuberculose bij de behandeling van reumatoïde artritis met infliximab was in een studie in Spanje 19.9 (ten opzichte geen behandeling met TNF-alfa blokkers). Sinds het opstellen van richtlijnen omtrent het screenen voor tuberculose bij toepassen van deze middelen is het risico afgenomen.

Door **Gartlehner et al** is tevens de veiligheid onderzocht in een systematische review. Problemen met de selectie van studies zijn dat de meest gerandomiseerde onderzoeken werkzaamheid als primair eindpunt hadden. Verder was er sprake van een grote variatie in methodes om bijwerkingen te meten, een gering gebruik van objectieve schalen en het feit

dat verduidelijking en definities van bijwerkingen veelal ontbrak. Slechts twee gerandomiseerde onderzoeken hadden veiligheid als primair eindpunt. Tevens zijn nog 18 experimentele en observationele studies meegenomen. In het algemeen waren er geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen. In het enige direct vergelijkende onderzoek bleek het bijwerkingenprofiel niet te verschillen met dat in eerdere klinische studies.

In een systematische review en meta-analyse naar bijwerkingen van infliximab en adalimumab in gerandomiseerde onderzoeken wordt door **Bongartz et al** geconcludeerd dat er evidence is voor een verhoogd risico op ernstige infecties en op een dosisafhankelijk verhoogd risico op maligniteiten. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen de beide TNF-alfa blokkers; wel wordt op de implicaties van hoger doseren gewezen. Het verhoogde risico op maligniteiten is verbonden met gebruik van hoge doseringen (> 6 mg/kg infliximab elke 8 weken, > 40 mg adalimumab om de week); dus hoger dan de aanbevolen doseringen. Nadeel van deze analyse is ook dat etanercept niet is meegenomen.

In een review door **Fleischman et al** wordt gesteld dat infliximab en etanercept voorspelbare en hanteerbare bijwerkingenprofielen hebben en dat het profiel van adalimumab waarschijnlijk vergelijkbaar is.

In het farmacotherapeutische rapport 2001 van infliximab bij de indicatie reumatoïde artritis is ten aanzien van bijwerkingen geconcludeerd dat het optreden van algemene bijwerkingen infliximab niet lijkt te verschillen van etanercept. Hoewel infusiereacties met infliximab meestal licht van aard zijn kunnen ernstige reacties optreden. Bij <1% van de patiënten ontwikkelen zich ernstige infusiegerelateerde reacties (volgens review Fleischmann, gebaseerd op data on file van Centocor). Volgens de registratietekst kunnen deze acute infusiereacties, waaronder anafylactische reacties, optreden tijdens (binnen enkele seconden) of binnen enkele uren na de infusie. Indien acute infusiereacties optreden, moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden. Noodvoorzieningen, zoals adrenaline, antihistaminica, corticosteroiden en een beademingscanule, moeten beschikbaar zijn. Het is ook mogelijk patiënten vooraf te behandelen met bv. een antihistaminicum, hydrocortison en/of paracetamol om milde en voorbijgaande effecten te vermijden. Patiënten die antilichamen ontwikkelden tegen infliximab waren vatbaarder voor het ontwikkelen van aan infusie gerelateerde reacties (ongeveer 2-3 voudig). Een verband tussen de ontwikkeling van antilichamen tegen infliximab en een verminderde duur van de respons is eveneens waargenomen. Gelijktijdig gebruik van methotrexaat (wat vereist is bij gebruik bij reumatoïde artritis) vermindert de frequentie van infusie gerelateerde reacties.

Bij eventuele langdurige onderbreking van de behandeling met infliximab wordt hervatting ontraden in verband met het risico van het optreden van vertraagde overgevoeligheidsreacties met als symptomen myalgie, artralgie met koorts en/of rash

en soms ook jeuk, faciaal oedeem, dysfagie, urticaria, keelpijn en/of hoofdpijn. In een klinische studie bij Crohn bedroeg de incidentie 2.4%. Het effect van gelijktijdige behandeling met methotrexaat is groter bij episodisch behandelde patiënten dan bij patiënten die een onderhoudsbehandeling kregen. In de eerdere GVS beoordeling van adalimumab is geconcludeerd dat het optreden van bijwerkingen van adalimumab vooralsnog vergelijkbaar is met etanercept. Zowel bij infliximab als bij etanercept zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige levensbedreigende en soms fatale infecties gemeld.

*Conclusie:* op basis van indirecte vergelijking lijken de bijwerkingen van adalimumab, etanercept en infliximab vergelijkbaar. Bij gebruik van infliximab kunnen ernstige infusie gerelateerde reacties optreden waarvoor speciale voorzorgsmaatregelen dienen te worden getroffen.

#### Toepasbaarheid:

Infliximab is gecontra-indiceerd bij tuberculose of andere ernstige infecties, zoals sepsis, abscessen en opportunistische infecties, en bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV). Adalimumab is gecontra-indiceerd bij actieve tuberculose of andere ernstige infecties, zoals sepsis en andere opportunistische infecties en bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV). Etanercept is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties. Geconcludeerd kan worden dat er geen relevante verschillen op dit punt zijn tussen infliximab enerzijds en adalimumab en etanercept anderzijds. Met uitzondering van het optreden van ernstige infusiereacties bleken er op basis van de registratieteksten geen relevante verschillen te zijn in voorzorgen tussen infliximab en adalimumab of etanercept. Zowel voor infliximab als voor adalimumab geldt dat voordat de behandeling wordt gestart, alle patiënten dienen te worden gecontroleerd op zowel actieve als inactieve ("latente") tuberculose. Hiervoor dient een gedetailleerd medisch dossier met de persoonlijke voorgeschiedenis van tuberculose of mogelijk vroeger contact met tuberculose en vroegere en/of huidige immunosuppressieve therapie opgesteld te worden. Ernstige sommige fatale infecties, sepsis, tuberculose en andere opportunistische effect beschreven voor alle drie TNF-alfa blokkers.

Zowel adalimumab als infliximab moeten voorzichtig worden toegepast bij mild hartfalen (NYHA I/II)

Het optreden van auto-antilichamen is groter bij gebruik van infliximab zonder methotrexaat (24%); bij gebruik in combinatie met methotrexaat is deze in dezelfde range als bij etanercept en adalimumab (14% tegen 11% en 12%).

Bij infliximab wordt gewaarschuwd bij tekenen van leverschade de behandeling stop te zetten en een uitgebreid onderzoek naar de afwijking in te stellen.

Het belangrijkste verschil is het optreden van acute ernstige

infusie gerelateerde reacties, waaronder anafylactische shock bij <1% van de patiënten die een infusie met infliximab ontvingen. Daarom mag infliximab uitsluitend onder toezicht worden toegediend en dienen er speciale voorzorgsmaatregelen genomen te kunnen worden. Gewoonlijk gebeurt dit in een (sub)klinische setting. Ook kunnen bij het herstarten van een behandeling met infliximab uitgestelde overgevoeligheidsreacties optreden; dit is niet beschreven bij adalimumab en etanercept. Bij eerdere vergelijking van de toepasbaarheid van de TNF-alfa blokkerende middelen bij de indicatie reumatoïde artritis is gesteld dat vanwege het eventuele optreden van een uitgestelde overgevoeligheidsreactie met infliximab de toepasbaarheid ten opzichte van etanercept mogelijk geringer kan zijn. Volgens de registratietekst van infliximab kan herbehandeling binnen 16 weken na de vorige infusie plaatsvinden; herbehandeling daarna wordt niet aanbevolen.

*Conclusie:* er zijn geen verschillen in toepasbaarheid tussen adalimumab, etanercept en infliximab, al dienen bij het gebruik van infliximab wel voorzorgsmaatregelen genomen te worden voor het geval dat infusie gerelateerde reacties optreden.

#### Gebruiksgemak:

De toediening van infliximab is duidelijk verschillend van adalimumab en etanercept. Adalimumab en etanercept worden subcutaan toegediend (respectievelijk eenmaal per 2 weken en tweemaal per week) en dit kan eventueel door de patiënt zelf gebeuren (wegwerpspuit is beschikbaar). Toediening van infliximab vindt plaats als 2 uur durende intraveneuze infusie om de 8 weken onder toezicht/monitoring van gekwalificeerd medisch personeel, getraind in het herkennen van infusiegerelateerde effecten. Omdat acute infusiereacties tijdens of gedurende 1-2 uur na de infusie zich kunnen voordoen, dienen noodapparatuur en geneesmiddelen voor het behandelen van deze effecten voor onmiddellijk gebruik beschikbaar te zijn. Eventueel kunnen patiënten preventief worden behandeld met bijvoorbeeld antihistaminica en/of paracetamol om het risico op infusiereacties te verminderen. Bij het uitblijven van infusiereacties kan bij speciaal geselecteerde patiënten met reumatoïde artritis de infusieduur worden verkort naar niet minder dan 1 uur.

*Conclusie:* er is een duidelijk verschil in gebruiksgemak in het nadeel van infliximab.

#### ***Eindconclusie klinisch relevante verschillen in eigenschappen***

Een beperking om de klinisch relevante verschillen te kunnen beoordelen is het ontbreken van direct vergelijkend onderzoek. De werkzaamheid van de verschillende TNF-alfa blokkerende middelen bij de behandeling van reumatoïde artritis lijkt op basis van indirecte vergelijking met elkaar overeen te komen. Het bijwerkingenpatroon is in het algemeen

overeenkomstig. Een duidelijk verschil in eigenschappen voor het extramuraal gebruik van infliximab is het optreden van ernstige infusiereacties, waarvoor een (sub) klinische setting noodzakelijk is, zoals eerder is gesteld bij de beoordeling voor de indicatie reumatoïde artritis.

Conclusie: er is geen sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen adalimumab, etanercept en infliximab die zich (kunnen) voordoen bij de gehele populatie en die bepalend zijn voor de keuze van de arts. Infliximab, adalimumab en etanercept kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd.

### ***Standaarddos***

Voor de berekening van een vergoedingslimiet moet een standaarddos worden vastgesteld. Uitgangspunt daarbij is de DDD (defined daily dose), zoals vastgesteld onder verantwoordelijkheid van de WHO. Door de WHO is voor infliximab een DDD van 3.75 mg vastgesteld. De onderhoudsdosering bij reumatoïde artritis volgens de registratietekst is 3 mg/kg lichaamsgewicht om de 8 weken. Dit is gelijk aan de DDD. Voorgesteld om voor infliximab een standaarddos van 3.75 mg aan te houden. Hierbij is geen rekening gehouden met dosisverhoging van infliximab zoals die in de praktijk vaak wordt gezien.

### ***Conclusie plaats infliximab in het GVS***

Infliximab kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OLO4AAAP V, waarin adalimumab en etanercept staan. Voor infliximab kan een standaarddos van 3,75 mg worden aangehouden.

### ***Literatuur***

1B-1 tekst infliximab

1B-1 tekst etanercept

1B-1 tekst adalimumab

Farmacotherapeutische rapporten infliximab bij RA, plaque psoriasis, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoëtica.

Farmacotherapeutische rapporten etanercept bij RA, plaque psoriasis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoëtica

Farmacotherapeutische rapporten adalimumab bij RA, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoëtica.

CFH rapporten etanercept bij RA en plaque psoriasis .

CFH rapport adalimumab bij RA.

EMA public statement on infliximab 20 dec 2000; 24 okt 2001; 1 feb 2002.

Final Appraisal Determination of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE 2006.

Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, et al. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. Rheumatology 2007; 46: 529-32.

Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA.

2006; 295: 2275-85.

De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, et al. Improving outcomes in tumour necrosis factor a treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2006; 48: 129-35.

Fleischmann R, Yocum D. Review. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? *Arthritis Res Ther.* 2004; 6: S12-8.

Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 793-8.

Gilbert TD, Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004; 5: 36.

Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2398-408.

Kuiper L. TNF-alfa antagonist. *Gebu* 2006; 40: 95-103.

Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1538-43.

Hochberg MC, Tracy JK et al. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor a blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis.

Langen-Wouterse JJ de, Bijl AMH. Gevolgen op korte termijn gering.

Bijwerkingen van TNF-a-remmers. *Pharm Weekbl* 2006; 40: 1274-8.

Suarez-Almazor M, Ortiz Z, Lopez-Olivio M, et al. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and swiching [Technology report no 87]. Ottawa: Canadian agency for drugs and technologies in health; 2007.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur