

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
10 november 2009

Farmatec/FZ-2969066

19 februari 2010

Ons kenmerk  
ZA/2010027076

Behandeld door  
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer  
(020) 797 85 23

Onderwerp  
CFH-rapport 10/02: certolizumab pegol (Cimzia®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 10 november 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel certolizumab (Cimzia®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van certolizumab (Cimzia®) in het verzekerde pakket vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel certolizumab aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en certolizumab (Cimzia®) op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

#### Achtergrond

Certolizumab is een TNF alfa blokker en is geregistreerd in combinatie met methotrexaat voor de behandeling van matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageren op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs), waaronder methotrexaat. Bij intolerantie voor methotrexaat of indien verdere behandeling met methotrexaat ongewenst is, kan certolizumab pegol als monotherapie worden gegeven.

Certolizumab is in de handel als injectievloeistof 200 mg/ml; 1 ml.

De overige TNF alfa blokkers adalimumab, infliximab en etanercept die eveneens bij reumatoïde artritis worden toegepast zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in cluster OLO4AAAP V.

Uitkomsten CFH beoordeling

In de vergadering van 8 februari 2010 heeft de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) zich uitgesproken over het toepassen van certolizumab bij reumatoïde artritis. Het eindoordeel van de CFH over de therapeutische waarde van certolizumab bij deze indicatie luidt: *“Bij de behandeling van reumatoïde artritis heeft certolizumab pegol een therapeutische waarde vergelijkbaar met de andere TNF- $\alpha$  blokkers.”*

Overwegingen CVZ

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat certolizumab onderling vervangbaar is met de andere TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, infliximab en etanercept.

Het CVZ adviseert u Cimzia® op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem in groep 0L04AAP V op bijlage 1A met een standaarddosering van 14 mg.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 10/02**

**certolizumab pegol (Cimzia®)**

**Vastgesteld in de CFH-vergadering van 8  
februari 2010**

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail [info@cvz.nl](mailto:info@cvz.nl)  
Internet [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

***Volgnummer***

29119593

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

Dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8892

***Bestellingen***

CFH-rapporten st aan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1.	Inleiding
2	2.	Nieuwe chemische verbinding
2	2.a.	certolizumab pegol (Cimzia® )
2	2.a.1.	Voorstel fabrikant
2	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.a.5.	Standaarddosering
4	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
4	2.a.7.	Literatuur
4	3.	Conclusie

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

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 10 november 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Cimzia®

## **1. Inleiding**

In de brief van 10 november 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Cimzia®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. certolizumab pegol (Cimzia®)

#### **Samenstelling**

Injectievloeistof 200 mg/ml; 1 ml.

#### **Geregistreerde indicatie**

Behandeling in combinatie met methotrexaat van matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageren op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs), waaronder methotrexaat. Bij intolerantie voor methotrexaat of indien verdere behandeling met methotrexaat ongewenst is, kan certolizumab pegol als monotherapie worden gegeven.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

Plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor vergelijking komen de in het GVS opgenomen TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, infliximab en etanercept in aanmerking. De TNF- $\alpha$  blokkers zijn opgenomen op bijlage 1A van de Regeling farmaceutische hulp in cluster OLO4AAAP V. Omdat adalimumab, infliximab en etanercept zijn opgenomen op bijlage 2 van de Regeling farmaceutische hulp, zijn er nadere voorwaarden verbonden aan het recht op vergoeding van deze middelen.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

De TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, infliximab en etanercept zijn eveneens geregistreerd voor behandeling in combinatie met methotrexaat van reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageren op DMARDs. Alle 3 TNF- $\alpha$  blokkers worden bij de behandeling van reumatoïde artritis voor een maximale effectiviteit gecombineerd met methotrexaat. Etanercept en adalimumab kunnen net als certolizumab ook eventueel als monotherapie worden toegepast; infliximab is net als certolizumab pegol bij reumatoïde artritis alleen geregistreerd in combinatie met methotrexaat. De TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, infliximab en etanercept zijn daarnaast geregistreerd voor andere indicaties dan alleen reumatoïde artritis. Het betreft onder meer juveniele reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, psoriasis en artritis psoriatica; adalimumab en infliximab ook voor de ziekte van Crohn en infliximab bovendien voor colitis ulcerosa. De hoofdindicatie is echter reumatoïde artritis die onvoldoende reageert op DMARDs; zie CFH-rapport 07/13. Binnen de TNF- $\alpha$  blokkers is er geen verschil in hoofdindicatie. Conclusie: het indicatiegebied van certolizumab pegol is gezien de hoofdindicatie reumatoïde artritis gelijksoortig aan dat van andere TNF- $\alpha$  blokkers.

***Gelijke toedieningsweg***

Certolizumab pegol is net als de andere TNF- $\alpha$  blokkers alleen in een parenterale toedieningsvorm beschikbaar.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg ten opzichte van die van de andere TNF- $\alpha$  blokkers.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Certolizumab pegol is net als de andere TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, infliximab en etanercept bij reumatoïde artritis alleen bestemd voor personen ouder dan 18 jaar.

Conclusie: certolizumab pegol is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de andere TNF- $\alpha$  blokkers.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport van certolizumab pegol, dat als bijlage is toegevoegd.

De werkzaamheid van certolizumab pegol in de geregistreeerde dosering is alleen aangetoond in combinatie met MTX na onvoldoende reageren op monotherapie met MTX in onderzoek voor een periode van een half tot 1 jaar. In deze populatie had certolizumab pegol een statistisch significant effect ten opzichte van placebo op de RA-symptomen en op de progressie van de radiologische gemeten gewrichtsschade. In een indirecte vergelijking in deze populatie valt de respons in dezelfde range als die van een TNF- $\alpha$  blokker, abatacept, tocilizumab en rituximab. Certolizumab pegol 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. Certolizumab pegol is niet onderzocht na onvoldoende respons op een TNF- $\alpha$  blokker.

Het bijwerkingenprofiel van certolizumab pegol is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met dat van de andere TNF- $\alpha$  blokkers. Rekening moet worden gehouden met een verminderde afweer tegen infecties en maligniteiten, infusiereacties en een mogelijke verhoging van het cardiovasculaire risico.

De ervaring met certolizumab is beperkt en geringer dan met de andere TNF- $\alpha$  blokkers. De toepasbaarheid van certolizumab pegol is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met die van de andere TNF- $\alpha$  blokkers. Het gebruiksgemak is vergelijkbaar met adalimumab en etanercept, die ook subcutaan worden toegediend.

Conclusie: er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen vergeleken met de andere TNF- $\alpha$  blokkers.

***2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Op grond van bovenstaande overwegingen kan worden geconcludeerd dat certolizumab pegol onderling vervangbaar is met de andere TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, infliximab en etanercept in cluster OL04AAAP V.

***2.a.5. Standaarddosering***

Voor certolizumab pegol is een DDD van 14 mg vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddosering voor van 14 mg; 14 mg per dag komt overeen met de in de registertekst genoemde onderhoudsdosering van 200 mg om de 2 weken. De standaarddosering voor certolizumab pegol kan worden vastgesteld op 14 mg.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Certolizumab pegol (Cimzia®) kan worden geplaatst op bijlage 1 A van de Regeling zorgverzekering in groep OL04AAAPV met een standaarddosis van 14 mg.

#### *2.a.7. Literatuur*

- Farmacotherapeutisch rapport Certolizumab pegol
- CFH-rapport 07/13, Infliximab (Remicade), vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 april 2007.
- CFH-rapport 03/26, Adalimumab (Humera), vastgesteld in de CFH-vergadering van 8 december 2003.

### **3. Conclusie**

Certolizumab pegol (Cimzia®) kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met de andere TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, infliximab en etanercept en kan worden geplaatst in groep OL04AAAPV op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddoseering van 14 mg.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff



# Farmacotherapeutisch rapport certolizumab pegol (Cimzia®) bij de indicatie reumatoïde artritis

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel certolizumab pegol (Cimzia®) injectievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met andere biologicals, met name met andere TNF- $\alpha$  blokkers. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De werkzaamheid van certolizumab pegol in de geregistreerde dosering is alleen aangetoond in combinatie met MTX na onvoldoende reageren op monotherapie met MTX in onderzoek voor een periode van een half tot 1 jaar. In deze populatie had certolizumab pegol een statistisch significant effect ten opzichte van placebo op de RA-symptomen en op de progressie van de radiologische gemeten gewrichtsschade. In een indirecte vergelijking in deze populatie valt de respons in een dezelfde range als die van een TNF- $\alpha$  blokker, abatacept, tocilizumab en rituximab.

Certolizumab pegol 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. Certolizumab pegol is niet onderzocht na onvoldoende respons op een TNF- $\alpha$  blokker.

Voor het in kaart brengen van voor- en nadelen van certolizumab pegol ten opzichte van andere biologicals zijn direct vergelijkende studies nodig in combinatie met (20-25 mg/week) MTX. De gegevens over de veiligheid op de lange termijn bij reumatoïde artritis zijn beperkt. Het bijwerkingenprofiel van certolizumab pegol is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met dat van de andere TNF- $\alpha$  blokkers. Rekening moet worden gehouden met een verminderde afweer tegen infecties en maligniteiten, infusiereacties en een mogelijke verhoging van het cardiovasculaire risico.

De ervaring met certolizumab is beperkt en geringer dan met de andere TNF- $\alpha$  blokkers. De toepasbaarheid van certolizumab pegol is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met die van de andere TNF- $\alpha$  blokkers en overige biologicals. Het gebruiksgemak is vergelijkbaar met adalimumab en etanercept, die ook subcutaan worden toegediend.

### **Eindconclusie therapeutische waarde**

Bij de behandeling van reumatoïde artritis heeft certolizumab pegol een therapeutische waarde vergelijkbaar met de andere TNF- $\alpha$  blokkers.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	certolizumab pegol
<b>Samenstelling</b>	Injectievloeistof 200 mg/ml; 1 ml.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Behandeling van matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis bij volwassenen in combinatie met methotrexaat die onvoldoende reageren op 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs), waaronder methotrexaat. Bij intolerantie voor methotrexaat of indien verdere behandeling met methotrexaat ongewenst is, kan certolizumab pegol als monotherapie worden gegeven.
<b>Dosering</b>	<i>Volwassenen</i> : begin dosering: 400 mg subcutaan in week 0, 2 en 4, vervolgens om de 2 weken een onderhoudsdosering van 200 mg.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Certolizumab pegol is een recombinant, gehumaniseerd Fab'-fragment van een antilichaam tegen tumornecrose factor $\alpha$ (TNF

	a) tot expressie gebracht in E coli en geconjugerd met PEG. Het neutraliseert TNF- $\alpha$ selectief en dosisafhankelijk.
<b>Bijzonderheden</b>	In tegenstelling tot de andere TNF- $\alpha$ blokkers bevat het geen immunoglobuline G Fc-portie.

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 kunnen bij een deel van de patiënten tijdens het eerste of tweede jaar van hun ziekte reumafactoren (bepaalde antistoffen) in het bloed worden aangetoond. Van de ernstiger vormen van RA blijft ongeveer 20% seronegatief voor reumafactoren. 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 erytrocyten), ontstekingsactiviteit, functieverlies en naar de radiologische progressie. De prevalentie is circa 1% van de bevolking; 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' toegepast. 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<sup>2</sup>:** De CFH meent dat van de DMARDs in eerste instantie de voorkeur uitgaat naar behandeling met methotrexaat. Bij onvoldoende effect wordt een andere DMARD (sulfasalazine, leflunomide of hydroxychloroquine) toegevoegd. Behandeling met TNF- $\alpha$  blokkerende middelen komt in aanmerking bij onvoldoende respons op ten minste twee DMARD's 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- $\alpha$  blokker, met rituximab of abatacept. Bij opeenvolgend gebruik van TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  blokkerend middel.

In de **CBO richtlijn over reumatoïde artritis (2009)**<sup>3</sup> 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) + glucocorticoïden of
- combinatie van MTX + leflunomide of
- combinatie van MTX + SSZ + hydroxychloroquine (HCQ) of
- combinatie van MTX met een TNF- $\alpha$  blokker.
  - Bij intolerantie voor MTX deze vervangen door een ander DMARD.
  - Bij falen op MTX in combinatie met een TNF- $\alpha$  blokker kan worden overwogen:
- combinatie van MTX met rituximab, abatacept, anakinra of goud.

NICE (2009)<sup>4</sup> 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 + glucocorticoïd).

#### **De in dit rapport gebruikte definities:**

DMARD's	Methotrexaat (MTX), sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine, goudverbindingen, (glucocorticoïden (prednison))*.
biologicals	TNF- $\alpha$ blokkers (adalimumab, etanercept en infliximab), anakinra, abatacept, rituximab, tocilizumab.

\* In de standpunten en richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) worden glucocorticoïden (prednison) vanaf 5-10 mg/dag gedurende minimaal 24 weken, gerekend tot de DMARDs; dit is echter niet algemeen gebruikelijk in de reumatologie.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

De vergelijkende behandeling is andere 'biologicals' en in eerste instantie één van de andere TNF- $\alpha$  blokkers en in tweede instantie met rituximab, abatacept dan wel tocilizumab. In de voorafgaande behandeling met DMARDs 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, Cochrane op 2 november 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: ("CDP870"[Substance Name] OR "CDP870"[All Fields] OR "certolizumab"[All Fields]) AND ("arthritis, reumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])).

## **4. Therapeutische waarde**

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

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

#### **Criteria**

Volgens de richtlijnen van de EMEA<sup>5</sup> 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 voorvoet

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 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** van handen en voeten wordt gezien als een surrogaatparameter voor het afremmen van de gewrichtsschade als beoogd klinisch voordeel op de lange termijn<sup>6</sup>. De gewrichtsaantasting is in het onderzoek met certolizumab radiologisch beoordeeld met de van de Heijde gemodificeerde Totale Sharp Score (mTSS), waarbij hoge scores meer schade betekenen<sup>7</sup>.



## Klinische studies

**Tabel 1. Klinische studies met certolizumab pegol<sup>8</sup>**

Studie, duur	pivotal	onderzoek opzet	INCLUSIES	Inzet in studie	Gemiddeld ziekteuur (jaar)	Gemiddeld aantal DMARDs gebruikt
<b>RAPID-I, Keystone 2008<sup>8</sup>, CDP870-027 52 weken</b>	x	Dubbelblind RCT fase III gelyofiliseerde formulering	- ≥ 6 maanden acute RA - onvoldoende respons of intolerantie op MTX -	Combinatie met MTX	6,2	13,6mg 1,3
<b>RAPID-II, Smolen, 2009<sup>9</sup>, CDP870-050 24 weken</b>	x	Dubbelblind RCT fase III vloeibare formulering	- ≥ 6 maanden acute RA - onvoldoende respons op MTX	Combinatie met MTX	6,1	12,5 mg 1,2
<b>Niet betrekken in beoordeling</b>						Reden verwerpen
<b>FAST4WARD Fleischman, 2009<sup>10</sup>, CDP870-011 24 weken</b>		Dubbelblind RCT fase III gelyofiliseerde formulering	- ≥ 6 maanden acute RA - onvoldoende respons of intolerantie op ten minste 1 DMARD	Mono-therapie	9,5	Gebruik van andere dosering dan geregistreerd, nl 400 mg/4 wkn. Betreft niet de geregistreerde indicatie
<b>CDP870-014 24 weken</b>		Dubbelblind RCT fase III gelyofiliseerde formulering	- ≥ 6 maanden actieve RA - onvoldoende reactie op MTX	Combinatie met DMARD	9,6	Gebruik van andere dosering dan geregistreerd, nl 400 mg/4 wkn
<b>Choy, 2002<sup>11</sup></b>		Dubbelblind RCT fase II	- actieve RA - onvoldoende respons op ten minste 1 DMARD	Mono-therapie	13	Effect van een eenmalige dosering is onderzocht

De werkzaamheid in het geregistreerde doseringsregime is onderzocht in 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken bij patiënten ≥ 18 jaar met actieve

reumatoïde artritis, vastgesteld volgens de criteria van de American College of Rheumatology (ACR): RAPID-1 en RAPID-II. Van de fase III studies is alleen in RAPID-II de geregistreerde vloeibare formulering onderzocht; in de andere studie is een gelyofiliseerde formulering gebruikt. De patiënten hadden  $\geq 9$  gezwollen en pijnlijke gewrichten en hadden voorafgaand aan het onderzoek ten minste 6 maanden actieve reumatoïde artritis. In beide onderzoeken werd certolizumab gedurende minimaal 6 maanden subcutaan toegediend in combinatie met oraal methotrexaat waarvan de dosis gedurende 2 maanden stabiel en ten minste 10 mg per week moest zijn. Primair eindpunt: ACR 20 in week 24.

Er is geen ervaring in combinatie met andere DMARD's dan methotrexaat. Certolizumab pegol is ook niet onderzocht na onvoldoende respons op een TNF- $\alpha$  blokker.

De resultaten van de klinische onderzoeken RAPID-I en -II zijn weergegeven in Tabel 2.

**Tabel 2. Overzicht klinische studies betrokken in de beoordeling met certolizumab pegol in combinatie met MTX/DMARD bij reumatoïde artritis**

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/2 weken na inductie met 400 mg in week 0, 2, 4)	N	ACR20 (%)		ACR50 (%)		ACR70 (%)		Verandering in DAS28		DAS28 <2.6 (%)	
			24 wkn	52 wkn	24 wkn	52 wkn	24 wkn	52 wkn	24 wkn	52 wkn	24 wkn	52 wkn
	<b>MTX 10-25 mg/wEEK +</b>											
RAPID-I, Keystone 2008, CDP870-027 52 weken	certolizumab 200	393	59 <sup>#</sup>	53 <sup>#</sup>	37 <sup>#</sup>	38 <sup>#</sup>	21 <sup>#</sup>	21 <sup>#</sup>	-3,0 <sup>#</sup>	-3,3 <sup>#</sup>	12 <sup>#</sup>	16 <sup>#</sup>
	certolizumab 400	390	61 <sup>#</sup>	55 <sup>#</sup>	40 <sup>#</sup>	40 <sup>#</sup>	21 <sup>#</sup>	23 <sup>#</sup>	-3,0 <sup>#</sup>	-3,4 <sup>#</sup>		19 <sup>#</sup>
	placebo	199	14	13	8	8	3	4	-2,2	-2,4	13 <sup>#</sup>	2
RAPID-II, Smolen, 2009 <sup>12</sup> , CDP870-050 24 weken	certolizumab 200	246	57 <sup>#</sup>		33 <sup>#</sup>		16 <sup>#</sup>		-2,3 <sup>#</sup>		9 <sup>**</sup>	
	certolizumab 400	246	58		33		11 <sup>*</sup>		-2,5 <sup>#</sup>		9 <sup>**</sup>	
	placebo	127	9		3		1		-0,5		1	

- geen gegevens

\*  $p < 0.01$  t.o.v. placebo; #  $p < 0.001$  t.o.v. placebo; \*\*  $p \leq 0,05$  t.o.v. placebo

In beide klinische onderzoeken werd vanaf week 1 respectievelijk week 2 een statistisch significant grotere ACR 20-respons en ACR-50 respons bereikt dan bij placebo. De respons bleef in RAPID-I resp RAPID-II behouden tot en met week 52 en week 24.

RAPID I: Van de 783 patiënten die aanvankelijk gerandomiseerd waren voor de actieve behandeling voltooiden 508 patiënten de 52 weken durende placebogecontroleerde behandeling en namen deel aan het openlabel vervolgonderzoek. Hiervan voltooiden 427 patiënten het 2 jaar lopende openlabel vervolgonderzoek; de ACR-20 respons was 91%. Vergeleken met placebo was ook de reductie in DAS28 (ESR) ten opzichte van de uitgangswaarde significant groter ( $p < 0,001$ ) in week 52 (RAPID-I) en in week 24 (RAPID-II); dit bleef gedurende 2 jaar behouden in het openlabel vervolgonderzoek<sup>13</sup>.

#### Radiografische respons

In RAPID-studies werd structurele gewrichtsbeschadiging radiografisch beoordeeld en weergegeven als verandering in mTSS en de onderdelen hiervan, de erosiescore en de score voor gewrichtsruimtevernauwing (JSN), in week 24 en 52 ten opzichte van de uitgangswaarde (zie tabel 3).

**Tabel 3. Gemiddelde radiografische verandering na 52 en 24 weken in resp. de RAPID-I en II studies**

Studie, duur	Geneesmiddel (mg/kg/2 weken)	n	Gemidd verandering in mTSS	Erosie score	JSN score
RAPID-I <sup>8</sup> , Keystone 2008, CDP870-027 52 weken	certolizumab 200	393	0,4 <sup>*</sup>	0,1 <sup>*</sup>	0,4 <sup>**</sup>
	certolizumab 400	363	0,0 <sup>*</sup>	0,0 <sup>*</sup>	0,2 <sup>**</sup>
	placebo	199	2,8	1,5	1,4

<b>RAPID-II, Smolen, 2009, CDP870-050 24 weken</b>	certolizumab 200	246	0,2**	0,1**	0,1**
	certolizumab 400	246	-0,4*	-0,3*	-0,1**
	placebo	127	1,2	0,7	0,5

JSN - Joint space narrowing

\* -  $p < 0,001$  vs. Placebo + MTX\*\* -  $p \leq 0,01$  vs. Placebo + MTX

In beide studies hadden patiënten op certolizumab in week 24 en week 52 significant minder radiografische progressie dan patiënten die placebo ontvingen. In de RAPID-I studie had in week 52 52% van de patiënten in de placebogroep geen radiografische progressie ( $mTSS \leq 0,0$ ) versus 69% in de certolizumab 200 mg behandelgroep. Van de 783 patiënten die aanvankelijk gerandomiseerd waren voor de actieve behandeling in RAPID-1, voltooiden 508 patiënten de 52 weken durende placebogecontroleerde behandeling en namen deel aan het open-label vervolgonderzoek. Aanhoudende remming van progressie van structurele beschadiging werd aangetoond in een sub-set van 449 patiënten die gedurende tenminste 2 jaar werden behandeld met certolizumab (RAPID-I en open-label vervolgonderzoek) en waarvan er evalueerbare data voor dit tijdstip aanwezig waren<sup>14</sup>.

### Discussie:

De numerieke verschillen tussen de vloeibare en gelyofiliseerde formuleringen worden in de EPAR als niet klinisch relevant beoordeeld.

De werkzaamheid van certolizumab pegol in de geregistreerde dosering is alleen aangetoond ten opzichte van placebo in combinatie met MTX na onvoldoende reageren op monotherapie met MTX in onderzoek voor een periode van een half tot 1 jaar. In deze populatie had certolizumab pegol een statistisch significant effect ten opzichte van placebo op de RA-symptomen en op de progressie van de radiologische gemeten gewichtsschade. Een beperkte verbetering van tenminste 20% (ACR 20) werd na een half jaar bij ongeveer 60% van de patiënten gezien. En bij slechts 9% (RAPID II) werd na een half jaar en bij 16% (RAPID I) na 1 jaar een DAS28 klinische remissie ( $DAS28 < 2,6$ ) bereikt. Of deze effecten vergelijkbaar zijn met die van andere biologicals is onduidelijk, omdat een directe actieve vergelijking ontbreekt en alleen is vergeleken met placebo. Een beperking van deze studie is dat niet is gecombineerd met een dosis MTX van tenminste 25-30 mg/week, maar met een veel lagere dosis. Door de lage dosis MTX zijn patiënten mogelijk ten onrechte als nonresponders aangemerkt. Wel bleek uit een post hoc analyse van de RAPID-II studie dat de respons in de subgroepen met een MTX dosis van 10 mg, >10-15 mg en > 15 mg vergelijkbaar was.

Patiënten die geen ACR20-respons in week 12 en 14 behaalden, werden in de RAPID-I en -II studies beschouwd als nonresponders; ze werden teruggetrokken uit de studies en konden in open label vervolgstudies stappen. Door deze escape mogelijkheid was er in de studies m.n. in de placebo-arm een hoog percentage studie-uitval; in RAPID-II was dit zelfs 87% in de placebogroep vergeleken met 29 en 26% in de armen met resp. 200 en 400mg certolizumab. Dit betekent dat de in de vervolgstudies gemaakte vergelijkingen niet gerandomiseerd zijn en de gemaakte extrapolaties naar 24 en 52 weken niet geheel transparant.

### Indirecte vergelijking.

Hoewel directe vergelijkingen ontbreken, wordt in het algemeen aangenomen dat de 3 TNF- $\alpha$  blokkers (adalimumab, etanercept en infliximab) een vergelijkbare activiteit hebben, waarbij tot 70% van de patiënten een verbetering van de ziekteactiviteit met tenminste 20% bereiken<sup>14</sup>. De TNF- $\alpha$  blokkers, evenals abatacept, rituximab en tocilizumab worden of als combinatie met MTX of als monotherapie gegeven, behalve infliximab die altijd combinatie met MTX nodig heeft. Ook abatacept, rituximab en tocilizumab worden (bij voorkeur) in combinatie met MTX gegeven. Indirecte vergelijkingen kunnen met een verschillende insteek worden gemaakt:

1. In de Farmacotherapeutisch rapporten van abatacept, 2007<sup>15</sup> en tocilizumab, 2009 is een indirecte vergelijking gemaakt van de uitkomsten van de onderzoeken met abatacept, rituximab, tocilizumab en de TNF- $\alpha$  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 patiëntenkarakteristieken (ziekteduur 8-12 jaar, DAS28 score 6-7, MTX dosering 10-25 mg week) waren in deze studies in het algemeen vergelijkbaar. De gegevens van de studies met certolizumab pegol zijn toegevoegd; zie tabel 4. In deze indirecte vergelijking zijn de studies bij een patiëntenpopulatie die op een voorafgaande behandeling met een TNF- $\alpha$  blokker onvoldoende reageerden of deze niet verdroegen, niet meegenomen. Opgemerkt moet worden dat de populatie in de RAPID-studies iets afwijkt door een kortere gemiddelde ziekteduur van 6 jaar. Een ander aspect is dat in de RAPID studies de escape-mogelijkheid na 16 weken in de placebogroep mogelijk heeft geleid tot een grotere non-respons in de placebogroep. Uit tabel 4 blijkt dat ook de respons met certolizumab

pegol in dezelfde range lijkt te vallen als die met de andere TNF- $\alpha$  blokkers, abatacept, rituximab en tocilizumab. De met name voor de ACR20 relatief grote verschillen in respons op placebo kunnen wijzen op onderliggende verschillen in patiëntenpopulatie, waarbij gedacht kan worden aan onderlinge verschillen in onderdosering van methotrexaat.

**Tabel 4: Indirecte vergelijking ACR respons na 24 weken, in combinatie met MTX 10-25 mg en zonder voorafgaande behandeling met TNF- $\alpha$  blokker**

	ACR20 (%)	ACR50 (%)	ACR70 (%)
Adalimumab (s.c. 40 mg / 2 weken) / placebo	67 / 15 (Weinblatt, 2003) <sup>16</sup> 63 / 30 (Keystone, 2004) <sup>17</sup>	55 / 8 (Weinblatt, 2003) 39 / 10 (Keystone, 2004)	27 / 5 (Weinblatt, 2003) 21 / 3 (Keystone, 2004)
Etanercept iv 25 mg 2X / week / placebo	71 / 27 (Weinblatt, 1999) <sup>8</sup>	39 / 3 (Weinblatt, 1999)	15 / 0 (Weinblatt, 1999)
Infliximab 3 mg/kg / 8 weken* / placebo	50 / 20 (Maini, 1999) <sup>19</sup>	27 / 5 (Maini, 1999)	8 / 0 (Maini, 1999)
Certolizumab 200 mg / 2 wkn / placebo	59 / 14 RAPID-I 57 / 9 RAPID-II	37 / 8 RAPID-I 33 / 3 RAPID-II	21 / 3 RAPID-I 16 / 1 RAPID-II
Tocilizumab iv 8 mg/kg / 4 weken / placebo	59 / 27 OPTION <sup>20</sup> 56 / 27 LITHE <sup>21</sup>	44 / 11 OPTION 32 / 10 LITHE	22 / 2 OPTION 13 / 2 LITHE
Abatacept iv 10 mg/kg / 4 weken / placebo	68 / 40 (Kremer2006) <sup>22</sup> 61 / 35 (Kremer2005) <sup>23</sup>	40 / 17 (Kremer2006) 37 / 12 (Kremer2005)	20 / 6 (Kremer2006) 17 / 2 (Kremer2005)
Rituximab iv 2 x 1000 mg / placebo	54 / 28 (Emery, 2006) <sup>24</sup> 70 / 38 (Edwards, 2004) <sup>25</sup>	34 / 13 (Emery, 2006) 43 / 13 (Edwards, 2004)	20 / 5 (Emery, 2006) 23 / 2 (Edwards, 2004)

\*na 30 weken

2. In een recent Cochrane overzicht (Singh, 2009)<sup>26</sup> zijn de effecten van biologicals in de geregistreerde dosering op de ACR50 respons indirect met elkaar vergeleken (zie tabel 5). Alleen tocilizumab en certolizumab pegol zijn hierin niet meegenomen. Het Cochrane overzicht betreft een indirecte vergelijking waarbij is uitgegaan van de geüpdate Cochrane reviews van de diverse individuele biologicals. De conclusie van deze indirecte vergelijking is dat de onderzochte biologicals op ACR50 onderling niet statistisch significant verschillend zijn, met uitzondering van anakinra dat duidelijk minder werkzaam naar voren dan de rest. De auteurs van het overzicht menen dat direct vergelijkende studies nodig zijn en wijzen op de grote hoeveelheid beperkingen van de vergelijking:

- Verschil in patiëntenpopulaties, met name in de gemiddelde ziekteduur, de in het verleden gebruikte therapie,
- Verschil in combinatie met DMARDs,
- verschillen in studieduur

**Tabel 5: Placebocorrigeerde ACR 50 respons (in combinatie met DMARD/biological) in RCT's**

middelen	ACR50 (%)	Absolute verbetering bij (%)	NNT* (95% BI)	bron
Adalimumab/placebo	63/23	42	3 (2-4)	Singh, 2009
Etanercept/placebo	61/21	40	3 (2-6)	Singh, 2009
Infliximab/placebo	45/21	24	5 (3-14)	Singh, 2009
Certolizumab/placebo	38 / 8	30	-	RAPID-1
Abatacept/placebo	47/21	26	4 (3-8)	Singh, 2009
Rituximab / placebo	60/9	51	3 (2-7)	Singh, 2009

\* in de Cochrane-analyse is de NNT berekend met een verwachte placeborespons van 20,7% -niet bepaald

Vergeleken met de in tabel 4 gemaakte vergelijking heeft het gebruik van het Cochrane overzicht in deze beoordeling het voordeel van de volledigheid, en dat het gebaseerd is op veel meer studies. Het nadeel is dat in dit overzicht niet alleen studies zijn opgenomen waarin is gecombineerd met MTX; ook de uitkomsten van monotherapiestudies en combinatiestudies met andere DMARDs en met biologicals zijn meegenomen. De ACR50 respons van studies met certolizumab valt zowel voor de actieve arm als de placebo-arm relatief laag uit in vergelijking met de respons van de andere biologicals. Het percentage absolute verbetering ten opzichte van placebo valt echter in de zelfde orde van grootte als die van de andere biologicals.

### Monotherapie

Certolizumab pegol is in de geregistreerde dosering van 200 mg/2 weken 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. In de FAST4WARD studie is certolizumab in een andere doseringsfrequentie van 400 mg/4 weken (Fleischman, 2009) pegol wel onderzocht als monotherapie, en bij een iets andere populatie. De patiënten in de FAST4WARD studie waren gestopt met gebruik van een DMARD (82% betrof methotrexaat), waarbij de reden van staken niet is aangegeven. Volgens de fabrikant is op basis van de positieve resultaten van de FAST4WARD studie certolizumab als monotherapie geregistreerd. In deze studie was na 6 maanden de respons op de ACR20, ACR50 en ACR70 statistisch significant groter dan placebo. De respons op de ACR50 was in deze studie 24% met certolizumab en 4% op placebo. In een editoriaal bij deze studie beschouwt men de werking vergelijkbaar genoemd met die van monotherapie met etanercept in de TEMPO studie<sup>27</sup>. Het gaat in de FAST4WARD studie echter niet om een populatie die intolerant was voor MTX, maar om patiënten met onvoldoende respons of intolerantie voor ten minste 1 DMARD. Uit de studiebeschrijving is onduidelijk welk deel van de studiepopulatie MTX niet verder kon gebruiken.

### Conclusie:

De werkzaamheid van certolizumab pegol in de geregistreerde dosering is alleen aangetoond in combinatie met MTX na onvoldoende reageren op monotherapie met MTX in onderzoek voor een periode van een half tot 1 jaar. In deze populatie had certolizumab pegol een statistisch significant effect ten opzichte van placebo op de RA-symptomen en op de progressie van de radiologische gemeten gewrichtsschade. In een indirecte vergelijking in deze populatie valt de respons in dezelfde range als die van een TNF- $\alpha$  blokker, abatacept, tocilizumab en rituximab. Certolizumab pegol 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. Certolizumab pegol is niet onderzocht na onvoldoende respons op een TNF- $\alpha$  blokker.

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

De meest voorkomende bijwerkingen tot nu toe zijn: bacteriële en virale infecties, met name luchtweginfecties, eosinofiele afwijkingen, leukopenie, hoofdpijn, sensorische afwijkingen, hypertensie, hepatitis, huiduitslag, pyrexie, pijn, asthenie, jeuk, reacties op injectieplaats. Ernstige bijwerkingen traden volgens de EPAR op bij 10,7% bij certolizumab pegol arm vergeleken met 6,6% in de placebogroep. Van de 10 doden in de placebogecontroleerde studies traden er 9 op in de certolizumab-armen. Ernstige infecties (o.a. tuberculose en invasieve opportunistische infecties) traden op bij 0,06 per patiëntjaar met certolizumab vergeleken met 0,02 per patiëntjaar bij placebo. In de klinische onderzoeken zijn, met uitzondering van niet-melanome huidkanker, 30 maligniteiten waargenomen, waaronder 3 gevallen van lymfoom. Lymfoom kwam voor bij 0,07 per 100 patiëntjaren en melanoom met een incidentie van 0,02 per 100 patiëntjaren. Van de 10 maligniteiten in placebogecontroleerde studies traden 9 op in de certolizumabarmen. Hartfalen is gemeld bij 10 patiënten. De invloed van langdurige behandeling op het ontstaan van auto-immuunziekten is niet bekend. Antilichamen traden in de fase III studies op bij 7% van de gebruikers van certolizumab; en meer bij certolizumab als monotherapie dan in combinatie met MTX. Aanwezigheid van antilichamen gaat gepaard met een verminderde respons.

### Discussie:

Patiënten die geen ACR20-respons in week 12 en 14 behaalden, werden in de RAPID-I en -II studies beschouwd als nonresponders; ze werden teruggetrokken uit de studies en konden in open label vervolgstudies stappen. Door deze escape mogelijkheid was er in de studies m.n. in de placebo-arm een hoog percentage studie-uitval. In de placebogecontroleerde onderzoeken was de duur van het gebruik bij de patiënten die certolizumab kregen ongeveer 4x zo lang als bij de patiënten die placebo kregen. De grote uitval vanwege non-respons in de placebogroep na 16 weken betekent ook een beperking voor de interpretatie van de gegevens over bijwerkingen en veiligheid. Het is daarom twijfelachtig of op grond van onderlinge verschillen in de frequentievermelding in de SPC geconcludeerd kan worden dat certolizumab minder reacties op de injectieplaats geeft dan adalimumab en etanercept, zoals de fabrikant claimt. Dit zou dan naar voren moeten komen in het percentage patiënten dat de behandeling staakt vanwege bijwerkingen. Uit tabel 6 blijkt dat etanercept wat betreft verdraagbaarheid waarschijnlijk beter scoort en adalimumab minder. Evenals bij andere TNF- $\alpha$  blokkers, tocilizumab, abatacept en rituximab kan bij certolizumab de afweer tegen infecties en maligniteiten worden aangetast. Onduidelijk is of er sprake is van



onderlinge verschillen in andere bijwerkingen. De EPAR concludeert dat over het algemeen het bijwerkingenprofiel van certolizumab pegol vergelijkbaar is met dat van andere TNF- $\alpha$  blokkers. Ook het optreden van neutraliserende antilichamen is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met dat van andere TNF $\alpha$  blokkers ondanks het ontbreken van een immunoglobuline G Fc-portie.

In maart 2008 is een handelsvergunning voor certolizumab voor de indicatie ernstige actieve ziekte van Crohn door de EMEA geweigerd omdat de werkzaamheid niet klinisch relevant werd geacht en onder andere vanwege de bezorgdheid om de veiligheid in het algemeen. Een hoger risico op bloedingen zou aan de PEG-component toegeschreven kunnen worden. Uit het onderzoek bij RA concludeert de EMEA dat er geen aanwijzingen zijn voor een toegenomen risico op bloedingen, behalve een grotere kans op bloed in de urine.

**Tabel 6: Placebocorrigeerde verdraagbaarheid/percentage staken tengevolge van bijwerkingen (in combinatie met DMAR/biological) na 3, 6 en 12 maanden in RCT's**

middelen	Staken ten gevolge van bijwerkingen(%)	Absoluut verschil(%)	NNTH* (95% BI)	bron
Adalimumab/placebo	8/3	5	38 (19-162)	Singh, 2009
Etanercept/placebo	ns		106 (ns)	Singh, 2009
Infliximab/placebo	11/5	6	18 (8-72)	Singh, 2009
Certolizumab/placebo	6/3	3	-	RAPID-1
Abatacept/placebo	ns		83 (ns)	Singh, 2009
Rituximab/placebo	ns		60 (ns)	Singh, 2009

\* Number needed to harm, in de Cochrane-analyse berekend met een verwachte onttrekking op placebo met 5,4% -niet bepaald  
ns niet significant

#### Conclusie:

Voor het in kaart brengen van voor- en nadelen van certolizumab pegol ten opzichte van andere biologicals zijn direct vergelijkende studies nodig in combinatie met (20-25 mg/week) MTX. De gegevens over de veiligheid op de lange termijn bij reumatoïde artritis zijn beperkt. Het bijwerkingenprofiel van certolizumab pegol is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met dat van de andere TNF- $\alpha$  blokkers. Rekening moet worden gehouden met een verminderde afweer tegen infecties en maligniteiten, infusiereacties en een mogelijke verhoging van het cardiovasculaire risico.

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

Er zijn van certolizumab pegol geen studies beschikbaar waarin kwaliteit van leven een primair eindpunt is. Als secundaire eindpunten zijn in de RAPID studie de disability-index van de HAQ en de SF-36 domeinen Physical Component Summaries (PCS), Mental Component Summaries (MCS) en Physical Functioning (PF) 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.

#### Discussie:

Certolizumab pegol gaf in de RAPID-I en -II-studies vergeleken met placebo vanaf week 1 tot aan het eind van de onderzoeken significante verbeteringen in fysieke functie gemeten met de HAQ-DI en in vermoeidheid gemeten met de Fatigue Assessment Scale (FAS). Ook waren er in beide klinische onderzoeken bij certolizumab pegol behandelde patiënten significant grotere verbeteringen in de SF-36 Physical and Mental Component Summaries en alle domeinscores. Verbeteringen in de fysieke functie en de aan de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven bleven in het open-label vervolgonderzoek van RAPID-1 na 2 jaar behouden. De met certolizumab pegol behandelde patiënten rapporteerden vergeleken met de placebopatiënten statistisch significante verbeteringen in de Work Productivity Survey.

Conclusie:

Bij patiënten die met certolizumab pegol werden behandeld, werd een statistisch significante verbetering gemeld van door de patiënt gerapporteerde vragenlijsten (HAQ-DI) en Short Form-36.

**4.d. Ervaring**

In 2008 is certolizumab geregistreerd voor de ziekte van Crohn in de VS en Zwitserland. Voor RA is het pas in 2009 geregistreerd in de VS, Canada en Europa.

Conclusie:

De ervaring met certolizumab is beperkt en geringer dan met de andere TNF- $\alpha$  blokkers.

**4.e. Toepasbaarheid**

Certolizumab is beperkter geregistreerd dan de andere TNF- $\alpha$  blokkers die alle tevens zijn geregistreerd voor spondylitis ankylopoetica, artritis psoriatica en psoriasis; adalimumab en infliximab ook voor de ziekte van Crohn en infliximab voor colitis ulcerosa.

Bij RA bij volwassenen:

De TNF- $\alpha$  blokkers (infliximab, etanercept en adalimumab) zijn breder geregistreerd dan certolizumab, nl ook als eerstelijnsmiddel bij ernstige actieve en progressieve reumatoïde artritis bij volwassenen die niet eerder behandeld zijn met MTX. Deze TNF- $\alpha$  blokkers, behalve infliximab zijn ook als monotherapie geregistreerd na falen van MTX. Certolizumab is net als tocilizumab en de TNF- $\alpha$  blokkers etanercept en adalimumab ook als monotherapie geregistreerd na falen van MTX. Certolizumab is daarentegen breder geregistreerd dan abatacept en rituximab, die pas in aanmerking komen nadat tenminste 1 TNF- $\alpha$  blokker heeft gefaald en verder alleen in combinatie met MTX.

Kinderen:

Voor gebruik 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 de andere TNF- $\alpha$  blokkers en overige biologicals wordt vrouwen in de vruchtbare leeftijd aangeraden anticonceptieve maatregelen te nemen tijdens en tot minimaal 5 maanden na de therapie.

Ouderen:

Er is maar een beperkte ervaring bij ouderen. Bij ouderen is voorzichtigheid geboden met certolizumab vanwege een hogere kans op infecties.

Contra-indicaties:

-Evenals TNF- $\alpha$  blokkers en andere biologicals is certolizumab 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.

-Net als bij infliximab is gebruik van certolizumab gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA III-IV). Bij toepassing van de andere TNF- $\alpha$  blokkers is bij hartfalen voorzichtigheid geboden. Bij abatacept en tocilizumab zijn er daarentegen geen beperkingen bij hartfalen in de 1B-tekst opgenomen. 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 bloeddruckverlagende middelen gedurende 12 uur voorafgaand aan de infusie niet worden gebruikt.

Conclusie:

De toepasbaarheid van certolizumab pegol is op basis van indirecte vergelijking vergelijkbaar met die van de andere TNF- $\alpha$  blokkers en overige biologicals.

**4.f. Gebruiksgemak**

Certolizumab pegol wordt eenmaal per 2 weken subcutaan toegediend, net als adalimumab en etanercept; etanercept 2 maal per week en adalimumab een keer per 2 weken. Zowel voor certolizumab pegol als voor adalimumab en etanercept zijn er voorgevulde wegwerpspuiten beschikbaar. Het door de fabrikant geclaimde grotere gebruiksgemak van de ergonomische spuit voor certolizumab pegol wordt in het dossier niet onderbouwd. Daarnaast zijn er voor adalimumab en etanercept wel speciale auto injectoren beschikbaar en voor certolizumab niet.

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

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 gegeven 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.

Discussie:

Toediening per i.v. infusie is minder gebruiksvriendelijk dan subcutane toediening.

Conclusie:

Het gebruiksgemak is vergelijkbaar met adalimumab en etanercept, die ook subcutaan worden toegediend.

**4.g. Bijzonderheden**

In tegenstelling tot de andere TNF- $\alpha$  blokkers bevat het geen immunoglobuline G Fc-portie.

**5. Overige overwegingen**

**5.a. Kosten**

**Tabel 7. Prijzen vg taxe november 2009**

Geneesmiddel	Preparaat	Dosering (DDD)	Kosten (€) per maand
adalimumab	Humira inj.vl. 40 mg = 0,8 ml	2,9 mg	€ 1.064,87
etanercept	Enbrel inj.vl. 25 mg, 50 mg	7 mg	€ 1.044,06
infliximab	Remicade inf.poed. 100 mg	3,75 mg	€ 633,22
certolizumab pegol	Cimzia conc infvl 200mg	14 mg	€ 1.086,50
abatcept	Orenda inf.poed. 250 mg	500 mg	€ 2.334,38
rituximab	Mabthera inf.vl. 100 mg , 500 mg	2 g/6 maanden	€ 850,80
toclizumab	RoActemra inf.vl. 80, 200, 400 mg	600 mg	€ 1.141,58

De prijs is vergelijkbaar met die van andere TNF- $\alpha$  blokkers als adalimumab en etanercept.

**6. Door de fabrikant aangegeven waarde van certolizumab pegol**

**6.a. Claim van de fabrikant**

Ten opzichte van andere TNF- $\alpha$  blokkers claimt de fabrikant gelijkwaardigheid. Certolizumab pegol is inzetbaar als 1<sup>e</sup> TNF- $\alpha$  blokker na falen van MTX en ook na falen van andere TNF- $\alpha$  blokker therapie.

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

Onderzoek dat certolizumab werkzaam is na falen van een andere TNF- $\alpha$  blokker is niet beschikbaar. Er is geen directe vergelijking; in het dossier wordt een indirecte vergelijking gemaakt. Certolizumab heeft geen aangetoonde voordelen boven andere TNF- $\alpha$  blokkers. Indien behandeling met een TNF- $\alpha$  blokker in aanmerking komt geeft de CFH op grond van de geringere ervaring met certolizumab de voorkeur aan een van de andere TNF- $\alpha$  blokkers.

**7. CFH-advies**

**7.a. CFH Advies**

Op basis van indirecte vergelijking is de werkzaamheid en het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met die van andere TNF- $\alpha$  blokkers. Certolizumab heeft geen aangetoonde voordelen boven andere TNF- $\alpha$  blokkers. Indien behandeling met een TNF- $\alpha$  blokker in aanmerking komt geeft de

CFH op grond van de geringere ervaring met certolizumab de voorkeur aan een van de andere TNF- $\alpha$  blokkers.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 8 februari 2010.*

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

## 8. Literatuur

- <sup>1</sup> 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\ Bewegingsstelsel en bindweefsels\ Reumatoïde artritis (RA), 5 november 2007.
- <sup>2</sup> Farmacotherapeutisch Kompas 2010.
- <sup>3</sup> Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, 2009.
- <sup>4</sup> Reumatoïde artritis: the management of reumatoïde artritis in adults. NICE Clinical guideline 79. Februari 2009. <http://www.nice.org.uk/>.
- <sup>5</sup> CPMP. Points to consider on clinical investigations of medicinal products other than NS AIDS for the treatment of reumatoïde artritis. EM EA London, 17 december 2003. CPMP/BWP/556/95 rev 1/final. <http://www.eudra.org/emea.html>.
- <sup>6</sup> Suarez-Almazor, Ortiz Z, Lopez-Olivo M et al. Infliximab and etanercept in reumatoïde artritis: 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.
- <sup>7</sup> EM EA. EPAR Cimzia. H-C-1037. Published 26/10/09.
- <sup>8</sup> Keystone E, Hejide D, Mason DJr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active reumatoïde artritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 2008;58:3319-29. Erratum in: Arthritis Rheum. 2009;60:1249.
- <sup>9</sup> Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active reumatoïde artritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009;68:797-804.
- <sup>10</sup> Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with reumatoïde artritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAS T4WARD study. Ann Rheum Dis. 2009;68:805-11.
- <sup>11</sup> Choy EH, Hazleman B, Smith M, et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with reumatoïde artritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. Rheumatology (Oxford). 2002;41:1133-7.
- <sup>12</sup> Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active reumatoïde artritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 797-804.
- <sup>13</sup> SPC Cimzia-H-C-1037-00-00, EMA 01/10/2009.
- <sup>14</sup> 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 reumatoïde artritis. Results from a large UK National Cohort study. Arthritis & Rheumatism. 2007; 56: 13-20.
- <sup>15</sup> Farmacotherapeutisch rapport abatacept (Orencia®) bij reumatoïde artritis. 2007 <http://www.cvz.nl/>.
- <sup>16</sup> Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of reumatoïde artritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003; 48: 35-45.
- <sup>17</sup> Keystone AC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes with adalimumab (a human anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody) in the treatment of patients with active reumatoïde artritis on concomitant methotrexate therapy: a randomized, controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum. 2004; 50: 1400-11.
- <sup>18</sup> Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with reumatoïde artritis receiving methotrexate. N Engl J Med. 1999; 340: 253-9.
- <sup>19</sup> Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in reumatoïde artritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet. 1999; 354: 1932-39.
- <sup>20</sup> Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. For the OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with reumatoïde artritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. Lancet. 2008; 371:987-97.
- <sup>21</sup> EM EA, EPAR RoActemra. EM EA/26276/2009.
- <sup>22</sup> Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szedinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active reumatoïde artritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006 20;144(12):865-76. Summary for patients in: Ann Intern Med. 2006 20;144(12):118.
- <sup>23</sup> Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of reumatoïde artritis 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.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> 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.

<sup>26</sup> Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.

<sup>27</sup> Scott DL, Cope A. New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 767-69.