

Beoordelingsrapport etanercept (*Enbrel*[®]) bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor het geneesmiddel etanercept (*Enbrel*[®]) 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 minder voor dan bij 1:150.000 inwoners. Er zijn uit een retrospectief onderzoek bij 25 patiënten en een prospectief open onderzoek aanwijzingen verkregen dat behandeling van patiënten met therapieresistente ziekte van Takayasu met etanercept verbetering tot volledige remissie teweeg kan brengen met verlaging of staking van de dosering van glucocorticosteroiden. Er zijn geen gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde onderzoeken beschikbaar. Bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu is het mogelijk zinvol een proefbehandeling met etanercept in te stellen. Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk. De indicatie ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu komt in aanmerking voor opname op Bijlage 2 omdat er aanwijzingen zijn dat etanercept werkzaam is bij de behandeling van patiënten met therapieresistente ziekte van Takayasu.

b. Therapieresistente ziekte van Wegener komt in Nederland naar schatting voor bij ongeveer 1:150.000 inwoners. Etanercept is niet werkzaam ter handhaving van remissies bij patiënten met de ziekte van Wegener die daarnaast standaardbehandeling krijgen. 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 etanercept bij therapieresistente ziekte van Wegener kan niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

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

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 etanercept 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 etanercept bij de indicaties ziekte van Takayasu en ziekte van Wegener.

3. Regelgeving

Etanercept 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 etanercept 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 of rationele apotheekbereiding.

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 etanercept 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 etanercept bij de ziekte van Takayasu of de ziekte van Wegener aan de voorwaarden voor opname op Bijlage 2 voldoet (en dus behoort tot de verzekerde zorg).

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 bloeddorstrooming 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 bloeddorstrooming 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 etanercept

4.b.1. Geregistreerde indicaties

Etanercept (*Enbrel*[®]) kent de volgende geregistreerde indicaties:

- Reumatoïde artritis
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Artritis psoriatica
- Spondylitis ankylopoetica
- Plaque psoriasis
- Plaque psoriasis bij kinderen.

4.b.2. CFH-advies

Het huidige CFH-advies luidt als volgt:

Bij reumatoïde artritis komt behandeling met etanercept in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen. Etanercept dient dan bij voorkeur in combinatie met methotrexaat te worden toegepast. Ook kan etanercept worden toegepast bij polyarticulaire juveniele idiopathische artritis die onvoldoende reageert op methotrexaat.

Bij artritis psoriatica moet er sprake zijn van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen.

Bij spondylitis ankylopoetica komt behandeling met etanercept in aanmerking bij een ernstige actieve spondylitis ankylopoetica (BASDAI \geq 4) 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.

Behandeling met etanercept komt bij matig tot ernstige chronische plaque psoriasis alleen in aanmerking als PUVA, methotrexaat en ciclosporine geen respons hebben gegeven, niet worden verdragen of absoluut gecontra-indiceerd zijn. Er zijn geen onderzoeksgegevens omtrent langdurige toepassing van etanercept bij matig tot ernstige chronische plaque psoriasis. Bij onvoldoende respons moet de behandeling worden gestaakt.

Etanercept 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 etanercept luiden als volgt:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. 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. in de leeftijd van vier tot zeventien jaar met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis die onvoldoende reageert op methotrexaat,
- c. die de leeftijd van achttien jaar heeft bereikt, met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken,

- d. met ernstige actieve spondylitis ankylopoetica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling, of
- e. met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij er sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een 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 etanercept 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 etanercept is aangewezen?
- Is de werkzaamheid van etanercept 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 etanercept 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 etanercept 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 'etanercept'.

De gevonden publicaties betreffen uitsluitend enkele series patiënten en casussen en enkele overzichtsuitikelen. Er zijn geen gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken gevonden.

Klinisch onderzoek

Molloy et al (2008) verrichtten een retrospectief onderzoek betreffende 25 patiënten met therapieresistente ziekte van Takayasu. De patiënten werden behandeld met etanercept of infliximab gedurende soms wel zeven jaar. Negen patiënten kregen

etanercept gedurende 28 maanden (mediaan; bereik 4 – 82 maanden), vijf van deze patiënten stapten in verband met onvoldoende resultaat over op behandeling met infliximab. In algemene zin leidde behandeling met deze anti-TNF- α -stoffen tot remissie en uiteindelijke staking van de toepassing van prednison bij 15 patiënten terwijl bij nog zeven patiënten de dagelijkse dosering van prednison kon worden verminderd tot minder dan 10 mg. Van 18 patiënten die naast de anti-TNF- α -stof met andere immunosuppressiva werden behandeld konden negen het andere immunosuppressivum staken of de dosering ervan verlagen. Vier patiënten die aanvankelijk een stabiele remissie hadden kregen klinisch significante recidieven. Vier patiënten hadden bijwerkingen tijdens gebruik van de anti-TNF- α -stoffen, van wie één een opportunistische infectie en één borstkanker. Op grond van deze resultaten waarvan in verband met de opzet (retrospectieve analyse, geen controlegroep, klein aantal patiënten) de betekenis beperkt is, concluderen de auteurs dat er aanwijzingen zijn dat anti-TNF- α -stoffen nuttig kunnen zijn bij de behandeling van therapieresistente ziekte van Takayasu. Een gerandomiseerd onderzoek is echter nodig voordat een uitspraak kan worden gedaan over de werkelijke waarde van deze vorm van behandeling.

Hoffman et al. (2004) deden een oriënterend open prospectief onderzoek naar de waarde van anti-TNF- α -stoffen bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Takayasu die niet in remissie kon worden gebracht met prednison of andere immunosuppressiva. Vijftien patiënten met een actieve en recidiverende vorm van de ziekte van Takayasu gedurende 6 jaar (mediaan) namen aan het onderzoek deel. Zeven van hen kregen etanercept (bij drie later veranderd in infliximab) en acht infliximab. De recidieven traden bij alle patiënten op tijdens gebruik van glucocorticosteroiden en bij 13 die daarnaast ook andere immunosuppressiva gebruikten. Aldus bereikten tien van de 15 patiënten een volledige remissie waarbij het gebruik van glucocorticosteroiden geheel kon worden gestaakt. Vier patiënten kwamen gedeeltelijk in remissie en konden de dosering van de glucocorticosteroiden verlagen tot minder dan de helft. Bij één patiënt bracht deze vorm van behandeling geen verbetering tot stand. Bij negen van de 14 patiënten met een goede verbetering was na verloop van tijd een verhoging van de dosering nodig om de remissie te handhaven. Na onderbreking van de behandeling met etanercept traden twee recidieven op die na hernieuwde behandeling met etanercept weer in remissie konden worden gebracht. De onderzoekers concludeerden dat deze resultaten een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek met anti-TNF- α -stoffen bij patiënten met therapieresistente ziekte van Takayasu rechtvaardigen.

Conclusie:

Er zijn uit een retrospectief onderzoek bij 25 patiënten en een prospectief open onderzoek enkele aanwijzingen verkregen dat behandeling van patiënten met therapieresistente ziekte van Takayasu met etanercept verbetering tot volledige remissie teweeg kan brengen met verlaging of staking van de dosering van glucocorticosteroiden. Er zijn geen gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde onderzoeken beschikbaar. Bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu is het mogelijk zinvol een proefbehandeling met etanercept in te stellen.

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

Er zijn geen voor deze aandoening geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar.

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 patienten. 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 patienten blijvende morbiditeit (zoals nierinsufficiëntie, gehoorsverlies, vernauwing van de trachea, enz.). Naast cyclofosfamide worden ook azathioprine en methotrexaat toegepast bij de behandeling van recidieven. De patienten die op deze aanvullende behandeling recidieven tonen kan men beschouwen als therapieresistent. Deze groep patienten 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 patienten is ongeveer 1 op de 1:150.000.

5.b.2. Is de werkzaamheid van etanercept 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 'etanercept'.

De gevonden publicaties betreffen één open en één gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek. Daarnaast zijn enkele overzichtartikelen gevonden.

Klinisch onderzoek

Open onderzoek

Stone et al (2001) verrichtten een open onderzoek naar de veiligheid van de toepassing van etanercept bij 20 patienten met de ziekte van Wegener die tegelijkertijd werden behandeld met glucocorticosteroiden, cyclofosfamide, azathioprine, metotrexaat en/of ciclosporine. Hoewel het onderzoek niet was opgezet om de werkzaamheid te bepalen werd toch de Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis (BVAS/WG) regelmatig bepaald. Uit de resultaten blijkt dat etanercept in combinatie met de andere immunosuppressiva goed werd verdragen. De BVAS/WG scores van 19 patienten toonden althans tijdelijk een verbetering en 16 patienten hadden op enig tijdstip tijdens het zes maanden durende onderzoek een score van nul. Op grond van deze resultaten werd besloten een groter, gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerd onderzoek op te zetten.

Gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerd onderzoek

De **Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group (2005)** deed een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd en dubbelblind onderzoek naar de waarde van etanercept (25 mg s.c. tweemaal per week) bij de handhaving van remissie van de ziekte van Wegener bij 180 patienten die de standaardbehandeling kregen (glucocorticosteroiden met cyclofosfamide of metotrexaat). De primaire uitkomstmaat was een langdurige remissie gedefinieerd als een BVAS/WG score van nul gedurende ten minste zes maanden. De gemiddelde vervolgperiode was 27 maanden. Van de 174 patienten van wie de gegevens beschikbaar waren voor de statistische analyse hadden 126 (72,4%) een langdurige remissie maar slechts 86 (49,6%) bleven in remissie gedurende de resterende periode van het onderzoek. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de groepen behandeld met etanercept resp. placebo betreffende de percentages langdurige remissie (69,7% v.s. 75,3%; $p=0,39$), langdurige periode van geringe ziekte-activiteit (86,5% v.s. 90,6%; $p=0,32$) of de tijdsduur totdat deze toestand was bereikt. Ook betreffende andere parameters waren er geen statistisch significante verschillen tussen de twee groepen. Solide tumoren werden waargenomen bij zes patienten in de etanerceptgroep en bij geen enkele patient in de placebogroep ($p=0,01$). De conclusie luidt dat etanercept niet werkzaam is ter handhaving van remissie bij patienten met de ziekte van Wegener en mogelijk bij deze patienten het ontstaan van solide tumoren bevordert.

Conclusie:

Etanercept is niet werkzaam ter handhaving van remissies bij patiënten met de ziekte van Wegener die daarnaast standaardbehandeling krijgen.

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 glucocorticosteroïden veelvuldig toegepast. Behandeling met etanercept 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 minder voor dan bij 1:150.000 inwoners. Er zijn uit een retrospectief onderzoek bij 25 patiënten en een prospectief open onderzoek aanwijzingen verkregen dat behandeling van patiënten met therapieresistente ziekte van Takayasu met etanercept verbetering tot volledige remissie teweeg kan brengen met verlaging of staking van de dosering van glucocorticosteroïden. Er zijn geen gerandomiseerde, dubbelblinde en gecontroleerde onderzoeken beschikbaar. Bij ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu is het mogelijk zinvol een proefbehandeling met etanercept in te stellen. Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel is niet mogelijk. De indicatie ernstige, therapieresistente ziekte van Takayasu komt in aanmerking voor opname op Bijlage 2 omdat er aanwijzingen zijn dat etanercept werkzaam is bij de behandeling van patiënten met therapieresistente ziekte van Takayasu.

b. Therapieresistente ziekte van Wegener komt in Nederland naar schatting voor bij ongeveer 1:150.000 inwoners. Etanercept is niet werkzaam ter handhaving van remissies bij patiënten met de ziekte van Wegener die daarnaast standaardbehandeling krijgen. 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 etanercept bij therapieresistente ziekte van Wegener kan niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

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

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, Guillevin 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.

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-tumour 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 28 september 2009.