

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
10 november 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2969066

Datum
30 maart 2010

Ons kenmerk
ZA/2010043824

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
CFH-rapport 10/07: golimumab (Simponi®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 november 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot golimumab (Simponi®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/07 dat als bijlage is toegevoegd.

Golimumab (Simponi®) is een humaan monoklonaal antilichaam werkzaam tegen TNF- α . Het is geregistreerd voor de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica. Het product is beschikbaar in de vorm van een voorgevulde pen van 0,5 ml (bevat 50 mg actieve stof), en wordt toegediend door middel van subcutane injectie.

Bij de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica heeft golimumab een therapeutische waarde vergelijkbaar met die van de andere TNF- α blokkers. Het product is dus onderling vervangbaar met adalimumab, etanercept, infliximab en certolizumab.

Golimumab (Simponi®) kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in het cluster 0L04AAAP V met een standaarddosis van 1,64 mg.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans
Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 10/07

golimumab (Simponi®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 22
maart 2010**

| | |
|------------------------------|---|
| <i>Uitgave</i> | College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl |
| <i>Volgnummer</i> | 29133923 |
| <i>Afdeling</i> | Pakket |
| <i>Auteur</i> | Dr. M. van der Graaff |
| <i>Doorkiesnummer</i> | Tel. (020) 797 8892 |
| <i>Bestellingen</i> | CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl). |

1. Inleiding

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

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. golimumab (Simponi®)

Samenstelling

Vorgevulde pen van 0,5 ml met 50 mg golimumab.

Geregistreerde indicatie

Reumatoïde artritis (RA): in combinatie met methotrexaat (MTX), voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen die onvoldoende reageerden op behandeling met DMARD's (disease-modifying anti-rheumatic drugs), waaronder MTX.

Artritis psoriatica (PsA): Alleen of gecombineerd met MTX voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassenen die onvoldoende reageerden op eerdere behandeling met DMARD's (disease-modifying anti-rheumatic drugs).

Spondylitis ankylopoetica (AS): voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylosans bij volwassenen die onvoldoende reageerden op de conventionele behandeling.

2.a.1. Voorstel fabrikant

Golimumab is onderling vervangbaar met de andere op bijlage 1A opgenomen TNF- α blokkers en kan derhalve ingedeeld worden in cluster OL04AAAP V.

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. De huidige beschikbare TNF-alfa blokkerende middelen zijn etanercept, adalimumab en infliximab. Deze middelen behoren tot het cluster OL04AAAP 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. Recent is tevens het certolizumab pegol in het cluster van TNF-alfa blokkerende middelen opgenomen.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

De TNF- α blokkers adalimumab, infliximab, etanercept en certolizumab pegol zijn eveneens geregistreerd voor reumatoïde artritis bij volwassenen in combinatie met methotrexaat die onvoldoende reageren op DMARDs. Alle 4

Gelijkoortig indicatiegebied

TNF-alfa blokkers worden bij de behandeling van reumatoïde artritis voor een maximale effectiviteit gecombineerd met methotrexaat. Etanercept, adalimumab en certolizumab zijn ook voor gebruik als monotherapie geregistreerd; infliximab is net als golimumab bij reumatoïde artritis alleen geregistreerd in combinatie met methotrexaat. De TNF- α 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- α blokkers is er geen verschil in hoofdindicatie

Conclusie: het indicatiegebied van golimumab is gezien de hoofdindicatie reumatoïde artritis gelijksoortig aan dat van andere TNF- α blokkers.

Gelijke toedieningsweg

Golimumab, etanercept, adalimumab en certolizumab pegol worden subcutaan toegediend. Inflixumab wordt intraveneus toegediend.

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg; alle middelen worden parenteraal toegediend.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Golimumab is net als de andere TNF- α blokkers adalimumab, infliximab, etanercept en certolizumab pegol bij reumatoïde artritis alleen bestemd voor personen ouder dan 18 jaar.

Conclusie: golimumab is bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie als de andere TNF- α blokkers.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De overwegingen bij dit criterium zijn gebaseerd op het farmacotherapeutisch rapport over de therapeutische waarde van golimumab. De conclusie is gebaseerd op vergelijking aan de hand van de eigenschappen werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

De werkzaamheid van golimumab in de geregistreerde dosering is aangetoond in 3 fase 3 studies. Zowel in combinatie met MTX als in monotherapie in onderzoek voor een periode van een half jaar tot een jaar. De onderzoek populaties bestonden uit patiënten die geen MTX vooraf hadden gehad, die dit wel hadden gehad en die eerder een TNF- α blokker hadden gehad. In deze studies had golimumab een statistisch significant effect ten opzichte van placebo op de ARC20 uitkomstmaten omvattende ziekteactiviteit, pijn, gezondheid en BSE of C-reactieve proteïne. Het bijwerkingenprofiel van golimumab is vergelijkbaar met dat van de andere TNF- α blokkers. De meest frequente bijwerkingen zijn infecties en er is een potentieel risico op maligniteiten.

De ervaring met golimumab is beperkt en geringer dan met de andere TNF- α blokkers.

De toepasbaarheid van golimumab is vergelijkbaar met die van de andere TNF- α blokkers.

Het gebruiksgemak is groter dan dat van de andere TNF- α blokkers.

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

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Op grond van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat golimumab onderling vervangbaar is met adalimumab, etanercept, infliximab en certolizumab pegol.

2.a.5. Standaarddos

Voor golimumab is een DDD van 1,64 mg per dag voorgesteld door de fabrikant. Dit komt overeen met 50 mg eenmaal per maand. De standaarddos kan worden vastgesteld op 1,64 mg.

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Golimumab kan worden geplaatst in cluster OL04AAAP V met een standaarddos van 1,64 mg.

2.a.7. Literatuur

- Farmacotherapeutisch rapport golimumab
- CFH-rapport 07/13, Infliximab (Remicade), vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 april 2007.
- CFH-rapport 03/26, Adalimumab (Humira), vastgesteld in de CFH-vergadering van 8 december 2003.
- CFH-rapport 10/2, Certolizumab pegol, vastgesteld in de CFH-vergadering van 8 februari 2010.

3. Conclusie

Golimumab is onderling vervangbaar met etanercept, infliximab, adalimumab en certolizumab pegol. Simponi® kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering in cluster OL04AAAP V met een standaarddos van 1,64 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 golimumab (Simponi®)

Golimumab. Voorgevulde pen van 0,5 ml bevat 50 mg

5 **Geregistreerde indicatie.**

I. Reumatoïde artritis (RA): in combinatie met methotrexaat, voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op behandeling met DMARDs, waaronder MTX.

10 II. Artritis psoriatica (PsA): alleen of gecombineerd met MTX, voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op eerdere behandeling met DMARDs.

III. Spondylitis ankylopoetica (AS): voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op de conventionele behandeling.

15 **Dosering.** 50 mg subcutaan eenmaal per maand toedienen, bij patiënten die meer dan 100 kg wegen kan bij uitblijven van effect overwogen worden om de dosering te verhogen naar 100 mg eenmaal per maand.

20 **Werkingsmechanisme.** Humaan monoklonaal antilichaam met een hoge affiniteit voor zowel de oplosbare als transmembrane bioactieve vormen van humaan TNF α . Het vormt stabiele complexen met TNF α , waardoor deze niet meer beschikbaar is om te binden aan de TNF α receptoren.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten.

25 I. Op basis van een indirecte vergelijking valt de werkzaamheid van golimumab in combinatie met methotrexaat bij reumatoïde artritis in dezelfde range als de overige TNF α blokkers in combinatie met methotrexaat. Daarnaast is golimumab werkzaam na onvoldoende respons op een of meerdere TNF α blokkers.

30 II. Golimumab monotherapie of in combinatie met methotrexaat geeft een vergelijkbaar effect als etanercept, adalimumab, en infliximab op de uitkomst ARC20 bij artritis psoriatica. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen golimumab en andere TNF α blokkers.

III. Golimumab behandeling in combinatie met methotrexaat, corticosteroiden en NSAIDs geeft een vergelijkbaar effect als etanercept, adalimumab, en infliximab op de uitkomst ASAS20 bij spondylitis ankylopoetica. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen golimumab en andere TNF α blokkers.

35 **Ongunstige effecten.** Het bijwerkingen profiel van golimumab is overeenkomstig met dat van andere TNF- α blokkers. De meest frequente bijwerkingen zijn infecties en er is een potentieel risico op maligniteiten.

Ervaring. De ervaring met golimumab is beperkt en minder dan die van de vergeleken behandelingen.

40 **Toepasbaarheid.** Golimumab is globaal even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van golimumab is groter, omdat het minder frequent wordt toegediend dan adalimumab en etanercept.

Eindconclusie. Bij de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica heeft golimumab een therapeutische waarde vergelijkbaar met die van de andere TNF α blokkers.

5 1. Aandoening

Symptomen/Ontstaanswijze.

Alle 3 de aandoeningen zijn auto immuunziekten.

10 Reumatoïde artritis is een progressieve chronische aandoening die gekenmerkt wordt door de ontsteking en beschadiging van meerdere gewrichten. Er is sprake van een (symmetrische) gewrichtsontsteking van vooral hand, pols en voorvoet die gepaard gaat met pijn en ochtendstijfheid. Verder kunnen gewrichtszwelling, warmte, roodheid en bewegingsbeperking optreden. Reumatoïde artritis is geassocieerd met cardiovasculaire aandoeningen. De oorzaak is
15 nog onbekend. De huidige behandeling van reumatoïde artritis (RA) is gericht op het zoveel mogelijk voorkomen van gewrichtsschade en functiebeperking in combinatie met bestrijding van de pijn en ontsteking. Het doel is de ziekteactiviteit zo veel en snel mogelijk te verminderen; bij voorkeur wordt gestreefd naar 'remissie'. De ziekte is vast te stellen aan de hand van de **ACR criteria**. Deze bevatten de volgende kenmerken: ochtendstijfheid gedurende minimaal 1 uur,
20 artritis simultaan aanwezig in drie of meer gewrichtsgroepen, artritis van ten minste één handgewricht, symmetrische artritis, subcutane reumanoduli, aantoonbare reumafactor, en radiologische veranderingen.

25 Artritis psoriatica (PsA) Psoriasis is een frequent voorkomende erfelijke inflammatoire huidaandoening. De meest opvallende kenmerken zijn schilfering, verdikking en roodheid van de huid. Ook jeuk staat bij een aantal patiënten op de voorgrond. Bij een deel van de patiënten presenteert de aandoening zich met psoriasis geassocieerde gewrichtsontstekingen (artritis psoriatica). Bij ongeveer een derde van de patiënten is sprake van een positieve familieanamnese. Meestal treden de eerste symptomen op tussen het vijftiende en vijfendertigste levensjaar.
30 Psoriasis kan echter ook op latere leeftijd ontstaan, met een piek tussen het 57e en 60e jaar.

Spondylitis ankylopoetica (AS) of de ziekte van Bechterew is een chronische ontstekingsziekte van de wervelkolom waarbij ook gewrichten en andere organen ontstoken kunnen raken. De voorkeurslocatie is het axiale skelet, met name het sacro-iliacale gewricht (sacroiliitis), en de
35 aanhechtingsplaatsen van pezen en ligamenten aan het bot (enthesis). Bij een deel van de patiënten ontstaan benige vergroeiingen (ankylose). Verder kunnen perifere artritis of acute episoden van uveïtis optreden. Rugklachten bij spondylitis ankylopoetica hebben een aantal specifieke kernmerken: het is een geleidelijk begonnen sluipende rugpijn die gepaard gaat met ochtendstijfheid, welke vermindert door te bewegen. Indien een dergelijk klachtenpatroon langer
40 dan drie maanden voortduurt, is verder onderzoek noodzakelijk. De diagnose wordt gebaseerd op het symptomenpatroon en op röntgenfoto's van de wervelkolom en aangetaste gewrichten (gemodificeerde New York criteria¹).

45 De precieze oorzaak is onbekend, maar 90% van de patiënten die aan deze aandoening lijden is HLA-B27-positief. In het algemeen manifesteert de ziekte zich op jong volwassen leeftijd (tussen 18 en 35 jaar) en twee- tot driemaal vaker bij mannen dan bij vrouwen.

¹ De basis van de diagnose zijn de gemodificeerde NY criteria:

- Klinische Criteria
 - Lage rug pijn, > 3 maanden, verbeterd met oefening, niet opgelost door rust
 - Beperking van lumbale rugbeweging, sagittale en frontale schijven
 - Beperking van borst uitbreiding ten opzichte van normale waarden voor leeftijd en geslacht
- Radiologische Criteria
 - Sacro-iliitis graad ≥ 2 bilateraal of graad 3 - 4 unilateraal
- Gradering
 - Absoluut AS als radiologische criteria aanwezig zijn plus ten minste een klinische criteria
 - Waarschijnlijk AS als:
 - Drie klinische criteria
 - Radiologisch criterium aanwezig, maar geen tekenen of symptomen beantwoorden aan klinische criteria

Prevalentie/incidentie.

Reumatoïde artritis De prevalentie is 2,97-9,40 per 1000 bij mannen en 5,92-13,49 per 1000 bij vrouwen per jaar.¹

Artritis psoriatica (PsA) De prevalentie van psoriasis in de Nederlandse bevolking wordt geschat op 2 tot 3 procent. Artritis psoriatica komt voor bij ca. 5-7% van de patiënten met psoriasis (FK).

Spondylitis ankylopoetica (AS) Het aantal patiënten met AS in Nederland wordt geschat op 12.000 (prevalentie 0,8-1,0 per 1.000 volwassenen (FK)).

Ernst.

Reumatoïde artritis De ernst van ziekte verschilt per individu, maar leidt op den duur bij een groot aantal patiënten tot toename van de morbiditeit en mortaliteit.

Artritis psoriatica (PsA) Bij 75 tot 80% van de patiënten is de aandoening licht tot matig van ernst. Er bestaat echter ook een subpopulatie van patiënten waarbij de artritis een ernstig, progressief en soms mutilerend beeld vertoont. De aandoening heeft een wisselend beloop dat wordt gekarakteriseerd door periodes van spontane verbetering of verslechtering. Patiënten kunnen op verschillende momenten van hun leven aangedaan worden door verschillende verschijningsvormen van psoriasis.

Spondylitis ankylopoetica (AS) De ziekte stopt niet, maar gaat door met het veroorzaken van symptomen tot laat in het leven. Ongeveer 20% van de AS patiënten zal niet meer kunnen werken.²

Behandeling.

Reumatoïde artritis Therapieën voor reumatoïde artritis zijn niet curatief, maar gericht op symptoombestrijding. Zij omvatten naast bestrijding van de pijn en ontsteking het zoveel mogelijk voorkomen van gewrichtsschade en functiebeperking. De laatste tijd is het doel aan het verschuiven en is steeds meer erop gericht de ziekteactiviteit zo veel en zo snel mogelijk te verminderen en te streven naar 'remissie'. Bij de behandeling worden NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs), DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) en glucocorticoïden (m.n. predniso(lo)n) toegepast. Conventionele DMARDs omvatten methotrexaat, leflunomide, sulfasalazine, azathioprine, hydrochloroquine, goud, penicillamine. Als onvoldoende resultaat is bereikt met conventionele DMARDs kunnen biologicals ingezet worden. Dit zijn:

- anti-TNF-alfa middelen: etanercept, adalimumab, infliximab;
- interleukine-1-remmer: L1-RA (anakinra);
- B-celremmer anti-CD20 (rituximab);
- T-celactivatieremmer: anti-CTLA4 (abatacept).

In de **CBO richtlijn over reumatoïde artritis (2009)**³ 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 **glucocorticoïden**. 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- α blokker.
- Bij intolerantie voor MTX deze vervangen door een ander DMARD.
- Bij falen op MTX in combinatie met een TNF- α blokker kan worden overwogen:
 - combinatie van MTX met rituximab, abatacept, anakinra; goud.

NICE (2009)⁴ 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- α blokkers (adalimumab, etanercept en infliximab), anakinra, abatacept, rituximab, tocilizumab. |
|-------------|---|

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

5 Artritis psoriatica (PsA)
 Veelal wordt artritis psoriatica op een overeenkomstige manier behandeld als reumatoïde artritis. Artritis psoriatica verschilt echter van reumatoïde artritis, niet alleen in de respons op de behandeling, maar ook in de mate van verbetering die wordt gezien in de placebogroep. Het is gebruikelijk om bij psoriasis geassocieerde gewrichtsklachten te starten met een behandeling met NSAIDs. Bij onvoldoende resultaat worden daarnaast ook 'disease modifying antirheumatic drugs' (DMARDs) ingezet. Lage doseringen methotrexaat worden veel gebruikt. Bij wie de respons op eerdere DMARD-therapie onvoldoende is, kan worden overgestapt op TNF- α blokkers. Infliximab (in combinatie met methotrexaat), adalimumab en etanercept zijn geregistreerd voor de behandeling van artritis psoriatica bij volwassenen. Alhoewel TNF- α blokkerende middelen werkzaam zijn gebleken bij artritis psoriatica, moet worden opgemerkt dat (gepubliceerd) onderzoek naar de werkzaamheid van deze middelen bij artritis psoriatica beperkt is en is uitgevoerd bij een bepaalde subgroep. Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de mate van werkzaamheid van TNF- α blokkerende middelen ten opzichte van de gebruikelijke behandeling met lage orale doseringen methotrexaat. Behandeling met TNF- α blokkerende middelen komt daarom pas in aanmerking indien sprake is van onvoldoende respons op DMARDs in optimale doseringen.
 20 (Farmacotherapeutisch kompas)

25 Spondylitis ankylopoetica (AS) Voor de behandeling van spondylitis ankylopoetica is in 2009 een richtlijn opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). De hierin genoemde standaardbehandeling bestaat uit enerzijds oefentherapie, anderzijds uit medicamenten namelijk uit NSAIDs en selectieve COX-2 remmers. Het effect van DMARDs is slechts in een beperkt aantal placebogecontroleerde studies bij AS onderzocht, waarbij effect is gevonden voor sulfasalazine, hogere doseringen methotrexaat en thalidomide. Bij onvoldoende effect hiermee wordt therapie met biologicals, met name TNF- α blokkers, aangeraden.⁵

30 2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Als vergelijkende behandeling zijn andere TNF α inhibitors als etanercept, adalimumab en infliximab gekozen, eventueel in combinatie met methotrexaat afhankelijk van de indicatie.

35

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 15-12-2009. De volgende zoektermen werden gebruikt: Humans, Clinical Trial, Letter, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Dutch. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren. Wel is een artikel van Weinblatt et al. 1999 meegenomen dat uit een andere beoordeling naar voren kwam.

40

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van golimumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

5

3a Gunstige effecten

Reumatoïde Artritis

Uitkomstmaten Volgens de richtlijnen van de EMEA kunnen de volgende criteria gebruikt worden voor de bepaling van de effectiviteit van DMARDs bij Reumatoïde Artritis:

10

- a. gezwollen gewrichten (28 of meer)
- b. pijnlijke gewrichten (28 of meer)
- c. globale ziekteactiviteit, gemeten door de arts (VAS)
- d. globale ziekteactiviteit, gemeten door de patiënt (VAS)
- e. een pijn score (bepaald door de patiënt, VAS)
- f. BSE of C-reactief proteïne (acute fase reactie)
- g. fysiek functioneren/ kwaliteit van leven (vragenlijst zoals HAQ)
- h. röntgenfoto

15

Het meetinstrument "**VAS**" (= "Visual Analog Scale") is een aspecifieke meetschaal, bestaande uit een horizontale of verticale lijn waarop bijvoorbeeld pijn kan worden aangegeven door een kruisend streepje te zetten bij veel of juist bij weinig pijn. **HAQ-DI** = "Health Assessment Questionnaire - Disease Index", beoordeelt de omvang van de patiënt's functionele mogelijkheden.

20

De **ACR20** (= "American College of Rheumatology 20% improvement criteria") meet een beperkte klinische verbetering van reumatoïde artritis. Dit is een verbetering van 20% in het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten en 20% in 3 van de 5 uitkomstmaten van c tot en met g (zie boven). Wanneer meer verbetering optreedt dan 20% namelijk 50% of 70%, voldoen patiënten aan de ACR50 of de ARC70.

25

De **DAS28** staat voor "**Disease Activity Score**" in 28 gewrichten en deze score loopt van 1-10 en is net als de ACR20 opgebouwd uit een combinatie van effectiviteitscriteria. De patiënt heeft klinische remissie bereikt bij DAS28 < 2,6; lage ziekteactiviteit als DAS28 < 3,2 en hoge ziekteactiviteit als DAS28 > 5,1.

30

Tabel 1a Dubbelblinde, gerandomiseerde studies die zijn betrokken in de beoordeling

| Reumatoïde artritis (RA) | | | | | |
|---|--------------------------------|---|---|--|--|
| 1^e auteur + patiënten jaar van publicatie | interventie en controle | | tijdsduur | belangrijkste uitkomstmaten | |
| | aantal | kenmerken | | | |
| Smolen 2009 ⁶ | 461 | <u>inclusie</u> : actieve RA en minimaal 1 behandeling met een TNF α blokker. | gelijktijdige therapie van DMARDs was mogelijk. placebo, 50 mg golimumab , of 100 mg golimumab 1x per 4 weken. na 16 weken mogelijk rescue therapie. | 24 weken | ARC20 na 14 en 24 weken |
| Keystone 2009 ⁷ | 444 | Actieve RA ondanks MTX (15 mg/week), géén andere DMARD dan MTX binnen 4 weken voor de eerste dosering | 4 weken MTX, daarna placebo + MTX, golimumab (100 mg) + placebo, golimumab (50 mg) + MTX, golimumab (100 mg) + MTX *MTX dosering = 15 mg/week | 52 weken | ACR20 na 14 weken en verandering HAQ-DI en DAS28 na 24 weken |
| Weinblatt 1999 ⁸ | 89 | actieve RA ondanks behandeling met MTX | MTX + placebo, MTX + etanercept MTX= 10-25 mg/week, | 24 weken | ACR20 |
| Weinblatt 2003 ⁹ | 271 | actieve RA ondanks MTX, en ondanks 1 of meer DMARDs | placebo, 20 mg, 40 mg, of 80 mg adalimumab . daarnaast MTX *MTX dosering = 16,5 mg/week (\pm 5) en mogelijk ook andere middelen | 24 weken | ACR20 |
| Keystone 2004 ¹⁰ | 619 | actieve RA ondanks MTX | placebo, 20 mg 1x per week of 40mg 1x per 2 weken adalimumab . daarnaast NSAIDs mogelijk | 52 weken | radiografische progressie na 52 weken. ARC20 na 24 weken en HAQ na 52 weken |
| Maini 1999 ¹¹ | 428 | actieve RA ondanks MTX behandeling | infliximab (3 of 10 mg/dag elke 4 of elke 8 weken) of placebo daarnaast MTX (15 mg/week). mogelijk ook andere middelen. | 30 weken | ACR20 na 30 weken |

rescue therapie = patiënten met <20% verbetering kregen of een golimumab behandeling (placebo arm) of een hogere dosering golimumab

Tabel 1b Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

| <i>1° auteur en jaar van publicatie [ref]</i> | <i>aantal patiënten</i> | <i>reden van verwerpen</i> |
|---|-------------------------|---|
| Kay 2008 | 172 | Dose-finding studie van golimumab |
| Emery 2009 | 637 | golimumab met methotrexaat bij RA bij patiënten die niet eerder methotrexaat of een andere DMARD hebben gekregen |
| Moreland 1999 | 234 | etanercept monotherapie bij RA i.p.v. geïndiceerde behandeling |
| Klareskog 2004 | 686 | etanercept bij RA patiënten zonder MTX in laatste 6 maanden voor inclusie |
| Putte 2004 | 544 | adalimumab monotherapie bij RA i.p.v. geïndiceerde behandeling |
| St Clair 2004 | 1040 | infliximab behandeling bij vroege RA |
| Lipsky 2000 | 428 | infliximab : dezelfde studie als Maini 1999, maar dan na 54 weken ipv 30 |

Evidentie. De effectiviteit van golimumab op de uitkomstmaat ARC20 is in de geregistreerde dosering (met of zonder methotrexaat) aangetoond in 3 placebogecontroleerde fase 3 studies met een duur van een half jaar tot een jaar. Hiervan is één studie niet meegenomen (Emery et al. 2009), omdat de patiëntengroep niet overeenkwam met die van de geregistreerde indicatie.

In het onderzoek van Keystone et al (2009) werden patiënten ingesloten met actieve RA ondanks een voorafgaande behandeling met MTX. Na 14 weken behandeling was het percentage responders dat ARC20 bereikte 55,1 bij golimumab (50mg) met MTX behandeling t.o.v. 33,1 bij de placebo met MTX controle groep (bij 100 mg golimumab met MTX behandeling was dit 56,2%). Na 24 weken bereikte 68,2% van de patiënten in de golimumab arm een reductie in de HAQ-DI score van 0,25 of meer t.o.v. 38,6% in de placebo arm. Langdurige remissie (gebaseerd op de DAS28 BSE scores na 14 en 24 weken) werd bereikt door 0,8% van de patiënten in de placebo arm en 10,2% in de golimumab arm ($p < 0,001$).

In het onderzoek van Smolen et al (2009) werden 461 patiënten ingesloten, die al eerder behandeld werden met ten minste één TNF α blokker (34,2% waren reeds behandeld met 2 of meer TNF α blokkers). De behandeling was met de andere TNF α blokkers gestopt ten gevolge van onvoldoende effectiviteit ($\pm 58\%$) of vanwege andere redenen (53%) zoals intolerantie of een tekort aan toegankelijkheid. Van de patiënten die niet uitkwamen met een andere TNF- α blokker bereikte 35% van de met 50 mg golimumab behandelde groep de ARC20 na 14 weken t.o.v. 18% van de patiënten met placebo behandeling ($p = 0,0006$). In deze studie is golimumab als monotherapie ingezet en alhoewel tweederde van de patiënten tevens methotrexaat kreeg werd dit niet standaard gegeven.

Wegens het ontbreken van een directe vergelijking kan de therapeutische waarde alleen op indirecte vergelijkingen gebaseerd worden. Tabel 1c geeft een overzicht van de gerandomiseerde studies van de overige TNF α blokkers (etanercept, adalimumab en infliximab). Hieruit blijkt dat als anti-TNF middelen in combinatie met methotrexaat werden toegediend, het aantal patiënten dat ARC20 bereikt statistisch significant toenam ten opzichte van placebobehandeling.

Extrapolatie. Golimumab is geregistreerd bij RA voor patiënten die onvoldoende reageerden op behandeling met DMARDs, waaronder MTX. Dit komt overeen met de inclusiecriteria van de Keystone 2009 studie, al is niet expliciet gesteld dat de patiëntengroep bestond uit patiënten waarvoor DMARD therapie faalde. Uit de studie van Smolen 2009, blijkt dat golimumab ook na eerdere behandeling met TNF α blokkers kan worden ingezet en dat statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo behandeling worden gevonden. Uit tabel 1c blijkt dat de toenames van de ARC20 bij golimumab, etanercept, adalimumab of infliximab behandelingen ten opzichte van placebo vergelijkbaar zijn. Voor de patiënten in de Weinblatt 2003 adalimumab studie faalde eerdere behandeling met de combinatie MTX en andere DMARDs, wat verklaart waarom het percentage patiënten met ACR20 in de placebo arm lager ligt dan bij overige studies. De in- en exclusiecriteria van de studies komen verder grotendeels overeen. Bij geen van de studies werd bij het criterium "inadequate respons op DMARD" uitgegaan van de maximale dosering van methotrexaat.

Conclusie. Op basis van een indirecte vergelijking valt de werkzaamheid van golimumab in combinatie met methotrexaat in dezelfde range als de overige TNF α blokkers in combinatie met methotrexaat. Daarnaast is golimumab werkzaam na onvoldoende respons op een of meerdere TNF α blokkers.

Tabel 1c Effectiviteit van golimumab en andere TNF-alfa-blokkers in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis

| 1e auteur; jaar van publicatie | vervolg duur (weken) | percentage patiënten met ACR20* | | p |
|--------------------------------|----------------------|---------------------------------|--|---------|
| | | Placebo | Interventie | |
| Smolen; 2009 ⁶ | | placebo (n = 155) | golimumab 50 mg (n = 153) | |
| | 14 | 18 | 35 | =0,0006 |
| | 24 | 17 | 34 | =0,0005 |
| Keystone; 2009 ⁷ | | placebo + MTX (n = 89) | golimumab 50 mg + MTX (n = 133) | |
| | 14 | 33,1 | 55,1 | < 0,001 |
| | 24 | 27,8 | 59,6 | < 0,001 |
| Weinblatt; 1999 ⁸ | | placebo + MTX (n = 30) | etanercept + MTX (n = 59) | |
| | 12 | 33 | 66 | = 0,003 |
| | 24 | 27 | 71 | < 0,001 |
| Weinblatt; 2003 ⁹ | | placebo + MTX (n = 62) | adalimumab + MTX (n = 67) | |
| | 24 | 14,5 | 67,2 | < 0,001 |
| Keystone; 2004 ¹⁰ | | placebo + MTX (n = 62) | adalimumab (40 mg) + MTX (n = 73) | |
| | 24 | 30 | 63 | ≤ 0,001 |
| Maini; 1999 ¹¹ | | placebo + MTX (n = 88) | infliximab + MTX (n = 86) | |
| | 30 | 20 | 50 | < 0,001 |

*ACR20 = verbetering in aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten, en in 3 van de volgende 5 parameters: acute fase reactie (zoals sedimentatie gehalte), evaluatie van de patiënt, evaluatie van de arts, pijn schaal, disabiliteits/functionele vragenlijst.

5

Artritis psoriatica

Uitkomstmaten

10 Voor de beoordeling van de werkzaamheid van therapeutische interventies bij artritis psoriatica zijn er (in tegenstelling tot reumatoïde artritis) geen voor de aandoening specifieke en gevalideerde criteria beschikbaar.

ACR-criteria

15 Bij de beoordeling van therapeutische interventies bij artritis psoriatica worden veelal de ACR-criteria van reumatoïde artritis gebruikt (zie RA).

PASI

20 De PASI staat voor Psoriasis area and severity index. Bij de bepaling van deze score wordt rekening gehouden met zowel de oppervlakte (area) als de ernst (severity) van de psoriasis. PASI varieert tussen 0 (geen psoriasis) en 72 (het gehele lichaam aangedaan door zeer ernstige psoriasis). PASI75 staat voor 75% verbetering in de score en is daarmee afhankelijk van de PASI aan het begin van de studie.

Totale Sharp score

5 Een maat voor de effectiviteit is de mate waarin een behandeling leidt tot beperking van gewrichtsschade (d.m.v. röntgenonderzoek). Kwantificatie van deze vertraging gebeurt met behulp van de totale Sharp-score (TSS). De TSS is de som van subscores voor de ernst van de aantasting en de mate van vernauwing tussen de gewrichten. Er bestaat ook een aangepaste versie van de TSS, specifiek voor artritis psoriatica, om het effect van osteolyse beter te kunnen kwantificeren en meer PsA kenmerken mee te nemen.

Tabel 2a Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

| <i>Artritis psoriatica (PsA)</i> | | | | | |
|---|------------------|--------------------------------------|--|---|------------------------------------|
| <i>1^e auteur + jaar van publicatie</i> | <i>patiënten</i> | | <i>interventie en controle</i> | <i>tijdsduur</i> | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i> |
| | <i>aantal</i> | <i>kenmerken</i> | | | |
| Kavanaugh 2009 ¹² | 405 | actieve PsA ondanks DMARDs of NSAIDs | 50, 100 mg golimumab of placebo eens per 4 weken tot week 20. Early escape mogelijk na 16 weken | 24 weken | ACR20 en PASI75 |
| Mease 2004 ¹³ | 205 | actieve PsA ondanks NSAIDs | 25 mg etanercept 2x per week of placebo | 24 weken + 48 weken open label extensie | ACR20 en PASI75 |
| Mease 2005 ¹⁴ | 315 | actieve PsA ondanks NSAIDs | 40 mg adalimumab of placebo eens per 2 weken | 24 weken | ACR20 en PASI75 |
| Antoni 2005 ¹⁵ | 200 | actieve PsA ondanks DMARDs of NSAIDs | 5mg/kg infliximab of placebo op weken 0,2,6,14 en 22 | 1 jaar | ACR20 en PASI75 |

Al deze studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde studies
 "early escape" = patiënten die <10% verbetering zagen in 16 weken, kregen of golimumab behandeling of een hogere golimumab dosering
 NAPSI= "Nail Psoriasis Severity Index" HAQ="Health Assessment Questionnaire" SF-36="Short Form 36 Health Survey

Tabel 2b Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling

| <i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i> | <i>aantal patiënten</i> | <i>reden van verwerpen</i> |
|--|-------------------------|--|
| Kavanaugh 2007 | 200 | dit is dezelfde infliximab studie als de Antoni 2005 publicatie |

10 **Evidentie.** Uit de Kavanaugh 2009 studie komt naar voren dat door toediening van 50 mg golimumab na 14 weken 51% van de patiënten ARC20 bereikten, bij dosering 100 mg was dit 45% en bij placebo 9% (statistisch significante verschillen t.o.v. placebo met p<0,001). Een secundair eindpunt was de PASI75 na 14 weken, welke voor 50 mg golimumab 40% was en bij 100 mg 58% versus 3% bij placebo behandelde patiënten (p<0,001).

15 Wegens het ontbreken van een directe vergelijking, kan de therapeutische waarde alleen op indirecte vergelijkingen gebaseerd worden. In de gerandomiseerde onderzoeken in tabel 2c, werd een statistisch significante toename van het percentage patiënten dat voldeed aan de ARC20 gevonden als anti-TNF middelen werden toegediend. Bij golimumab toediening was dit 51% ten opzichte van 9% bij placebo, bij etanercept 59% ten opzichte van 15% bij placebo, bij adalimumab 58% ten opzichte van 18% bij placebo en bij infliximab 58% ten opzichte van 11% bij placebo. Ook werd een statistisch significante toename van het percentage patiënten dat voldeed aan de PASI75 gevonden als anti-TNF middelen werden toegediend. Bij golimumab toediening was dit 40% ten opzichte van 3% bij placebo, bij etanercept 23% ten opzichte van 3% bij placebo, bij adalimumab 59% ten opzichte van 1% bij placebo en bij infliximab 60% ten opzichte van 1% bij placebo.

Extrapolatie. Alle behandelingen hebben een vergelijkbaar effect positief effect op de uitkomstmaat ARC20. In de Kavanaugh 2009 en de Mease 2005 studies wordt opgemerkt dat methotrexaat toevoeging geen effect had op de ARC20 uitkomst (ongeveer 40-50% van de patiënten nam gelijktijdig MTX in alle 4 de studies van tabel 2c). Het effect van de uitkomstmaat PASI75 bij golimumab behandeling komt overeen met de behandelingen met adalimumab en infliximab. Gezien de mogelijkheid voor patiënten in de placebogroep om na 16 weken golimumab behandeling te krijgen, is de PASI75 bepaling op 24 weken niet meegenomen. Bij etanercept behandeling was de uitkomst PASI75 lager dan bij de andere behandelingen, wat mogelijk komt door strengere eisen aan de analyse van de PASI75 in deze studie. De patiënten in- en exclusiecriteria komen overeen (zie tabel 2a).

Conclusie. Golimumab monotherapie of in combinatie met methotrexaat geeft een vergelijkbaar effect als etanercept, adalimumab, en infliximab op de uitkomst ARC20 bij Artritis Psoriatica. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen golimumab en andere TNF α blokkers.

Tabel 2.c Effectiviteit van golimumab en vergelijkbare middelen in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij volwassen patiënten met artritis psoriatica (PSA)

| Te auteur; jaar van publicatie | vervolg duur (weken) | percentage patiënten met | | p | vervolg duur (weken) | percentage patiënten met | | p |
|---|----------------------------|--------------------------|--|---------|----------------------------|--------------------------|--|--------|
| | | ACR20* | Interventie | | | PASI75** | Interventie | |
| Kavanaugh 2009 ¹² | | Placebo (n = 113) | golimumab 50 mg (n = 146) | <0,001 | | Placebo (n = 79) | golimumab 50 mg (n = 109) | <0,001 |
| | 14 | 9 | 51 | | 14 | 3 | 40 | |
| Mease 2004 ¹³ | | Placebo (n = 104) | etanercept (n = 101) | <0,0001 | | Placebo (n = 62) | etanercept (n = 66) | =0,001 |
| | 12 | 15 | 59 | | 24 | 3 | 23 | |
| Mease 2005 ¹⁴ | | Placebo (n = 162) | adalimumab (n = 151) | ≤0,001 | | Placebo (n = 69) | adalimumab (n = 69) | <0,001 |
| | 12 | 18 | 58 | | 24 | 1 | 59 | |
| Antoni 2005 ¹⁵ | | Placebo (n = 100) | infliximab 3 mg/kg per 8 weken (n = 100) | <0,001 | | Placebo (n = 100) | infliximab 3 mg/kg per 8 weken (n = 100) | <0,001 |
| | 14 | 11 | 58 | | 24 | 1 | 60 | |

*ACR20 = 20% verbetering in aantal pijnlijke of gezwollen gewrichten, en in 3 van de volgende 5 parameters: acute fase reactie (zoals sedimentatie gehalte), patiënt bepaling, doctor's bepaling, pijn schaal, disabiliteits/functionele vragenlijst.

**PASI75 = 75% verbetering in de ernst en het oppervlakte van de psoriasis.

Spondylitis Ankylopoetica

Uitkomstmaten

Spondylitis Ankylopoetica wordt gemeten met de ASAS criteria (ASessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group criteria). De ASAS responscriteria zijn door Anderson ea. ontwikkeld om symptomatische verbetering bij patiënten met spondylitis ankylopoetica aan te tonen.^{5,16} Deze criteria geven een beeld van het effect op de inflammatoire component.

De ASAS20 wordt bereikt wanneer er een verbetering is van 20% en een verbetering van ten minste 10 eenheden op de 100mm VAS in ten minste 3 van de 4 ASAS domeinen en er bij geen enkel onderdeel verslechtering is opgetreden.

- Algemene bepaling door de patiënt (met VAS)
- Pijn bepaling (het gemiddelde van de totale en nachtelijke VAS pijn scores)
- Functie (weergegeven door BASFI)
- Ontsteking (het gemiddelde van de BASDAI's laatste twee VAS betreffende de intensiteit en duur van ochtend stijfheid)

VAS= "visual analog scale"

BASFI=Bath AS Functional Index, 10 vragen om het functioneren en de beweeglijkheid van de patiënt te kunnen bepalen.

BASDAI=Bath AS Disease Activity Index, 6 vragen om de ziekteactiviteit te bepalen:

- vermoeidheid
- pijn aan de wervelkolom
- gewrichtspijn/zwelling
- plekken met locale gevoeligheid/pijn
- duur van ochtend stijfheid
- ernst van ochtendstijfheid

De NVR richtlijn voor het gebruik van TNF-blokkerende therapie geeft aan dat de beoordeling van de respons plaats vindt tussen de 6 en 12 weken na het starten van de behandeling en daarna minimaal om de 6 maanden.¹⁷ Deze beoordeling is gebaseerd op de ASAS20 respons.

Tabel 3a Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

Spondylitis ankylopoetica (AS)

| <i>1^e auteur + jaar van publicatie</i> | <i>Patiënten</i> | | <i>interventie en controle</i> | <i>tijdsduur</i> | <i>belangrijkste uitkomstmaten</i> |
|---|------------------|---|---|------------------|---|
| | <i>aantal</i> | <i>kenmerken</i> | | | |
| Inman 2008 ¹⁴ | 356 | <u>inclusie</u> : actieve AS ondanks NSAIDs of DMARDs. <u>exclusie</u> : complete ankylosis van de wervelkolom, actieve infecties of hartfalen | 50, 100 mg golimumab of placebo. na 16 weken mogelijkheid tot "early escape" | 24 weken | <u>primair</u> : ASAS20 na 14 weken <u>secundair</u> : ASAS40, ASAS partiële remissie en 20% verbetering in 5 van de 6 ASAS domeinen |
| Davis 2003 ¹⁹ | 277 | <u>inclusie</u> : actieve AS <u>exclusie</u> : complete ankylosis, eerdere anti-TNF's | DMARDs + etanercept of placebo etanercept =25mg, 2x per week | 12 en 24 weken | ASAS20 na 12 en 24 weken |
| <i>van der Heijde</i> 2006 ²¹ | 315 | <u>inclusie</u> : actieve ziekte evt. NSAIDs of DMARDs | 40 mg adalimumab of placebo, eens per 2 weken. | 24 weken | ASAS20 na 12 weken |
| <i>van der Heijde</i> 2005 ² | 279 | <u>inclusie</u> : actieve AS, NSAIDs waren toegestaan. <u>exclusie</u> : complete ankylosis van de wervelkolom | 5 mg/kg infliximab of placebo op weken 0, 2, 6, 12 en 18. | 24 weken | ASAS20 na 24 weken |

ASAS20 = 20% of hogere verbetering in ASsessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group criteria for improvement criteria. Bij ASAS40 is dit 40% en partiële remissie wordt verder niet uitgediept.

"early escape" = patiënten die <20% verbetering zagen in 16 weken, kregen of golimumab behandeling of een hogere golimumab dosering

Al deze studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde studies

Evidentie. Wegens het ontbreken van een directe vergelijking, kan de therapeutische waarde alleen op indirecte vergelijkingen gebaseerd worden. In de gerandomiseerde onderzoeken (zie tabel 3a) werd als anti-TNF middelen werden toegediend een statistisch significante toename van het percentage patiënten dat voldeed aan de ASAS20 gevonden. Bij golimumab toediening was dit 59-60% ten opzichte van 21,8% bij placebo, bij etanercept 59% ten opzichte van 28% bij placebo, bij adalimumab 58% ten opzichte van 21% bij placebo en bij infliximab 61% ten opzichte van 19% bij placebo. Secundaire uitkomsten van de Inman studie worden verder niet besproken wegens de relatief mindere betrouwbaarheid door de "early escape" en door gebrek aan specifieke waarden.

Extrapolatie. Additionele middelen als methotrexaat, corticosteroiden en NSAIDs waren toegestaan tijdens de therapie in de studies. In de Inman studie wordt opgemerkt dat de patiënten die DMARDs kregen, minder last hadden van neveneffecten. Alhoewel niet helemaal duidelijk is of de in- en exclusie criteria overeen komen, is het effect in de verschillende studies overeenkomstig.

5 **Conclusie.** Golimumab behandeling in combinatie met methotrexaat, corticosteroiden en NSAIDs geeft een vergelijkbaar effect als etanercept, adalimumab, en infliximab op de uitkomst ASAS20 bij Spondylitis Ankylopoetica. Deze conclusie is gebaseerd op een indirecte vergelijking tussen golimumab en andere TNF α blokkers.

Tabel 3b Effectiviteit van golimumab en vergelijkbare middelen in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij volwassen patiënten met Spondylitis Ankylopoetica (AS)

| Te auteur; jaar van publicatie | vervolg duur (weken) | percentage patiënten met ASAS20*† | | P |
|--|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| | | Placebo | Interventie | |
| <i>Inman 2008</i> ¹⁸ | 14 | Placebo (n = 78) 21,8 | golimumab 50 mg (n = 138) 59,4 | <0,001 |
| <i>Davis 2003</i> ¹⁹ | 12 24 | placebo (n = 139) 28 22 | etanercept (n = 138) 59 57 | < 0,0001 < 0,0001 |
| <i>van der Heijde 2006</i> ²⁰ | 12 | placebo (n = 107) 20,6 | adalimumab (n = 208) 58,2 | < 0,001 |
| <i>van der Heijde 2005</i> ²¹ | 24 | placebo (n = 78) 19,2 | infliximab (n = 201) 61,2 | < 0,001 |

*ASAS20 = 20% of hogere verbetering in ASessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group criteria for improvement criteria

10

3b Ongunstige effecten

Evidentie/Extrapolatie. De meest voorkomende bijwerkingen (> 7,2%) in het klinisch onderzoek met golimumab waren infecties van de bovenste luchtwegen. Bij 1,4% van de met golimumab behandelde patiënten en 1,3 % in de controlegroep werden ernstige infecties waargenomen waaronder tuberculose.

15 Op basis van de 1B-teksten van golimumab en de vergeleken middelen zijn er geen relevante verschillen in bijwerkingen gevonden.

20

Met golimumab lijken minder reacties op de injectieplaats op te treden dan met de overige subcutaan toegediende TNF alfa blokkers in studies bij reumatische aandoeningen: golimumab (5,8% t.o.v. 2,2% bij placebo), etanercept (36% vs. 9%) of adalimumab (15% vs 9%). Dit is echter geen klinisch relevant verschil, omdat reacties op de toedieningsplaats over het algemeen niet dermate ernstig zijn dat ze tot studiestop leiden (Weinblatt 1999, 2003). Daarnaast is de klinische ervaring met golimumab nog beperkt. Immunosuppressiva kunnen mogelijk de kans op maligniteiten vergroten, wat blijkt uit een hogere incidentie van lymfomen bij patiënten behandeld met TNF-blokkers. Bij 2 patiënten die

25 behandeld zijn met golimumab is een lymfoom aangetroffen, wat de incidentie op 0,10 per 100 patiëntenjaren brengt. De frequentie van overige maligniteiten bij gebruik van de middelen is bij proefpersonen vergelijkbaar met de incidentie in de controlegroep.

30

De EPAR tekst bericht van zo'n 2154 patiënten die golimumab kregen in fase 3 studies. Van deze deelnemers zijn in totaal 12 patiënten overleden, waarvan 9 sterftes mogelijk gerelateerd aan de golimumab behandeling. Deze zijn veroorzaakt door infecties, maligniteiten, alsmede cardiale en hepatische voorvallen.

35

Conclusie. Het bijwerkingen profiel van golimumab is overeenkomstig met dat van andere TNF- α blokkers. De meest frequente bijwerkingen zijn infecties en er is een potentieel risico op maligniteiten.

3c1 Ervaring

Tabel 4. Ervaring met golimumab en vergeleken behandelingen*

| | <i>golimumab</i> | <i>adalimumab</i> | <i>etanercept</i> | <i>Infliximab</i> |
|--|--------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|
| <i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/ 20.000 patiëntjaren (chronische medicatie) | < 3 [okt. 2009] | | | |
| <i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren | | 3 tot 10 [sept. 2003] | 3 tot 10 [feb. 2000] | |
| <i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt | | | | > 10 [aug. 1999] |

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Evidentie. De grotere ervaring met de vergeleken behandelingen is deels opgedaan bij andere indicaties dan artritis psoriatica, reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica (zoals de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en psoriasis).

Conclusie. De ervaring met golimumab is beperkt en minder dan die van de vergeleken behandelingen.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Voor alle 4 vergeleken behandelingen vormen infecties een contra-indicatie. Hartfalen is een contra-indicatie voor golimumab, adalimumab en infliximab.

Specifieke groepen

Leeftijd ≥ 65 jaar. Voor golimumab geldt dat er geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid zijn waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en patiënten < 65 jaar. Dosisaanpassing is niet nodig, net als bij adalimumab en etanercept. Wel wordt voorzichtigheid geboden bij golimumab. Voor infliximab is dit niet onderzocht.

Lever- en nierinsufficiëntie. Voor etanercept is geen dosisaanpassing nodig. Voor de andere middelen kunnen bij gebrek aan onderzoek geen aanbevelingen worden gedaan omtrent de dosering. Voorzichtigheid is hier geboden.

Zwangerschap en lactatie. Alle 4 de middelen worden afgeraden voor vrouwen die zwanger zijn of willen worden of die borstvoeding geven.

Interacties

De veiligheid en effectiviteit van golimumab of adalimumab in combinatie met andere immunosuppressiva, waaronder glucocorticoiden, zijn niet onderzocht.

Conclusie. Golimumab is globaal even breed toepasbaar als de vergeleken behandelingen.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 5. Gebruiksgemak van golimumab en vergeleken behandelingen

| | <i>golimumab</i> | <i>adalimumab</i> | <i>etanercept</i> | <i>Infliximab</i> |
|------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| toedieningswijze | subcutaan | subcutaan | subcutaan | intraveneuze infusie |
| toedieningsfrequentie | 1x per maand | 1x per 2 weken | 1 of 2x per week | 1x per 8 weken |
| toediening door | patiënt zelf | patiënt zelf | patiënt zelf | onder toezicht van arts |

Conclusie. Het gebruiksgemak van golimumab is groter, omdat het minder frequent wordt toegediend dan adalimumab en etanercept.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van reumatoïde artritis, artritis psoriatica en spondylitis ankylopoetica heeft golimumab een therapeutische waarde vergelijkbaar met die van de andere TNF α blokkers.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

5 “Er zijn op basis van een indirecte vergelijking geen aanwijzingen dat golimumab klinisch relevante verschillen in eigenschappen vertoont ten opzichte van de andere TNF- α blokkers. Wel wordt therapietrouw en daarmee de effectiviteit van golimumab gunstig beïnvloed door het minder vaak optreden van reacties op de toedieningsplaats en de lage toedieningsfrequentie. Op grond van de hierboven besproken data en eigenschappen is duidelijk dat golimumab een ten minste gelijkwaardig lid van deze geneesmiddelklasse is.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

10 Golimumab heeft op basis van indirecte vergelijkingen een gelijke therapeutische waarde als andere TNF- α blokkers. Therapietrouw is niet gemeten in de studies, waardoor niet bewezen is dat de effectiviteit hierdoor gunstig wordt beïnvloed. De ervaring met golimumab is beperkt, die met de overige middelen ruim tot ruim voldoende.

20
25 *Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 maart 2010.*

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

5. Literatuur

35 1. http://www.rivm.nl/vtv/object_document/o3226n18370.html

2. Ward MM. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:223-31.

40 3. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis, 2009.

4. Rheumatoid arthritis: the management of rheumatoid arthritis in adults. NICE Clinical guideline 79. Februari 2009. <http://www.nice.org.uk/>.

45 5. van der Horst-Bruinsma IE, Franssen MJAM, Oostveen JCM, et al. Richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van nkyloserende Spondylitis. Werkgroep Richtlijn Spondylitis Ankylopoetica. januari 2009.

50 6. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor α inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *the Lancet* 2009; 374(9685):210-221.

7. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:789-796.

55 8. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *NEJM* 1999; 340 (4):253-259.

9. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:35-45.
- 5 10. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis & rheumatism* 2004; 50(5):1400-1411.
- 10 11. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *the Lancet* 1999; 354:1932-1939.
- 15 12. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60(4):976-986.
- 20 13. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al. Etanercept treatment of Psoriatic Arthritis Safety, Efficacy, *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50(7):2264-2272.
- 25 14. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(10):3279-3289.
- 30 15. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis; results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1150-1157.
- 35 16. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, ea. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1876-86.
- 40 17. van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BAC. Standpunten c.q. behandeladvies voor het toepassen van TNF-blokkade in de behandeling van spondylitis ankylopoëtica (ziekte van Bechterew). *Ned Tijdschr Reumatol.* 2004; 3:23-5.
- 45 18. Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(11):3402-3412.
19. Davis JC, van der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48(11):3230-3236.
20. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(7): 2136-2146.
21. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(2):582-591.

Bijlage
Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Kosten

5

Apotheekinkooprijzen in € (excl. BTW)

| | <i>golimumab</i> | <i>adalimumab</i> | <i>etanercept</i> |
|---------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| prijs* | 1177,11 per 50 mg | 1086,56 per 2x 40mg | 1086,94 per 4x 50mg |
| kosten per 28 dagen | 1086,56 | 1086,56 | 1086,94 |

*Bron: Z-index. [november, 2009]

CFH-advies

10 Bij patiënten ≥ 18 jaar met actieve *reumatoïde artritis* is de DMARD methotrexaat het middel van eerste keus, eventueel met prednison. Bij onvoldoende respons op methotrexaat in een optimale dosering kan worden gekozen voor combinatie met een andere DMARD of met een TNF-alfa-blokker. Die keuze kan ook worden gemaakt bij een contra-indicatie of intolerantie voor methotrexaat.

15 Bij *arthritis psoriatica* moet er sprake zijn van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen, voordat behandeling met een TNF- α blokker in aanmerking komt.

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

20 Golimumab heeft op basis van indirecte vergelijking een vergelijkbare werkzaamheid en bijwerkingenprofiel als die van de andere TNF- α blokkers. Het heeft geen aangetoonde voordelen, behalve de minder frequente toediening ten opzichte van etanercept en adalimumab. Indien behandeling met een TNF- α blokker in aanmerking komt, geeft de CFH op grond van de geringere ervaring met golimumab de voorkeur aan adalimumab, etanercept of infliximab.

25

30