

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

Uw brief van
10 februari 2011

Uw kenmerk
Farma-3050566

Datum
15 april 2011

Ons kenmerk
ZA/2011040621

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
Etanercept (Enbrel®) bij ernstige, visusbedreigende uveïtis

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 10 februari 2011 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot de toepassing van etanercept (Enbrel®) bij de indicatie ernstige, visusbedreigende uveïtis. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Het betreft hier een niet-geregistreerde indicatie van een product dat reeds in het GVS is opgenomen en waarvoor bijlage 2 voorwaarden van kracht zijn. De voorliggende vraag is in feite of de te beoordelen indicatie redelijkerwijs kan worden geacht te zijn inbegrepen in deze voorwaarden.

Op basis van de beschikbare gegevens is er onvoldoende onderbouwing dat etanercept werkt bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. Daarom voldoet de inzet van etanercept bij de indicatie ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis niet aan de criteria genoemd onder nummer 22f bij de bijlage 2 voorwaarden van etanercept (FK 2011, pag. 1255).

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Beoordelingsrapport over etanercept (Enbrel®) bij de indicatie 'ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis'

1 Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een beoordelingsrapport vastgesteld voor etanercept (Enbrel®) bij de indicatie 'ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis'. Hierbij is zij tot de volgende conclusie gekomen.

Het aantal patiënten met een ernstige, visusbedreigende, therapieresistente vorm van uveïtis ligt rond de grens van 1 op de 150.000 inwoners van Nederland. Behandeling van deze vorm van uveïtis is mogelijk met de eerder beoordeelde geneesmiddelen adalimumab en infliximab. Er zijn aanwijzingen dat behandeling met etanercept bij therapieresistente uveïtis effectief is, maar minder effectief dan behandeling met adalimumab en infliximab. Echter, het bewijs voor de effectiviteit van etanercept bij ernstige, visusbedreigende therapieresistente uveïtis is tegenstrijdig. Op basis van de beschikbare gegevens is er onvoldoende onderbouwing dat etanercept werkt bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. Daarom voldoet de inzet van etanercept bij de indicatie ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis niet aan de criteria genoemd onder nummer 22f bij de bijlage 2 voorwaarden van etanercept (FK 2011, pag. 1255).

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (www.fk.cvz.nl).

2 Vraagstelling

Naar aanleiding van een verzoek van de fabrikant (Pfizer BV) heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in haar brief van 10 februari 2011 het College voor zorgverzekeringen om advies gevraagd over de vergoedingsstatus- en mogelijkheden van etanercept (Enbrel®) voor de indicatie 'ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis'. Er is geen ander geneesmiddel beschikbaar dat voor de betreffende aandoening is geregistreerd.

Alhoewel geen geneesmiddelen geregistreerd zijn voor deze indicatie, heeft het CVZ eerder al adviezen uitgebracht voor de toepassing van andere middelen bij therapieresistente uveïtis. Deze adviezen betreffen de toepassing van de farmacologisch verwante stoffen adalimumab en infliximab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis en daarnaast de toepassing van de stof mycofenolaat mofetil bij ernstige therapieresistente uveïtis.^{1,2,3}

De behandeling van niet-infectieuze uveïtis bestaat in het algemeen uit plaatselijke toediening van glucocorticosteroiden. Indien nodig kan daarnaast behandeling plaatsvinden met andere immunosuppressiva zoals azathioprine, methotrexaat, of ciclosporine. Indien deze onvoldoende resultaat geven of onaanvaardbare bijwerkingen veroorzaken komt behandeling met TNF-alfa blokkers in aanmerking.⁴

De Nederlandse richtlijn gaat niet in op de toepassing van de stof mycofenolaat mofetil bij ernstige, therapieresistente uveïtis. Daarom zal in deze beoordeling etanercept vergeleken worden met de toepassing van adalimumab en infliximab bij therapieresistente uveïtis.

3 Regelgeving

Etanercept is niet geregistreerd voor de behandeling van 'ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis'. Het gaat dus om een voor deze indicatie niet geregistreerd geneesmiddel. Hieromtrent is regelgeving van toepassing die bij het CFH ook bekend staat onder de naam paraplubepaling. Hierbij beoordeelt de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) of geneesmiddelen die zijn opgenomen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering medisch inhoudelijk voor *niet-geregistreeerde* indicaties in aanmerking komen.¹³ Hierbij moet worden voldaan aan de volgende criteria:

1. de aandoening mag in Nederland niet vaker voorkomen dan bij 1:150.000 personen
2. de werkzaamheid bij die indicatie moet wetenschappelijk zijn onderbouwd
3. er is in Nederland geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

4 Toelichting

4.a Indicatie

Uveïtis is een ontsteking van de uvea, het middelste (vasculaire) oogvlies, waarbij ook de andere oogvliesen zoals sclera, cornea en retina kunnen zijn aangedaan. De oorzaak kan een infectie zijn maar ook niet-infectieuze uveïtiden als onderdeel van verschillende systemische ontstekings- of auto-immuunziekten (o.a. spondylitis ankylopoetica (SA), ziekte van Behçet, sarcoïdose, multiple sclerose) of zonder duidelijke oorzaak (idiopathisch) komen veelvuldig voor. Indien niet of onvoldoende behandeld kan uveïtis leiden tot ernstige, irreversibele vermindering van de visus en zelfs tot blindheid. De plaats van de ontsteking kan wisselen. Men onderscheidt uveïtis anterior, uveïtis medialis en uveïtis posterior.

Uveïtis anterior betreft doorgaans ontsteking van de iris, de aanhechting daarvan met bijbehorende structuren en het corpus ciliare. Symptomen zijn vaatinjectie, exsudaat in de voorste oogkamer, veranderingen van de iris en verklevingen van de iris en de lens. De intraoculaire druk kan verhoogd of verlaagd zijn. De meeste gevallen van uveïtis betreffen een uveïtis anterior.

Uveïtis medialis betreft ontsteking van de pars plana, het corpus ciliare en naburige structuren.

Uveïtis posterior betreft ontsteking van de choroïdea, de retina en het corpus vitreum. Vermindering van de gezichtsscherpte is doorgaans aanwezig. De belangrijkste kenmerken zijn troebelingen in het corpus vitreum, choroïditis en chorioretinitis. 'Birdshot chorioretinopathie' is een zeldzaam voorkomende, niet-infectieuze vorm van uveïtis posterior.^{3,4}

4.b Toelichting etanercept

4.b.1 Geregistreeerde indicaties

Etanercept is als monotherapie of in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor reumatoïde artritis. Daarnaast kent etanercept als monotherapie de volgende geregistreeerde indicaties: Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA), artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en plaque psoriasis (voor een uitgebreide beschrijving zie FK).

4.b.2 CFH-advies

Het huidige CFH-advies luidt als volgt:

"Bij patiënten \geq 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- α -blokker. Die keuze kan ook worden gemaakt bij een contra-indicatie of intolerantie voor methotrexaat.

Ook kan etanercept worden toegepast bij *polyarticulaire juveniele idiopathische artritis* die onvoldoende reageert op methotrexaat.

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

Bij *spondylitis ankylopoetica* (SA) komt behandeling met etanercept in aanmerking bij een ernstige actieve spondylitis ankylopoetica (BASDAI \geq 4) en indien er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling; bij perifere artritis dient eerst sulfasalazine te zijn geprobeerd.

Indien bij deze aandoeningen behandeling met een TNF- α blokker in aanmerking komt, geeft de CFH op grond van de ervaring de voorkeur aan adalimumab, etanercept of infliximab.

Behandeling met etanercept komt bij volwassenen met matig tot ernstige *chronische plaque psoriasis* alleen in aanmerking als UVB of PUVA, methotrexaat of ciclosporine geen respons hebben gegeven, niet worden verdragen of absoluut gecontra-indiceerd zijn. Er zijn geen onderzoeksgegevens omtrent langdurige toepassing van etanercept bij matig tot ernstige chronische plaque psoriasis. Bij onvoldoende respons moet de behandeling worden gestaakt. Andere middelen die dan in aanmerking komen, zijn adalimumab, infliximab of ustekinumab. Er zijn onvoldoende gegevens over langetermijn effectiviteit om een voorkeur uit te spreken voor een van deze middelen. De kans op bijwerkingen op korte termijn is vergelijkbaar. Met ustekinumab is er minder ervaring dan met de TNF- α -blokkers (adalimumab, etanercept, infliximab).

Verschillen in toedieningsvorm en/of -frequentie kunnen van invloed zijn op de keuze van de behandeling.

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

4.b.3 Nadere voorwaarden

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

1. uitsluitend voor een verzekerde die:
 - a. voor het geneesmiddel een medische indicatie heeft waarvoor het geneesmiddel krachtens de Wet op de Geneesmiddelenvoorziening is geregistreerd, of
 - b. voor dat geneesmiddel een niet-geregistreeerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

5 Uitgangspunten beoordeling

De toepassing van etanercept bij de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis betreft een niet-geregistreerde indicatie. Er zijn daarom de volgende drie vragen aan de orde:

- Hoeveel patiënten met therapieresistente uveïtis hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met etanercept is aangewezen?
- Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?
- Is de werkzaamheid van etanercept bij de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

In het onderstaande komen deze vragen achtereenvolgens aan de orde. In wezen komt de gevolgde benadering dus neer op een toets of de toepassing van etanercept bij therapieresistente uveïtis valt onder de "paraplubepaling".

5.a Hoeveel patiënten met therapieresistente uveïtis hebben een zodanig ernstige vorm dat behandeling met etanercept is aangewezen?

In een epidemiologisch onderzoek uit 2004 bedroeg de incidentie van uveïtis 52,4 per 100.000 persoonjaren en de periodeprevalentie in 1 jaar 115,3 per 100.000 personen.¹² De Nederlandse richtlijn gaf aan dat de incidentie van uveïtis anterior (de meest voorkomende uveïtis) 36,8 per 100.000 persoonjaren is.⁴ Met therapieresistent wordt bedoeld dat men niet uitkomt met de bestaande bij uveïtis gebruikte, geregistreerde geneesmiddelen. Nauwkeurige gegevens over aantallen patiënten met ernstige, therapieresistente uveïtis ontbreken. Bij deze producten is vastgesteld dat de inzet van etanercept bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis valt onder een algemene bepaling bij bijlage 2, de zogenaamde paraplubepaling.

Conclusie

Het aantal patiënten met een ernstige therapieresistente vorm van uveïtis ligt rond de grens van 1 op de 150.000 inwoners van Nederland.

5.b Is behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding mogelijk?

Er zijn in Nederland geen geneesmiddelen geregistreerd voor de behandeling van uveïtis. Evenmin zijn voor deze indicatie rationele apotheekbereidingen beschikbaar. Wel hebben eerdere beoordelingen vastgesteld dat er andere niet-geregistreerde geneesmiddelen bij deze indicatie voor vergoeding in aanmerking komen. Dit zijn de TNF-alfa blokkers adalimumab en infliximab en het middel mycofenolaat mofetil.

Conclusie

Behandeling met enig ander voor deze aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheek bereiding is niet mogelijk. Wel komen andere niet-geregistreerde geneesmiddelen in aanmerking, waaronder de TNF-alfa blokkers adalimumab en infliximab en het middel mycofenolaat mofetil.

5.c Is de werkzaamheid van etanercept bij de indicatie therapieresistente uveïtis voldoende wetenschappelijk onderbouwd?

Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 19 januari 2011. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'uveïtis', 'refractory', 'etanercept' en 'clinical trial', 'randomized controlled trial' of 'review'. Dit leverde slechts 2 klinische studies op voor de behandeling met etanercept bij

therapieresistente uveïtis en geen gerandomiseerde, dubbelblinde en placebogecontroleerde onderzoeken. Verder wordt een studie opgemerkt, **Lim et al. 2007**, naar aanleiding van een publicatie die de fabrikant aandraagt (**Scrivo et al. 2008**).^{6,11} Daarnaast worden de eerdere beoordelingen van andere TNF-alfa blokkers bij deze indicatie meegenomen. Deze eerdere beoordelingen hebben zich beperkt tot het bepalen van de effectiviteit bij uveïtis zonder dat specifiek naar de patiëntengroep met therapieresistente uveïtis werd gekeken. Een overzicht van de specifieke kenmerken van de in deze beoordeling besproken studies is te vinden in tabel 1 van de bijlage.

In de huidige beoordeling zal eerst worden gekeken naar de effectiviteit van etanercept t.o.v. infliximab en adalimumab bij therapieresistente uveïtis (1). Vervolgens zal worden geëvalueerd wat de effectiviteit is bij uveïtis (2). En tot slot zal het optreden van uveïtis als bijwerking tijdens behandeling met TNF-alfa blokkers voor een andere indicatie worden meegenomen (3). Dit laatste omdat TNF-alfa blokkers ook als behandeling kunnen worden ingezet voor de verschillende systemische ontstekings- of auto-immuunziekten waarbij uveïtis kan optreden.

5.c.1. Etanercept, infliximab en adalimumab bij behandeling van therapieresistente uveïtis
Foster et al 2009⁵ hebben een kleine, geblindeerde en gerandomiseerde studie uitgevoerd bij patiënten met een variëteit aan soorten uveïtis, waarbij methotrexaat behandeling niet effectief was (voor studiekenmerken zie bijlage, tabel 1). Terugvallen van uveïtis traden op bij 3/10 patiënten in de etanercept-arm en bij 5/10 patiënten in de placebo-arm. Twee van de patiënten in de etanercept-arm onttrokken zich uit het onderzoek vanwege bijwerkingen. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de behandel- en placebogroepen met betrekking tot de aantallen patiënten met een terugval van uveïtis en de uiteindelijke visuele acuïteit.

Foeldvari et al. 2007⁶ beschrijven een retrospectieve analyse over 47 patiënten met JIA-gerelateerde uveïtis die met TNF-alfa blokkers werden behandeld vanwege een onvoldoende reactie op eerdere therapie. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 12 jaar. De gemiddelde duur tussen de aanvang van uveïtis en de start van TNF-alfa blokker behandeling was 45.1 maanden. Drie verschillende TNF-alfa blokkers werden gebruikt: **etanercept** in 34 gevallen, **infliximab** in 25 gevallen, en **adalimumab** in 3 gevallen (zie tabel 1). De uiteindelijke reactie werd gescoord volgens een compositie index en volgens de indruk van de behandelaren n.a.v. de indeling 'goed/gemiddeld/slecht'. Ongeveer een derde van de etanercept behandelresultaten werd als slecht beoordeeld, terwijl geen van de infliximab of adalimumab behandelingen een slechte beoordeling kregen. Tevens werd opgemerkt dat in 12 van de 34 patiënten, etanercept dusdanig ineffectief was dat patiënten werden overgezet op infliximab behandeling. Een chi-score analyse van deze non-responders toonde aan dat infliximab statistisch significant effectiever was in de behandeling van JIA-geassocieerde uveïtis dan etanercept ($p = 0.004$). De 3 patiënten die adalimumab behandeling kregen waren allen goede responders.

Tabel 1. Reactie op TNF-alfa blokker behandeling bij JIA-gerelateerde uveïtis gemeten met compositie score, uitgedrukt als percentage patiënten in elke categorie (Foeldvari 2007).⁶

compositie score	Etanercept (n=34)	Infliximab (n=25)	Adalimumab (n=3)
Goed	53	70	100
Matig	15	30	0
Slecht	32	0	0

5.c.2. Adalimumab, infliximab en etanercept bij behandeling van uveïtis

Braun et al. 2005⁷ beschrijven in een systematische review de effectiviteit van etanercept t.o.v. placebo en infliximab bij patiënten met arteriale uveïtis bij SA (zie tabel 2). Follow-up was beschikbaar voor 397 van de 717 patiënten die behandeld werden met TNF-alfa blokkers. De frequentie van uveïtis oplevingen was 7,9 per 100 patiëntjaren voor etanercept. Dit was minder dan in de placebogroep (15,6 per 100 patiëntjaren), maar meer dan in de

influximab groep (3,4 per 100 patiëntjaren). Het verschil tussen etanercept en infliximab was niet statistisch significant ($p=0,08$). In de discussie werd echter opgemerkt dat in sommige van de etanercept studies de comedities sulfasalazine, methotrexaat en corticosteroiden waren toegestaan wat de uitkomst positief voor etanercept kan hebben beïnvloed.

Tabel 2. Aantal terugvallen van uveïtis tijdens behandeling van SA met etanercept, infliximab en adalimumab (Braun et al. 2005).⁷

	etanercept (n = 297)	influximab (n = 90)	placebo (n = 190)
totaal aantal patiëntjaren	430	146	70
frequentie van terugvallen van uveïtis per 100 patiëntjaren (95% CI)	7,9 (5,5 -11,1)	3,4 (1,1 - 8,0)	15,6 (7,8-27,9)

n = aantal patiënten
95% CI = 95% betrouwbaarheidsinterval

De studies **Guignard et al 2006** en **Biester et al. 2007** zijn in de beoordeling van adalimumab² beschreven. Gebaseerd op deze studieresultaten heeft de CFH wat betreft de effectiviteit van etanercept toen het volgende geconcludeerd: "De resultaten met adalimumab bij uveïtis zijn veel beter dan die van behandeling met etanercept".⁹ "De resultaten wekken de indruk dat behandeling met adalimumab (en ook infliximab) het aantal terugvallen van uveïtis in belangrijke mate verlaagt. Interessant is dat dit niet lijkt te gelden voor etanercept. Hierbij moet worden vermeld dat de patiënten die in deze studie met etanercept werden behandeld minder vaak gelijktijdig werden behandeld met DMARD's en glucocorticosteroiden. De onderzoekers concluderen dat deze resultaten weliswaar belangrijk zijn maar bevestiging behoeven in prospectief onderzoek".⁸ Deze Guignard et al. 2006 studie was een retrospectief onderzoek naar de werkzaamheid van TNF-alfa blokkers, toegepast ter vermindering van het aantal terugvallen van uveïtis bij patiënten met spondylartropathie. Voor meer informatie over de studies zie tabel 1 in de bijlage en zie FT rapport adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis.² Voor de betreffende resultaten uit de Guignard et al 2006 studie, waarop de CFH haar conclusie baseerde zie tabel 3.

Tabel 3. Aantal uveïtis terugvallen in de periode vóór het TNF-alfa blokker en in de periode tijdens het TNF-alfa blokker uitgedrukt in aantal uveïtis terugvallen per 100 patiëntjaren bij patiënten met spondylartropathie (Guignard et al. 2006).⁸

compositie score	Etanercept (n=13)	Influximab (n=25)	Adalimumab (n=8)
aantal uveïtis terugvallen per 100 patiëntjaren in de periode <u>vóór</u> behandeling met TNF-alfa blokker (gemiddelde \pm SD)	54,6 \pm 78,2	47,4 \pm 58,9	60,5 \pm 70,4
aantal uveïtis terugvallen per 100 patiëntjaren in de periode <u>tijdens</u> behandeling met TNF-alfa blokker (gemiddelde \pm SD)	58,5 \pm 121,9	9,0 \pm 45,2	0

De eerste hierboven genoemde conclusie kwam uit de Biester et al. 2006 studie. In deze retrospectieve analyse werd adalimumab ingezet bij 18 kinderen met diagnose JIA die niet uitkwamen met eerdere behandeling (welke o.a. etanercept bevatte). Van deze kinderen waren er 7 die eerder behandeld werden met etanercept, maar die hier niet op reageerden. Van deze 7 waren er 3 kinderen waarbij uveïtis voor het eerst ontstond tijdens de etanercept behandeling. Dit roept de vraag op of dit een reflectie is van het klinisch optreden van een eerdere subklinische uveïtis of dat etanercept uveïtis kan veroorzaken (zie ook

5.c.3. Optreden van uveïtis tijdens etanercept behandeling voor andere indicaties). Dit werd vermeld omdat de onderzoekers een volwassen patiënt met reumatoïde artritis (een ziekte waarbij uveïtis normaliter niet optreedt) anterior uveïtis had ontwikkeld na behandeling met etanercept. Daarentegen leek etanercept wel effectief te zijn bij een patiënt die wegens verhoogde leverenzymen de therapie met adalimumab niet kon voortzetten.

5.c.3. Optreden van uveïtis tijdens etanercept behandeling voor andere indicaties

Het artikel van **Lim et al. (2007)**¹⁰ rapporteert het optreden van uveïtis bij patiënten die met TNF-alfa blokkers werden behandeld. Hierin werd gebruik gemaakt van een internationaal register. Wereldwijd waren er in 2006 veel meer patiënten met infliximab behandeld dan met adalimumab en etanercept. De auteurs geven aan dat wanneer er geen invloed is van het gebruikte geneesmiddel op de incidentie van uveïtis, het aantal geregistreerde gevallen van uveïtis een reflectie is van het aantal behandelde patiënten per soort TNF-alfa blokker. Dit blijkt niet zo te zijn (zie tabel 4).

Tabel 4. Aantal gevallen van uveïtis tijdens behandeling met etanercept, infliximab en adalimumab (Lim et al. 2007).¹⁰

	<i>etanercept</i>	<i>infliximab</i>	<i>adalimumab</i>
aantal behandelde patiënten in 2006	>400.000	>700.000	>160.000
aantal gemelde gevallen van optic neuritis*	50	40	4
aantal gemelde gevallen van uveïtis per behandeling	43	14	2

* Deze vergelijkbare aandoening is als vergelijking voor het aantal gemelde gevallen van uveïtis meegenomen.

In totaal waren er 43 gevallen van uveïtis gerapporteerd bij etanercept, 14 bij infliximab en 2 bij adalimumab. Het aantal gevallen van uveïtis dat geassocieerd is met etanercept was hoger dan dat voor infliximab en was statistisch significant ($P < 0.01$, odds ratio [OR] 3.3). Etanercept behandeling was ook geassocieerd met een hoger aantal uveïtis gevallen dan adalimumab ($P < 0.01$, OR 8.6), maar zo'n associatie werd niet gevonden in de vergelijking van infliximab t.o.v. adalimumab ($P > 0.5$, OR 1.6). Dus niet alleen kan uveïtis optreden tijdens behandeling met TNF-alfa blokkers, maar het treedt significant vaker op bij etanercept behandeling dan bij behandeling met infliximab of adalimumab. Dit geeft aanwijzingen dat wanneer TNF blokkers bij andere indicaties worden ingezet, uveïtis vaker kan optreden als ongunstig effect bij behandeling met etanercept dan bij behandeling met infliximab of adalimumab.

Een aantal case reports in de aanvraag (zie bijlage, tabel 2) suggereerden dat uveïtis juist kan ontstaan door etanercept behandeling. Dit zou onder meer gebeuren bij aandoeningen, waarbij deze comorbiditeit normaliter niet voorkomt, zoals reumatoïde arthritis. Daar staat een publicatie tegenover waarin het optreden van uveïtis tijdens behandeling met etanercept aan de onderliggende ziekte wordt geweten. Dit artikel, een ingestuurde brief van **Scrivero (2008)**¹¹ als reactie op het artikel van **Lim et al. 2007**, beschrijft het optreden van uveïtis bij 4 van de 350 patiënten die voor SA, arthritis psoriatica of JIA werden behandeld.⁶ In tegenstelling tot deze aandoeningen trad bij geen van de 250 reumatoïde arthritis patiënten uveïtis op. Het punt van het artikel was dat de uveïtis door de onderliggende ziekte ontstond en niet door etanercept. Desalniettemin is het opmerkelijk dat uveïtis kan ontstaan tijdens de behandeling van een andere indicatie, terwijl etanercept behandeling de uveïtis juist zou moeten tegengaan.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat behandeling met etanercept bij therapieresistente uveïtis effectief is, maar minder effectief dan behandeling met adalimumab en infliximab. Deze aanwijzingen worden ondersteund door data afkomstig van onderzoek bij de gehele uveïtis populatie. Er

zijn echter ook data die erop wijzen dat etanercept niet effectief is in het onderdrukken van uveïtis. Daarnaast blijkt uit registers van de TNF-alfa blokker behandelingen, dat uveïtis als bijwerking vaker is gemeld bij etanercept behandeling dan bij infliximab of adalimumab behandeling. Dus het bewijs voor de effectiviteit van etanercept bij ernstige, visusbedreigende therapieresistente uveïtis is tegenstrijdig.

6 Eindconclusie

Op basis van de beschikbare gegevens is er onvoldoende onderbouwing dat etanercept werkt bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. Daarom voldoet de inzet van etanercept bij de indicatie ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis niet aan de criteria genoemd onder nummer 22f bij de bijlage 2 voorwaarden van etanercept (FK 2011, pag. 1255).

7 Literatuur

1. CFH-rapport 'Infliximab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis' 2006.
2. CFH-rapport 'Adalimumab bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis' 2007.
3. CFH-rapport 'Beoordelingsrapport mycofenolaat mofetil (Cellcept®) bij de indicatie ernstige therapieresistente uveïtis.' 2008
4. NOG richtlijn 'diagnostiek en behandeling van uveïtis', 2007.
5. Foster CS, Tufail F, Waheed NK, et al. Efficacy of etanercept in preventing relapse of uveïtis controlled by methothrexate. *Arch Ophthalmol* 2003; 121:437-40.
6. Foeldvari I, Nielsen S, Kümmerle-Deschner J, et al. Tumor necrosis factor- α blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveïtis refractory to second line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1146-50.
7. Braun J et al. Decreased incidence of anterior uveïtis in patients with ankylosing etanercept. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52(8):2447-51.
8. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveïtis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1631-34.
9. Biester S, Deuter C, Michels H, et al. Adalimumab in the therapy of uveïtis in childhood. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:319-24.
10. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT Do tumor Necrosis factor inhibitors cause uveïtis? *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56:3248-52.
11. Scivo R et al. Uveïtis following the use of tumor necrosis factor α inhibitors: comment on the article by Lim et al. *Arthritis & Rheum* 2008; 58(5): 751-6.
12. Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveïtis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveïtis Study. *Ophthalmology* 2004;111:491-500.
13. Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, nietgeregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen. College voor Zorgverzekeringen, 2007; Diemen.

Bijlage

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Foster (2003) ⁵	geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde RCT (B)	20	oplevingen of chronische uveïtis (variëteit aan soorten), vooraf behandeld met lage doseringen methotrexaat	etanercept of placebo. bij beide werd methotrexaat als comedicaatie gegeven	24 weken	terugvallen van uveïtis en visuele acuïteit	ja
Foeldvari (2007) ⁶	retrospectieve analyse (A2)	47	JIA-gerelateerde, therapieresistente uveïtis	etanercept (0,474 mg/kg), adalimumab en infliximab (4-6 mg/kg)	21 mnd. 13 mnd. 8 mnd.	compositie score en oogartsen	ja
Braun (2005) ⁷	systematische review van RCTs (A1)	577	patiënten met uveïtis anterior	etanercept, placebo of infliximab	cumulatief 576 jr. TNF-alfa blokkers en 70 jr. placebo	incidentie van uveïtis anterior per 100 patiëntjaren	ja
Guignard (2006) ⁸	retrospectieve analyse (B)	46	gem. leeftijd =40 jr. <u>spondylarthropathie</u> patiënten met minimaal 1 uveïtis opleving met TNF-alfa blokkers	etanercept, adalimumab of infliximab	1,2 jaar behandeling met TNF-alfa blokkers	het aantal uveïtis oplevingen voor en na tijdens TNF-alfa blokker behandeling per 100 patiëntjaren	ja
Biester (2006) ⁹	retrospectieve analyse (B)	18	JIA-gerelateerde, therapieresistente uveïtis (bij 17 v.d. 18) leeftijd < 18 jaar.	adalimumab (20-40 mg per 2 weken) na eerdere behandeling met immunosuppressiva	mediaan 16,8 mnd.	het aantal relapsen uveïtis (gemeten via een vermindering van motiliteit of ESA en CRP waarden)	ja
Lim (2007) ¹⁰	retrospectieve analyse van register data (B)	>100.000	"WHO adverse drug events database" of de "National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects" van 1998 tot 2006	etanercept, adalimumab of infliximab	n.a.	meldingen van uveïtis	ja
Scivo (2008) ¹¹	retrospectieve analyse (B)	350	patiënten in de reuma afdeling	etanercept	n.a.	optreden van uveïtis	ja

mnd. = maanden, jr. = jaren, gem. = gemiddelde, n.a. = niet bekend

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

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Curigliano et al. 2008 [8], Fonollosa et al 2007 [9], Reddy et al. 2003 [11], Taban et al. 2006 [13], Wang et al. 2009 [15]	Dit zijn case reports met daardoor een lagere 'level of evidence'
Sieper et al. 2010 [4]	Sulfasalazine is in Nederland niet beoordeeld voor deze indicatie, noch benoemt de Nederlandse richtlijn dit middel. In deze studie wordt sulfasalazine voor een deel van de patiënten als comedicaatie gegeven en is dit deel groter in de etanercept dan in de placebo arm. Daarnaast is de Davis 2003 studie in deze meta-analyse van Sieper et al. 2010 ook al in de meta-analyse van Braun et al. 2005 verwerkt.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
richtlijn 'diagnostiek en behandeling van uveïtis'	richtlijn van het Nederlands Oogheekundig Gezelschap (NOG)
Lee & Foster 2010 ¹³	Expert Opin. Pharmacother.

Passages uit de notulen van CFH-vergaderingen

Product: **etanercept (Enbrel®)**

Aanvraag: NV

Besproken op: 28 februari 2011 en 28 maart 2011

28 februari 2011

Agendapunt 9

Etanercept (Enbrel®); NV; voor de behandeling van ernstige, visusbedreigende therapieresistente uveïtis): CFH 167/7

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Een paar jaar geleden zijn de nadere voorwaarden voor de TNF-alfa blokkers adalimumab en infliximab uitgebreid met de indicatie ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. De fabrikant is van mening dat voortschrijdende wetenschappelijke inzichten aantonen dat etanercept een rationele therapeutische optie is bij ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis. Etanercept is net als de andere TNF-alfa blokkers (adalimumab, infliximab) niet voor deze indicatie geregistreerd. De uitbreiding van de nadere voorwaarden wijkt af van een reguliere geneesmiddelenbeoordeling, omdat de therapeutische waarde ten opzichte van de standaardbehandeling alleen op basis van geregistreerde middelen wordt bepaald. . De vergelijking van de effectiviteit van etanercept ten opzichte van adalimumab en infliximab wordt in het rapport met name gemaakt om tot een passend CFH-advies te komen. De conclusie van het FT-rapport luidt dat er aanwijzingen zijn dat etanercept werkt. In uitzonderlijke gevallen kan etanercept ten laste van de zorgverzekering worden ingezet. Het advies is uitbreiding van de nadere voorwaarden.

Discussie

De Commissie is van mening dat er geen bewijs is voor de werkzaamheid van etanercept na falen van behandeling met infliximab en adalimumab. Ook is er door de vele co-medicaties geen bewijs voor grotere werkzaamheid van etanercept ten opzichte van placebo. Het secretariaat geeft aan dat dit moeilijk beter onderbouwd kan worden, omdat de aandoening maar bij weinig patiënten voorkomt en het niet mogelijk is om onderzoek met voldoende power te doen. De Commissie vindt dat de werkzaamheid van etanercept te weinig is aangetoond en minder effectief is ten opzichte van de twee andere middelen. In het CFH-advies staat dat wanneer de voorschrijver niet uitkomt met de TNF-alfa blokkers adalimumab en infliximab, etanercept kan worden ingezet. De Commissie verzoekt het secretariaat te verduidelijken wat bedoeld wordt met "niet uitkomen" en in het CFH-advies op te nemen dat inzet niet met data gestaafd kan worden. Doordat etanercept anders werkt dan infliximab en adalimumab kan de Commissie zich voorstellen dat etanercept een andere effectiviteit heeft, er zijn echter geen data die deze vooronderstelling ondersteunen.

Besluit

Etanercept krijgt ten opzichte van infliximab en adalimumab voorlopig pas een plaats als beide andere producten niet toegepast kunnen worden.

Het CFH-advies wordt aangepast zoals besproken.

28 maart 2011

Agendapunt 6

Etanercept (Enbrel®;NV; voor de behandeling van ernstige, visusbedreigende therapieresistente uveïtis) CFH 168/4

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. Het conceptoordeel van de vorige vergadering, dat etanercept een beperkte plaats heeft bij behandeling van ernstige, visusbedreigende, therapieresistente uveïtis als niet wordt uitgekomen met adalimumab of infliximab, is naar de veldpartijen gestuurd. De fabrikant kan zich vinden in de beoordeling. De patiëntenvereniging gaf aan dat de reactietermijn te kort was voor een serieuze reactie. Het Nederlands Oogheeskundig Gezelschap ziet geen noodzaak om etanercept te vergoeden bij uveïtis.

Discussie

De Commissie kan zich vinden in de mening van de beroepsgroep dat etanercept niet inwisselbaar is ten opzichte van adalimumab of infliximab, omdat dit middel niet dezelfde effecten heeft op therapieresistente uveïtis.

Besluit

Het oordeel van de Commissie is dat door de geringe bewijslast etanercept geen rationele therapie is na de behandeling van adalimumab en infliximab. De eindconclusie van het beoordelingsrapport zal naar aanleiding van de discussie worden aangepast.