

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

Uw brieven van  
2 en 5 december 2008

Uw kenmerk  
EAR/Br/8.0027

Datum  
23 februari 2009

Ons kenmerk  
PAK/29000670

Behandeld door  
dr. M.H.J. Eijgelshoven/  
J. van Eijkel

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 54

Onderwerp  
aanpassing nadere voorwaarden  
etanercept en adalimumab

Geachte heer Klink,

In uw brief van 2 december 2008 vraagt u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) om advies over een herformulering van de voorwaarden voor de vergoeding van etanercept, waardoor de leeftijdsgrens van 17 jaar niet meer geldt voor patiënten met actieve polyarticulaire juveniele idiopatische artritis. In uw brief van 5 december 2008 verzoekt u het CVZ om een advies over de uitbreiding van de nadere voorwaarden van het geneesmiddel adalimumab (Humira®). Aanleiding van dit verzoek is de uitbreiding van de geregistreerde indicaties, namelijk met de behandeling van actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair verloop.

Aangezien beide vragen betrekking hebben op de vergoeding van een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel voor patiënten met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop heeft het CVZ uw verzoeken gecombineerd. In deze brief worden beide vragen behandeld.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling over de indicatie-uitbreiding van adalimumab inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het betreffende farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn adviezen over de wijzigingen van de nadere voorwaarden van adalimumab (Humira®) en etanercept (Enbrel®) vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden voor adalimumab uit te breiden met de indicatie actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop. Daarnaast is CVZ van mening dat het hanteren van leeftijdsgrenzen voor het verkrijgen van aanspraak op adalimumab en etanercept voor deze indicatie niet gewenst is.

### Achtergrond

Adalimumab is opgenomen op bijlage 1A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering en komt momenteel alleen voor vergoeding in aanmerking als wordt voldaan aan de voorwaarden zoals vermeld op bijlage 2. Dit betekent dat adalimumab tot nu toe uitsluitend vergoed wordt voor verzekerden met reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoëtica, de ziekte van Crohn en plaques psoriasis. Daarnaast is vergoeding van behandeling met adalimumab mogelijk indien het een aandoening betreft die in Nederland zelden voorkomt, waarvoor geen geregistreerd alternatief voorhanden is en waarvan de werkzaamheid van behandeling met adalimumab wetenschappelijk is onderbouwd.

Voor de behandeling van actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop is naast adalimumab ook etanercept, eveneens een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel, geregistreerd en opgenomen in het verzekerde pakket. Adalimumab en etanercept zijn geplaatst in hetzelfde cluster van het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

### Uitkomsten CFH beoordeling

In de vergadering van 26 januari 2009 sprak de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uit over het toepassen van adalimumab bij de behandeling van actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop. De Commissie heeft onder andere het volgende geconcludeerd:

*Adalimumab is, met name in combinatie met methotrexaat, werkzaam gebleken bij actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop. Op basis van indirecte vergelijking wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid van adalimumab in combinatie met methotrexaat vergelijkbaar is met die van etanercept. Of de werkzaamheid van adalimumab bij deze indicatie op lange termijn gehandhaafd blijft is (nog) niet duidelijk. Het bijwerkingenprofiel van adalimumab lijkt vergelijkbaar met dat van etanercept. De toepasbaarheid van adalimumab is vergelijkbaar met die van etanercept.*

Het eindoordeel van de CFH over de therapeutische waarde luidt:

*Bij de behandeling van actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop bij kinderen van 13 t/m 17 jaar met onvoldoende respons op één of meerdere antireumatische middelen heeft adalimumab in combinatie met methotrexaat een gelijke waarde als etanercept.*

### Reactie belanghebbende partijen

In de voorbereidende fase van dit advies is een consultatie gehouden onder belanghebbende partijen, namelijk behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en de betreffende fabrikanten.

De beroepsgroepen en de firma Abbott, producent van adalimumab, zijn het eens met het advies van het CVZ en hebben geen verdere opmerkingen.

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) is het deels eens met het CVZ advies. ZN heeft echter een voorkeur voor een andere formulering van de nadere voorwaarde voor adalimumab. Zo ziet ZN onder andere graag dat patiënten met juveniele idiopatische artritis (JIA) alleen recht op adalimumab krijgen als het in combinatie gebruikt wordt met methotrexaat.

De firma Wyeth, producent van etanercept, is het eens met CVZ advies voor zover het haar eigen geneesmiddel betreft. De firma is het er met name niet mee eens dat de vergoeding van adalimumab aan patiënten met juveniele idiopatische artritis niet verder wordt beperkt via een leeftijdsbeperking.

Overwegingen CVZ:

- Adalimumab en etanercept zijn onder voorwaarden opgenomen in het te verzekeren pakket. Het CVZ is van mening dat het hanteren van nadere voorwaarden nog steeds nodig is om de doelmatige inzet van deze kostbare geneesmiddelen te borgen.
- De behandeling van actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop met een ander TNF-alfa blokkerend geneesmiddel, namelijk etanercept, vormt op dit moment al een te verzekeren prestatie. Het uitbreiden van het behandelarsenaal met adalimumab zal naar verwachting daarom nauwelijks leiden tot hogere kosten voor de zorgverzekering.
- De CFH heeft voor patiënten met Juvenile idiopatische artritis een gelijkwaardigheid vastgesteld tussen etanercept en adalimumab met methotrexaat. Het is daarom niet logisch via bijlage 2 de behandelopties van de kinderreumatologen te beperken, zoals ZN voorstelt. Daarnaast ziet zowel de registratieautoriteit als de CFH een plaats voor alleengebruik van adalimumab. Mede gezien de grote deskundigheid en het terughoudend voorschrijfbeleid van de kinderreumatologen is er geen reden het combinatiegebruik met methotrexaat via de vergoedingsregeling af te dwingen.
- Een belangrijk aandachtspunt bij de beperking van de vergoeding is het hanteren van een leeftijdsgrens. In de huidige bijlage 2 voorwaarde voor het TNF-alfa blokkerend geneesmiddel etanercept is de vergoeding bij actieve polyarticulaire juveniele idiopatische artritis beperkt tot de leeftijdscategorie van 4 tot 17 jaar. Het CVZ is door de minister gevraagd om de voorwaarden voor etanercept zodanig te wijzigen dat ook oudere patiënten met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop aanspraak hierop krijgen. Actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop houdt niet altijd op na het bereiken van de 17-jarige leeftijd. Het is nooit de bedoeling van de regeling geweest om deze patiënten uit te sluiten. Zeker niet als het patiënten betreft die al jaren succesvol met deze geneesmiddelen worden behandeld. Door het laten vervallen van deze beperkende leeftijdsgrens krijgen ook oudere patiënten met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop recht op vergoeding van de kosten van het TNF-alfa blokkerend geneesmiddel etanercept. Dezelfde argumentatie geldt ook voor het stellen van een bovengrens voor de aanspraak op adalimumab.
- Een ander punt is het hanteren van een ondergrens voor wat betreft leeftijd; voor etanercept is dat nu 4 jaar. De ondergrens die in de registratietekst voor adalimumab wordt gehanteerd is 13 jaar. Uit de GIP-databank blijkt dat etanercept in de afgelopen jaren (2005-2007) niet is ingezet bij kinderen onder de 6 jaar. Daarnaast blijkt dat in de categorie tot 13 jaar er slechts enkele tientallen kinderen met etanercept worden behandeld. De verwachting is gerechtvaardigd dat het aantal patiënten tot 13 jaar dat op adalimumab zal worden ingesteld een stuk lager zal zijn. Aangezien de kosten van beide geneesmiddelen onderling niet of nauwelijks verschillen, zal het laten vervallen van de leeftijdbeperkende ondergrens voor het verkrijgen van aanspraak op etanercept en het niet hanteren van zo'n ondergrens voor adalimumab niet leiden tot een relevante kostenstijging. Ook zijn er door het terughoudend voorschrijfbeleid nauwelijks veiligheidsrisico's te verwachten. Het CVZ is dan ook van mening dat het hanteren van leeftijdsgrenzen voor de beperking van de vergoeding van etanercept en adalimumab bij de behandeling van actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop niet nodig is.
- Door belanghebbende partijen is, richting de minister, aangegeven dat patiënten die een indicatiewijziging ondergaan (van actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop naar reumatoïde artritis) en vervolgens door een reumatoloog of internist verder worden behandeld, soms problemen ervaren met het realiseren van hun aanspraak op een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel. Dit komt met name voort uit de formulering van de nadere voorwaarden voor de indicatie actieve reumatoïde artritis. Hierbij geldt voor alle TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen de eis dat behandelingen met meerdere DMARD's gefaald moeten hebben. Omdat de eis voor actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop is dat behandeling met slechts één DMARD gefaald moet hebben alvorens kan worden begonnen met een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel, voldoen deze patiënten niet aan de vergoedingseisen voor reumatoïde artritis. Dit ondanks het feit dat zij vaak al jaren (als adolescent) succesvol met een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel behandeld worden. Het CVZ is van mening dat indien een verzekerde eerder is

gediagnosticeerd met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop en daarvoor succesvol wordt behandeld met een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel, deze ook voor vergoeding in aanmerking moet blijven komen als de actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop overgaat in reumatoïde artritis. Door het innemen en naar buiten brengen van dit standpunt verwacht het CVZ dat problemen en onduidelijkheden rondom vergoeding van deze geneesmiddelen zich niet meer zullen voordoen.

Op basis van het bovenstaande adviseert het CVZ u de aanspraak van adalimumab (Humira®) uit te breiden met de indicatie actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop en de nadere voorwaarden voor adalimumab op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering als volgt te formuleren:

### **33. Adalimumab**

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde:

- a. van achttien jaar of ouder met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder ten minste methotrexaat, tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat,
- b. van achttien jaar of ouder met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken,
- c. van achttien jaar of ouder met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling,
- d. van achttien jaar of ouder met de ziekte van Crohn waarbij er sprake is van onvoldoende respons op de maximale inzet van corticosteroïden en/of immunosuppressiva; of die dergelijke behandelingen niet verdraagt of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat,
- e. van achttien jaar of ouder met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij er sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een absolute contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine,
- f. met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop, bij onvoldoende respons op één of meerdere disease modifying antirheumatic drugs, of
- g. die voor dit geneesmiddel een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

Naar aanleiding van uw verzoek tot herziening van de nadere voorwaarden voor etanercept en op basis van de overwegingen adviseert het CVZ u tevens om de nadere voorwaarde voor etanercept, voor wat betreft de formulering betreffende actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop, overeenkomstig de voorgestelde nadere voorwaarde voor adalimumab aan te passen. De nadere voorwaarde voor etanercept bij actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop komt dan te luiden:

**22. Etanercept**

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde:

**b.** met actieve juveniele idiopatische artritis met een polyarticulair beloop, bij onvoldoende respons op één of meerdere disease modifying antirheumatic drugs.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM  
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

## Farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®) bij de indicatie polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel adalimumab (Humira®) bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is adalimumab vergeleken met etanercept. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Adalimumab is, met name in combinatie met methotrexaat, werkzaam gebleken bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Op basis van indirecte vergelijking wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid van adalimumab in combinatie met methotrexaat vergelijkbaar is met die van etanercept. Of de werkzaamheid van adalimumab bij deze indicatie op lange termijn gehandhaafd blijft is (nog) niet duidelijk. Van etanercept zijn wel lange termijngegevens (tot 8 jaar) beschikbaar. Het bijwerkingenprofiel van adalimumab lijkt vergelijkbaar met dat van etanercept. Lange termijngegevens over adalimumab bij kinderen ontbreken. De toepasbaarheid van adalimumab is vergelijkbaar met die van etanercept. Bij juveniele idiopathische artritis is de ervaring met adalimumab beperkt; met etanercept is inmiddels voldoende ervaring.

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

Bij de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) bij kinderen van 13 t/m 17 jaar met onvoldoende respons op één of meerdere antireumatische middelen heeft adalimumab in combinatie met methotrexaat een gelijke waarde als etanercept.

### 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Adalimumab (Humira®).
<b><i>Samenstelling</i></b>	Oplossing voor injectie (0,8 ml) met 40 mg adalimumab.
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij adolescenten van 13 t/m 17 jaar met onvoldoende respons op één of meerdere antireumatische middelen. Bij intolerantie voor methotrexaat of indien voortgezette behandeling met methotrexaat niet gewenst is kan adalimumab als monotherapie worden toegepast.
<b><i>Dosering</i></b>	Kinderen van 13 t/m 17 jaar: subcutaan 40 mg eenmaal per 2 weken. Indien geen respons optreedt binnen 12 weken de behandeling heroverwegen.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Adalimumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam. Adalimumab bindt specifiek aan TNF -alfa en neutraliseert de biologische functie door de interactie met de p55- en p75-TNF-receptoren op het celoppervlak te blokkeren.
<b><i>Bijzonderheden</i></b>	Vanwege het ontbreken van gegevens over het gebruik van een vaste dosering van 20 mg bij kinderen van 4 tot 13 jaar heeft de EMEA/CHMP de geregistreerde indicatie beperkt tot gebruik bij kinderen van 13 t/m 17 jaar.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Juvenile idiopathische artritis (JIA) is een heterogene groep ziekten gekarakteriseerd door aanhoudende gewrichtszwelling, pijn en bewegingsbeperking en in de ernstigste gevallen tot groeivertraging, visus- en gewrichtsaantasting en permanente invaliditeit. De diagnose JIA wordt uitsluitend gesteld bij een ziekte debuut voor het 16<sup>e</sup> levensjaar. Volgens de ILAR classificatie wordt onderscheid gemaakt tussen zeven subtypes gebaseerd op de klinische symptomen gedurende de eerste 6 maanden van de ziekte d.m.v. in- en exclusiecriteria.

*Tabell 1. Indeling van Juvenile idiopathische artritis (JIA)*

JIA classificatie	Percentage van alle JIA patiënten (%)
Systemisch (piekende koorts, rash, artritis)	10-20
Polyarticulair Reuma Factor negatief (≥ 5 gewrichten in 1 e 6 mnd)	20-25
Polyarticulair Reuma Factor positief (≥ 5 gewrichten in 1 e 6 mnd)	5
Oligoarticulair (<4 gewrichten in 1 e 6 mnd)	40-60
-           Persisterend (<4 gewrichten <u>na</u> 1 e 6 mnd)	
-           Extended (≥ 5 gewrichten <u>na</u> 1 e 6 mnd)	
Artritis Psoriatica	5
Enthesitis-gerelateerde artritis	onbekend
Ongedifferentieerde artritis	onbekend

De etiologie en pathogenese van juveniele idiopathische artritis blijft onduidelijk. Bij een polyarticulair verloop zijn vijf of meer gewrichten aangedaan. Juvenile idiopathische artritis met een polyarticulair verloop wordt verder in dit rapport polyarticulaire JIA genoemd. Kenmerkend voor polyarticulaire JIA zijn de symmetrisch aangedane grote en kleine gewrichten. De reumafactor negatieve vorm begint in ongeveer de helft van de kinderen voor het zesde levensjaar en is minder snel progressief en destructief dan de reumafactor positieve vorm. De reumafactor positieve vorm lijkt het meest op reumatoïde artritis bij volwassenen en komt vooral voor bij meisjes ouder dan 10 jaar. Follow-up onderzoek laat zien dat bij ruim de helft van de kinderen met JIA de ziekte actief blijft tot het bereiken en passeren van de volwassen leeftijd.<sup>1 2</sup>

De incidentie in Nederland wordt geschat op 2-30 per 100.000 kinderen en de prevalentie op 16-150 per 100.000 kinderen

Evenals bij volwassenen met reumatoïde artritis is het doel van de behandeling het snel induceren van ziektecontrole om gewrichtsschade te voorkomen en fysiek functioneren te optimaliseren, zodat een liefst normale levensstijl van het kind met JIA kan worden bereikt. Behandelingsregimes zijn sterk afhankelijk van het subtype JIA en worden afgestemd op de individuele respons op ingestelde therapie.<sup>3 4</sup>

De behandeling van juveniele idiopathische artritis is afhankelijk van het subtype en gewoonlijk bestaat uit toepassing van prostaglandinesynthetaseremmers, corticosteroïden (intra-(articulaire en systemisch) en DMARD's (meestal methotrexaat). Ongeveer 25-33% van de kinderen met JIA, voornamelijk van het oligoarticulaire subtype, laten een significante respons op NSAID's zien. Geen van de DMARD's is geregistreerd voor toepassing bij kinderen met juveniele idiopathische artritis. Bij actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis ondanks behandeling van methotrexaat kan de TNF-alfa blokker etanercept worden toegepast.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Er is reeds een TNF-alfa blokkerend middel (etanercept) beschikbaar voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Etanercept heeft als geregistreerde indicatie de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten van 4-17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat.

### **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 Med-line, Embase en Cochrane op 5 december 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ("adalimumab"[Substance Name] OR "adalimumab"[All Fields]) AND ("arthritis, juvenile rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "juvenile"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "juvenile rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("juvenile"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) en ("etanercept"[Substance Name] OR "etanercept"[All Fields]) AND ("arthritis, juvenile rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "juvenile"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "juvenile rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("juvenile"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])).

## **4. Therapeutische waarde**

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

### **4.a. Werkzaamheid**

#### **Criteria**

Voor bepalen van de werkzaamheid bij juveniele idiopatische artritis is gebruik gemaakt van de ACR Pedi respons. In Europa werd ook wel door de PRINTO groep ontwikkelde JIA respons gehanteerd; de criteria hiervoor komen overeen met die gebruikt worden bij de ACR Pedi respons.<sup>5</sup> De ACR Pedi 30 respons is gedefinieerd als een verbetering van = 30% in ten minste 3 van de 6 criteria en een verslechtering van 30% in niet meer dan 1 van de criteria. De 6 criteria zijn: aantal gezwollen en/of pijnlijke gewrichten, fysieke functionele status (gemeten met 'disability index' van de Child HAQ vragenlijst= CHAQ-DI), aantal gewrichten met bewegingsbeperking, algemene ziekte-activiteit door arts, algemene ziekte-activiteit door patiënt/ouder en bezinking aan de hand van bezinkingsnelheid (BSE) of CRP (C-reactive protein). Op soortgelijke wijze wordt de ACR Pedi 50, 70 en 90 respons bepaald.

#### **Klinische studies**

De door **Lovell et al (2008)** uitgevoerde studie bij kinderen van 4 t/m 17 jaar met actieve polyarticulaire juveniele idiopatische artritis bestaat uit een 16 weken durende inlooffase, een 32 weken durende dubbelblinde fase en een open extensie fase.<sup>6</sup> De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met een polyarticulair verlopende (=5 aangedane gewrichten) JIA ongeacht het subtype bij de diagnose. Aan het begin van de inlooffase zijn patiënten gestratificeerd op methotrexaatgebruik. Tijdens de inlooffase is gedoseerd op lichaamsoppervlak: 24 mg/m<sup>2</sup> (tot max. 40 mg adalimumab). Gebruik van stabiele doseringen NSAID's, lage doses corticosteroiden (tot max. 10 mg prednison) en pijnmedicatie is toegestaan. Na de inlooffase zijn de patiënten 1:1 gerandomiseerd binnen de respectievelijke strata.

De primaire effectparameter in deze studie is het percentage patiënten zonder gebruik van methotrexaat die in de dubbelblinde fase van de studie een ziekte-opleving (gedefinieerd als een verslechtering van = 30% in ten minste 3 van de 6 criteria en een verbetering van 30% in niet meer dan 1 van de criteria) hebben.

De volgende imputaties zijn toegepast: bij de analyse van de primaire effectparameter zijn gemiste waarden behandeld als ziekte-opleving; bij de secundaire analyse van de ACR Pedi 30, 50, 70, 90 responsen zijn de gemiste waarden behandeld als nonresponders. Patiënten met een ziekte-opleving tijdens de dubbelblinde fase zijn geclassificeerd als nonresponders (ongeacht de ACR Pedi respons). De powerberekening is gebaseerd op de primaire effectparameter.

11 patiënten zonder methotrexaat staakten de behandeling vanwege onvoldoende werkzaamheid. Tijdens de inlooffase staakten meer patiënten in het adalimumab monotherapiestrum dan in dan de adalimumab + methotrexaatgroep (6 tegen 0 patiënten); van de patiënten die de inlooffase voltooiden gingen meer patiënten niet door met de studie met adalimumab zonder methotrexaat 19 (22%) dan met adalimumab in combinatie met methotrexaat 8 (9%). Volgens het EPAR geeft dit aan dat met adalimumab monotherapie bij sommige patiënten geen adequate respons kon worden bereikt.



Tabel 2. adalimumab bij polyarticulaire juveniele idiopatische artritis

Lovell et al 16 wkn open inloop	adalimumab zonder methotrexaat (N=86)			adalimumab + methotrexaat (N=85)		
	ACR Pedi 30 respons*			94 %		
Lovell et al 32 wkn dubbelblind	zonder methotrexaat			+ methotrexaat		
	adalimumab (N=30)	placebo (N=28)	p-waarde	adalimumab (N=38)	placebo (N=37)	p-waarde
ziekte-opleving†	43 %	71 %	0.03	37 %	65 %	0.02
gemiddelde tijd tot ziekte- opleving	> 32 weken	14 weken		>32 weken	20 weken	
ACR Pedi 30	57 %	32 %	0.06	63 %	38 %	0.03
ACR Pedi 50	53 %	32 %	0.10	63 %	38 %	0.03
ACR Pedi 70	47 %	29 %	0.16	63 %	27 %	0.002
ACR Pedi 90	30 %	18 %	0.28	42 %	27 %	0.17

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

† gedefinieerd als een verslechtering van = 30% in tenminste 3 van de 6 ACR criteria en een verbetering van 30% in niet meer dan 1 van de ACR criteria

### **Immunogeniciteit:**

Tenminste 1 positieve test voor anti-adalimumab antilichamen hadden 6% van de patiënten die tevens methotrexaat gebruikten en 26% van de patiënten zonder methotrexaat; gemiddeld 16% wat aanzienlijk groter is dan de 5% die is waargenomen in klinische studies bij volwassenen met reumatoïde artritis. Vorming van anti-adalimumab antilichamen (AAA) is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. In zowel de inloop, dubbelblinde als extensie fase van de studie was het aantal patiënten die de ACR Pedi 30 bereikten lager bij patiënten met anti-adalimumab antilichamen (AAA positief) dan zonder (AAA negatief). In het dubbelblinde gedeelte van de studie was het aantal patiënten met een ACR Pedi 30 respons in week 48 voor AAA positieve patiënten 6 van de 14 (43%) en voor AAA negatieve patiënten 35 van de 54 (65%). Omdat methotrexaat de vorming van anti-adalimumab antilichamen tegengaat moet adalimumab bij voorkeur in combinatie met methotrexaat worden toegepast.

### **Discussie:**

De resultaten zijn gebaseerd op de gehele patiëntenpopulatie van 4 t/m 17 jaar. De leeftijdsgroep 13 t/m 17 is ca 40% van deze populatie. Subgroepanalyse was niet mogelijk vanwege de geringe hoeveelheid patiënten.

Wat betreft het primaire eindpunt van de dubbelblinde fase van de studie (het aantal patiënten met een ziekte-opleving bij patiënten die geen methotrexaat gebruikten) was adalimumab statistisch significant verschillend ten opzichte van placebo. Opgemerkt wordt dat in beide strata het aantal patiënten met adalimumab met een ziekte-opleving relatief groot is. Volgens de auteurs is dit vanwege de lage drempelwaarde door de definitie van ziekte-opleving. Vanwege het grote aantal patiënten met een ziekte-opleving zet de CHMP vraagtekens bij de lange termijn werkzaamheid. Voorsnog zijn er geen gepubliceerde gegevens over werkzaamheid bij langer durend gebruik van adalimumab bij polyarticulaire juveniele idiopatische artritis. Ook geeft de CHMP aan dat door het gebruik van imputation analyse het effect van adalimumab ten opzichte van placebo mogelijk overgewaardeerd kan zijn.

Bij analyse van de secundaire parameters was het aantal ACR Pedi 30 responders in de adalimumab + methotrexaat groep statistisch significant verschillend van placebo. Daarentegen bleek de ACR Pedi 30 respons na 48 weken in de adalimumab groep zonder methotrexaat niet statistisch significant te verschillen van de placebogroep. Wel was in beide strata (met en zonder methotrexaat) het verschil tussen placebo en actieve stof hetzelfde: 25%. Adalimumab in

combinatie met methotrexaat lijkt dus een betere werkzaamheid te geven dan adalimumab als monotherapie. Ook is het percentage anti-adalimumab antilichamen minder indien adalimumab wordt gecombineerd met methotrexaat. Vorming van anti-adalimumab antilichamen is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. Dit betekent dat adalimumab in combinatie met methotrexaat moet worden toegepast om een optimale respons te bereiken.

### Vergelijking met etanercept

De werkzaamheid en veiligheid van etanercept is door Lovell et al (2000) onderzocht bij 69 kinderen van 4 t/m 17 jaar met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis ondanks behandeling met methotrexaat en prostaglandinesynthetaseremmers.<sup>7</sup> De patiëntenpopulatie bestond uit patiënten met een polyarticulair verlopende (=5 aangedane gewrichten) JIA uit verschillende subtypes van JIA (systemisch, oligoarticulair en polyarticulair). Behalve dat etanercept alleen als monotherapie is onderzocht had deze studie in feite een soortgelijke opzet als bij adalimumab; wel werd er korter behandeld dan met adalimumab. In de open inlooffase kregen alle patiënten 0,4 mg/kg (max. 25 mg) etanercept subcutaan tweemaal per week gedurende 3 maanden. Responders gingen de dubbelblinde gerandomiseerd fase in en kregen placebo of etanercept totdat een opleving van de ziekte optrad of anderszins gedurende 4 maanden. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten met een opleving van de ziekte. Deze was gedefinieerd als patiënten = 30% verslechtering van 3 van de 6 responsparameters hadden en ten minste 2 actieve gewrichten. Een =30% verbetering in hooguit 1 responsparameter was toegestaan. 93% van de patiënten voltooiden de inlooffase. Aan het einde van dubbelblinde fase was er een significant verschil in optreden van ziekte-opleving van de ziekte tussen placebo (81%) en etanercept 28%.

*Tabel 3 etanercept (monotherapie) bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis*

<b>Lovell et al 2000 na 3 mnd open inloop</b>			
ACR Pedi 30 respons *	74 %		
ACR Pedi 50 respons	64 %		
ACR Pedi 70 respons	36 %		
<b>Lovell et al 4 mnd dubbelblind</b>			
	etanercept (N=25)	placebo (N=26)	p-waarde
ziekte-opleving*	28 %	81 %	0.03
gemiddelde tijd tot ziekte-opleving	>116 dagen	28 dagen	
ACR Pedi 30	80 %	35 %	< 0.01
ACR Pedi 50	72 %	23 %	
ACR Pedi 70	44 %	19 %	

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

\*gedefinieerd als een verbetering van = 30% in tenminste 3 van de 6 ACR criteria en een verslechtering van 30% in nietmeer dan 1 van de ACR criteria

Behalve bovenstaande publicatie zijn is etanercept nog in een open studie onderzocht bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en in verschillende studies bij andere vormen van JIA of de toepassing van een afwijkend doseringsschema; deze studies zijn niet meegenomen bij deze beoordeling.

In een artikel over het Nederlandse ABC-register wordt aangetoond dat ook bij langer durend gebruik van etanercept (tot 72 maanden) de werkzaamheid bij juveniele idiopathische artritis aanwezig blijft.<sup>8</sup> Er zijn gegevens over de werkzaamheid en veiligheid uit de open vervolgstudie van de registratiestudie van Lovell na 2, 4 en 8 jaar.<sup>9 10 11</sup> Een ACR Pedi 30 respons van > 80% (83% na 2 jaar, 94% na 4 jaar, 100% na 8 jaar) blijft bestaan. Hierbij moet wel in overweging worden genomen dat er selectie plaatsvindt voor responders, hoewel er slechts 7 patiënten (12%) de studie vanwege onvoldoende respons hebben gestaakt.

Van adalimumab zijn geen gepubliceerde gegevens over langdurig gebruik bij juveniele idiopathische artritis.

Belangrijkste verschillen tussen de studies met adalimumab en etanercept zijn de ziekteduur en voorbehandeling met methotrexaat (bij etanercept 100%) en de definitie van het primaire eindpunt ziekte-opleving (bij etanercept moet daarbij ook 2 actieve gewrichten betrokken zijn). Etanercept is alleen als monotherapie onderzocht bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Op basis van indirecte vergelijking lijken er voorsnog geen grote verschillen in werkzaamheid te bestaan. Adalimumab heeft als nadeel het ontbreken van gegevens op lange termijn.

#### Conclusie:

Adalimumab is, met name in combinatie met methotrexaat, werkzaam gebleken bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Op basis van indirecte vergelijking wordt geconcludeerd dat de werkzaamheid van adalimumab in combinatie met methotrexaat vergelijkbaar is met die van etanercept. Of de werkzaamheid van adalimumab op lange termijn gehandhaafd blijft is niet duidelijk. Van etanercept zijn inmiddels wel lange termijngegevens (tot 8 jaar) beschikbaar.

#### **4.b. Bijwerkingen**

Bij kinderen zijn geen bijwerkingen opgetreden die niet ook al bij volwassenen waren gerapporteerd. In de studie van Lovell et al waren infecties en injectieplaatsreacties de meest voorkomende bijwerkingen. Ernstige bijwerkingen traden op bij 14 patiënten; 6 tijdens inlooffase, 1 tijdens dubbelblinde fase en 7 tijdens de open extensiefase. Hiervan waren 7 ernstige infecties. De behandeling werd gestaakt vanwege bijwerkingen door 9 patiënten tijdens de inlooffase en 3 tijdens de extensiefase.

Bij toepassing van adalimumab bij JIA treedt vorming van adalimumab antilichamen op in een in verhouding tot reumatoïde artritis relatief hoog percentage patiënten (zie 4.a. Werkzaamheid). Dit fenomeen treedt al vroeg op en treedt vaker op als er geen methotrexaat wordt gegeven. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van anti-adalimumab antilichamen en het optreden van bijwerkingen.<sup>12</sup>

Er zijn geen gegevens over veiligheid bij langer durend gebruik bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis.

Ook in de registratiestudie van etanercept bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis zijn reacties op de injectieplaats de meest voorkomende bijwerking en tijdens de inlooffase ook infecties; voor 2 patiënten was ziekenhuisopname nodig vanwege ernstige bijwerkingen.

Bij langdurig gebruik van etanercept bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis was het voorkomen van ernstige bijwerkingen laag: 0.029 per patiëntjaar in de studie van Prince op basis van het Nederlands register, en 0.12- 0.13 per patiëntjaar na 8 en 4 jaar in de vervolgstudies van Lovell. Gedurende de 8 jaar van deze studie bleven het aantal klinisch significante infecties eveneens laag: gemiddeld 0.03 per patiëntjaar.

In het 322 patiënten bevattende Duitse register van etanercept bij juveniele idiopathische artritis zijn 69 bijwerkingen gemeld bij 56 patiënten, waarvan 12 ernstig. Bij 11 patiënten werd de behandeling met etanercept definitief gestaakt vanwege bijwerkingen. Uveïtis trad bij 3 patiënten op.

Bij gebruik van TNF-alfa blokkerende middelen kunnen maligniteiten optreden; de FDA kreeg 30 meldingen (waarvan de helft lymfomen) van kanker bij kinderen en adolescenten. Het Nederlandse ABC-register kent geen meldingen van maligniteiten.

#### Discussie:

Bij het langdurig toepassen van een TNF-alfa blokker bij kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is de invloed op het immuunsysteem een punt van zorg. Ook het mogelijke effect van TNF-alfa blokkerende middelen op het ontwikkelen van maligniteiten op latere leeftijd zal geëvalueerd moeten worden. Van etanercept zijn inmiddels 8 jaar gegevens beschikbaar; hierin komen geen bijzondere problemen naar voren. Met adalimumab is bij kinderen een aanzienlijk hoger percentage anti-adalimumab antilichamen gezien; wat dat op langere termijn betekent (voor zowel veiligheid als effectiviteit zal nog moeten blijken. Er is een groot verschil indien adalimumab met of zonder methotrexaat wordt toegepast (waarschijnlijk door de beschermende werking van methotrexaat); daarom zou adalimumab bij voorkeur in combinatie met methotrexaat toegepast moeten worden.

#### Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel van adalimumab lijkt vergelijkbaar met dat van etanercept. Lange termijngegevens over adalimumab bij kinderen ontbreken.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd naar het effect van adalimumab op de kwaliteit van leven bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Ook als secundaire parameter is kwaliteit van leven niet meegenomen. De enige beschikbare gegevens zijn de uitkomsten aan de hand van de CHAQ-DI vragenlijst, een gevalideerde vragenlijst naar het fysiek functioneren van kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en een van de criteria van de ACR Pedi. Met adalimumab in combinatie met methotrexaat was er een gemiddelde verbetering van 64% in CHAQ-DI en met adalimumab monotherapie van 34% ten opzichte van de baselinewaarde.

Gegevens over de dubbelblinde fase ontbreken in het artikel van Lovell (2008).

Met etanercept (monotherapie) was aan het eind van de inloofphase van de studie van Lovell (2000) er een gemiddelde verbetering van 37% in scores in de ChildrenHAQ voor alle patiënten; in het dubbelblinde gedeelte was er een gemiddelde verbetering van 54% t.o.v. baseline voor de etanercept groep vergeleken met geen voor placebo (p=0,01).

#### Discussie

Kinderen in de etanercept hadden een hogere baseline waarde van CHAQ-DI dan in de studie met adalimumab. De gegevens zijn te beperkt om een vergelijking te kunnen maken.

#### Conclusie:

Gegevens over kwaliteit van leven ontbreken vooralsnog.

#### **4.d. Ervaring**

Adalimumab is sinds 2003 geregistreerd voor reumatoïde artritis, sinds 2005 voor artritis psoriatica, sinds 2006 voor spondylitis ankylopoetica en sinds 2007 voor de ziekte van Crohn en plaque psoriasis. Volgens de fabrikant is adalimumab per september 2008 wereldwijd toegepast bij > 220.000 patiënten. Bij juveniele idiopathische artritis zijn in studieverband 170 patiënten behandeld.

Etanercept is sinds november 1999 geregistreerd voor juveniele idiopathische artritis.

#### Conclusie:

Bij juveniele idiopathische artritis is de ervaring met adalimumab beperkt; met etanercept is voldoende ervaring.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Adalimumab en etanercept zijn gecontra-indiceerd bij sepsis of risico op sepsis; een behandeling mag niet worden begonnen bij actieve infecties met inbegrip van chronische of lokale infecties. TNF-alfa blokkers zijn gecontra-indiceerd bij acute tuberculose. Daarnaast is adalimumab gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV). Toepasbaarheid van TNF-alfa blokkerende middelen bij kinderen komt in grote lijnen overeen met die bij volwassenen.

Juveniele idiopathische artritis kan gepaard gaan met ernstige uveïtis. Uveïtis is echter een niet geregistreerde indicatie van adalimumab. Over de toepassing van adalimumab bij de behandeling van ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis heeft de CFH (december 2006) geoordeeld dat deze toepassing vooralsnog als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd.

<sup>13</sup> Opgemerkt wordt hierbij dat de beschikbare gegevens afkomstig zijn uit retrospectief onderzoek, dat meer prospectief en vergelijkend onderzoek nodig is en dat het raadzaam is het toepassen adalimumab bij deze patiënten alleen in gespecialiseerde oogheelkundige centra te laten plaatsvinden. Het toepassen van etanercept bij uveïtis is niet door de CFH beoordeeld.

Of TNF-alfa blokkers uveïtis kunnen induceren is nog niet duidelijk. In de Lareb databank zijn er geen meldingen van het optreden van uveïtis na gebruik van etanercept en 1 melding van uveïtis bij gebruik van adalimumab (bij volwassen patiënt).<sup>14</sup> In register gebaseerd onderzoek bleek bij (volwassen) patiënten met spondylitis ankylopoetica uveïtis met etanercept significant vaker voor te komen dan met infliximab of adalimumab.<sup>15 16</sup> Op basis van deze gegevens kan echter niet worden geconcludeerd dat deze uitkomsten niet een meerwaarde van infliximab of adalimumab boven etanercept ondersteunt. Hiervoor is meer onderzoek nodig. Wel lijkt het zinvol om als een patiënt uveïtis ontwikkelt tijdens behandeling met etanercept over te stappen op andere TNF-alfa blokker.

#### Conclusie:

De toepasbaarheid van adalimumab is vergelijkbaar met die van etanercept; daarnaast kan adalimumab worden toegepast bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis.

**4.f. Gebruiksgemak**

Adalimumab wordt evenals etanercept subcutaan toegediend. De in de SPC teksten vermelde dosering is voor adalimumab 40 mg 1 x 2 weken en voor etanercept 4 mg/kg 2 x per week. In praktijk wordt veelal 8 mg/kg etanercept eenmaal per week toegepast; in tegenstelling tot bv de VS is in Nederland deze (nog) niet in de SPC-tekst vermeld.

**Conclusie:**

Er zijn geen verschillen in gebruiksgemak tussen adalimumab en etanercept. Wel kunnen verschillen in toedieningsfrequentie van invloed zijn op de keuze van de behandeling.

**5. Overige overwegingen****5.a. Kosten**

Tabel 4.

Geneesmiddel	Dosering	apothekinkoopprijs (€)	Kosten (€) per jaar
adalimumab s.c. injectie	40 mg per 2 weken	543,28	14.125
etanercept s.c. injectie	2x25 mg/ week	271,74	14.130
methotrexaat tablet injectie	5-15 mg/week	0,13 (2,5 mg) - 0,80 (10 mg) 1,12 (2,5 mg) - 56,04 (25 mg)	426,40-2914,08

**5.b. Bijzonderheden**

Vanwege het ontbreken van gegevens over het gebruik van een vaste dosering van 20 mg bij kinderen van 4-13 jaar heeft de EMEA/CHMP de geregistreerde indicatie beperkt tot gebruik bij kinderen van 13-17 jaar. Kinderen van 4-13 jaar met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis kunnen met etanercept worden behandeld. De geregistreerde indicatie voor etanercept is behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten van 4 - 17 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of die intolerant zijn gebleken voor methotrexaat.

**6. Door de fabrikant aangegeven waarde van adalimumab****6.a. Claim van de fabrikant**

De werkzaamheid van adalimumab bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is vergelijkbaar met etanercept. Bij met (ernstige) uveïtis gepaard gaande polyarticulaire juveniele idiopathische artritis heeft adalimumab een meerwaarde boven etanercept. Adalimumab heeft een meerwaarde t.o.v. etanercept omdat etanercept uveïtis zou kunnen induceren.

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

Met name in combinatie met methotrexaat is adalimumab werkzaam gebleken bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis. Op basis van indirecte vergelijking is de werkzaamheid vergelijkbaar met die van etanercept. Over de waarde van adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis heeft de CFH geoordeeld dat deze toepassing voornamelijk als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd. Het gaat hierbij om een specifieke groep uitbehandelde patiënten. Tevens wordt opgemerkt dat het raadzaam is het toepassen adalimumab bij deze patiënten alleen in gespecialiseerde oogheelkundige centra te laten plaatsvinden. Voornamelijk is niet eenduidig aangetoond dat etanercept uveïtis kan induceren

Het is niet mogelijk om op basis van de voorliggende gegevens een meerwaarde te kunnen vaststellen. Van adalimumab ontbreken lange termijn gegevens over werkzaamheid en veiligheid.

## 7. CFH-advies

### 7.a. CFH-advies

Adalimumab kan bij voorkeur in combinatie met methotrexaat worden toegepast bij kinderen van 13 jaar en ouder met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met onvoldoende respons op een of meerdere antireumatische middelen. Bij toepassing van een TNF-alfa blokkerend middel bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) wordt de voorkeur gegeven aan etanercept, omdat daarmee meer ervaring is en omdat er meer gegevens over beschikbaar zijn.

## 8. Literatuur

- 
- <sup>1</sup> Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population-based study. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2235-2240.
  - <sup>2</sup> Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1428-1435.
  - <sup>3</sup> Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 294:1671-1684.
  - <sup>4</sup> Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:279-300.
  - <sup>5</sup> Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. CHMP 2006. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
  - <sup>6</sup> Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 810-20.
  - <sup>7</sup> Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med.* 2000; 342: 763-9.
  - <sup>8</sup> Prince FH, Twilt M, Ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in JIA: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr 15
  - <sup>9</sup> Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 218-26.
  - <sup>10</sup> Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-94.
  - <sup>11</sup> Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496-504.<sup>11</sup> Adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
  - <sup>12</sup> SPC tekst Adalimumab (Humira®). <http://www.emea.europa.eu>.
  - <sup>13</sup> Adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
  - <sup>14</sup> [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)
  - <sup>15</sup> Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-52.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 24 januari 2009.*

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

<sup>16</sup> Cobo-Ibáñez T, del Carmen Ordóñez M, Muñoz-Fernández S, Madero-Prado R, Martín-Mola E. Do TNF-blockers reduce or induce uveitis? *Rheumatology* 2008; 47: 731-2.