

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa
T.a.v. mevr. Drs. C.C. van Beek MCM
Postbus 3017
3502 GA Utrecht

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
20 november 2009

Ons kenmerk
ZORG/ZA/29124197

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
tocilizumab (RoActemra®)

Geachte mevrouw Van Beek,

Het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake tocilizumab (RoActemra®) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de beleidsregel "Dure geneesmiddelen in ziekenhuizen" bij CVZ gedeponereerd in een brief van 16 februari 2009 (09000119/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van tocilizumab (RoActemra®) bij de indicatie reumatoïde artritis.

De eindconclusie van de CFH inzake de farmacotherapeutische waarde luidt:
Bij de behandeling van reumatoïde artritis en onvoldoende respons op tenminste 1 TNF-alfa blokker heeft tocilizumab in combinatie met methotrexaat (MTX) een therapeutische waarde vergelijkbaar met abatacept en rituximab beide in combinatie met MTX.
Bij de behandeling van reumatoïde artritis en onvoldoende respons op monotherapie met MTX of DMARDs heeft tocilizumab in combinatie met MTX een therapeutische waarde vergelijkbaar met TNF-alfa blokkers in combinatie met MTX.
Tocilizumab is niet onderzocht als monotherapie in een populatie waarin eerder gebruik van MTX heeft gefaald vanwege intolerantie voor MTX of waarin voortzetten met MTX niet geschikt was.

Jaarlijks zullen er tussen de 1024 en 1560 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met tocilizumab in combinatie met MTX. De kosten per behandeling bedragen €15.142,- op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor tocilizumab/MTX bedragen per jaar circa 16 tot 24 miljoen euro. Uitgaande van een gemiddelde van deze twee, zullen de kosten per jaar op ongeveer 20 miljoen euro uitkomen. De kostenprognose voor tocilizumab voldoet hiermee aan het kosten criterium.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor tocilizumab voldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie en het bijbehorende t=0 model zijn duidelijk beschreven. Het t=0 model lijkt goed bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 3 jaar. Adaptatie van de behandelstrategie in het model lijkt mogelijk. De uitwerking van het uitkomstenonderzoek is duidelijk beschreven.

2/PAK/29124197

CVZ concludeert dat de NZa tocilizumab (RoActemra®) aan de beleidsregel kan toevoegen.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport tocilizumab (RoActemra®) bij de indicatie reumatoïde artritis

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel tocilizumab (RoActemra®) concentraat voor infusievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere biologicals. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Bij patiënten met een matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-alfa blokker liet tocilizumab in combinatie met methotrexaat na 24 weken een significante vermindering van de ziekteactiviteit zien ten opzichte van methotrexaat alleen. Gepubliceerde gegevens over de radiologische progressie zijn bij deze populatie nog niet beschikbaar. De respons valt in een indirecte vergelijking in deze populatie in dezelfde range als die van abatacept en rituximab.

De werkzaamheid van tocilizumab is verder aangetoond na onvoldoende reageren op monotherapie met MTX of andere DMARDs in onderzoek voor een periode van een half tot 1 jaar. Voor deze populatie is aangetoond dat tocilizumab de progressie van radiologisch gemeten gewrichtsschade remt. In de meeste studies is tocilizumab onderzocht in combinatie met MTX, waardoor de voorkeur uitgaat naar deze combinatie. In een indirecte vergelijking in deze populatie valt respons in dezelfde range als die van een TNF-alfa blokker, abatacept en rituximab. Tocilizumab is niet onderzocht als monotherapie in een populatie waarin eerder gebruik van MTX heeft gefaald vanwege intolerantie voor methotrexaat of waarin voortzetten met methotrexaat niet geschikt was. Monotherapie met tocilizumab was in onderzoek superieur aan ondergedoseerd MTX.

Voor het in kaart brengen van voor- en nadelen van tocilizumab ten opzichte van andere biologicals zijn direct vergelijkende studies nodig in combinatie met (20-25 mg/week) MTX. De gegevens over de veiligheid van tocilizumab op de lange termijn bij reumatoïde artritis zijn beperkt. Op dit moment zijn er nog geen grote verschillen in bijwerkingen bekend. Rekening moet worden gehouden met een verminderde afweer tegen infecties en maligniteiten, infusiereacties, leverenzymafwijkingen en een mogelijk negatieve invloed op het cardiovasculaire risico. Bij reumatoïde artritis is de toepasbaarheid van tocilizumab vergelijkbaar met die van de andere biologicals. De ervaring bij reumatoïde artritis is echter beperkter. Toediening per i.v. infusie met tocilizumab is minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening met etanercept en adalimumab.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste 1 TNF-alfa blokker heeft tocilizumab in combinatie met methotrexaat een therapeutische waarde vergelijkbaar met abatacept en rituximab beide in combinatie met methotrexaat.

Bij de behandeling van reumatoïde artritis en onvoldoende respons op monotherapie met MTX of DMARDs heeft tocilizumab in combinatie met methotrexaat een therapeutische waarde vergelijkbaar met TNF-alfa blokkers in combinatie met methotrexaat.

Tocilizumab is niet onderzocht als monotherapie in een populatie waarin eerder gebruik van MTX heeft gefaald vanwege intolerantie voor methotrexaat of waarin voortzetten met methotrexaat niet geschikt was.

2. Inleiding

Geneesmiddel	RoActemra
Samenstelling	Tocilizumab. Concentraat voor infusievloeistof 20 mg/ml. Flacon 4 ml, 10 ml, 20 ml.
Geregistreerde indicatie	In combinatie met methotrexaat voor de behandeling van

	volwassenen met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis met ontoereikende respons op of intolerantie voor één of meerdere 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs) of TNF-alfa blokkers. Bij deze patiënten kan bij intolerantie voor methotrexaat of als voortzetten met methotrexaat niet geschikt is, tocilizumab als monotherapie worden gegeven.
Dosering	8 mg/kg lichaamsgewicht, minimaal 480 mg eenmaal per 4 weken. Toedienen als i.v. infusie gedurende 1 uur.
Werkingsmechanisme	Gehumaniseerd monoklonaal antilichaam van de IgG1-subklasse gericht tegen de humane interleukine-6-receptor (IL-6). Tocilizumab bindt specifiek aan oplosbare en membraangebonden IL-6 receptoren (sIL-6R en mL-6R). IL-6 is een van de cytokines die naast TNF-alfa en interleukine-1 (IL-1) een belangrijke rol spelen in het ontstekingsproces.
Bijzonderheden	Tocilizumab is de eerste IL-6 antagonist.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Reumatoïde artritis is een progressieve chronische auto-immuun ziekte die gekenmerkt wordt door de ontsteking en beschadiging van meerdere gewrichten. De oorzaak (of oorzaken) is (zijn) nog onbekend. De ernst van ziekte verschilt per individu, maar leidt op den duur bij een groot aantal patiënten tot toename van de morbiditeit en mortaliteit. In een vroeg stadium van gewrichtsschade ontstaat kraakbeenverlies en komen er gaten in het bot (erosies). Verder worden de meeste patiënten tijdens het eerste of tweede jaar van hun ziekte seropositief voor reumafactoren (bepaalde antistoffen). Van de ernstiger vormen van RA blijft ongeveer 20% seronegatief. Aanwezigheid van reumafactoren en/of erosies bij het stellen van de diagnose is voorspellend voor een gemiddeld slechter beloop van de ziekte. Bij de beoordeling van de ziekteactiviteit wordt met name gekeken naar het aantal gewrichten dat is aangedaan, naar de acute fase-eiwitten (CRP = C-reactive protein of BSE = bezinkingssnelheid van de erythrocyten), ontstekingsactiviteit, functieverlies en naar de radiologische progressie. De prevalentie is circa 1% van de bevolking¹; driemaal vaker bij vrouwen dan bij mannen. De ziekte ontstaat meestal op een leeftijd van 35-55 jaar.

Behandeling.

Bij de behandeling worden NSAIDs en 'Disease Modifying AntiRheumatic Drugs' (DMARDs), waaronder glucocorticoiden (m.n. predniso(lo)n) en 'biologicals' toegepast². Het doel is met een snelle inzet van DMARDs, al in een vroege fase een significante vermindering van de ziekteactiviteit te bereiken, waardoor in de eerste jaren gewrichtsschade en functiebeperking zoveel mogelijk wordt voorkomen; gestreefd wordt naar complete remissie. Een gewrichtsbeschermend effect op de lange termijn is nog niet aangetoond. Beperkende factoren bij de behandeling zijn door bijwerkingen moeten staken van de medicatie en dat de werking na enige tijd kan afnemen.

Volgens het FK: Van de DMARDs gaat in eerste instantie de voorkeur uit naar behandeling met methotrexaat of sulfasalazine. Behandeling met TNF-alfa blokkerende middelen komt in aanmerking bij onvoldoende respons op ten minste twee DMARD³s in optimale doseringen. Indien na twee à drie maanden geen of onvoldoende respons is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt en kan gekozen worden uit behandeling met een nog niet toegepaste DMARD, combinatietherapie, behandeling met een andere TNF-alfa blokker, met rituximab of abatacept. Bij opeenvolgend gebruik van TNF-alfa blokkers wordt in de praktijk meestal het middel vervangen door een middel met een ander aangrijpingspunt: receptorantagonist (etanercept) versus antilichaam (adalimumab, infliximab). Behandeling met *abatacept* of *rituximab* (in combinatie met

methotrexaat) komt in aanmerking indien er sprake is van onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met een TNF-alfa blokkerend middel.

In de **CBO richtlijn over reumatoïde artritis (2009)** van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) wordt bij actieve reumatoïde artritis de volgende medicamenteuze behandelstrategie aanbevolen:

- Zonder contra-indicaties, is de **DMARD methotrexaat (MTX) de eerste keuze**, eventueel in combinatie met een overbruggingsschema met **glucocorticoiden**. Bij onvoldoende effectiviteit de MTX-dosering indien mogelijk snel ophogen tot in ieder geval 25 mg/wk.
- Bij hoge, persisterende ziekteactiviteit, positieve reumafactor en eventueel erosies na drie maanden als combinatie:
 - combinatie van MTX + sulfasalazine (SSZ) + glucocorticoiden of
 - combinatie van MTX + leflunomide of
 - combinatie van MTX + SSZ + hydroxychloroquine (HCQ) of
 - combinatie van MTX met een TNF-alfa blokker.
 - Bij intolerantie voor MTX deze vervangen door een ander DMARD.
 - Bij falen op MTX in combinatie met een TNF-alfa blokker kan worden overwogen toe te voegen aan MTX:
- rituximab, abatacept, goud, anakinra.

In het **Standpunt over tocilizumab**⁴ formuleert de NVR de volgende indicaties:

1. Tocilizumab is in combinatie met MTX geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve volwassen RA-patiënten met een ontoereikende respons op of intolerantie voor 2 of meerdere DMARD's (bedoeld worden alle DMARDs, inclusief glucocorticoiden en TNF-alfa blokkers).
2. Tocilizumab, in combinatie met MTX, kan bij uitzondering en gemotiveerd, worden ingezet voor behandeling van matig tot ernstig actieve RA in volwassen patiënten met een ontoereikende respons op of intolerantie voor 1 DMARD (bedoeld worden alle DMARDs, inclusief glucocorticoiden en TNF-alfa blokkers).
3. Tocilizumab kan als monotherapie worden overwogen in geval van intolerantie voor MTX of wanneer voortzetten van behandeling van MTX niet geschikt/gecontraïndiceerd is.

In de **NHG-standaard Reumatoïde artritis**⁵ worden patiënten met reumatoïde artritis (die niet met prostaglandinesynthetaseremmers tot rust komt) vier weken na het begin van de klachten verwezen naar de reumatoloog voor instelling op DMARD's.

NICE (2009)⁶ beveelt bij actieve reumatoïde artritis aan als eerste lijnsbehandeling zo snel mogelijk te starten met een combinatie van DMARDs (MTX met tenminste 1 andere DMARD + glucocorticoid).

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Voor de keus van de vergelijkende behandeling is de interpretatie van de geregistreerde indicatie van groot belang. In de Engelse SPC wordt in de registratie voor monotherapie nadrukkelijk verwezen naar de eerste indicatie: 'In these patients, RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate.' Dit betekent dat de tweede indicatie hoort bij een populatie die in het verleden al onvoldoende op een andere DMARD of TNF-alfa blokker dan MTX heeft gereageerd.

Voor de geregistreerde indicatie is de vergelijkende behandeling daarom andere 'biologicals' en wel rituximab, abatacept of een van de TNF-alfa blokkers. In de voorgaande behandeling met DMARD's dienen patiënten in ieder geval behandeld te zijn met een adequate dosering methotrexaat van ten minste 25 mg/week (of een lagere maximale dosering bij bijwerkingen).

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 maart 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "Arthritis,

Rheumatoid"[Mesh]) AND tocilizumab. Hierbij is als aanvullende literatuur gevonden die niet in het dossier was opgenomen:

1. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 12-9.
2. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatology* 2004; 50:1761-9.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit

Uitkomstmaten

Volgens de richtlijnen van de EMEA⁷ zijn voor de bepaling van de werkzaamheid van DMARDs gevalideerde gecombineerde eindpunten als ACR 20, DAS en Paulus acceptabel als primaire en secundaire eindpunten. Een voorwaarde is dat de resultaten consistent zijn met enkelvoudige effectiviteitsparameters, als het aantal gezwollen of pijnlijke gewrichten, de globale ziekteactiviteit (VAS) gemeten door de arts en patiënt, de pijnscore (door patiënt, VAS, Likert) en de radiologische progressie (gewrichtsvernauwing, erosie, subluxatie, Larsen, gemodificeerde Sharp). Voor de claim preventie van structurele gewrichtsschade moeten radiologische verschillen in handen en voeten worden overlegd. Kwaliteit van leven parameters (HAQ, AIMS) kunnen worden gebruikt als additionele secundaire eindpunten.

Patiënten voldoen aan de **responscriteria van de American College of Rheumatology (ACR)20** indien er 20% verbetering optreedt van pijnlijke en gezwollen gewrichten én 20% verbetering in 3 van de volgende 5 uitkomstmaten:

1. globale ziekteactiviteit, gemeten door de patiënt
2. pijn gemeten door de patiënt (VAS)
3. globale ziekteactiviteit, gemeten door de arts
4. gezondheidsvragenlijst (HAQ), en
5. BSE of C-reactief proteïne.

Een ACR20 wordt als een klinisch relevante maat voor een beperkte verbetering (MID) beschouwd. Patiënten voldoen aan de ACR50 of -70 indien er 50/70% in plaats van 20% verbetering optreedt, gemeten met de vernoemde uitkomstmaten.

De **Disease Activity Score in 28 gewrichten (DAS28)** loopt van 1-10. Klinische remissie is gedefinieerd als DAS28 < 2.6; lage ziekteactiviteit als DAS28 < 3.2; DAS28 > 5,1 als hoge ziekteactiviteit.

Vertraging van de **radiologische progressie** wordt gezien als een surrogaatparameter voor het afremmen van de gewrichtsschade als beoogd klinisch voordeel op de lange termijn. De gewrichtsaantasting wordt radiologische beoordeeld met de Sharp-Genant score⁸.

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

Klinische studies

De werkzaamheid van tocilizumab in het verlichten van de symptomen van RA is onderzocht in 5 pivotal gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies en 2 lange termijn extensie studies. 2 fase II studies en 2 Japanse fase III studies zijn door de EMEA als ondersteunende studies beschouwd. Zie tabel 2. Voor de beoordeling van het effect ten opzichte van abatacept en rituximab is met name de RADIATE studie van belang omdat dat de enige studie is waarin patiënten zijn opgenomen met onvoldoende respons of intolerantie voor een TNF-alfa blokker.

Tabel 2. Tocilizumab-studies

Studie, duur	pivotal	fase	land	INCLUSIES	Inzet in studie	ziekteduur	opmerkingen
RADIATE, Emery, 2008 ⁹ , WA18062 24 weken	x	III	VS, EUR	- ≥ 6 maanden RA - onvoldoende respons of intolerantie voor tenminste 1 TNF-alfa blokker - tenminste 12 weken op M TX voor start van de studie	Combinatie met M TX	Gemidd 12 jaar	
OPTION, Smolen, 2008 ¹⁰ , WA17822 24 weken	x	III	N. en Z. AM, EUR,	- ≥ 6 maanden RA - onvoldoende respons op M TX - eerder falen van TNF-alfa blokker is uitgesloten	Combinatie met M TX	Gemidd 8 jaar	Eerder waren gemidd 1,6 DM ARDs gebruikt, excl M TX*; 5-10% een TNF-a blokker
LITHE, 2006 ¹¹ , WA17823 2 jaar	x	III		- ≥ 6 maanden RA - onvoldoende respons op M TX - eerder falen van TNF-a blokker is uitgesloten	Combinatie met M TX	Gemidd ong 9 jaar	- lopende studie met evaluaties op 6, 12 en 24 mnd
TOWARD, Genovese, 2008 ¹² , WA18063 24 weken	x	III	VS, Canada, Z-AM, Eur, China,	- ≥ 6 maanden RA - onvoldoende reactie op een DM ARD (M TX, (hydro)chloroquine, goud, sulfasalazine, azathioprine, leflunomide) die tenminste 8 weken voor de start werd gebruikt - eerder falen van TNF-a blokker is uitgesloten	Combinatie met DM ARD	10 jaar	- Eerder waren gemidd 1,6 DM ARDs gebruikt*
AMBITION, Jones, 2009 ¹³ , WA17824 24 weken	x	III	VS, Canada, Israel	- ≥ 3 maanden RA - uitgesloten zijn: onvoldoende respons op TNF-a blokker in anamnese en gebruik van M TX in de voorgaande 6 maanden	monotherapie	Gemidd 6 jaar	- Eerder waren gemidd 1,2 DM ARDs gebruikt*; 8% had eerder een TNF-a blokker
CHARISMA, Maini, 2006 ¹⁴ LRO301, 16 weken	-	II	EUR	- ≥ 6 maanden RA - onvoldoende respons op M TX	Combinatie met M TX en monotherapie	10 jaar	- Eerder waren gemidd 1-3 DM ARDs gebruikt
MRA009JP, Nishimoto, 2004 ¹⁵ , 12 weken	-	II	JAP	- ≥ 6 maanden RA - onvoldoende respons op tenminste 1 DM ARD of immunosuppressivum	monotherapie	Mediaan 8 jaar	- Eerder hadden mediaan 4-5 DM ARDs gefaald*
SAMURAI, 2007 ¹⁶ , MRA012JP, 52 weken	-	III	JAP	- ≥ 6 maanden en < 5 jaar RA - onvoldoende respons op M TX (lage dosering) of andere DM ARD	monotherapie	Gemidd 2,3 jaar	- open label studie - Eerder hadden gemidd 2,8 DM ARDs gefaald*
SATORI, 2009 ¹⁷ , MRA013JP, 24 weken	-	III	JAP	- ≥ 6 maanden RA - onvoldoende respons op lage dosering M TX	monotherapie	Gemidd 9 jaar	Eerder hadden gemidd 3,5 DM ARDs gefaald*

-geen gegevens

* In het algemeen ontbreken in de studies definities van DM ARDs en wat wordt bedoeld met falen of met eerder gebruik. In sommige studies wordt gesproken over alleen DM ARDs, soms over DM ARDs incl. M TX en soms over DM ARDs excl. M TX. In deze tabel is overgenomen wat in de studiebeschrijving is vermeld.

In de pivotal fase III studies¹⁸ zaten patiënten ≥ 18 jaar met matige tot ernstige actieve RA die op baseline tenminste 8 gevoelige en 6 gezwollen gewrichten hadden, en verder een C-reactieve proteïne (CRP) ≥ 1 mg/dl of ESR ≥ 28 mm/uur. Patiënten hadden een gemiddelde DAS28 van 6,5-6,8 op baseline. Gebruik van stabiele doseringen corticosteroiden en NSAID's was toegestaan. De primaire uitkomstparameter in alle studies was de ACR20 respons na 6 maanden.

Secundaire uitkomstparameters waren de ACR50 en de ACR70 respons, veranderingen in ziekteactiviteit aan de hand van de DAS28 na 6 maanden, de kwaliteit van leven parameters (Verbetering van het functionele vermogen aan de hand van de Disability Index van de Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI score), de Hb en RF-bepaling.

De radiologische progressie na 12 maanden is alleen in de niet-gepubliceerde LITHE-studie (gemodificeerde Sharp-Genant score) en in de Japanse SAMURAI-studie (gemodificeerde Sharp-vander Heijde score) onderzocht.

Toepassingsgebied

1. Combinatie met MTX

Tabel 3. Tocilizumab in combinatie met MTX/DMARD bij reumatoïde artritis

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/kg/4 weken)	N	ACR20 (%)		ACR50 (%)		ACR70 (%)		DAS28 <2.6 (%)		DAS28 <3.2 (%)
			24 wkn	52 wkn	24 wkn	52 wkn	24 wkn	52 wkn	24 wkn	52 wkn	24 wkn
RADIATE, Emery, 2008, WA18062 24 weken	tocilizu mab 4	158	30 [*]		17 [*]		5	p=0,1	8	p=0,05	15
	tocilizu mab 8	170	50 [*]		29 [*]		12 [*]		30	p=0,001	51
	placebo	160	10		4		1		2		5
OPTION, Smolen, 2008, WA17822 24 weken	tocilizu mab 4	213	48**		32**		12**		13	p=0,0002	21**
	tocilizu mab 8	205	59**		44**		22**		27**		38**
	placebo	204	27		11		2		1		3
LITHE, 2006, WA17823 2 jaar	tocilizu mab 4	399	51**		25**		11**				
	tocilizu mab 8	398	56**	56**	32**	36**	13**	20**	33	47	
	placebo	393	27	25	10	10	2	4		8	
			16 wkn		16 wkn		16 wkn		16 wkn		16 wkn
CHARISMA, Maini, 2006 LRO301, 16 weken	MTX + tocilizu mab 2	50	64 ⁺		32		14		-		-
	MTX + tocilizu mab 4	49	63 ⁺		37		12				
	MTX + tocilizu mab 8	49	74 ⁺⁺		53 ⁺		37 ⁺				
	MTX	49	41		29		16				
	DMARD ^a +		24 wkn		24 wkn		24 wkn		24 wkn		24 wkn
TOWARD, Genovese, 2008, WA18063 24 weken	tocilizu mab 8	803	61**		38**		21**		30**		45
	placebo	413	25		9		3		3		6

^a Driekwart van de patiënten gebruikte MTX (gemidd 15 mg/week). - geen gegevens

* p<0.01 t.o.v. placebo; ⁺ p<0.001 t.o.v. placebo; ** p<0,0001 t.o.v. placebo

⁺ p<0,05, ⁺⁺ p=0,001 beide vs MTX

1A Combinatie met MTX nadat tenminste 1 TNF-alfa blokker heeft gefaald

In de **RADIATE studie** werden patiënten beoordeeld die onvoldoende klinische respons hadden op of intolerant waren voor één of meerdere TNF-alfa blokkers; meer dan 50% had in het verleden twee TNF-alfa blokkers gebruikt en ongeveer 15% zelfs drie. 95% van de TNF-alfa blokkers hadden gefaald vanwege onvoldoende werking. De therapie met TNF-alfa blokkers en andere DMARDs behalve MTX werd voor randomisatie gestopt. Doseringen van 4 of 8 mg/kg tocilizumab of placebo werden elke vier weken gegeven, in combinatie met vaste dosis MTX (10 - 25 mg wekelijks; gemiddeld 16 mg/week). Vanaf week 16 kon in alle gevallen van therapiefalen (< 20% verbetering van zowel het aantal gezwollen als pijnlijke gewrichten) 8 mg/kg tocilizumab als 'escape' worden gegeven, indien nodig. Meer dan de helft van de patiënten op 8 mg/kg tocilizumab kwam in het stadium van een lage ziekteactiviteit (DAS28<3,2) en een derde bereikte remissie. Verbetering ging gepaard met vermindering van CRP en een toename van Hb. In de placebo-arm staakte 11% voortijdig het gebruik vanwege onvoldoende werking en 41% startte met de 'escape' medicatie, vergeleken met resp. 19% en 11% in de groep met resp tocilizumab 4 en 8 mg/kg.

1B Combinatie met MTX zonder eerder falen van een TNF-alfa blokker

In de **OPTION studie** (WA17822) werden 623 patiënten geëvalueerd met onvoldoende klinische respons op MTX. Doseringen van 4 of 8 mg/kg tocilizumab of placebo werden elke vier weken gegeven, in combinatie met vaste dosis MTX (10 -25 mg wekelijks; gemiddeld 15 mg/week). In week 16 kon in alle gevallen van therapiefalen (< 20% verbetering van zowel het aantal gezwollen als pijnlijke gewrichten) 8 mg/kg tocilizumab als 'escape' worden gegeven. In de placebo-arm staakte 6% voortijdig het gebruik en 33% startte met de 'escape' medicatie, vergeleken met resp.

6% en 9% in de groep met tocilizumab 8 mg/kg, en 12% en 14% in de groep met tocilizumab 4 mg/kg.

In de twee jaar durende, niet gepubliceerde, lopende **LITHE studie (WA17823)**, werden 1196 patiënten met onvoldoende klinische respons op MTX geëvalueerd. De studie had 2 geplande interim-analyses en evaluaties in week 24 en week 52. Doseringen van 4 of 8 mg/kg van tocilizumab of placebo werden elke vier weken geblindeerd toegediend gedurende 52 weken in combinatie met een constante dosis MTX (10 mg -25 mg wekelijks). Het primaire eindpunt in week 24 was het percentage patiënten dat een ACR20 respons had bereikt. Co-primaire eindpunten op 12 en 24 maanden zijn preventie van gewrichtsschade (gemodificeerde Sharp, zie tabel 3) en verbetering van lichamelijke functies.

In de **TOWARD studie (WA18063)** werden 1220 patiënten beoordeeld die onvoldoende reageerden op hun bestaande antireumatische therapie, inclusief één of meerdere DMARDs. Tocilizumab 8 mg/kg of placebo werd elke vier weken toegediend in combinatie met een vaste dosis DMARD. Driekwart van de patiënten gebruikte MTX (gemiddeld 15 mg/week). Ongeveer 20% gebruikte (hydro)chloroquine, en verder werden sulfasalazine en leflunomide gebruikt door ongeveer 14%. Tocilizumab scoorde op alle eindpunten significant beter dan placebo, waarbij een verschil vanaf week 2 meetbaar was. Ook werd vanaf week 2 een toename in Hb gemeten van 6 g/l. De **CHARISMA studie** is een dosis respons studie, waarvan in tabel 2 alleen de voor combinatie met MTX relevante armen zijn weergegeven. Na 16 weken scoorde alleen tocilizumab 8 mg/4weken op de ACR 20, 50 en 70 respons significant beter dan placebo.

Klinisch respons

In alle studies bereikten de patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg werden behandeld een significant hogere ACR 20, 50 en 70 respons na 6 maanden vergeleken met de controlegroep (Tabel 3). Ook zijn significante verbeteringen geconstateerd in alle individuele componenten van ACR respons, waaronder het aantal gevoelige en gezwollen gewrichten; globale waardering van de patiënt en de arts, disability index score; pijn score en CRP vergeleken met patiënten die placebo plus MTX of andere DMARDs kregen bij alle studies. Het behandelingseffect was onafhankelijk van de reuma factor status, leeftijd, geslacht, ras, aantal eerdere behandelingen en de ziektestatus. De behandeling sloeg snel aan (al binnen twee weken) en de respons verbeterde voortdurend gedurende de periode van de behandeling. Bij een gepoolde analyse van de LITHE, OPTION en TOWARD studies was het percentage patiënten dat een ACR 20, 50 en 70 respons bereikte significant hoger (respectievelijk 59% vs 50%, 37% vs 27%, 18% vs 11%) bij de tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD vs de met tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD behandelde groep ($p < 0,03$). Ook was de verhouding van de patiënten die een DAS28 remissie ($DAS28 < 2,6$) bereikten significant hoger (respectievelijk 31% vs 16%) bij patiënten die met tocilizumab 8 mg/kg plus DMARD waren behandeld ten opzichte van patiënten die met tocilizumab 4 mg/kg plus DMARD waren behandeld ($p < 0,0001$).

Er is een significante daling in DAS28 vanaf baseline (gemiddelde verbetering) van 3,1-3,4 bij de patiënten met tocilizumab ten opzichte van de controlegroep (1,3-2,1). De verhouding van patiënten met een DAS28 klinische remissie ($DAS28 < 2,6$) was in week 24 significant hoger bij de tocilizumab patiënten (28-34%) vergeleken met de controlegroep (1-12%). In de LITHE studie bleek het percentage patiënten met een DAS28 klinische remissie in week 52 verder toegenomen (47%) ten opzichte van week 24 (33%).

Effect op radiologische progressie

In de **LITHE studie** is bij patiënten met onvoldoende respons op MTX, met tocilizumab in vergelijking met de controlegroep remming van de structurele gewrichtsschade aangetoond met significant minder radiologische progressie (uitgedrukt in gemodificeerde Sharp-Genant Score en de bijbehorende componenten, de Erosion Score en Joint Space Narrowing Score) (tabel 4). In de open, gerandomiseerde **SAMURAI studie**, is monotherapie vergeleken met in de controlegroep conventionele DMARD-therapie (gemiddelde uitgangswaarde Sharp 31). Het blijkt volgens de EPAR te gaan om een populatie met voor de randomisatie een onvoldoende respons op een behandeling met DMARD of immunosuppressivum (67% van de patiënten gebruikte methotrexaat). Tijdens de studie kreeg in de DMARD/controle-arm 85% methotrexaat, 56% gebruikte een combinatie van MTX en DMARD; 29% kreeg MTX als monotherapie en 14% een ander DMARD dan MTX, met name sulfasalazine. In de tocilizumabgroep (gemiddelde uitgangswaarde Sharp 28) hadden statistisch significant meer patiënten geen radiografische progressie vergeleken met de arm met conventionele DMARDs, nl 56% vs 39%.

Tabel 4. Gemiddelde radiografische verandering na 12 maanden in LITHE- en SAMURAI studie

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/kg/4 weken)	n	Gemidd verandering in Totale Sharp-Genant score	Erosie score	JSN score
LITHE, 2006, WA17823 2 jaar	MTX + tocilizumab 4	399	0,34*	0,17* 0,71	0,12** 0,42
	MTX + tocilizumab 8	398	0,29*		
	MTX + placebo + tocilizumab vanaf week 24	393	1,13		
			Gemidd verandering in Totale Sharp-Van der Heijde score		
SAMURAI, 2007, MRA012JP, 52 weken open label	tocilizumab 8 DMARD	157 145	2,3 p<0,01 6,1	0,9 p<0,001 3,2	1,5 p<0,05 2,9

JSN - Joint space narrowing * - p<0,0001, TCZ vs. Placebo + MTX ** - p<0,005, TCZ vs. Placebo + MTX
* voor 85% MTX 8 mg/week (56% in combinatie met andere DMARD en 29% als monotherapie); 15% andere DMARDs dan MTX, vnl sulfasalazine

Onduidelijk is of de gemeten invloed op de radiologische progressie vergelijkbaar is met die van TNF-alfa blokkers als adalimumab. (Key stone, 2004).

2. Als monotherapie na falen van MTX

De studies waarin tocilizumab is gebruikt als monotherapie (tabel 5) bevatten geen van allen een populatie waarin eerder gebruik van MTX heeft gefaald vanwege intolerantie voor methotrexaat of waarin voortzetten met methotrexaat niet geschikt was (2^e geregistreerde indicatie).

Tabel 5. Tocilizumab als monotherapie bij reumatoïde artritis

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/kg/4 weken)	N	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)	DAS28 <2.6 (%)	DAS28 <3.2 (%)
			24 wkn	24 wkn	24 wkn	24 wkn	24 wkn
AMBITION, Jones, 2009, WA17824 24 weken	tocilizumab 8 MTX 7,5-20/week	286	70*	44**	28**	34	-
		284	53	34	15	12	
SATORI, 2009, MRA013JP, 24 weken	tocilizumab 8 MTX 8 mg/week	61	80***	49	30	43	
		64	25	10	6	2	
			52 wkn	52 wkn	52 wkn	52 wkn	52 wkn
SAMURAI, 2007, open MRA012JP, 52 weken	tocilizumab 8 DMARD	157	78	64	44	59	
		145	34	13	6	3	
			16 wkn	16 wkn	16 wkn	16 wkn	16 wkn
CHARISMA, Maini, 2006 LRO301, 16 weken	tocilizumab 2 tocilizumab 4 tocilizumab 8 MTX 10-25 mg/week	52	31	6	2		
		54	61 ⁺	2	6		
		51	63 ⁺	41	16		
		49	41	29	16		
			12 wkn	12 wkn	12 wkn	12 wkn	12 wkn
MRA009JP, Nishimoto, 2004, 12 weken	tocilizumab 4 tocilizumab 8 placebo	54	57	26	20		
		55	78	40	16		
		53	11	2	0		

* p<0,0001

** p<0,01

*** p<0,001

-niet weergegeven

* 85% gebruikte MTX 8 mg/week (56% in combinatie met andere DMARD en 29% als monotherapie); 15% andere DMARDs dan MTX, vnl sulfasalazine

⁺ p<0,05, ⁺⁺ p=0,001 beide vs MTX

In de **AMBITION studie (WA17824)**, een non-inferiority studie, werden 673 patiënten geëvalueerd die vanaf 6 maanden voor randomisatie niet met MTX waren behandeld en bij wie een voorgaande MTX behandeling niet was gestaakt vanwege belangrijke toxische effecten of het uitblijven van

respons. Patiënten die methotrexaat tijdelijk hadden gestaakt konden wel in de studie worden ingesloten, evenals patiënten die voor de studie het gebruik van een TNF-alfa blokker hadden gestaakt vanwege andere redenen dan onvoldoende werkzaamheid. De meerderheid (67%) van de patiënten was MTX-naïef. 7-8% van de patiënten had in het verleden een TNF-alfa blokker gebruikt. Het aantal DMARD-naïeve patiënten was beperkt: 129 in de MTX-arm en 115 in de tocilizumab-arm. Doseringen van 8 mg/kg tocilizumab werden elke 4 weken intraveneus als monotherapie toegediend. De controle groep kreeg wekelijks MTX (dosering werd getitreerd vanaf 7,5 mg tot een maximum van 20 mg wekelijks gedurende 8 weken). De gemiddelde dosering methotrexaat bedroeg 15 mg/week, waarbij 74% van de patiënten de maximale 20 mg gebruikte. Nadat non-inferioriteit voor tocilizumab ten opzichte van methotrexaat naar voren kwam, is vervolgens op het primaire eindpunt superioriteit voor tocilizumab aangetoond. Alle secundaire eindpunten ondersteunen de grotere werkzaamheid van tocilizumab vs methotrexaat.

De **SAMURAI studie** is een open gerandomiseerde studie, met als inclusie criterium een onvoldoende reactie op tenminste 1 DMARD. De studie is een openlabel studie voor de klinische eindpunten. Door het open karakter en het feit dat methotrexaat in de DMARD groep in grote mate ondergedoseerd was, kan aan de resultaten van deze studie als directe vergelijking tot DMARDs niet veel waarde worden toegekend. De achtergrond is dat in Japan 8 mg/week de maximale dosering is voor MTX. De onderdosering van MTX is ook het bezwaar tegen de **SATORI studie**.

De **CHARISMA studie** is een dosis respons studie. Na 16 weken was alleen de combinatie met de hoogste dosering van 8 mg/kg tocilizumab statistisch significant werkzamer dan MTX op ACR20. Op ACR50 en 70 werden geen significante verschillen gemeten.

Verder is in een open onderzoek, de **STREAM-studie**¹⁹ (=een extensie bij 143 patiënten van de 12 weken durende Japanse fase II studie van Nishimoto, 2007) werkzaamheid van tocilizumab als monotherapie in een behandelperiode tot 5 jaar gebleken. 34% staakte voortijdig het gebruik. Dit verhoudt zich goed tot uitkomsten van de Nederlandse DREAM studie²⁰, die niet is gericht op gebruik als monotherapie. Hierin had na 5 jaar 42% van de adalimumab, 37% van de etanerceptpatiënten en 65% van de infliximabpatiënten de eerste TNF-alfa blokker voortijdig gestaakt.

Discussie:

Voor geen van de behandelstadia van RA is een directe vergelijking beschikbaar om aan te geven hoe de werkzaamheid van tocilizumab (in combinatie met MTX) zich verhoudt met die van de andere biologicals of DMARDs in optimale dosering (in combinatie met MTX).

Uit de **combinatiestudies** komt naar voren dat overzetten van patiënten met onvoldoende reactie op DMARDs of TNF-alfa blokkers naar tocilizumab kan leiden tot verbetering van RA-symptomen. Een beperkte verbetering van tenminste 20% (ACR 20) werd na een half jaar bij ongeveer 60% van de patiënten gezien. En bij bijna een derde werd na een half jaar een DAS28 klinische remissie (DAS28 <2,6) bereikt. Of dit effect vergelijkbaar is met dat van de TNF-alfa blokkers en andere biologicals is onduidelijk, omdat een directe actieve vergelijking ontbreekt en alleen is vergeleken met placebo. Een beperking is dat niet is gecombineerd met een dosis MTX van tenminste 25-30 mg/week of in een smalle dosISRANGE (20-25 mg/week). De gemiddelde dosis MTX varieerde van 10-25 mg, waardoor patiënten op een lage dosis MTX mogelijk ten onrechte als nonresponders zijn aangemerkt indien een hoger dosis was gebruikt. Verder moet de beperking van de gewrichtsschade door behandeling met tocilizumab, zoals die naar voren komt in de SAMURAI- en de LITHE studie nog bevestigd worden in een populatie voor TNF-alfa blokkers refractaire patiënten.

Voor de tweede geregistreerde indicatie 'als monotherapie bij intolerantie voor methotrexaat of als voortzetten met methotrexaat niet geschikt is' zijn geen onderzoeksgegevens beschikbaar. Geen van de studies met tocilizumab had een dergelijke populatie ingesloten.

Uit de **monotherapiestudies** blijkt tocilizumab in de AMBITION studie superieur aan MTX bij patiënten met een gemiddelde ziekteduur van 6 jaar die op het moment van inclusie geen MTX gebruikten. Toch waren deze gegevens voor de EMEA onvoldoende om te besluiten tot een eerstelijnsindicatie voor tocilizumab, dat wil zeggen als startbehandeling bij DMARD(MTX)-naïeve patiënten. De EMEA geeft hiervoor als motivatie dat MTX in het algemeen beschouwd wordt als effectief tegen de symptomen en de progressie van de gewrichtsschade, terwijl er van tocilizumab geen gegevens zijn voor een remming van de progressie in de eerste lijn. Verder is van belang dat in deze studie de dosISRANGE van MTX 7,4-10 mg bedroeg en het niet mogelijk was tot tenminste 25 mg methotrexaat per week te doseren, zoals in richtlijnen wordt aanbevolen. Gezien het feit dat driekwart van de patiënten in de controle arm de max. dosERING van 20 mg gebruikte, is methotrexaat dus ondergedoseerd. In de SAMURAI studie hadden meer patiënten op monotherapie

met tocilizumab een verminderde radiografische progressie vergeleken met DMARDs, maar in deze studie was MTX nog sterker ondergedoseerd dan in de AMBITION studie. Ter vergelijking hebben alle 3 TNF-alfa blokkers wel een eerstelijns indicatie van de EMEA gekregen, nl bij ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat al dan niet als monotherapie.

Indirecte vergelijking.

Uit **radiologische gegevens** blijkt dat tocilizumab de progressie van structurele schade remt. Een indirecte vergelijking met de radiologische effecten van andere middelen is niet mogelijk omdat er verschillende meetsystemen zijn gebruikt.

Een indirecte vergelijking kan verder alleen worden gemaakt als het gaat om een vergelijkbare patiëntengroep met:

- dezelfde uitkomstparameters
- met een vergelijkbare ziekteduur (het type en de combinatie van de middelen is van minder belang dan de snelheid en intensiteit waarmee de middelen worden ingezet),
- vergelijkbare voorafgaande medicatie in de anamnese.
- vergelijkbare optimale dosis MTX (tenminste 25-30 mg/wk of een smalle dosISRANGE van 20-25mg/wk) vooraf en in combinatie

Indirecte vergelijkingen kunnen met een verschillende insteek worden gemaakt:

1. In het Farmacotherapeutisch rapport van abatacept, 2007²¹ is een indirecte vergelijking gemaakt van de uitkomsten van de studies met abatacept, rituximab en die van TNF-alfa blokkers na 24 weken in combinatie gegeven met MTX. De conclusie was dat de respons van deze middelen in dezelfde range lijkt te vallen. De belangrijkste patiëntkenmerken van de studies waren met uitzondering van voorafgaande behandeling met een TNF-alfa blokker in het algemeen vergelijkbaar (ziekteduur 10-12 jaar, DAS28 score 6-7, MTX dosering 10-25 mg week). Aan deze indirecte vergelijking zijn de gegevens van de studies met tocilizumab toegevoegd; zie tabel 6. Opgemerkt moet worden dat de populatie in de OPTION- en de LITHE-studie iets afwijkt door een gemiddelde ziekteduur van 8 resp. 9 jaar. Uit tabel 6 blijkt dat ook de respons met tocilizumab in dezelfde range lijkt te vallen als die met abatacept en rituximab en de TNF-alfa blokkers. De respons na falen van een TNF-alfa blokker in de studie met tocilizumab (RADIATE) ligt erg dicht bij die van de vergelijkbare studies (aangemerkt met een # in de tabel) met abatacept (Genovese) en rituximab (Cohen).

Tabel 6: Indirecte vergelijking ACR respons na 24 weken, in combinatie met MTX 10-25 mg

ACR respons na 6 maanden	Tocilizumab iv 8 mg/kg/4 weken /placebo	Abatacept iv 10 mg/kg / 4 weken /placebo	Rituximab iv 2 x 1000 mg /placebo	etanercept iv 25 mg 2X/ week /placebo	adalimumab s.c. 40 mg /2 weken /placebo	infiximab 3 mg/kg /8 weken* /placebo
ACR20 (%)	50 /10 RADIATE [#] 59 /27 OPTION 56 /27 LITHE	50 /20 (Genovese) ^{#22} 68 /40 (Kremer2006) ²³ 61 /35 (Kremer2005) ²⁴	51/18 (Cohen) ^{#25} 54/28 (Emery) ²⁶ 70/38 (Edwards) ²⁷	71 /27 ²⁸	67 /15 (Weinblatt ²⁹) 63 /30 (Keystone ³⁰)	50 /20 ³¹
ACR50 (%)	29 /4 RADIATE [#] 44 /11 OPTION 32 /10 LITHE	20 /4 (Genovese) [#] 40 /17 (Kremer2006) 37 /12 (Kremer2005)	27 /5 (Cohen) [#] 34 /13 (Emery) 43 /13 (Edwards)	39 /3	55 /8 (Weinblatt) 39 /10 (Keystone)	27 /5
ACR70 (%)	12 /1 RADIATE [#] 22 /2 OPTION 13 /2 LITHE	10 /1 (Genovese) [#] 20 /6 (Kremer2006) 17 /2 (Kremer2005)	12 /1 (Cohen) [#] 20 /5 (Emery) 23 /2 (Edwards)	15 /0	27 /5 (Weinblatt) 21 /3 (Keystone)	8 /0

*na 30 weken

[#]wel voorafgaande behandeling met TNF-alfa blokker

In het algemeen lijkt de respons voor de studies met patiënten die op een voorafgaande behandeling met een TNF-alfa blokker onvoldoende reageerden of deze niet verdroegen lager te liggen dan in studies met onvoldoende reactie op andere DMARDs. Opvallend is dat met name voor de ACR20 relatief grote verschillen worden gevonden in respons op placebo. Deze relatief grote verschillen kunnen wijzen op onderliggende verschillen in patiëntenpopulatie, waarbij gedacht kan worden aan onderlinge verschillen in onderdosering van methotrexaat. Ook het probleem dat in de studies het 'falen van een eerdere behandeling' en 'onvoldoende respons' op eerdere behandeling niet goed is gedefinieerd kan hierbij een rol spelen. In een editorial³² is dit specifiek (zie tabel 7 in kaart gebracht voor de 70% respons).

Tabel 7: Placebocorregeerde ACR 70 respons in combinatie met MTX na 6 maanden in RCT's

middelen	Na onvoldoende reactie op MTX		Na onvoldoende reactie op een TNF- α blokker		
	ACR70 (%)	NNT	ACR70 (%)	NNT	
Abatacept/placebo	20/7	8	10/2	13	Genovese, 2005, Kremer, 2005
Rituximab/placebo	20/5	6	12/1	9	Cohen, 2006, Emery, 2006
Tocilizumab/placebo	22/2	5	12/1	9	RATIAE (Emery), OPTION (S molen)
Adalimumab/placebo	21/3	6	-	-	Keystone, 2004
Etanercept/placebo	15/0	6	-	-	Weinblatt, 1999
Infliximab/placebo	18/2	6	-	-	Lipsky, 2000 ³³

-niet bepaald

2. Uit tabel 7 blijkt dat de verbetering van de ziekteactiviteit met tenminste 70% (de ACR 70 respons) van abatacept, rituximab en tocilizumab na falen van een TNF- α blokker kleiner lijkt dan na onvoldoende reactie op MTX. Alleen in de in deze tabel niet meegenomen LITHE-studie blijft de respons van tocilizumab na onvoldoende reactie op MTX achter met een voor placebocorregieerd verschil van 11%.

Hoewel directe vergelijkingen ontbreken, wordt in het algemeen aangenomen dat de 3 TNF- α blokkers een vergelijkbare activiteit hebben met tot 70% van de patiënten die een verbetering met 20% van de ziekteactiviteit bereiken³⁴. De TNF- α blokkers worden of als combinatie met MTX of als monotherapie gegeven, behalve infliximab die altijd combinatie met MTX nodig heeft.

3. Voor de tweedelijnsindicatie heeft de fabrikant de resultaten van een meta-analyse overlegd (niet gepubliceerd) van een indirecte vergelijking van tocilizumab met TNF- α blokkers. Deze vergelijking is gebaseerd op de in de meta-analyse van Nixon, 2007³⁵ gebruikte 'mixed-treatment' analyse. Verder wordt bij de presentatie van de resultaten verwezen naar een niet gepubliceerd rapport van Mapi Values³⁶. De gebruikte analyse van Nixon corrigeert voor de ziekteduur als voorspellende factor bij het behandelings-effect als positieve coëfficiënt en de gemiddelde HAQ disabiliteitsindex als een negatieve coëfficiënt. Over deze correctiefactoren is discussie mogelijk. In het Mapi rapport, waarin voor tocilizumab de LITHE en CHARISMA studies niet zijn meegenomen, worden geen correcties toegepast.

Het oordeel van de EMEA was dat in deze meta-analyse voor patiënten die hebben gefaald op een conventionele DMARD de werkzaamheid van tocilizumab gemeten op de ACR 20 vergelijkbaar lijkt met die van TNF- α blokkers. Volgens de EMEA lijkt het gemeten op de ACR50 en ACR70 na 24 weken zelfs werkzaam. Het eindoordeel van de EMEA is echter dat de vermindering van de ziekteactiviteit door tocilizumab vergelijkbaar is met die van een TNF- α blokker.

De CFH wijst op de diverse mogelijkheden van indirecte vergelijking zoals beschreven in een recent rapport van de CADTH³⁷, en de verschillen in uitkomsten die de verschillende methoden kunnen genereren. De aanbeveling is om indirecte vergelijking te beperken tot situaties waarin een directe vergelijking niet mogelijk is. De beperkte inzichtelijkheid en transparantie van de 'mixed-treatment' (MTA) analyse beperkt de toepassing. De CFH wijst er verder op dat in de gebruikte MTA analyse als beschreven door Nixon, 2007 geen rekening wordt gehouden met het aantal eerder gefaalde behandelingen of de aard ervan en evenmin met de invloed op de radiologische gemeten gewrichtsschade. Ook wijst zij erop dat in het Mapi rapport de uitkomst van eenzelfde MTA-analyse voor zowel de ACR 50 en 70 niet tocilizumab als de beste behandeling naar voren komt maar infliximab. Voor een meerwaarde van tocilizumab als tweedelijns middel is een directe vergelijking nodig. Dit is met name het geval omdat de werkzaamheid van de diverse middelen afhankelijk lijkt van het stadium van de ziekte en/of de premedicatie die al is toegepast en eventuele verschillen die in een indirecte vergelijking naar voren komen het gevolg kunnen zijn van bias.

Conclusie:

Bij patiënten met een ernstige actieve reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste 1 TNF- α blokker liet tocilizumab in combinatie met methotrexaat na 24 weken een significante vermindering van de ziekteactiviteit zien ten opzichte van methotrexaat alleen. Gepubliceerde gegevens over de radiologische progressie zijn bij deze populatie nog niet beschikbaar. De respons valt in een indirecte vergelijking in deze populatie in dezelfde range als die van abatacept en rituximab.

De werkzaamheid van tocilizumab is verder aangetoond na onvoldoende reageren op monotherapie met MTX of andere DMARDs in onderzoek voor een periode van een half tot 1 jaar. Voor deze populatie is aangetoond dat tocilizumab de progressie van radiologische gemeten

gewrichtsschade remt. In de meeste studies is tocilizumab onderzocht in combinatie met MTX, waardoor de voorkeur uitgaat naar deze combinatie. In een indirecte vergelijking in deze populatie valt de respons in een in dezelfde range als die van een TNF-alfa blokker, abatacept en rituximab. Tocilizumab is onvoldoende onderzocht als monotherapie in een populatie waarin eerder gebruik van MTX heeft gefaald vanwege intolerantie voor methotrexaat of waarin voortzetten met methotrexaat niet geschikt was. Monotherapie met tocilizumab was in onderzoek superieur aan ondergedoseerd MTX.

4.b. Bijwerkingen

De belangrijkste bijwerkingen van tocilizumab tot nu toe, zijn infecties, maagdarmklachten, infusiereacties, huidafwijkingen, neutropenie, verhoging van leverenzymen en lipiden. Over het risico op cardiovasculaire aandoeningen en het risico op maligniteiten is onzekerheid en bestaat onduidelijkheid omdat de meeste studies maar 6 maanden duurden. Maligniteiten zijn bij 1,27/100 patiëntjaren opgetreden. Ernstige infecties (met name van de luchtwegen, huid en het maagdarmgebied) treden op bij 2,1% van de patiënten behandeld met tocilizumab versus 1,5% bij placebo. Infusiereacties (hypertensie, rash en jeuk) zijn gemeld bij 6,5% van de patiënten. Bij patiënten die eerst TNF-alfa blokkers hadden gebruikt lijkt het risico op neutropenie iets verhoogd en lijken meer infecties op te treden. Bij ongeveer 0,3% van de patiënten zijn ernstige overgevoelighedsreacties gemeld die worden geassocieerd met de infusie.

In de enige direct vergelijkende AMBITION studie, was het percentage ernstige bijwerkingen bij tocilizumab 3,8% v.s. 2,8% ($p=0.50$) bij ondergedoseerd methotrexaat; het percentage ernstige infecties bedroeg resp. 1,4 v.s. 0,7%. Reversibele graad 3 neutropenie trad vaker op bij tocilizumab (3,1 v.s. 0,4%) evenals een totaal cholesterol ≥ 240 mg/dL (13.2 v.s. 0.4%). Alleen de verhoging ALT $>3x$ - $<5x$ ULN was lager met tocilizumab vergeleken met methotrexaat (1.0 v.s. 2.5%).

In de RADIATE studie van Emery, 2008 kwamen infecties, maagdarmklachten, rash en hoofdpijn vaker voor dan in de placebo-arm. Ernstige bijwerkingen kwamen vaker voor in de placebo-arm dan in de armen met tocilizumab. De verhoogde LDL en totaal cholesterolspiegels konden niet met een verhoogd cardiovasculair risico in verband worden gebracht. Reversibele graad 3 en 4 neutropenie trad in de populatie patiënten met onvoldoende reactie op TNF-alfa blokkers vaker op dan in de populatie met onvoldoende reactie op MTX zoals in de OPTION studie.

In de TOWARD studie was het percentage ernstige bijwerkingen bij tocilizumab 6,7% v.s. 4,3% bij placebo; het percentage ernstige infecties bedroeg resp. 2,7 v.s. 1,9%. Ook verhoging ALT $>3x$ - $<5x$ ULN trad vaker op bij tocilizumab (4 v.s. 1%), evenals cholesterolverhoging (23% v.s. 6%); beide zonder klinische symptomen.

De bijwerkingen gemeld in de OPTION studie komen overeen met die in de andere studies zijn gemeld en leveren geen nieuwe gezichtspunten. Ook in deze studie is onduidelijk wat de klinische betekenis is van de toename van lipiden en het totale cholesterol van 5,1 mmol/l naar 6,0 na 6 weken behandeling.

In de SAMURAI studie traden 3 maligniteiten op (2x borstkanker, 1 colonkanker). In de discussie stellen de auteurs dat IL-6 een mogelijke oorzaak van maligniteiten kan zijn en dat het carcinogene risico in kaart moet worden gebracht.

Discussie:

Evenals bij TNF-alfa blokkers, abatacept en rituximab kan bij tocilizumab de afweer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast. Rekening moet worden gehouden met de mogelijkheid dat comediatie met lage doseringen corticosteroïden dit effect versterkt. Infusiereacties zijn ook gemeld met abatacept, rituximab en de TNF-alfa blokkers. Onduidelijk is of er sprake is van onderlinge verschillen. Volgens een editoriaal³⁸ zou de toename van lipiden en het totale cholesterol bij tocilizumab voor een 40-jarige ex-roker een toename van 6-9% van het 10 jaarsrisico op een MI of cardiovasculaire dood betekenen. Aan de andere kant gaat de anti-inflammatoire werking het bij reumatoïde artritis verhoogde cardiovasculaire risico tegen. Verder is onderzoek nodig naar de betekenis van de invloed op de leverfunctie met name in combinatie met hoge doses MTX (20-25 mg/week).

Conclusie:

Voor het in kaart brengen van voor en nadelen van tocilizumab ten opzichte van andere biologicals zijn direct vergelijkende studies nodig in combinatie met (20-25 mg/week) MTX. Vooralsnog zijn er geen grote verschillen in bijwerkingen gerapporteerd. Rekening moet worden gehouden met een verminderde afweer tegen infecties en maligniteiten, infusiereacties, leverenzymafwijkingen en een mogelijk negatieve invloed op het cardiovasculaire risico. De gegevens over de veiligheid van tocilizumab op de lange termijn bij reumatoïde artritis zijn beperkt.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn van tocilizumab geen studies beschikbaar waarin kwaliteit van leven een primair eindpunt is. Als secundaire eindpunten zijn in de RADIATE, OPTION en TOWARD studie de disability-index van de HAQ, de FACIT-F en de SF-36 meegenomen.

De Health Assessment Questionnaire Disability Index (**HAQ-DI**) geeft op een schaal van 0-3 de handicap weer die bestaat om ADL activiteiten uit te voeren. Een verschil van 0,22 eenheden in de HAQ-score ten opzichte van de uitgangspositie wordt als een klinisch relevante verbetering van het dagelijks functioneren van patiënten met reumatoïde artritis beschouwd.

De **Short Form-36 (SF-36)** bestaat uit 36 items en 8 schalen waaruit een score voor de fysieke component en de mentale component wordt afgeleid. Beide hebben een score van 0-100; een hogere score betekent een betere gezondheid.

De Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (**FACIT-F**) vragenlijst heeft een schaal van 0-52; een hogere score betekent minder vermoeidheid. De schaal is gevalideerd voor patiënten met reumatoïde artritis. Een verschil van 4 punten in de FACIT-F score wordt als klinisch relevant verschil beschouwd.

Tabel 8: Kwaliteit van leven gegevens

	HAQ-DI		FACIT-F	SF-36 lichamelijke gezondheid	SF-36 mentale gezondheid
RADIATE, Emery, 2008, tocilizumab 4 tocilizumab 8 placebo	-	gemiddelde verbetering -0,31 p=0,003 -0,39* -0,05		-	-
OPTION, Smolen, 2008, tocilizumab 4 tocilizumab 8 placebo	HAQ-DI verbetering met 0,3 punten 61% 59% 47%	gemiddelde verbetering -0,52 p=0,03 -0,55 p=0,008 -0,34	gemiddelde verbetering 7,3 p=0,006 8,6* 4	gemiddelde verbetering 9,7* 9,5* 5	gemiddelde verbetering 5,7 p=0,04 7,3 p=0,001 2,7
TOWARD, Genovese, 2008, tocilizumab 8 placebo	HAQ-DI verbetering met 0,3 punten 60% 34%	gemiddelde verbetering -0,5* -0,2	gemiddelde verbetering 8,0* 3,6	gemiddelde verbetering 8,9* 4,1	gemiddelde verbetering 5,3* 2,3
AMBITION, Jones, 2009, tocilizumab 8 MTX 7,5- 20/week	-	gemiddelde verbetering -0,7 -0,5	-	-	-

* statistisch significant t.o.v. placebo; p < 0.0001 -niet weergegeven

* statistisch significant t.o.v. placebo; geen p-waarde opgegeven

Conclusie:

Bij patiënten die met tocilizumab werden behandeld, werd een statistisch significante verbetering gemeld van alle door de patiënt gerapporteerde vragenlijsten (HAQ-DI), Short Form-36 en Functional Assessment of Chronic Illness Therapy vragenlijst.

Statistisch significante verbetering van de HAQ-DI scores werd waargenomen vergeleken met ondergedoseerd MTX.

4.d. Ervaring

Tocilizumab is in Japan vanaf april 2008 voor RA op de markt; het was daar al vanaf 2006 geregistreerd voor Castleman's Disease (een zeldzame ziekte die gepaard gaat met hypersecretie van IL-6). In de VS wordt registratie in 2009 verwacht. De fabrikant meldt per 20 juni 2009 een exposure van tocilizumab van 16.500 patiëntjaren wereldwijd.

Met TNF-alfa blokkers bestaat inmiddels ruime ervaring van meer dan 12 jaar bij RA.

Conclusie:

De ervaring met tocilizumab is beperkt en geringer dan met TNF-alfa blokkers.

4.e. Toepasbaarheid

Bij RA bij volwassenen:

De geregistreerde indicatie van tocilizumab is iets breder dan die van abatacept en rituximab, die pas in aanmerking komen nadat tenminste 1 TNF-alfa blokker heeft gefaald en verder alleen in

combinatie met MTX. Tocilizumab is net als de TNF-alfa blokkers etanercept en adalimumab ook als monotherapie geregistreerd na falen van MTX.

De TNF-alfa blokkers etanercept en adalimumab zijn breder geregistreerd dan tocilizumab, nl ook als eerstelijnsmiddel bij ernstige actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met MTX.

Comorbiditeit

Tocilizumab is net als abatacept alleen geregistreerd voor RA bij volwassenen. De TNF-alfa blokkers zijn breder geregistreerd en kunnen bij diverse comorbiditeiten daarom van voordeel zijn. Adalimumab, infliximab en etanercept voor spondylitis ankylopoetica, artritis psoriatica, plaque psoriasis. Adalimumab en infliximab verder ook voor de ziekte van Crohn.

Kinderen:

Voor gebruik van tocilizumab bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn onvoldoende gegevens. Alleen etanercept en adalimumab zijn geregistreerd voor juveniele idiopathische artritis bij kinderen.

Zwangerschap:

Net als bij TNF-alfa blokkers, abatacept en rituximab wordt vrouwen in de vruchtbare leeftijd aangeraden anticonceptieve maatregelen te nemen tijdens en tot 6 maanden na de therapie.

Contra-indicaties:

-Evenals TNF-alfa blokkers, abatacept en rituximab is tocilizumab gecontra-indiceerd bij ernstige infecties, en moet men bij optreden van een ernstige infectie, allergische of anafylactische reacties de behandeling staken. Levende verzwakte vaccins dienen niet tijdens behandeling te worden gegeven. Op dit punt is de toepasbaarheid van tocilizumab vergelijkbaar met die van TNF-alfa blokkers abatacept en rituximab.

-Evenals bij abatacept zijn er bij tocilizumab geen beperkingen bij hartfalen in de 1B-tekst opgenomen. Bij toepassing van TNF-alfa blokkers is bij hartfalen voorzichtigheid geboden; gebruik van infliximab is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA III-IV). Bij rituximab ontbreken gegevens over de veiligheid bij reumatoïde artritis bij patiënten met matig *hartfalen* (NYHA III) of ernstige, niet-controleerbare hartaandoeningen; in verband met het optreden van hypotensie mogen bloeddrukverlagende middelen gedurende 12 uur voorafgaand aan de infusie niet worden gebruikt. In fase IV onderzoek zijn met abatacept bij COPD-patiënten COPD-exacerbaties gemeld.

Voorzorgen:

- Bij tocilizumab is net als bij gebruik van andere DMARD's in het algemeen periodieke controle van beenmerg- en leverfunctie nodig. De ALT en AST spiegels moet men gedurende de eerste 6 maanden elke 4-8 weken controleren en daarna elke 12 weken. Aanbevolen wordt het aantal neutrofielen of trombocyten te bepalen voor het starten van de behandeling, daarna na 4-8 weken. Bij een ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ of trombocyten $< 50 \times 10^3/microl$ de behandeling niet starten dan wel staken.

-Evenals bij TNF-alfa blokkers, abatacept en rituximab is bij tocilizumab vorming van antilichamen gemeld. Combinatie met MTX lijkt de vorming van antilichamen te verminderen. De klinische betekenis van de vorming van auto-antilichamen bij abatacept en TNF-alfa blokkers is nog onduidelijk. Bij rituximab wordt de aanwezigheid van antichimerische antilichamen (HACA) in verband gebracht met een verergering van de infusiereacties of allergische reacties na de 2^e infusie van de vervolgcuren.

-Combinatie van tocilizumab met TNF-alfa blokkers, abatacept of rituximab wordt niet aanbevolen; over combinatie met TNF-alfa blokkers, abatacept en rituximab bestaat geen ervaring. Combinatie van abatacept met een TNF-alfa blokker geeft een hogere frequentie van algemene en ernstige infecties.

Conclusie:

De toepasbaarheid van tocilizumab lijkt in grote lijnen verder vergelijkbaar met die van abatacept, rituximab en TNF-alfa blokkers middelen. Combinatie van tocilizumab met TNF-alfa blokkers, abatacept of rituximab wordt niet aanbevolen.

4.f. Gebruiksgemak

Tocilizumab wordt eenmaal per 4 weken toegediend als i.v. infusie gedurende 1 uur. Abatacept en rituximab worden ook toegediend als i.v. infusie. Abatacept gedurende 30 minuten, waarna 2 uur observatie is vereist. Na 2 en 4 weken moet de infusie worden herhaald en daarna elke 4 weken. Rituximab wordt als i.v. infusie gedurende een aantal uren; een kuur met rituximab bestaat uit 2 infusies. Over de veiligheid en werkzaamheid van vervolgbehandelingen (na 6-12 maanden) met rituximab zijn beperkte klinische gegevens.

Zowel adalimumab als etanercept worden subcutaan toegediend; etanercept 2 maal per week en adalimumab een keer per twee weken. Zowel voor etanercept als voor adalimumab zijn er

voorgevulde wegwerpspuiten beschikbaar. Infliximab wordt poliklinisch om de 6-8 weken als i.v. infusie toegediend.

Discussie:

Toediening per i.v. infusie is minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening. De infusieduur van tocilizumab is langer dan van abatacept, maar korter dan met rituximab of infliximab. Hoewel de toediening van rituximab beperkt is tot 2 infusies; na 4-12 maanden kan een vervolgkuur op grond van het klinische beeld worden overwogen. In tegenstelling tot abatacept, infliximab en rituximab is het volgens de registratietekst niet noodzakelijk premedicatie voor infusie te geven

Conclusie:

Toediening per i.v. infusie is minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening met etanercept en adalimumab.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

De prijs voor tocilizumab bedraagt 2,08 euro/mg. Bij 13 behandelingen/jaar á 8mg/kg zijn de kosten ongeveer 15.000 euro/jaar/patiënt. Zie de kostenprognose.

5.b. Bijzonderheden

Het werkingsmechanisme verschilt van dat van de andere biologicals. Tocilizumab is de eerste IL-6 antagonist.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van tocilizumab

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis ten opzichte van de huidige beschikbare behandelopties en plaatst tocilizumab als behandeloptie na een ontoereikende respons op één DMARD. Een argument is het nieuwe werkingsmechanisme. De studies met tocilizumab als monotherapie voert de fabrikant aan als bewijslast bij de onderbouwing van de inzetbaarheid van tocilizumab als alternatief voor TNF-alfa blokkers al na falen van 1 DMARD.

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

Bij de behandeling van reumatoïde artritis in combinatie met methotrexaat bij onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling met een DMARD inclusief een TNF-alfa blokker is tocilizumab een alternatief voor behandeling met een TNF-alfa blokker, abatacept, rituximab of conventionele therapie. In de voorgaande behandeling met DMARD's dienen patiënten in ieder geval behandeld te zijn met een adequate dosering methotrexaat van ten minste 25 mg/week (of een lagere maximale dosering bij bijwerkingen)³⁹. De CFH meent dat bij deze populatie tocilizumab therapeutisch gelijkwaardig is aan de TNF-alfa blokkers, abatacept en rituximab. De CFH meent in navolging van de EMEA dat de positieve uitkomst van de AMBITION studie onvoldoende is om een vroege inzetbaarheid van tocilizumab in de eerste lijn (=patiënten die nog niet eerder zijn behandeld met DMARDs of TNF-alfa blokkers) te rechtvaardigen. Naast het ontbreken van gegevens over de radiologische progressie, wijst de CFH erop dat methotrexaat in de AMBITION studie ondergedoseerd was. Verder was in de CHARISMA studie –waar men methotrexaat hoger kon doseren (tot 25 mg/week) dan in de AMBITION studie- monotherapie met tocilizumab ten opzichte van MTX gemeten op ACR 50 en -70 niet statistisch significant verschillend. Bovendien is tocilizumab niet de enige biological die in een onderzoek superieur was aan MTX. Ook van enkele andere 'biologicals' is in direct vergelijkende studies superioriteit aangetoond ten opzichte van MTX⁴⁰. Zo was rituximab superieur op symptomen en functioneel⁴¹. En etanercept was superieur aan MTX op afname van de radiologische progressie⁴², en op het percentage patiënten die klinische remissie bereikten (DAS<1,6)⁴³.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Vanwege de ruimere ervaring heeft een combinatie van methotrexaat en een TNF-alfa blokker de voorkeur boven tocilizumab en MTX. Bij falen op MTX in combinatie met een TNF-alfa blokker kan overwogen worden om tocilizumab en MTX als alternatief voor een andere TNF-alfa blokker, rituximab, abatacept of conventionele therapie in te zetten

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 9 november 2009.

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

8. Literatuur

- ¹ Harbers MM (RIVM). Zijn er verschillen tussen Nederland en andere landen? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Bewegingssysteem en bindweefsels\ Reumatoïde artritis (RA), 5 november 2007.
- ² Farmacotherapeutisch Kompas 2009.
- ³ The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis. National clinical guideline for management and treatment in adults. Royal College of physicians. London, 2009. www.rcplondon.ac.uk
- ⁴ Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Standpunt tocilizumab. Indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met tocilizumab (anti-IL-6 therapie). Versie 9 maart 2009.
- ⁵ NHG-standaard Artritis. HuisartsWet 2009; 52: 439-52.
- ⁶ Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults. NICE Clinical guideline 79. February 2009. <http://www.nice.org.uk/>.
- ⁷ CPMP. Points to consider on clinical investigations of medicinal products other than NS AIDS for the treatment of rheumatoid arthritis. EMA London, 17 december 2003. CPMP/BWP/556/95 rev 1/final. <http://www.eudra.org/emea/html>.
- ⁸ Suarez-Almazor, Ortiz Z, Lopez-Olivo M et al. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness [Technology Report no 85]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- ⁹ Emery P, Keystone E, Tony H-P et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves randomised placebo-controlled trial biologicals: results from a 24-week multicentre arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor treatment outcomes in patients with rheumatoid. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1516-23.
- ¹⁰ Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. For the OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008; 371:987-97.
- ¹¹ EMA, EPAR RoActemra. EMA/26276/2009.
- ¹² Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. The Tocilizumab in Combination With Traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy Study. Arthritis Rheumatism 2008; 58: 2968-80.
- ¹³ Jones G, Sebba A, Gu J et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Manuscript 2009
- ¹⁴ Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al for the Charisma Study Group. Double-blind, randomised, controlled clinical trial of the Interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis & Rheumatism 2006; 54: 2817-29.
- ¹⁵ Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheumatology 2004; 50:1761-9.
- ¹⁶ Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007; 66 :1162-7.
- ¹⁷ Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol 2009; 19: 12-9.
- ¹⁸ SPC RoActemra-H-C-955-00-00, EMA 16/01/2009
- ¹⁹ Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis online 19 nov 2008; doi: 10.1136/ard.2008.0092866.
- ²⁰ Riel PLCM van. Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM). Evaluation and monitoring of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis in daily clinical practice. Report winter 2009.
- ²¹ Farmacotherapeutisch rapport abatacept (Orencia®) bij reumatoïde artritis. 2007 <http://www.cvz.nl/>.

- ²² Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-23. Erratum in: *N Engl J Med* 2005; 353: 2311.
- ²³ Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Endoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 20;144(12):865-76. Summary for patients in: *Ann Intern Med* 2006; 20;144(12):118.
- ²⁴ Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2263-71. Erratum in: *Arthritis Rheum* 2005; 52: 332.
- ²⁵ Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary safety and efficacy at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-2806.
- ²⁶ Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390-1400.
- ²⁷ Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572-81.
- ²⁸ Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
- ²⁹ Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- ³⁰ Keystone AC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes with adalimumab (a human anti-TNF- α monoclonal antibody) in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis on concomitant methotrexate therapy: a randomized, controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11.
- ³¹ Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-39.
- ³² Smolen JS, Weinblatt ME. When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1497-8.
- ³³ Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: Anti-tumour Necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
- ³⁴ Hyrich KL, Lunt M, Watson KD et al for the British society for Rheumatology biologics register. Outcomes after switching from on anti-tumor necrosis factor agent to a second anti-tumor necrosis factor agent in patients with rheumatoid arthritis. Results from a large UK National Cohort study. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 13-20.
- ³⁵ Nixon R, Bansback N, Brennan. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor α and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. *Rheumatol* 2007; 46: 1140-1147.
- ³⁶ Bergman G, Jansen J. Mixed treatment comparison of tocilizumab in treatment of rheumatoid arthritis. Report RO5817a v1.0. Prepared by Mapi Values for Roche. Jan 4th, 2008.
- ³⁷ Wells GA, Sultan SA, Chen I et al. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- ³⁸ Bongartz T. Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2008; 371: 961-2.
- ³⁹ Voorlopig standpunt Nederlandse Vereniging voor Reumatologie over abatacept (=voorlopige behandelrichtlijn): indicatie en behandeling van reumatoïde artritis met de selectieve T-cel modulator abatacept. 25 mei 2007.
- ⁴⁰ The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis. National clinical guideline for management and treatment in adults. Royal College of Physicians. London, 2009. www.rcplondon.ac.uk
- ⁴¹ Strand V, Balbir GA, Pavelka K et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology* 2006; 45(12):1505-1513.
- ⁴² Klareskog L, Van Der HD, de Jager JP et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9410):675-681.
- ⁴³ Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez VV et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(4): 1063-1074.

Kostenprognose van opname van tocilizumab (RoActemra®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor tocilizumab (RoActemra®) in combinatie met methotrexaat (MTX) voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis met een ontoereikende respons op of intolerantie voor een eerdere behandeling met één of meer disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) of TNF- α blokkerende middelen in de periode 2009-2011. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

Tocilizumab is in combinatie met methotrexaat (MTX) geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis met een ontoereikende respons op of intolerantie voor een eerdere behandeling met één of meer disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) of TNF- α blokkerende middelen. Verder kan tocilizumab als monotherapie worden gegeven aan patiënten die intolerant zijn voor MTX of wanneer voortzetten van de behandeling met MTX niet geschikt is¹.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De CFH concludeert het volgende over de therapeutische waarde van tocilizumab:

“Bij de behandeling van reumatoïde artritis en onvoldoende respons op ten minste 1 TNF- α blokker heeft tocilizumab in combinatie met methotrexaat een therapeutische waarde vergelijkbaar met abatacept en rituximab beide in combinatie met methotrexaat.

Bij de behandeling van reumatoïde artritis en onvoldoende respons op monotherapie met MTX of DMARDs heeft tocilizumab in combinatie met methotrexaat een therapeutische waarde vergelijkbaar met TNF- α blokkers in combinatie met methotrexaat.

Tocilizumab is niet onderzocht als monotherapie in een populatie waarin eerder gebruik van MTX heeft gefaald vanwege intolerantie voor methotrexaat of waarin voortzetten met methotrexaat niet geschikt was².”

Deze kostenprognose heeft betrekking op behandeling van tocilizumab in combinatie met MTX.

2.2 Aantal patiënten

Voor de behandeling van actieve reumatoïde artritis beveelt de recente CBO richtlijn over reumatoïde artritis van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) de volgende medicamenteuze behandelstrategie aan:

Behandeling met de DMARD methotrexaat (MTX) is in optimale dosering (25 mg/wk) de eerste keus. Bij hoge, persisterende ziekteactiviteit, positieve reumafactor en eventueel erosies na drie maanden kan de MTX behandeling gecombineerd worden met 1) sulfasalazine en glucocorticoiden; 2) leflunomide; 3) sulfasalazine en hydroxychloroquine; of 4) met een anti-TNF α blokker (infliximab; etanercept; adalimumab).

Bij intolerantie voor MTX dient de behandeling gecontinueerd te worden met een andere DMARD. Bij falen op MTX behandeling in combinatie met een anti-TNF α blokker kan de MTX behandeling gecontinueerd worden met een andere anti-TNF α blokker, met rituximab, abatacept, goud of anakinra³.

Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas wordt bij opeenvolgend gebruik van anti-TNF α blokkers in de praktijk het middel meestal vervangen door een middel met een ander aangrijpingspunt: receptorantagonist (etanercept) versus antilichaam (adalimumab, infliximab). Behandeling met abatacept of rituximab (in combinatie met methotrexaat) komt in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op een optimale voorgaande behandeling inclusief behandeling met een anti-TNF α blokker⁴.

Op basis van de geregistreerde indicatie en de therapeutische waarde van tocilizumab kan de plaats in de behandeling als volgt zijn:

1. behandeling met tocilizumab in combinatie met MTX kan gegeven worden aan patiënten die een onvoldoende respons hebben op MTX of een andere DMARD. In de praktijk krijgen deze patiënten veelal MTX met een anti-TNF α blokker⁵.
2. behandeling met tocilizumab in combinatie met MTX kan gegeven worden aan patiënten die falen op een eerdere behandeling met een anti-TNF α blokker en MTX. In de praktijk kunnen deze patiënten ook behandeld worden met MTX in combinatie met een andere anti-TNF α blokker; rituximab of abatacept⁵.

De schatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tocilizumab in combinatie met MTX is als volgt.

- Van de totale populatie patiënten met reumatoïde artritis (191.000 in 2005) krijgt 63,5% een medicamenteuze behandeling (101.275)⁶.
- Voor de schatting van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tocilizumab kan gebruik worden gemaakt van de kostenprognosen van rituximab en abatacept voor de behandeling van reumatoïde artritis^{7,8}. In deze kostenprognosen wordt
- geschat dat ongeveer 6500 patiënten jaarlijks behandeld worden met TNF α blokkers (gegevens 2006). Dit zijn grotendeels patiënten met een ontoereikende respons op een klassieke DMARDs.
- Aangezien in het CFH advies wordt geadviseerd om te starten met een TNF-alfa blokker gaat de CFH ervan uit dat patiënten niet gelijktijdig behandeld worden met tocilizumab/MTX.
- Uit de gegevens van de recente tussenrapportage van het Nederlandse DREAM onderzoek kan worden vastgesteld dat respectievelijk 21% (etanercept), 23% (adalimumab) en 32% (infliximab) van de patiënten na een jaar met de behandeling van deze TNF- α blokkers stopt⁵. Het aantal patiënten met een ontoereikende respons op één van deze TNF α blokkers bedraagt dus 21%-32% (1024-1560)⁵.
- Deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met tocilizumab/MTX, een andere TNF α blokker, rituximab of abatacept.
- Als we aannemen dat al deze patiënten behandeld worden met tocilizumab/MTX bedraagt het totaal aantal patiënten 1024-1560.
- Na falen op tocilizumab/MTX resteert één van de andere behandelopties.

Afhankelijk van de plaats van tocilizumab in het behandelingsalgoritme bedraagt het geschatte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met tocilizumab tussen de 1349 en 1885 per jaar.

Dosering en duur van het gebruik

Op basis van de resultaten zoals gerapporteerd in het dossier kan worden aangenomen een RA patiënt 13 behandelingen in het eerste jaar krijgt – conform de registratietekst. De aanbevolen dosering bedraagt 8 mg/ kg lichaamsgewicht. Tocilizumab is verkrijgbaar als concentraat voor oplossing van 20mg/ml in een 4 ml flacon (80 mg), een 10 ml flacon (200 mg) en een 20 ml flacon (400 mg).

Kosten

De aanvrager geeft in het dossier aan dat tocilizumab €2,08/ mg kost. Een gemiddelde patiënt van 70 kg ontvangt 560 mg hetgeen overeenkomt met €1165,- per behandeling. Op jaarbasis bedragen de kosten €15.142,-.

3. Kostenprognose

Jaarlijks zullen er tussen de 1024 en 1560 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met tocilizumab in combinatie met MTX. De kosten per behandeling bedragen €15.142,- op jaarbasis. De geprognosticeerde kosten voor tocilizumab/MTX bedragen per jaar circa 16 tot 24 miljoen euro. Uitgaande van een gemiddelde van deze twee, zullen de kosten per jaar op ongeveer 20 miljoen euro uitkomen. De kostenprognose tocilizumab voldoet hiermee aan het kostencriterium en komt in aanmerking voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 9 november 2009.

4. Referenties

1. EM EA, EPAR RoActemra. EM EA/26276/2009.
2. Farmacotherapeutisch rapport Tocilizumab (RoActemra).
3. CBO richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis 2009
4. Farmacotherapeutisch Kompas 2009.
5. Van Riel et al. 2008. Evaluation and monitoring of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis in daily clinical practice. Report summer 2008. Dept of Rheumatology. Radboud University Nijmegen Medical Center.
6. Chorus et al. 2007. <http://t.no-kwaliteit-van-leven.adlibsoft.com/docs/1676.pdf>.
7. Kostenprognose rituximab 2006/2007.
8. Kostenprognose abatacept 2007.

Vraagstelling doelmatigheidstoets tocilizumab (RoActemra®) bij de indicatie reumatoïde artritis

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel tocilizumab (RoActemra®) voor de behandeling van reumatoïde artritis. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van tocilizumab, in combinatie met methotrexaat (MTX), in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis met een ontoereikende respons op of intolerantie voor één of meerdere 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs) of TNF α blokkers.
Vergelijkende behandeling	Afhankelijk van de patiënt zal gekozen worden uit behandeling met een nog niet toegepaste klassieke of biologische DMARD: MTX in combinatie met een TNF α blokker (infliximab, etanercept, adalimumab); MTX in combinatie met rituximab of MTX in combinatie met abatacept.
Effectiviteit	De effectiviteit is uitgedrukt in de ACR respons en verandering in Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score. Utiliteiten zijn berekend op basis van de HAQ score.
Kosten	Directe medische kosten en directe en indirecte niet-medische kosten.
Incrementele kosteneffectiviteit	Kostenutiliteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen QALY).
Model	Markov microsimulatie model. Het voor Nederland aangepaste model is bijgevoegd. Het internationale model is opgesteld volgens de OMERACT richtlijnen en door een onafhankelijke derde partij gevalideerd.
Tijdshorizon	Levenslang.
Doelmatigheidsindicatie	De doelmatigheidsindicatie is op basis van het t=0 model uitgewerkt. Uitgegaan wordt van het bestaande behandelingsalgoritme waarmee het alternatieve behandelingsalgoritme, te weten het toevoegen van behandeling met tocilizumab/MTX na falen op een klassieke DMARD, wordt vergeleken. De effectiviteitsresultaten (ACR) zijn gebaseerd op de pivotal klinische studies (OPTION; TOWARD; LITHE en RADIATE) en literatuur, en een meta-analyse op basis van Bayesiaanse mixed treatment comparisons. De utiliteiten worden berekend via een formule uit de HAQ scores zoals gerapporteerd in de klinische studies (OPTION en LITHE) en literatuur. De zorgconsumptie is gebaseerd op de Nederlandse DREAM database, waaraan kosten volgens de kostenhandleiding zijn 'gekoppeld'. Toevoeging van tocilizumab/ MTX aan de bestaande behandelstrategie resulteert in een verbetering van de kwaliteit van leven met bijna 1 QALY tegen meerkosten van €30.614. De IKUR van toevoeging van tocilizumab ten opzichte van de

bestaande behandelstrategie bedraagt €32.329/ QALY

Uitkomstenonderzoek

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmaticheid van tocilizumab wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van tocilizumab in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

Gegevensverzameling doelmaticheid

De gegevens over tocilizumab en de vergelijkende behandelingen voor de betreffende patiëntenpopulatie worden verzameld in het DREAM databestand, de wetenschappelijke literatuur en de lopende klinische studies van tocilizumab.

De volgende gegevens worden verzameld in het Nijmeegse DREAM databestand:

- algemene patiëntkarakteristieken (leeftijd, duur van de ziekte, DAS28, HAQ-score, behandelgeschiedenis en comorbiditeit)
- gebruikte dosering van biologische DMARDs en toedieningsschema
- co-medicatie
- duur van de behandeling
- percentage patiënten bij wie de behandeling voortijdig afgebroken wordt, en indien mogelijk reden waarom
- zorgconsumptie gemeten aan de hand van vragenlijsten
- optreden van bijwerkingen

- Er wordt geen ACR respons gemeten. De gegevens over de DAS28 uit het uitkomstenonderzoek maken wel een vergelijking mogelijk met de effectiviteit (op basis van de ACR) uit de klinische studies.
- Er worden geen utiliteiten gemeten in DREAM, de HAQ waarden worden omgerekend tot utiliteiten.

Gegevensverzameling doeltreffende toepassing

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van tocilizumab in Nederland zijn grotendeels vergelijkbaar met de gegevens zoals in de gegevensverzameling doelmaticheid worden verzameld. De gegevensverzameling komt overeen met de voorwaarden voor de minimale dataset zoals beschreven in de Leidraad voor uitkomstenonderzoek.

Duur gegevensverzameling Randvoorwaarden en knelpunten

2 jaar, met een minimale follow-up duur van 1 jaar.

- De timing van de analyse van de DREAM databestand gegevens is afhankelijk van de beschikbaarheid van de gewenste data en beschikbare capaciteit voor de analyse.
- Er dient duidelijkheid te zijn over het mogelijke effect van introductie van nieuwe medicijnen op de behandelstrategie.
- De plaats van tocilizumab in de NVR richtlijn is nog onbekend en kan van invloed zijn op de behandelstrategie.
- Continuïteit DREAM databestand is een voorwaarde voor de gegevensverzameling.
- Onduidelijkheid over de kwantiteit van de gegevens om over drie jaar een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de doelmaticheid van tocilizumab.
- De effectiviteit van de overige biologische DMARDs komt niet uit DREAM en is afhankelijk van de wetenschappelijke publicaties.
- Het is onduidelijk of QoL gegevens in DREAM verzameld worden.
- Het is onduidelijk wanneer de lange termijn

effectiviteitsgegevens uit de tocilizumab studies gepubliceerd worden.

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op het DREAM onderzoek waarin de behandeling van reumatoïde artritis met TNF- α blokkerende middelen, rituximab, abatacept en tocilizumab in een patiëntenregistratie wordt gevolgd. Verder worden de resultaten van de lange termijn open-label extensie studies van tocilizumab zo mogelijk gebruikt.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor tocilizumab voldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie en het bijbehorende $t=0$ model zijn duidelijk beschreven. Het $t=0$ model lijkt goed bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 3 jaar. Adaptatie van de behandelstrategie in het model lijkt mogelijk. De uitwerking van het uitkomstenonderzoek is duidelijk beschreven. Volgens de CFH zullen de volgende gegevens in het uitkomstenonderzoek moeten worden verzameld om de doelmatigheid na drie jaar te kunnen vaststellen:

- *Vergelijkende behandeling.* De aanvrager zal naast behandeling met TNF- α blokkerende middelen (infiximab, etanercept en adalimumab) ook rituximab en abatacept als vergelijkende therapie moeten meenemen.
- Het verdient aanbeveling voor het analyseren van de gegevens uit het uitkomstenonderzoek aan te sluiten bij de reeds lopende onderzoeken binnen DREAM van rituximab en abatacept.
- *Kwaliteit van leven.* Het model moet worden aangepast zodat het invoeren van utiliteiten, bepaald met de EQ-5D, mogelijk is.
- *Effectiviteit in het $t=0$ en $t=3$ model.* De effectiviteit dient gebaseerd te zijn op de ACR respons waarden uit klinische studies, vervolgstudies en literatuur en niet op 'gecorrigeerde' ACR respons waarden via Bayesiaanse mixed treatment comparisons.

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de aanvraag voor voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van tocilizumab (RoActemra®). De aanvrager is de NVZ. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van tocilizumab, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor tocilizumab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid van tocilizumab in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over een doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

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

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- Uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van tocilizumab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van tocilizumab uitgevoerd in oktober 2008 in PubMed, Embase, EURONHEED, The Cochrane library en interne databanken. Zoektermen betroffen: 'tocilizumab' in combinatie met 'cost-effectiveness', 'cost-utility', 'cost-benefit', 'costs', 'RA guidelines', 'utilities'. Uit deze search zijn geen relevante artikelen gekomen. Daarnaast is de aanvrager nagegaan of de NICE en SMC al tot een beoordeling en uitspraak zijn gekomen, hetgeen niet het geval is.

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

3. Onderzoeksvraag

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

Bij de voorlopige opname van tocilizumab in de Beleidsregel dure geneesmiddelen in de ziekenhuizen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een

onderdeel van deze vraagstelling is de doelmatigheidsindicatie waarin de incrementele kosteneffectiviteit van tocilizumab in vergelijking met de vergelijkende behandeling wordt geschat. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van tocilizumab op $t=0$ maar het noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op $t=3$ jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van tocilizumab in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in het eerste gedeelte hoofdstuk 4 van de vraagstelling. In dit deel wordt uitgebreid ingegaan op de doelmatigheidsindicatie op $t=0$, de aanvrager beschrijft het gehanteerde model, dat ook is bijgeleverd en de resultaten op basis hiervan; de schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor tocilizumab in vergelijking met de huidige behandelstrategie. De aanvrager heeft in het tweede gedeelte van de vraagstelling doelmatigheidsstoets hoofdstuk 5 het uitkomstenonderzoek beschreven dat zal worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit van tocilizumab in vergelijking tot de huidige behandelstrategie in de dagelijkse praktijk vast te stellen en tevens de doeltreffende toepassing van tocilizumab in de praktijk te bepalen. De opzet van het uitkomstenonderzoek is duidelijk beschreven.

Conclusie: De aanvrager heeft een uitgewerkte doelmatigheidsindicatie voor tocilizumab gegeven gebaseerd op het meegeleverde $t=0$ model. Het uitkomstenonderzoek is duidelijk uitgewerkt.

4. Doelmatigheidsindicatie

4.1. *Patiëntenpopulatie*

De patiëntenpopulatie die wordt gebruikt voor de doelmatigheidsindicatie zijn volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis met een ontoereikende respons (volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor de Reumatologie) op of intolerantie voor één of meerdere andere disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

4.2. *Vergelijkende behandeling*

Voor de doelmatigheidsindicatie is tocilizumab, in combinatie met methotrexaat, vergeleken met het alternatief zoals beschikbaar was voordat tocilizumab geregistreerd werd. De aanvrager gaat uit van een behandelstrategie waaraan gebruik van tocilizumab/MTX wordt toegevoegd. Afhankelijk van de patiënt zal in de praktijk gekozen worden uit behandeling met een nog niet toegepaste klassieke of biologische DMARD: MTX in combinatie met een TNF α blokker (infliximab, etanercept, adalimumab); MTX in combinatie met rituximab of MTX in combinatie met abatacept. Op basis van de geregistreerde indicatie en de therapeutische waarde van tocilizumab kan de plaats in de behandeling als volgt zijn:

- 1) behandeling met tocilizumab in combinatie met MTX kan gegeven worden aan patiënten die een onvoldoende respons hebben op MTX of een andere DMARD of
- 2) aan patiënten die falen op een eerdere behandeling met een anti-TNF α blokker en MTX⁴.

In het $t=0$ model heeft de aanvrager gekozen voor de volgende behandelstrategieën. Na onvoldoende respons op behandeling met DMARDs start het model met de huidige behandelstrategie van achtereenvolgens: adalimumab/MTX; etanercept/MTX; infliximab/MTX; rituximab/MTX; abatacept/MTX; leflunomide/MTX; goud/MTX; en palliatieve behandeling. In de alternatieve behandelstrategie wordt na onvoldoende respons op een DMARD gestart met tocilizumab/MTX, vervolgens adalimumab/ MTX etc. De aanvrager kiest dus voor een snelle inzet van tocilizumab/ MTX; de inzetbaarheid van tocilizumab/MTX na falen op een van de TNF α blokkers is in een gevoeligheidsanalyse geanalyseerd.

De aanvrager geeft aan dat de huidige behandelstrategie in overleg met de NVR in 2006 is vastgesteld. De behandeling van reumatoïde artritis is in beweging. Sinds 2006 zijn naast rituximab, abatacept en tocilizumab beschikbaar gekomen voor de patiënt. De huidige behandelstrategie en de voorgestelde alternatieve behandelstrategie worden onderschreven door de NVR. De aanvrager heeft de mogelijkheid van het inzetten van tocilizumab/MTX na falen op een TNF α blokker als alternatieve behandelstrategie in een gevoeligheidsanalyse uitgewerkt. De aanvrager geeft aan dat de uiteindelijke plaats die tocilizumab krijgt in de Nederlandse behandelingsstrategie zal worden gebruikt in de farmaco-economische analyse na 3 jaar.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Gegevens voor de doelmatigheidsindicatie zijn gebaseerd op gegevens uit wetenschappelijke publicaties van de drie pivotal trials waarin behandeling met tocilizumab/MTX na onvoldoende respons op een DMARD werd bestudeerd – OPTION, TOWARD, LITHE^{5,6}. Voor het inzetten van tocilizumab/MTX na falen op een TNF α blokker werden gegevens uit de RADIATE studie gebruikt⁷. De effectiviteit is bepaald aan de hand van ACR scores (geen respons, ACR20, ACR50, ACR70) en een verandering in Health Assessment Questionnaire (HAQ)-score. De ACR respons ('response rates') worden gebruikt als overgangskansen in het Markov model.

De effectiviteitsgegevens voor de verschillende behandelingen zijn gebaseerd op de pivotal klinische studies van tocilizumab (OPTION; TOWARD; LITHE en RADIATE) en literatuur (voor de andere behandelopties) waarbij om een 'directe vergelijking' van de behandelingen mogelijk te maken de ACR respons waarden van alle behandelopties zijn berekend in een meta-analyse op basis van Bayesiaanse mixed treatment comparisons⁸. Via deze methode is een 'directe vergelijking' van de verschillende studies mogelijk op basis van de 'gecorrigeerde' ACR respons waarden, het betreft hier uitsluitend een correctie van het placebo-effect tussen de verschillende studies.

De CFH vindt het niet acceptabel om als effectiviteitsgegevens uitsluitend de 'gecorrigeerde' ACR respons waarden op basis van Bayesiaanse mixed treatment comparison in het model mee te nemen. Een scenarioanalyse met de 'ongecorrigeerde' ACR respons waarden door de aanvrager laat zien dat variatie in de gebruikte ACR waarden geen grote impact op de incrementele kosteneffectiviteit heeft.

De utiliteiten worden berekend via een formule uit de HAQ scores zoals gerapporteerd in de klinische studies (OPTION en LITHE) en literatuur. De utiliteiten worden berekend aan de hand van de HAQ scores met de volgende formule: $QoL = 0.82 - 0.11 * HAQ - 0.07 * HAQ^2$. De aanvrager geeft aan dat in het t=0 model geen mogelijkheid is om direct utiliteiten in te voeren.

Zorgconsumptie wordt berekend en weergegeven aan de hand van zes verschillende ranges van HAQ scores.

Bij de vaststelling van de kosten worden de directe medische kosten en directe en indirecte niet-medische kosten meegenomen. Kosten omvatten:

- Medicatie (inclusief administratie kosten, pre-medicatie en co-medicatie).
- Consulten reumatoloog en andere specialisten.
- Diagnostische procedures en laboratoriumonderzoeken.
- Ziekenhuisopnamen
- Productiviteitsverlies

De CFH adviseert als klinische effectmaten de zowel de DAS28 als de ACR20 mee te nemen in het uitkomstenonderzoek. Daarnaast moeten utiliteiten middels de EQ-5D in het uitkomstenonderzoek worden bepaald. De aanvrager geeft aan dat sinds oktober 2007 in de DREAM database de ACR20 en de EQ-5D worden meegenomen. EQ-5D gegevens zijn ook in de periode maart 2003-december 2004 verzameld.

4.4. Tijdshorizon

De analyseperiode van de modelstudie is levenslang passend bij de chroniciteit van de aandoening

4.5. Model

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met behulp van het voor Nederland aangepaste Markov microsimulatie model dat als elektronische versie is bijgesloten. Het Markov microsimulatie model is een internationaal model dat is opgesteld volgens de OMERACT richtlijnen⁹ en door een onafhankelijke derde partij is gevalideerd. Het model is gebaseerd op het eerder voor rituximab ontwikkelde model (zie ook vraagstelling doelmatigheidstoets rituximab 2006/2007) dat positief door de NICE is beoordeeld en recent gepubliceerd¹⁰.

In het model worden de huidige en alternatieve behandelstrategie vergeleken (zie 4.2). Het model werkt op patiëntniveau met individuele 'sampling' voor berekening van kosten en gezondheidswinsten (microsimulatie). Het model start na falen op een eerste DMARD waarna een levenslange analyseperiode volgt.

De cycluslengte van het model bedraagt 6 maanden, hetgeen aansluit bij de beschikbaarheid van gegevens uit het DREAM bestand. Iedere 6 maanden vindt er een transitie plaats waarbij de huidige behandeling wordt gecontinueerd of een 'switch' naar een volgende behandeling of naar overlijden plaatsvindt.

Binnen elk van de behandelingen van de behandelingsstrategie kan de patiënt in de volgende gezondheidstoestanden zitten: actieve behandeling; respondeert op behandeling; behandeling met palliatieve zorg; overlijden. Aan het eind van elke 6 maandenlijkse cyclus wordt de keuze gemaakt tussen respons op behandeling en doorgaan of 'switchen' of overlijden. De transitiekansen worden bepaald door de ACR respons waarden.

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

Het merendeel van de aannames is gebaseerd op het eerdere rituximab model. In het dossier worden de belangrijkste aannames die ten grondslag liggen aan het model en de uitgevoerde analyses ten behoeve van de doelmatigheidsindicatie duidelijk verwoord.

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

Voor Nederland zijn de volgende aanpassingen in het model gedaan: 1) de behandelingsstrategie is aangepast aan de Nederlandse situatie (de aanvrager dient de behandelstrategieën te verifiëren met de NVR); 2) gebruik van Nederlandse zorgconsumptiegegevens en van 3) Nederlandse kostgegevens (2005); 4) disconteringspercentages zijn aangepast aan de Nederlandse richtlijnen voor FE onderzoek.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

Op basis van het t=0 model komt de aanvrager tot de volgende doelmatigheidsindicatie: toevoeging van tocilizumab/ MTX aan de bestaande behandelstrategie resulteert in een verbetering van de kwaliteit van leven met bijna 1 QALY tegen meerkosten van €30.614. De IKUR van toevoeging van tocilizumab ten opzichte van de bestaande behandelstrategie bedraagt €32.329 per QALY.

Uit de univariate gevoeligheidsanalyses is gebleken dat de volgende parameters van invloed zijn op de uitkomsten:

- Discounting van kosten met 0%
- Effect van behandeling met tocilizumab op de verbetering in HAQ tijdens de behandeling
- Toepassing van tocilizumab als behandeloptie in een later stadium na falen op een eerste TNF α blokker
- Gebruik van de QoL formule van Hawthorne
- Rebound effect na switchen van behandeling van 50% ipv 100%.

Op basis van deze uitkomsten beveelt de aanvrager aan om de volgende gegevens uit de DREAM database te verzamelen:

- plaats van tocilizumab in behandelstrategie
- duur gebruik tocilizumab (voor zover te bepalen binnen de beschikbare tijdsperiode)
- kosten geassocieerd met gebruik biologische DMARDs
- validatie gebruikte QoL formule
- voor zover mogelijk evaluatie in de praktijk van het effect van behandeling met tocilizumab op HAQ.

- Evaluatie van HAQ na 'switchen' voor inschatting rebound effect.
- Indien de beroepsgroep accoord is het verzamelen van QoL gegevens. Vraag: betreffen dit utiliteiten volgens de EQ-5D?

Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses blijken de resultaten van de analyse robuust te zijn.

Conclusie: De beschrijving van het Markov-model is duidelijk. De aanvrager legt duidelijk de relatie tussen kritische parameters en de te verzamelen gegevens in het uitkomstenonderzoek.

- Aangezien op basis van het t=0 model geen 'value of information analyse' is gepresenteerd op basis waarvan de kritische parameters zijn gedefinieerd, dient het uitkomstenonderzoek gebaseerd te zijn op een brede gegevensverzameling, conform de 'Leidraad voor uitkomstenonderzoek'¹¹.
- De CFH adviseert als klinische effectmaten zowel de DAS28 als de ACR20 mee te nemen in het uitkomstenonderzoek.
- De aanvrager moet het model aanpassen zodat het direct invoeren van utiliteiten mogelijk is.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft het uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van tocilizumab in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doeltreffende toepassing van het gebruik van tocilizumab in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen. Daarbij wordt uitgegaan van de lopende prospectieve DREAM studie¹². In het kader van DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) wordt sinds februari 2003 het gebruik van TNF- α blokkerende middelen in 10 centra geregistreerd.

5.1 Patiëntpopulatie

De prospectieve studie bevat patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis die in aanmerking komen voor behandeling met tocilizumab. Inclusiecriteria zijn:

- Reumatoïde artritis volgens de ACR-criteria met een ziekte duur van minder dan een jaar en geen eerder gebruik van DMARD's
- Tussen de 18 en 75 jaar.
- Inadequate respons op of intolerantie voor andere Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
- DAS28 > 3,2 (matige tot ernstige ziekteactiviteit).
- Informed consent voor het gebruiken van geanonimiseerde patiëntgegevens.

De aanvrager schat dat tussen de 200 - 250 patiënten gedurende de inclusieperiode van ongeveer 18 maanden met tocilizumab behandeling zullen starten en in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek.

5.2 Vergelijkende behandeling

De aanvrager geeft aan dat de doelmaticheid van tocilizumab in de praktijk niet zal worden vergeleken met een ander middel maar met de behandelingsstrategie. Na falen op een eerste DMARD kunnen patiënten tocilizumab krijgen maar ook een tweede DMARD of een biologische DMARD. Een behandelstrategie reflecteert de praktijk het beste (zie ook 4.2).

5.3 Duur gegevensverzameling

Prospectieve gegevens worden verzameld van datum registratie tot twee jaar daarna, met een minimale follow-up duur van 1 jaar per patiënt. In deze periode zullen ongeveer 200 patiënten in het DREAM databestand zijn opgenomen met een vervolperiode van minstens één jaar.

5.4 Gegevens uitkomstenonderzoek

De volgende gegevens worden verzameld in het Nijmeegse DREAM databestand:

- algemene patiëntkarakteristieken (leeftijd, duur van de ziekte, DAS28, HAQ-score, behandelgeschiedenis en co-morbiditeit)
- gebruikte dosering van biologische DMARDs en toedieningsschema
- co-medicatie

- duur van de behandeling
- percentage patiënten bij wie de behandeling voortijdig afgebroken wordt, en indien mogelijk reden waarom
- zorgconsumptie gemeten aan de hand van vragenlijsten (op dit moment zijn gegevens beschikbaar van de periode maart 2003 - december 2004 en vanaf oktober 2007 voor het UMCN en vanaf januari 2009 alle DREAM centra)
- optreden van bijwerkingen

Notabene:

- Er wordt een ACR20 respons gemeten vanaf oktober 2007. De gegevens over de DAS28 uit het uitkomstenonderzoek maken een vergelijking mogelijk met de effectiviteit (op basis van de ACR) uit de klinische studies.
- Er worden sinds oktober 2007 utiliteiten gemeten in DREAM middels de EQ-5D, ook de HAQ waarden zullen worden omgerekend tot utiliteiten.

5.5. Vaststellingen van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De incrementele kosteneffectiviteit (IKUR) van tocilizumab zal volgens het eventueel aan te passen t=0 model berekend worden.

De gegevens en aanvullende bronnen zijn als volgt:

parameter	maat	bron
effectiviteit	ACR respons	literatuur
utiliteiten	HAQ	Formules voor QoL (literatuur)
zorgconsumptie	eenheden	DREAM
Behandelalgoritme tocilizumab	-	DREAM
Tocilizumab:		
- Behandelduur in de praktijk	- Drug survival curve	Allen uit DREAM
- Gebruikte dosering	- per patient	
- Aanpassing dosering	- per patient	
- Doeltreffendheid		

5.6. Doeltreffende toepassing van tocilizumab in de dagelijkse praktijk

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van tocilizumab in Nederland zijn grotendeels vergelijkbaar met de gegevens zoals in de gegevensverzameling doelmatigheid worden verzameld. De gegevensverzameling komt overeen met de voorwaarden voor de minimale dataset zoals beschreven in de Leidraad voor uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvager de opzet van het uitkomstenonderzoek over het algemeen voldoende heeft uitgewerkt. Aandachtspunten zijn:

- In het uitkomstenonderzoek zullen alle mogelijke behandelingen worden meegenomen, de aanvager zal dus ook gegevens van patiënten die met één van de biologische DMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab of abatacept) worden behandeld meenemen.
- Ook de radiologische bepalingen zullen moeten worden meegenomen bij verzameling van gegevens in het uitkomstenonderzoek ten behoeve van vaststellen van de gewrichtsschade.
- Als klinische effectmaten zullen zowel de DAS28 als de ACR20 meegenomen worden in het uitkomstenonderzoek.
- De generieke kwaliteit van leven moet bepaald worden met behulp van de EQ-5D, die sinds oktober 2007 wordt meegenomen in het uitkomstenonderzoek.

6. Uitvoerbaarheid

Het model is toepasbaar voor de Nederlandse situatie. Waarschijnlijk kan de DREAM database voor de volledige analyseperiode gebruikt worden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is, mits voldoende patiënten en artsen aan dit onderzoek willen deelnemen.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- De timing van de analyse van de DREAM databestand gegevens is afhankelijk van de beschikbaarheid van de gewenste data en beschikbare capaciteit voor de analyse.
- Er dient duidelijkheid te zijn over het mogelijke effect van introductie van nieuwe medicijnen op de behandelstrategie.
- De continuïteit van het DREAM databestand is een voorwaarde voor de gegevensverzameling.
- Onduidelijkheid over de kwantiteit van de gegevens om over drie jaar een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over de doelmatigheid van tocilizumab.
- De effectiviteit van de overige biologische DMARDs (TNF α blokkers en andere DMARDs) komt niet uit DREAM en is afhankelijk van de wetenschappelijke publicaties.
- Het is onduidelijk of QoL gegevens in DREAM verzameld worden. Vraag aanvrager: welke QoL gegevens betreffen dit? Middels EQ-5D?
- Het is onduidelijk wanneer de lange termijn effectiviteitsgegevens uit de tocilizumab studies gepubliceerd worden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de door de aanvrager geschetste knelpunten en randvoorwaarden relevant zijn.

8. Bestaand en lopend onderzoek

Het uitkomstenonderzoek wordt gebaseerd op het DREAM onderzoek waarin de behandeling van reumatoïde artritis met TNF- α blokkerende middelen, rituximab, abatacept en tocilizumab in een patiëntenregistratie wordt gevolgd. Verder worden de resultaten van de lange termijn open-label extensie studies van tocilizumab zo mogelijk gebruikt. Resultaten uit de Japanse studies van tocilizumab zijn eventueel bruikbaar om de bevindingen te ondersteunen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het DREAM onderzoek geschikt is om dit uitkomstenonderzoek uit te voeren.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voor tocilizumab voldoende is uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie en het bijbehorende $t=0$ model zijn duidelijk beschreven. Het $t=0$ model lijkt goed bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 3 jaar. Adaptatie van de behandelstrategie in het model lijkt mogelijk. De uitwerking van het uitkomstenonderzoek is duidelijk beschreven.

Volgens de CFH zullen de volgende gegevens in het uitkomstenonderzoek moeten worden verzameld om de doelmatigheid na drie jaar te kunnen vaststellen:

- *Vergelijkende behandeling*. De aanvrager zal naast behandeling met TNF- α blokkerende middelen (infliximab, etanercept en adalimumab) ook rituximab en abatacept als vergelijkende therapie moeten meenemen.
- Het verdient aanbeveling voor het analyseren van de gegevens uit het uitkomstenonderzoek aan te sluiten bij de reeds lopende onderzoeken binnen DREAM van rituximab en abatacept.
- *Kwaliteit van leven*. Het model moet worden aangepast zodat het invoeren van utiliteiten mogelijk is.
- *Effectiviteit in het $t=0$ en $t=3$ model*. De effectiviteit dient gebaseerd te zijn op de ACR respons waarden uit klinische studies, vervolgstudies en literatuur en niet op 'gecorrigeerde' ACR respons waarden via Bayesiaanse mixed treatment comparisons.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 9 november 2009.

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 2006, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnprizen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Farmacotherapeutisch rapport tocilizumab
5. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. For the OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-97
6. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 Receptor Inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. The Tocilizumab in Combination With Traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy Study. *Arthritis Rheumatism* 2008; 58: 2968-80.
7. Emery P, Keystone E, Tony H-P et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves randomised placebo-controlled trial biologicals: results from a 24-week multicentre arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor treatment outcomes in patients with rheumatoid. *Ann Rheum Dis* 2008; 67; 1516-23.
8. Bergman G, Jansen J. Mixed treatment comparison of tocilizumab in treatment of rheumatoid arthritis. Report RO5817a v1.0. Prepared by Mapi Values for Roche. Jan 4th, 2008.
9. Maetzel A. et al. on behalf of the OMERACT 6 economics research group. Economic evaluation of programs of interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a reference case. *J Rheumatol* (2003); 30)891-896.
10. Kielhorn A. et al. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biological disease-modifying antirheumatic drug. *Cur.Med Res Opin* 2008; 24(9):2639-2650.
11. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. December 2008, Diemen, College voor zorgverzekeringen.
12. van Riel et al. 2008. Evaluation and monitoring of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis in daily clinical practice. Report summer 2008. Dept of Rheumatology. Radboud University Nijmegen Medical Center.