

Beoordelingsrapport adalimumab (*Humira*[®]) bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel adalimumab (*Humira*[®]) bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen:

a. Therapieresistente ziekte van Takayasu komt in Nederland voor bij minder dan 1:150.000 inwoners. Er is één casus gepubliceerd van een patiënte met ernstige therapieresistente ziekte van Takayasu bij wie uiteindelijk behandeling met adalimumab verbetering tot stand bracht. Dit is onvoldoende om de conclusie te trekken dat de toepassing van adalimumab bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd. Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk. De indicatie ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu voor adalimumab komt niet in aanmerking voor opname op Bijlage 2 omdat de werkzaamheid van adalimumab bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu wetenschappelijk onvoldoende is onderbouwd.

b. Therapieresistente ziekte van Wegener komt in Nederland naar schatting voor bij ongeveer 1:150.000 inwoners. Er zijn geen gegevens gevonden betreffende de toepassing van adalimumab bij de ziekte van Wegener. Cyclofosfamide is in Nederland o.a. voor de indicatie ziekte van Wegener geregistreerd en wordt als standaardbehandeling toegepast om remissie tot stand te brengen. Toepassing van adalimumab bij therapieresistente ziekte van Wegener kan niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

De toepassing van adalimumab bij de ziekte van Takayasu of de ziekte van Wegener voldoet niet aan de voorwaarden voor opname op Bijlage 2.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is vermeld in het Farmacotherapeutisch Kompas 2009 op blz. 1043 (zie ook www.fk.cvz.nl).

2. Vraagstelling

Een ziektekostenverzekeraar heeft een verzoek gekregen om adalimumab te verstrekken voor de indicatie ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener.

De betreffende ziektekostenverzekeraar heeft een vrijwillige adviesaanvraag ingediend bij het CVZ over de vergoeding van adalimumab bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener.

3. Regelgeving

Adalimumab is opgenomen op Bijlage 2, horend bij de Regeling zorgverzekering, en niet geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Takayasu of de ziekte van Wegener. Het gaat dus om twee voor adalimumab niet geregistreerde indicaties. Hieromtrent is de volgende regelgeving van toepassing.

“In het algemeen komen geneesmiddelen voor vergoeding in aanmerking ongeacht de indicatie waarvoor deze worden voorgeschreven. Voor een aantal geneesmiddelen heeft de minister op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering het recht op vergoeding wél gekoppeld aan indicaties. Dit houdt in dat de op bijlage 2 opgenomen geneesmiddelen slechts bij de door de minister aangewezen indicaties voor vergoeding in aanmerking komen. Zie voor een overzicht van deze nadere voorwaarden Bijlage 2, horende bij de Regeling zorgverzekering van het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

Voor een aantal geneesmiddelen op bijlage 2 heeft de minister naast één of meerdere geregistreerde indicaties de bepaling opgenomen dat ook niet-geregistreerde indicaties

voor vergoeding in aanmerking kunnen komen. Van recht op vergoeding is echter alleen sprake indien:

- de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt; én
- de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd; én
- in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

De CFH adviseert de zorgverzekeraars zo nodig over de vraag of een voor een andere indicatie geregistreerd geneesmiddel bij zo'n zelden voorkomende aandoening wel of niet valt onder de verzekerde farmaceutische zorg. De CFH beoordeelt de onderbouwing van de werkzaamheid van de farmacotherapie ten opzichte van de mogelijke andere medicamenteuze behandelingen en het aantal patiënten dat aan de betreffende aandoening lijdt. De CFH geeft betreffende de beoordeling van deze criteria slechts een advies. De zorgverzekeraar neemt de uiteindelijke beslissing. Wanneer over een geneesmiddel nieuwe gegevens worden aangedragen is herbeoordeling mogelijk. Regelmatig wordt bekeken of het advies nog actueel is."

Er bestaat volgens de huidige regelgeving geen aanspraak op vergoeding van adalimumab bij niet geregistreerde indicaties met inbegrip van de ziekte van Takayasu en de ziekte van Wegener.

In dit rapport wordt nagegaan of de toepassing van adalimumab bij de ziekte van Takayasu of de ziekte van Wegener aan de voorwaarden voor opname op Bijlage 2 voldoet (en dus tot de verzekerde zorg behoort).

4. Toelichting

4.a. Toelichting indicatie

4.a.1. De ziekte van Takayasu

De ziekte van Takayasu, ook wel Takayasu arteriitis genoemd, is een zeldzame vaatontsteking die vooral de aorta en andere grote slagaderen aantast. De ziekte van Takayasu is net als de andere vormen van systemische vasculitis een auto-immuunziekte. Er ontstaan plaatselijke ontstekingen die de vaatwand beschadigen. Het ontstekingsproces en de vorming van bindweefsel leiden tot een verdikking aan de binnenkant van de vaatwand; er ontstaat dus een vernauwing. Het gevolg is dat de bloeddoorvoer wordt gehinderd. Uiteindelijk kan het tot een afsluiting van het bloedvat komen.

Kenmerkend voor de ziekte van Takayasu zijn stoornissen in de bloeddoorstroming in de armen. De handen van de patiënt voelen koud aan en zien er wit uit. In de benen komen dergelijke problemen met de doorbloeding minder voor. Bij stoornissen in de bloeddoorstroming naar het hoofd kan sprake zijn van duizeligheid, hoofdpijn en problemen met het gezichtsvermogen. Indien de coronairvaten zijn betrokken in het ziekteproces kan angina pectoris optreden evenals hartritme stoornissen en ademnood. Afhankelijk van de plaats waar bloedvaten ook zijn aangetast kunnen nog vele andere symptomen zich voordoen.

In verband met de zeldzaamheid van de ziekte in Europa en de veelheid aan symptomen die kunnen optreden, kan het nog wel eens lang duren voordat de diagnose 'ziekte van Takayasu' wordt gesteld. Er is geen laboratoriumonderzoek waarmee men de ziekte eenduidig kan vaststellen. Er zijn vaak alleen algemene aanwijzingen voor ontsteking. Met beeldvormende technieken zoals angiografie, computertomografie en kernspintomografie kan men de kenmerkende veranderingen in de vaten zichtbaar maken.

De ziekte van Takayasu wordt behandeld met corticosteroïden waarbij de dosering wordt afgestemd op de ernst van de ziekte bij de individuele patiënt. De dosering wordt telkens verminderd en aangepast naar gelang de activiteit van de ziekte. In ernstige gevallen kan het nodig zijn ook immunosuppressiva toe te dienen (bijv. methotrexaat of cyclofosfamide) of infliximab (Maffei et al, 2009; waartegen echter antilichamen kunnen worden gevormd: zie Tatò et al, 2005). Daarnaast past men

trombocytenaggregatieremmers toe om samenklontering van de bloedplaatjes tegen te gaan. Ook cholesterolverlagende en bloeddrukverlagende middelen vinden toepassing bij de behandeling van de ziekte van Takayasu. Bij vaatafsluitingen kan chirurgisch ingrijpen of een dotterbehandeling nodig zijn.

Natuurlijk beloop

Zoals bij veel systemische vaatontstekingen moet ook bij de ziekte van Takayasu rekening worden gehouden met een jarenlang ziekteverloop waarbij vaatafsluitingen met ernstige gevolgen kunnen optreden. Thans kan met goede behandeling bij veel patiënten de ziekte redelijk worden onderdrukt.

Epidemiologie

De ziekte van Takayasu komt voornamelijk in Azië voor. In Europa komt de ziekte slechts zelden voor (incidentie circa 3 per 1.000.000; zie www.orpha.net). De ziekte openbaart zich meestal op de leeftijd van 10 tot 20 jaar en de patiënten overlijden vaak op de leeftijd van 40 tot 50 jaar. In tegenstelling tot de meeste vormen van vasculitis treft de ziekte van Takayasu bijna uitsluitend patiënten die jonger zijn dan 40 jaar. Er zijn ook beschrijvingen van gevallen van de ziekte van Takayasu bij kinderen.

4.a.2. De ziekte van Wegener

De ziekte van Wegener heet formeel granulomatose van Wegener. Het is systemische vasculitis; een auto-immuunziekte waarvan de oorzaak onbekend is en die wordt gekenmerkt door ontstekingen van de kleine bloedvaten die zich in het hele lichaam voordoen. Deze ontstekingen leiden tot weefselnecrose in verschillende organen. Er treden dan kenmerkende ophopingen van ontstekingscellen (granulomen) op, vooral in de neus en de longen. Ook de nieren worden vaak aangetast, evenals de huid, ogen en gewrichten. De ziekte kan in elk van de organen beginnen zonder dat andere organen meedoen. Daardoor wordt de ziekte vooral in het begin vaak niet herkend.

De ziekte van Wegener begint vaak met algemene symptomen zoals langdurige verkoudheid, koorts, gewichtsverlies, vermoeidheid, verspringende gewrichtsklachten en algehele malaise. De meeste patiënten hebben problemen met de bovenste luchtwegen, zoals hardnekkige sinusitis, verstopping van de neus en neusbloedingen. De frequentie waarmee organen of orgaansystemen zijn aangetast is ongeveer als volgt: bovenste luchtwegen en oren (90-100%), longen (90-100%), nieren (70-90%), gewrichten (60-80%), huid (40-50%), ogen (30-60%), zenuwstelsel (20-40%), hart en maag-darmkanaal (zelden).

In verband met de zeldzaamheid van de ziekte en de veelheid aan symptomen die kunnen optreden, kon het nog wel eens lang duren voordat de diagnose 'ziekte van Wegener' wordt gesteld. Thans kan door bepaling van 'anti-neutrophil cytoplasmatic antibody' (ANCA), in het bijzonder die tegen proteïnase 3 (PR3-ANCA), de ziekte snel worden vastgesteld (**van Paassen et al., 2007; Kallenberg, 2008**).

De behandeling van de ziekte van Wegener bestaat uit individueel aangepaste doseringen van prednison en cyclofosfamide. Bij remissie wordt vaak overgestapt op andere immunosuppressiva zoals azathioprine of methotrexaat. Ook mycofenolaat mofetil en rituximab worden tegenwoordig regelmatig en met goed resultaat toegepast. Deskundigen zijn de mening toegedaan dat in geval van zeer ernstig beloop met onvoldoende resultaat van andere vormen van behandeling er mogelijk een plaats is voor anti-TNF- α -stoffen, zoals infliximab en, indien vorming van antilichamen tegen infliximab optreedt, adalimumab (**Huugen et al., 2008; Carruthers en Sherlock, 2009**). Tot dusver zijn hieromtrent echter geen gegevens beschikbaar.

Natuurlijk beloop

Zonder behandeling heeft de ziekte van Wegener een fatale afloop. Met de huidige geneesmiddelen en behandelmethoden kunnen de ziekteverschijnselen redelijk worden onderdrukt. Het blijft echter een ziekte die levenslang in de gaten gehouden moet worden.

Epidemiologie

De ziekte van Wegener komt vooral in Westerse landen zowel bij vrouwen als bij mannen voor en begint vaak vanaf de leeftijd van 45 jaar. De prevalentie schat men op 3 tot 15

per 100.000 inwoners (www.orpha.net). **Cotch et al (1996)** schatten de prevalentie van de ziekte van Wegener in de Verenigde Staten op 3 per 100.000 personen. **Mahr et al (2004)** komen tot een schatting van 23,7 per 1.000.000 (2,4 per 100.000) inwoners in Frankrijk.

4.b. Toelichting adalimumab

4.b.1. Geregistreeerde indicaties

Adalimumab (*Humira*[®]) kent de volgende geregistreeerde indicaties:

- Reumatoïde artritis
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Artritis psoriatica
- Spondylitis ankylopoëtica
- De ziekte van Crohn
- Psoriasis.

4.b.2. CFH-advies

Het huidige CFH-advies luidt als volgt:

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

Indien er sprake is van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen komt behandeling van artritis psoriatica met een TNF- α -blokkerend middel zoals adalimumab [in aanmerking].

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

Bij matige tot ernstige *plaque psoriasis* bij volwassenen komt behandeling met adalimumab alleen in aanmerking als behandeling met PUVA, methotrexaat of ciclosporine geen respons heeft gegeven, of wanneer deze middelen niet worden verdragen of absoluut gecontra-indiceerd zijn.

Er is op dit moment geen reden om bij aan één van de TNF- α -blokkerende middelen de voorkeur te geven. Indien bij bovengenoemde aandoeningen binnen drie maanden geen of onvoldoende respons op adalimumab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt.

Bij een deel van de patiënten met de *ziekte van Crohn*, die onvoldoende respons geven op de maximale inzet van thans beschikbare middelen (corticosteroiden en immunosuppressiva), is adalimumab werkzaam in het bereiken en handhaven van een remissie. Het effect bij chronisch gebruik (> 56 weken) is nog niet bekend. Bij de ziekte van Crohn dient het gebruik van adalimumab te worden gereserveerd voor patiënten, die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met corticosteroiden en/of immunosuppressiva; of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat. Voor inductiebehandeling zou adalimumab in combinatie met corticosteroiden gegeven moeten worden, tenzij corticosteroiden niet worden verdragen of wanneer behandeling met corticosteroiden niet aan de orde is. Adalimumab kan een remissie induceren bij een klein deel van de patiënten (21%) die eerder op infliximab reageerden, maar dat daarna niet langer deden of daar intolerant voor zijn geworden.

Adalimumab dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring in het voorschrijven van TNF- α -blokkerende middelen.

4.b.3. Nadere voorwaarden

De nadere voorwaarden voor de toepassing van adalimumab luiden als volgt:

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 corticosteroiden 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, of
- f. die voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische 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.

5. Uitgangspunten beoordeling

De toepassing van adalimumab bij de ziekte van Takayasu en de ziekte van Wegener betreft dus twee niet-geregistreerde indicaties.

Er zijn daarom – per indicatie – de volgende drie vragen aan de orde:

- Hoeveel patiënten met de ziekte van Takayasu resp. de ziekte van Wegener hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met adalimumab is aangewezen?
- Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie ziekte van Takayasu resp. ziekte van Wegener voldoende wetenschappelijk onderbouwd?
- Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens voor de twee onderhavige ziekten aan de orde.

5.a. De ziekte van Takayasu

5.a.1. Hoeveel patiënten met de ziekte van Takayasu hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met adalimumab is aangewezen?

Deskundigen schatten het aantal patiënten met de ziekte van Takayasu in Nederland op ongeveer 50. Dit betekent een prevalentie van ongeveer 1 op de 320.000. Er zijn gegevens die erop duiden dat de behandeling met prednison van ongeveer de helft van deze patiënten onvoldoende verbetering oplevert en dat derhalve behandeling met cyclofosfamide of methotrexaat is aangewezen. Daarmee wordt remissie bereikt bij ongeveer 80% van de patiënten. De patiënten die op deze aanvullende behandeling niet voldoende verbetering of vaak recidieven tonen kan men beschouwen als therapieresistent. Deze groep patiënten heeft dan een zodanig ernstige vorm van de ziekte van Takayasu dat behandeling met etanercept (of een andere anti-TNF- α -stof) aangewezen zou kunnen zijn. Er zijn geen nauwkeurige getallen over de grootte van deze groep bekend maar deze is zeker kleiner dan 1 per 150.000 inwoners (zie ook Tann et al, 2008).

Conclusie:

Het aantal patiënten is kleiner dan 1:150.000.

5.a.2. Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie ziekte van Takayasu voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 10 maart 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'Takayasu', 'Takayasu arteritis', 'Takayasu's arteritis' en 'adalimumab'. Aldus wordt slechts één publicatie betreffende een casus gevonden.

Klinisch onderzoek

Tatò et al (2005) beschrijven een casus van een 35-jarige vrouw die gedurende een jaar aanvallen van draaiduizeligheid, misselijkheid en visusstoornissen had. Na uitvoerig onderzoek werd de diagnose ziekte van Takayasu gesteld. Behandeling met prednison leidde binnen enkele weken tot verdwijning van de cerebrovasculaire symptomen. Verlaging van de dosis van prednison tot minder dan 15 mg/dag leidde echter tot terugkeer van de symptomen. Om deze reden werd methotrexaat aan de behandeling toegevoegd, aanvankelijk 10 mg oraal en uiteindelijk 20 mg intraveneus per week. In verband met afnemende werkzaamheid na 5 maanden overgestapt op behandeling met cyclofosfamide (800 mg/kg i.v. eenmaal per maand en later oraal 200 mg/dag). Negen maanden later gebruikte de patiënt nog steeds 25 mg prednison per dag en was zij 35 kg aangekomen en had zij diabetes mellitus gekregen. Het gebruik van cyclofosfamide werd gestaakt en behandeling met infliximab begonnen (3 mg/kg i.v. met herhaling na 2, 4 en 8 weken). In verband met bijwerkingen (o.a. artralgie) werd infliximab gestaakt en vervangen door adalimumab (40 mg s.c. om de week). Deze behandeling werd ten tijde van de publicatie reeds 8 maanden gegeven. De ESR is normaal geworden, de dosering van prednison kon geleidelijk worden verminderd tot 7 mg/dag en de diabetes mellitus is verdwenen. De patiënt had geen symptomen meer van de ziekte van Takayasu. Deze casus duidt erop dat behandeling met adalimumab mogelijk werkzaam is bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu.

Conclusie:

Er is één casus gepubliceerd van een patiënte met ernstige therapieresistente ziekte van Takayasu bij wie uiteindelijk behandeling met adalimumab verbetering tot stand bracht. Dit is onvoldoende om de conclusie te trekken dat de toepassing van adalimumab bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd.

5.a.3. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel mogelijk?

Er zijn geen voor deze aandoening geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar. In toenemende mate past men infliximab (dat niet voor deze indicatie is geregistreerd) toe bij de behandeling van therapieresistente vormen van de ziekte van Takayasu. Aangezien tegen infliximab nogal eens antilichamen worden gevormd kan behandeling met een andere anti-TNF- α -stof soms nodig zijn.

Conclusie:

Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk.

5.b. De ziekte van Wegener

5.b.1. Hoeveel patiënten met de ziekte van Wegener hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met etanercept is aangewezen?

Het lijkt redelijk de prevalentie van de ziekte van Wegener in Nederland te schatten op 10 per 150.000 inwoners. Behandeling met prednison en cyclofosfamide leidt tot aanmerkelijke verbetering bij 90% en tot complete remissie bij ongeveer 75% van de patiënten. Van degenen met een complete remissie krijgt ongeveer de helft na verloop

van tijd een recidief en hoewel de meesten van hen opnieuw in remissie kunnen worden gebracht heeft uiteindelijk een hoog percentage van de patiënten blijvende morbiditeit (zoals nierinsufficiëntie, gehoorsverlies, vernauwing van de trachea, enz.). Naast cyclofosfamide worden ook azathioprine en methotrexaat toegepast bij de behandeling van recidieven. De patiënten die op deze aanvullende behandeling recidieven tonen kan men beschouwen als therapieresistent. Deze groep patiënten heeft dan een zodanig ernstige vorm van de ziekte van Wegener dat behandeling met etanercept (of een andere anti-TNF- α -stof) aangewezen zou kunnen zijn. Er zijn geen nauwkeurige getallen over de grootte van deze groep bekend maar met eerder genoemde wijze van berekenen kan men deze groep op ongeveer 1 per 150.000 inwoners schatten.

Conclusie:

Het aantal patiënten is ongeveer 1 op de 1:150.000.

5.b.2. Is de werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie ziekte van Wegener voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 10 maart 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'Wegener', 'Wegener's granulomatosis', 'granulomatosis' en 'adalimumab'. Aldus werden geen publicaties gevonden betreffende de toepassing van adalimumab bij de ziekte van Wegener.

Conclusie:

De werkzaamheid van adalimumab bij (therapieresistente) ziekte van Wegener is niet wetenschappelijk onderbouwd.

5.b.3. Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel mogelijk?

Cyclofosfamide is geregistreerd voor de behandeling van o.a. de ziekte van Wegener. Het wordt als aanvankelijke standaardbehandeling in combinatie met glucocorticosteroiden veelvuldig toegepast. Behandeling met adalimumab zou – indien werkzaam – pas aan de orde komen indien de standaardbehandeling onvoldoende werkzaam (meer) is.

6. Eindconclusie

a. Therapieresistente ziekte van Takayasu komt in Nederland voor bij minder dan 1:150.000 inwoners. Er is één casus gepubliceerd van een patiënte met ernstige therapieresistente ziekte van Takayasu bij wie uiteindelijk behandeling met adalimumab verbetering tot stand bracht. Dit is onvoldoende om de conclusie te trekken dat de toepassing van adalimumab bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd. Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk. De indicatie ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu voor adalimumab komt niet in aanmerking voor opname op Bijlage 2 omdat de werkzaamheid van adalimumab bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu wetenschappelijk onvoldoende is onderbouwd.

b. Therapieresistente ziekte van Wegener komt in Nederland naar schatting voor bij ongeveer 1:150.000 inwoners. Er zijn geen gegevens gevonden betreffende de toepassing van adalimumab bij de ziekte van Wegener. Cyclofosfamide is in Nederland o.a. voor de indicatie ziekte van Wegener geregistreerd en wordt als standaardbehandeling toegepast om remissie tot stand te brengen. Toepassing van adalimumab bij therapieresistente ziekte van Wegener kan niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

De toepassing van adalimumab bij de ziekte van Takayasu of de ziekte van Wegener voldoet niet aan de voorwaarden voor opname op Bijlage 2.

7. Literatuur

Carruthers D, Sherlock J. evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:367-378.

Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996;39:87-92.

Filocamo G, Buoncompagni A, Viola S, Loy A, Malattia C, Ravelli A et al. Treatment of Takayasu's arteritis with tumor necrosis factor antagonists. *J Pediatr* 2008;153:432-434.

Guillemin L, Pagnoux C. [Treatment of systemic vasculitides] [article in French]. *Rev Prat* 2008;15:541-544.

Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, Lenschow DJ, Liang P. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-2304.

Huugen D, Cohen Tervaert JW, Heeringa P. TNF- α bioactivity-inhibiting therapy in ANCA-associated vasculitis: clinical and experimental considerations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1100-1107.

Kallenberg CG. Pathogenesis of PR3-ANCA-associated vasculitis. *J Autoimmun* 2008;30:29-36.

Kraemer B, Abele H, Hahn M, Rajab T, Kraemer E, Wallweiner D et al. A successful pregnancy in a patient with Takayasu's arteritis. *Hypertens Pregnancy* 2008;27:247-252.

Langford CA. Drug insight: anti-tumor necrosis factor therapies for the vasculitic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:364-370.

Lee RW, D'Cruz DP. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Drugs* 2008;68:747-770.

Mahr A, Guillemin L, Poissonet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-99.

Maffei S, Di Renzo M, Santoro S, Puccetti L, Pasqui AL. Refractory Takayasu arteritis successfully treated with infliximab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:63-65.

Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Tamimoto Y, Kimoto Y, Uchino A et al. Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor α -expressing cells: comparisons among infliximab, etanercept, and adalimumab. *Arthritis Rheum* 2008;58:1248-1257.

Molloy ES, Langford CA, Clark TM, Gota CE, Hoffman GS. Anti-tumor necrosis factor in patients with refractory Takayasu arteritis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1567-1569.

Paassen P van, Cohen Tervaert JW, Heeringa P. Mechanisms of vasculitis: how pauci-immune is ANCA-associated renal vasculitis. *Nephron Exp Nephrol* 2007;105:e10-e16.

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:345-364.

Samuels J, Spiera R. Newer therapeutic approaches to the vasculitides: biologic agents. *Rheum Dis Clin North America* 2006;32:187-200.

Seo P, Min Y-I, Holbrook JT, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R et al. Damage caused by Wegener's granulomatosis and its treatment: prospective data from the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET). *Arthritis Rheum* 2005;52:2168-2178.

Simon S, Schittko G, Bösenberg H, Holl-Ulrich K, Schwarz-Eywill M. [Fulminant course of Takayasu's arteritis and rare mesenteric arterial manifestations] [article in German]. *Z rheumatol* 2006;65:520, 522-526.

Stone JH for the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-361.

Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min Y-I et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-1618.

Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs N-M, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001;44:1149-1154.

Tann OR, Tulloh RM, Hamilton MC. Takayasu's disease: a review. *Cardiol Young* 2008;18:250-259.

Tatò F, Rieger J, Hoffmann U. Refractory Takayasu's arteritis successfully treated with the human, monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab. *Int Angiol* 2005;24:304-307.

White ES, Lynch JP. Pharmacological therapy for Wegener's granulomatosis. *Drugs* 2006;66:1209-1228.

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