

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

Uw brief van  
11 juni 2012

Uw kenmerk  
Farma-3118538

Datum  
17 december 2012

Ons kenmerk  
ZA/2012133896

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
CFH-rapport 12/20: prednison (Lodotra®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 11 juni 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot prednison (Lodotra®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de bijlagen. Op basis van het CFH-oordeel heeft het CVZ zijn advies vastgesteld over opname van prednison (Lodotra®) in het verzekerde pakket.

Prednison met gemodificeerde afgifte (prednison MR; Lodotra®) is geregistreerd voor het behandelen van volwassen patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, vooral indien zij daarbij klachten hebben van ochtendstijfheid.

Prednison MR heeft een andere coating dan het al bestaande prednison met onmiddellijke afgifte (prednison IR). Inname van prednison MR om 22 uur 's avonds leidt tot het vrijkomen van prednison vanaf 2 uur 's nachts, waarna de piekserumspiegel wordt bereikt tussen 4 en 6 uur in de ochtend. Ontstekingsremming op dit tijdstip voorkomt klachten van stijve gewrichten ten tijde van het ontwaken. Inname van prednison IR om 7 uur 's ochtends, zoals gebruikelijk, leidt tot een piekserumspiegel tussen 9 en 11 uur in de ochtend. Dat is vrij laat om ochtendstijfheid te voorkomen.

Prednison MR is onderling vervangbaar met prednison IR op grond van overeenkomsten in indicatiegebied, toedieningweg en leeftijdscategorie van de doelgroep en op grond van de afwezigheid van klinische relevante verschillen in eigenschappen.

In de beschikbare studies is niet afdoende aangetoond dat prednison MR (+een DMARD; 'disease-modifying antirheumatic drug') bij de betreffende patiëntengroep beter is dan de standaardbehandeling met prednison IR (+ een DMARD).

In de studies is de effectiviteit van de combinatie DMARD + prednison MR bij patiënten met actieve RA die onvoldoende baat hadden bij de voorgaande behandeling, namelijk niet vergeleken met de standaardbehandeling (i.e. intensivering van de medicatie), maar met een behandeling waarvan bekend was dat die niet effectief was, namelijk continuering van de voorgaande medicatie (CAPRA1-studie) of placebo (CAPRA2-studie).

In CAPRA1 is zowel het preparaat als het tijdstip van toedienen gevarieerd, zodat niet is vast te stellen of het ene preparaat beter is dan het andere. Bovendien is de belangrijkste uitkomstmaat niet goed te beoordelen op klinische relevantie. Deze studie laat dus niet zien of prednison MR effectiever is dan prednison IR. Er is wel voldoende reden om aan te nemen dat de middelen even effectief zijn.

Daarom hebben wij geoordeeld dat prednison met uitgestelde afgifte (Lodotra®) een gelijke therapeutische waarde heeft als prednison met onmiddellijke afgifte in de behandeling van volwassen patiënten met matig-ernstig actieve reumatoïde artritis, waarvan ochtendstijfheid een invaliderend symptoom kan zijn.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om prednison (Lodotra®) op te nemen op bijlage 1A van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem, namelijk in cluster 0H02ABBO met prednison, prednison, dexamethason, oradexon en triamcinolon. De standaarddosering van Lodotra® is 10 mg 1 dd.

Hoogachtend,

dr. A. Boer,  
lid Raad van Bestuur

bijlagen  
farmacotherapeutisch rapport  
CFH-rapport



**Rapport**

## **CFH-rapport 12/20 prednison (Lodotra®)**

Op 17 december 2012 uitgebracht aan de minister van  
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

**Publicatienummer**

<b>Uitgave</b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b>Volgnummer</b>	2012098692
<b>Afdeling</b>	Zorg Advies
<b>Auteur</b>	hr. dr. M. van der Graaff
<b>Doorkiesnummer</b>	Tel. (020) 797 88 92 CFH-rapporten staan op de website ( <a href="http://www.cvz.nl">www.cvz.nl</a> ).

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. prednison (Lodotra®)
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
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
4	3. Conclusie

## **1. Inleiding**

In de brief van 11 juni 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Lodotra®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### 2.a. prednison (Lodotra®)

#### **Samenstelling Geregistreerde indicatie**

tablet met gereguleerde afgifte van 1, 2 of 5 mg  
“het behandelen van matige tot ernstige actieve reumatoïde  
artritis bij volwassenen, met name indien vergezeld van  
ochtendstijfheid”

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

Opname op bijlage 1B 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 de onderlinge vervangbaarheid van prednison met  
gemodificeerde afgifte (MR) komt prednison met onmiddellijke  
afgifte (IR) in aanmerking, omdat het dezelfde werkzame stof  
betreft. Het enige verschil tussen de preparaten is de coating.  
De vergelijking staat beschreven in het bijbehorende  
Farmacotherapeutisch rapport

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

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Prednison MR is geregistreerd voor het behandelen van matige  
tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen, met  
name indien vergezeld van ochtendstijfheid.

Prednison IR is geregistreerd voor heel veel indicaties,  
namelijk diverse reumatologische, pulmonale, gastro-  
enterologische, hematologische, nefrologische,  
endocrinologische, oncologische, neurologische,  
oogheelkundige en dermatologische aandoeningen, allergische  
en anafylactische reacties, en orgaantransplantaties.

Bij beide middelen gaat het om dezelfde werkzame stof. Er is  
geen verschil in dosering.

*Conclusie:* het indicatiegebied van de vergeleken middelen is  
gelijksoortig.

#### **Gelijke toedieningsweg**

Beide middelen worden oraal gebruikt.

*Conclusie:* er is een gelijke toedieningsweg.

#### **Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie**

Prednison MR is geregistreerd voor volwassenen. Prednison IR  
voor volwassenen en kinderen. Geen van de genoemde  
middelen is dus bestemd voor een specifieke  
leeftijdscategorie.

*Conclusie:* de middelen zijn bestemd voor dezelfde  
leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Er is niet aangetoond dat prednison MR bij patiënten met actieve RA de ochtendstijfheid meer bekort dan prednison IR. Het tijdstip van inname is mogelijk meer van belang dan de preparaatkeuze. Op andere uitkomstmaten is prednison MR in de avond niet effectiever gebleken dan prednison IR in de ochtend.

Ook is niet aangetoond dat prednison MR en prednison IR verschillen in de aard en de frequentie van ongunstige effecten.

De ervaring met prednison MR is beperkt en die met prednison IR is ruim.

De toepasbaarheid van prednison MR komt grotendeels overeen met die van prednison IR. De contra-indicaties en interacties zijn gelijk.

Prednison MR en prednison IR zijn qua toedieningswijze en – frequentie even gemakkelijk in het gebruik. Een nadeel van prednison MR is dat het wordt ingenomen met een (kleine) avondmaaltijd of snack op een ongebruikelijk laat tijdstip.

*Conclusie:* er zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

*2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid*

Prednison MR is onderling vervangbaar met prednison IR.

*2.a.5. Standaarddosering*

De DDD van prednison is 10 mg. Dit is tevens de standaarddosering.

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

Lodotra kan worden opgenomen op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, samen met prednison, prednisolon, dexamethason, oradexon en triamcinolon, met een standaarddosering van 10 mg/dag.



### 3. Conclusie

Lodotra is onderling vervangbaar met prednison. Het middel komt in aanmerking voor opname op bijlage 1A, in een cluster met prednison, prednisolon, dexamethason, oradexon en triamcinolon (cluster 0H02ABBO). De standaarddosering van Lodotra is 10 mg 1 dd.

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 prednison (Lodotra®) bij de indicatie 'actieve reumatoïde artritis'

**Prednison (Lodotra)**, tablet met gereguleerde afgifte van 1, 2 of 5 mg

**Geregistreerde indicatie.** "het behandelen van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen, met name indien vergezeld van ochtendstijfheid"

**Dosering.** 2-10 mg 1 dd, bij het naar bed gaan (rond 22 uur 's avonds)<sup>1</sup>

**Werkingsmechanisme.** Prednison remt ontstekingsreacties in het lichaam door cytokineconcentraties te verlagen. De plasmaspiegels van pro-inflammatoire cytokinen, zoals tumornecrosefactor- $\alpha$  en interleukine (IL)-6, pieken bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) om 6 resp. 7 uur in de ochtend.<sup>2</sup> Een voldoende hoge prednisonconcentratie in de nacht verlaagt de piekconcentratie van de pro-inflammatoire cytokinen in de vroege ochtend en vermindert klachten van ontstoken gewrichten na het ontwaken [ochtendstijfheid]. Zo'n prednisonconcentratie in de nacht is te bereiken door prednison met gemodificeerde afgifte (MR) om 22 uur 's avonds in te nemen.

Het verschil tussen prednison MR en prednison met onmiddellijke afgifte (IR) is de coating. Vanwege deze coating wordt het werkzame bestanddeel van prednison MR niet direct na inname afgegeven, maar 4-6 uur later. Inname van prednison MR om 22 uur 's avonds leidt tot een piekserumspiegel tussen 4 en 6 uur in de ochtend. Inname van prednison IR om 7 uur 's ochtends, zoals gebruikelijk, leidt tot een piekserumspiegel tussen 9 en 11 uur in de ochtend. Prednison wordt gemetaboliseerd tot de werkzame verbinding prednisolon. De biologische werking van prednison treedt later in dan op grond van de stijging van de plasmaspiegel kan worden verwacht.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Er is niet aangetoond dat prednison MR bij patiënten met actieve RA de ochtendstijfheid meer bekort dan prednison IR. Het tijdstip van inname is mogelijk meer van belang dan de preparaatkeuze. Op andere uitkomstmaten is prednison MR in de avond niet effectiever gebleken dan prednison IR in de ochtend.

**Ongunstige effecten.** Er is niet aangetoond dat prednison MR en prednison IR verschillen in de aard en de frequentie van ongunstige effecten.

**Ervaring.** De ervaring met prednison MR is beperkt en die met prednison IR is ruim.

**Toepasbaarheid.** De toepasbaarheid van prednison MR komt grotendeels overeen met die van prednison IR. De contra-indicaties en interacties zijn gelijk. Prednison MR is niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen en prednison IR wel.

**Gebruiksgemak.** Prednison MR en prednison IR zijn qua toedieningswijze en -frequentie even gemakkelijk in het gebruik. Een nadeel van prednison MR is dat het wordt ingenomen met een (kleine) avondmaaltijd of snack op een ongebruikelijk laat tijdstip.

**Eindconclusie.** In de behandeling van volwassen patiënten met matig-ernstig actieve reumatoïde artritis, waarvan ochtendstijfheid een invaliderend symptoom kan zijn, heeft prednison MR een gelijke therapeutische waarde als prednison IR.

## **1. Aandoening**

**Symptomen.** Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte, die voornamelijk gelokaliseerd is in de perifere gewrichten. Deze zijn gezwollen, pijnlijk en stijf. Daarnaast zijn vaak de structuren rond de gewrichten aangedaan, zoals peesscheden, slijmbeurzen en aanhechtingsplaatsen van spieren. Ook kunnen diverse organen, zoals huid, hart en longen, betrokken zijn in het ziekteproces. Tenslotte kunnen bij actieve RA symptomen in het hele lichaam optreden, zoals koorts, malaise en gewichtsverlies.<sup>3</sup>

**Ontstaanswijze.** Reumatoïde artritis berust op een auto-immuunproces waarvan de oorzaak onbekend is.

**Prevalentie/incidentie.** In 2007 waren er in Nederland ongeveer 150.000 mensen met RA en werd de diagnose gesteld bij bijna 16.000 nieuwe patiënten. Deze getallen zijn gebaseerd op gegevens uit 5 huisartsenregistraties.<sup>4</sup>

**Ernst.** Het beloop van reumatoïde artritis verschilt per patiënt. Bij sommige patiënten nemen de klachten af. Bij de meeste patiënten verloopt de ziekte chronisch progressief, met remissies en exacerbaties. De exacerbaties kunnen op termijn leiden tot misvormingen en standsafwijkingen van de aangedane gewrichten, ernstige lichamelijke beperkingen en soms rolstoelafhankelijkheid. Tijdige behandeling kan bij veel patiënten een dergelijk ernstig beloop voorkomen.<sup>5</sup>

**Behandeling.** Er is geen therapie voorhanden die tot genezing leidt. Bij actieve reumatoïde artritis dient men een strategie te hanteren waarbij snel wordt gestreefd naar aanzienlijke vermindering van de ziekteactiviteit.<sup>3</sup> Het doel van de behandeling is het bereiken van klinische remissie (DAS28-score < 2,6). Voor de patiënten bij wie klinische remissie niet haalbaar is, kan lage ziekteactiviteit het behandeldoel zijn (DAS28-score < 3,2).

De behandeling kent een aantal stappen:

1. De behandeling begint met de DMARD methotrexaat, eventueel in combinatie met glucocorticosteroiden ter overbrugging van de 4-6 weken dat methotrexaat nog niet effectief is.
2. Bij onvoldoende effectiviteit wordt de methotrexaat-dosering verhoogd tot  $\geq 25$  mg/week.
3. Bij hoge, persisterende ziekteactiviteit, reumafactor-positiviteit en eventueel erosies dient na 3 maanden een van de volgende combinaties te worden overwogen: methotrexaat, sulfasalazine en glucocorticosteroiden; methotrexaat en leflunomide; methotrexaat, sulfasalazine en hydroxychloroquine; methotrexaat en een TNF-alfablokker.
4. Bij falen op methotrexaat en een TNF-alfablokker kan worden overwogen rituximab, abatacept, goud of anakinra toe te voegen aan methotrexaat.<sup>3</sup>

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Voor de bepaling van de therapeutische waarde wordt prednison met gemodificeerde [uitgestelde] afgifte (prednison MR) in dit rapport vergeleken met prednison met onmiddellijke afgifte (prednison IR).

Prednison heeft in de standaardbehandeling een plaats in de 1e en in de 3e stap (zie §1, kopje Behandeling). De 1e stap betreft patiënten met actieve RA die niet eerder zijn behandeld. De standaardmedicatie bestaat dan uit methotrexaat en prednison IR. De 3e stap betreft patiënten met actieve RA die onvoldoende effect laten zien op methotrexaat  $\geq 25$  mg/week en prednison IR. Een van de standaardbehandelingen bestaat dan uit toevoeging van sulfasalazine.

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de 'public assessment report' en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 12 juli 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: prednisone, modified release, lodotra, rheumatoid arthritis.

Tabellen 1-2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

<i>1<sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>behandelen follow-upduur in mndn</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>stat. analyse (ITT/PE)</i>	<i>kans op bias</i>
Buttgereit; <sup>5</sup> 2008 [CAPRA1 2004/'07 RCT-fase]	RCT, dubbel-blind (A2)	n = 288 actieve RA* DMARD† + prednison ≥ 3 mndn geslacht: 86% vrouw leeftijd: gem. 55 jr ziekteduur: gem. 10 jr ochtendstijfheid: gem. 3 uur	DMARD + prednison MR rond 22 uur versus DMARD + prednison IR rond 7 uur; gem. prednison-dosering: 7 mg/dag	3	primair: ochtendstijfheid; secundair: andere RA-symptome n	ITT	ja‡
Buttgereit; <sup>6</sup> 2010 [CAPRA1 2004/'07 extensie]	openlabel, prospectief, niet vergelijkend (C)	n = 249 als bovenvermeld	DMARD + prednison MR in flexibele dosering rond 22 uur	9	als in CAPRA1	-	ja: open-label
Buttgereit; <sup>7</sup> 2012 [CAPRA2 2008/'09]	RCT, dubbel-blind (A2)	n = 350 actieve RA§ DMARD ≥ 6 mndn¶ geen prednison in laatste 6 weken geslacht: 84% vrouw leeftijd: gem. 57 jr ziekteduur: gem. 8 jr ochtendstijfheid: gem. 2,5 uur	DMARD + prednison MR 5 mg/dag versus DMARD + placebo	3	primair: ACR20-respons; secundair: ochtendstijfheid	niet vermeld	ja‡

MR = gemodificeerde afgifte; IR = onmiddellijke afgifte; ACR = American College of Rheumatology. ACR20-respons = verbetering van de ACR-score met 20% ten opzichte van de uitgangswaarde. De ACR-respons is een maatstaf voor klinische verbetering op grond van een samengestelde index die is gebaseerd op onder andere artritiseactiviteit, invaliditeit en de acutefaserespons.

DAS28: 'disease activity score', een maat voor de ziekteactiviteit van reumatoïde artritis, op basis van pijn en zwelling van 28 gewrichten, bezinkingssnelheid van de erythrocyten en algemeen welzijn. Scorebereik: 0-9,4. De ziekte-activiteit wordt laag genoemd bij een score ≤ 3,1, matig bij 3,2-5,1 en hoog bij een score > 5,1. De ziekte is in remissie bij een score < 2,6.

\*Inclusiecriteria: duur van ochtendstijfheid ≥ 45 min; pijn ≥ 30 op een schaal van 0 (geen pijn)-100 (erge pijn); ≥ 3 pijnlijke gewrichten; ≥ 1 gezwollen gewricht; ontstekingsteken zoals BSE ≥ 28 mm en CRP > 1,5 x de hoogste referentiewaarde. Gem. DAS28-score van geïncludeerde patiënten: 5,9 (SD: 0,8; uitersten: 3,3-8,1).

†In het artikel is niet gespecificeerd welke DMARD werd gegeven. In Nederland is de DMARD methotrexaat het middel van eerste keus.

‡De combinatie DMARD + prednison MR werd vergeleken met een behandeling waarop de patiënten in de voorgaande maanden geen respons hadden (DMARD + prednison IR in CAPRA1) of met een niet-actieve behandeling (DMARD + placebo in CAPRA2), die beide niet overeenkomen met de standaardbehandeling (verhoging van de DMARD-dosering en vervolgens, indien nodig, toevoeging van sulfasalazine).<sup>3</sup>

§Inclusiecriteria: ochtendstijfheid ≥ 45 min op ≥ 4 dagen in de week voor de screening; ≥ 4 pijnlijke gewrichten; ≥ 4 gezwollen gewrichten. Gem. DAS28-score in prednison MR- en placebogroep: resp. 5,2 (SD: 0,8) en 5,1 (SD: 0,8).

¶De vaakst gebruikte DMARD's waren: methotrexaat (74%), sulfasalazine (15%) en leflunomide (11%).

**Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
Public Assessment Report. Lodotra/Nocasio <sup>9</sup>	Bonn: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; zonder jaartal
Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis <sup>3</sup>	Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2009

### **3. Therapeutische waarde**

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

#### **3a Gunstige effecten**

**Uitkomstmaten** (afkortingen: zie tabel 1 en 3)

Relevante uitkomstmaten in klinische studies bij patiënten met RA zijn: symptomen, ziekteactiviteit (bijv DAS28, ACR70) en structurele gewrichtsschade.<sup>10</sup>

In de beschikbare studies met prednison MR is gekeken naar ochtendstijfheid, andere RA-symptomen (o.a. pijn), ziekte-activiteit (ACR20) en kwaliteit van leven.

In CAPRA1 was de duur van de ochtendstijfheid de primaire uitkomstmaat. Daartoe noteerden de patiënten elke ochtend de aan- of afwezigheid van ochtendstijfheid in een dagboek, en ook hoe laat zij wakker werden en hoe laat de ochtendstijfheid was verdwenen. Aan de hand daarvan berekenden de onderzoekers de duur van de ochtendstijfheid, de absolute en de relatieve veranderingen t.o.v. de uitgangswaarden per patiënt, en de gemiddelde en mediane waarden per groep. De patiënten noteerden 's ochtends ook de kwaliteit van slapen en 's avonds de maximale pijnintensiteit, het gebruik van analgetica en eventuele terugkeer van de stijfheid overdag. Voor en na de studieperiode bezochten zij de onderzoekers, die gegevens verzamelden voor de DAS28-, HAQ- en SF36-scores (afkortingen: zie tabel 3). Bloed voor de bepaling van BSE, CRP, IL-6 en osteocalcine werd in de ochtend afgenomen.

In CAPRA2 was de ACR20 de primaire uitkomstmaat en de duur van de ochtendstijfheid een belangrijke secundaire uitkomstmaat. De ACR-respons berust op onder andere artritisactiviteit, invaliditeit en de acutefaserespons en geeft de mate van klinische verbetering weer t.o.v. de uitgangswaarde. Een ACR20-respons (20% verbetering) is minder sterk dan een ACR70-respons (70% verbetering), maar lijkt verantwoord bij een studieduur van slechts 3 maanden. Ook in CAPRA2 hielden de patiënten een dagboek bij en verzamelden onderzoekers tijdens controlebezoeken aanvullende gegevens.

In beide studies is niet gekeken naar radiologische progressie van gewrichtschade, omdat deze vooral in de eerste ziektejaren optreedt en de studies werden gedaan bij patiënten met een gem. ziekteduur van resp. 10 en 8 jaar. Bovendien duurden de vergelijkende fasen van de studies te kort om bij deze patiënten een verschil in schade aan te kunnen tonen.

#### **Evidentie**

CAPRA1 onderzocht DMARD + prednison MR bij RA-patiënten met een matige of hoge ziekte-activiteit (ochtendstijfheid: gem. 3 uur), terwijl zij al tenminste 3 maanden DMARD + prednison IR gebruikten. In deze patiëntengroep nam de duur van de ochtendstijfheid af indien de patiënten prednison IR in de ochtend vervingen door prednison MR in de avond (tabel 3).<sup>6</sup> Er was geen statistisch significant verschil op de andere uitkomstmaten.

In de niet-vergelijkende extensiestudie werden de patiënten behandeld met DMARD + prednison MR en was er een afname van de duur van de ochtendstijfheid, de ziekte-activiteit en de pijn (tabel 4).<sup>7</sup>

CAPRA2 onderzocht DMARD + prednison MR bij RA-patiënten met een matige of hoge ziekte-activiteit (ochtendstijfheid: gem. 2,5 uur), die  $\geq 6$  maanden alleen een DMARD hadden gebruikt. In deze patiëntengroep nam de ziekte-activiteit (DAS28-score) af indien de patiënten ook prednison MR gingen gebruiken en veel minder wanneer ze placebo toevoegden (tabel 5).<sup>8</sup>

**Tabel 3. Effecten van prednison MR en prednison IR bij patiënten met actieve RA, na 3 maanden behandeling [CAPRA1, RCT-fase]<sup>6</sup>**

	<i>DMARD + prednison MR tussen 21:30 en 22:30 uur</i>	<i>DMARD + prednison IR tussen 6:00 en 8:00 uur</i>
<i>primaire uitkomstmaat*</i>	<i>(n = 125)</i>	<i>(n = 129)</i>
duur van ochtendstijfheid		
gemiddelde waarden (SD)		
uitgangswaarde in min	164 (101)	183 (125)
absolute verandering in min	-44 (137)	-23 (138)
<b>relatieve verandering in %</b>	<b>- 23 (89)†</b>	<b>-0,4 (89)</b>
mediane waarden (uitersten)		
uitgangswaarde in min	146 (14-659)	153 (32-720)
absolute verandering in min	-39 (-538-600)	-22 (-586-619)
relatieve verandering in %	-34 (-100-500)	-14 (-100-610)
<i>secundaire uitkomstmaten</i>	<i>(n = 114-144)</i>	<i>(n = 117-144)</i>
gem. DAS28-score		
uitgangswaarde	5,8	5,9
absolute verandering	-0,5	-0,8
relatieve verandering in %	-9	-12
% ptn met stijfheid overdag		
uitgangswaarde	58	58
na 12 weken	47	43
pijnintensiteit, VAS-score		
gem. uitgangswaarde	51	52
absolute verandering in score	-5	-6
relatieve verandering in %	-9	-7
kwaliteit van slaap, VAS-score		
uitgangswaarde	48	48
absolute verandering	-4	-6
relatieve verandering in %	4,6	0,1
HAQ-score		
gem. uitgangswaarde	1,5	1,5
absolute verandering	-0,07	-0,09
relatieve verandering in %	0,1	-4,7
SF36, fysieke score		
gem. uitgangswaarde	29	29
absolute verandering	1,5	1,6
relatieve verandering in %	6,6	6,6
SF36, mentale score		
gem. uitgangswaarde	43	42
absolute verandering	0,3	1,3
relatieve verandering in %	2,8	5,7
gebruik van analgetica, gem. aantal dagen (SD)	2,5 (2,8)	2,1 (2,8)
mediane IL6-activiteit (uitersten)		
uitgangswaarde in IU/l	860 (200-23.000)	1110 (200-20.800)
absolute verandering in IU/l	-160 (-13.460-9080)	0 (-16.190-18.100)
relatieve verandering in %	-29 (-97-2018)‡	0 (-98-3017)

DAS28-score: maat voor ziekte-activiteit; zie tabel 1.

HAQ: health assessment questionnaire, een maat voor moeilijkheden bij het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven. Scorebereik: 0 ('zonder moeite') - 3 ('onmogelijk').

SF36: 'Short-form 36', een lijst met 36 vragen over de algemene gezondheidstoestand en het lichamelijke en sociale functioneren. De vragen zijn verdeeld over 8 domeinen, namelijk fysiek functioneren, pijn, algemene gezondheidsbeleving en rol van fysieke beperkingen (samen: fysieke score), en sociaal functioneren, mentale gezondheid, vitaliteit en rol van emotionele beperkingen (samen: mentale score). Scorebereik: 0 (ernstig)-100 (minder ernstig). Een verschil van 3-7 punten is klinisch relevant.

VAS = visueel analoge schaal. Scorebereik: 0 (geen pijn of problemen)-100 (ernstige pijn of problemen).

\*Relatieve verandering = het gemiddelde van de relatieve veranderingen van de afzonderlijke patiënten. De relatieve verandering per patiënt werd berekend als (eindwaarde - uitgangswaarde)/uitgangswaarde, x 100%; daarbij was de eindwaarde de gemiddelde duur in de laatste 7 dagen van de trial en de uitgangswaarde de gemiddelde duur in de laatste 7 dagen voor randomisatie.

†Verschil berekend volgens de kleinste-kwadraten-methode: 22% (SE: 11; 95%-BI: 0,5-44; p = 0,045).

Idem na correctie voor leeftijd, geslacht, dosering en uitgangswaarde: 28% (SE: 11; 95%-BI: 7-50; p = 0,01). Het absolute verschil tussen de onderzoeksgroepen was berekend op 29 min (95%-BI: -2,6-62; p = 0,07).

‡P-waarde voor het verschil tussen de onderzoeksgroepen: 0,03. Er waren geen statistisch significante verschillen voor de BSE, CRP en osteocalcine.

**Tabel 4. Effecten van DMARD + prednison gedurende 12 maanden bij 249 patiënten met actieve RA<sup>7</sup>**

	<i>gem. duur van ochtendstijfheid in min</i>		<i>gem. DAS28-score</i>		<i>gem. pijnintensiteit (VAS)</i>	
	<i>t = 0</i>	<i>afname na 12 maanden (relatieve afname)*</i>	<i>t = 0</i>	<i>score na 12 maanden</i>	<i>t = 0</i>	<i>score na 12 maanden</i>
maand 1-12: DMARD + prednison MR (n = 120)	156	83 (55%)	5,8	4,8	51	40
maand 1-3: DMARD + prednison IR; daarna in maand 4-12: DMARD + prednison MR (n = 129)	182	88 (45%)	5,9	4,9	52	39

Afkortingen: zie tabel 1 en 3.

\*De gemiddelde relatieve verandering is het gemiddelde van de relatieve veranderingen van de afzonderlijke patiënten.

**Tabel 5. Effecten van prednison MR 5 mg/dag in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met actieve RA en standaard RA-medicatie, na 12 weken behandeling<sup>\*8</sup>**

	<i>DMARD + prednison MR (n = 231)</i>	<i>DMARD + placebo (n = 119)</i>	<i>p</i>
<i>primaire uitkomstmaat</i>			
% patiënten met ACR20	48	29	< 0,001
<i>secundaire uitkomstmaten</i>			
<i>mediane duur van ochtendstijfheid, in min</i>			
uitgangswaarde	127	139	
na 12 weken (relatieve reductie)	46 (55%)	79 (35%)	< 0,004
<i>ernst van ochtendstijfheid</i>			
uitgangswaarde: gem. VAS-score (SD)	55 (22)	51 (21)	
gem. verandering na 12 weken	-27	-20	0,007
<i>gem. % dagen met stijfheid overdag (SD)</i>			
uitgangswaarde	68 (39)	72 (37)	
gem. verandering na 12 weken	-20	-7	0,003
<i>pijn 's ochtends: gem. VAS-score (SD)</i>			
uitgangswaarde	55 (22)	51 (22)	
gem. verandering na 12 weken	-23	-16	0,01
<i>pijn 's avonds: gem. VAS-score (SD)</i>			
uitgangswaarde	50 (24)	48 (22)	
gem. verandering na 12 weken	-20	-15	0,049
<i>gem. DAS28-score (SD)</i>			
uitgangswaarde	5 (1)	5 (1)	
gem. verandering na 12 weken	-1,2	-0,6	< 0,001
<i>gem. SF36 fysieke score (SD)</i>			
uitgangswaarde	32 (7)	32 (7)	
gem. verandering na 12 weken	3,6	1,3	< 0,001
<i>gem. SF36 mentale score (SD)</i>			
uitgangswaarde	45 (11)	45 (10)	
gem. verandering na 12 weken	2,0	0,9	0,14

\*Afkortingen: zie tabel 1 en 3.

## Discussie

De CAPRA1-studie was bedoeld om te zien of prednison MR ochtendstijfheid meer bekort dan prednison IR. Het ging in dit onderzoek niet zozeer om andere uitkomstmaten die ook van belang zijn in de behandeling van RA-patiënten, zoals verlichting van andere symptomen, vermindering van ziekte-activiteit, verbetering van functioneren en vertraging van gewrichtsschade.

In CAPRA1 leek prednison MR inderdaad therapeutisch winst te bieden aan patiënten die onvoldoende effect hadden van prednison IR, beide in combinatie met een DMARD ( $p = 0,045$  voor het verschil in relatieve bekorting van ochtendstijfheid). Toch is niet zeker dat prednison MR beter is dan prednison IR. In CAPRA1 werden namelijk 2 variabelen tegelijk onderzocht, te weten het preparaat (de toedieningsvorm) en het tijdstip van toedienen. De bevindingen (kortere ochtendstijfheid) kunnen het gevolg zijn van de MR-formulering, maar het is ook mogelijk dat ze het gevolg zijn van het tijdstip van toediening – de uitkomst werd immers in de ochtend gemeten. Doordat beide variabelen tegelijk zijn gevarieerd, laat CAPRA1 niet zien welke het verschil maakte. Het is niet uitgesloten dat inname van prednison IR om 23 uur of 0 uur een vergelijkbaar klinisch effect heeft als prednison MR om 22 uur.

Daarnaast zijn er enkele andere redenen waarom niet zeker is dat prednison MR in de avond effectiever is in de behandeling van patiënten met actieve RA, hoewel het effectiever leek dan prednison IR in CAPRA1 en dan placebo in CAPRA2, steeds in combinatie met een DMARD. Een daarvan is dat de belangrijkste uitkomst moeilijk is te beoordelen op klinische relevantie. De voornaamste bevinding in CAPRA1 is een verschil in de gemiddelde relatieve verandering in de duur van de ochtendstijfheid (dat is het gemiddelde van de relatieve veranderingen van de afzonderlijke patiënten). Deze uitkomstmaat is niet goed te hanteren. De gerapporteerde waarden zijn niet te vertalen in de betekenis van de behandeling voor de patiënten. De gemiddelde duur en de mate van ochtendstijfheid zijn niet weergegeven. Ook is niet duidelijk hoe betrouwbaar de patiënten hun dagboek bijhielden. Verder valt in het artikel over CAPRA1 op dat het gebruik van analgetica niet is gerapporteerd, terwijl het wel is aangekondigd in de methode-sectie. De fabrikant meldt dat patiënten die waren overgestapt op prednison in de avond niet statistisch significant meer dagen analgetica gebruikten. De gebruikte hoeveelheid analgetica wordt niet genoemd. Het is daardoor niet bekend of de patiënten die prednison in de avond gebruikten, overdag meer klachten hadden dan degenen die prednison in ochtend namen. In het artikel over CAPRA2 is niet van alle statistisch significante verschillen bekend of ze klinisch relevant zijn. Duidelijk is wel dat de toevoeging van prednison een gunstiger effect heeft dan placebo. Deze bevinding is niet nieuw en draagt niet bij aan het inzicht over de specifieke waarde van de MR-formulering ten opzichte van de IR-formulering.

Een ander punt van kritiek is dat de keuze van de controle-groepen ertoe kan hebben geleid dat de gevonden effectiviteit van prednison MR (+ DMARD) gunstiger lijkt dan ze in werkelijkheid is. In beide studies hadden de patiënten meerdere maanden een matige of hoge ziekte-activiteit. Deze zou volgens de Nederlandse richtlijn moeten leiden tot intensivering van de medicatie (verhoging van de DMARD-dosering en vervolgens toevoeging van sulfasalazine). Prednison MR is echter niet vergeleken met deze standaardbehandeling, maar met een niet-effectieve behandeling. In CAPRA1 werd prednison MR (+ DMARD) immers vergeleken met prednison IR (+ DMARD), dat al  $\geq 3$  maanden was gebruikt. In CAPRA2 werd prednison MR (+ DMARD) vergeleken met placebo (+ DMARD).

**Conclusie.** Er is niet aangetoond dat prednison MR bij patiënten met actieve RA de ochtendstijfheid meer bekort dan prednison IR. Het tijdstip van inname is mogelijk meer van belang dan de preparaatkeuze. Op andere uitkomstmaten is prednison MR in de avond niet effectiever gebleken dan prednison IR in de ochtend.



### 3b Ongunstige effecten

Op grond van de 1B-teksten en de gepubliceerde studies treden bijwerkingen even vaak op bij DMARD + prednison MR als bij DMARD + prednison IR als bij DMARD + placebo (tabel 6 en 7).

**Tabel 6. Ongunstige effecten van prednison MR en prednison IR volgens de 1B-teksten<sup>1 11</sup>**

meest frequent (1-10%)	exacerbatie van latente infecties oedeem, gewichtstoename, diabetes mellitus cataract, glaucoom hoofdpijn huidafwijkingen insomnie spierzwakte, osteoporose syndroom van Cushing
ernstig en zeldzaam	allergische reacties aseptische osteonecrose van humerus- en femurkop depressie, prikkelbaarheid, euforie, verhoogde impuls, psychose overgevoelighedsreacties pancreatitis pseudotumor cerebri, manifestatie van latente epilepsie meer aanvallen bij manifeste epilepsie verergering van symptomen van hoornvlieszweer en oogontstekingen amenorroe, impotentie, verstoorde schildklierfunctie

**Tabel 7. Bijwerkingen van DMARD + prednison bij patiënten met actieve reumatoïde artritis; weergegeven zijn de percentages patiënten met bijwerkingen<sup>6-8</sup>**

soort bijwerking	CAPRA1		niet-vergelijkend, open-label 9 maanden	CAPRA2	
	gerandomiseerd, dubbelblind 3 maanden			gerandomiseerd, dubbelblind 3 maanden	
	DMARD + prednison MR (n = 144)	DMARD + prednison IR (n = 144)		DMARD + prednison MR (n = 231)	DMARD + placebo (n = 119)
behandeling-gerelateerd	13	11	nv	8	8
leidde tot stop studiemedicatie	8	7	5	2	1
behandeling-gerelateerd en leidde tot stop studiemedicatie	*	*	†	0,0	0
ernstig	3	2	13	0,4	2
ernstig en behandeling- gerelateerd	0	0,7‡	0,8§	0	0

nv = niet vermeld

\*Verslechtering van de RA bij resp. 4% (MR) en 3% (IR).

†Verslechtering van de RA bij 2% en maagdarfstoornissen bij 1% van de 249 patiënten.

‡Bij 1 patiënt werd sufheid ("depressed level of consciousness") toegeschreven aan gebruik van prednison IR.

§Maagperforatie en maagdarmbloeding (beide: n = 1).

**Conclusie.** Er is niet aangetoond dat prednison MR en prednison IR verschillen in de aard en de frequentie van ongunstige effecten.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 8. Ervaring met prednison MR en prednison IR\***

	prednison MR	prednison IR
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl).

**Conclusie.** De ervaring met prednison MR is beperkt en die met prednison IR is ruim.

### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:* Voor beide prednison-formuleringen gelden grotendeels dezelfde contra-indicaties, waarschuwingen en voorzorgen. Ze dienen beide niet of terughoudend te worden ingezet bij een aantal aandoeningen, zoals infectie, hypertensie, osteoporose en diabetes mellitus, en ook niet bij bepaalde aandoeningen in de voorgeschiedenis, zoals peptische ulcera en psychische stoornissen. Slaapstoornissen komen vaker voor bij inname van prednison MR in de avond dan bij inname van prednison IR in de ochtend. Indien slapeloosheid optreedt en niet verbetert, kan worden overwogen te kiezen voor prednison IR. Dit verschil is voor patiënten met RA extra van belang, omdat de ziekte al gepaard gaat met een moeilijk te behandelen vermoeidheid. Slaapstoornissen door de medicatie zijn dan extra ongewenst.

*Specifieke groepen.* Prednison MR is niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen en prednison IR wel. De middelen komen overeen qua inzetbaarheid bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. Prednison wordt omgezet tot prednisolon in de lever. De metabolieten worden renaal geklaard. In de 1B-tekst van prednison MR staat dat bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis een dosisreductie dient te worden overwogen, omdat de halfwaardetijd verlengd kan zijn. Dit geldt waarschijnlijk ook voor prednison IR, ook al staat het niet in de 1B-tekst. Prednisongebruik tijdens zwangerschap of lactatie wordt afgeraden.

*Interacties.* Beide prednison-formuleringen hebben dezelfde interacties. De metabole klaring van prednison kan worden versneld door enzyminducerende stoffen, zoals fenobarbital, fenytoïne en rifampicine, waardoor het steroïd hoger moet worden gedoseerd. Prednison kan de werkzaamheid van coumarine-anticoagulantia veranderen (meestal verlagen), de bloedsuikerverlagende werking van sulfonyleureumderivaten verminderen, in combinatie met diuretica de kans op hypokaliëmie vergroten, door kaliumdeficiëntie het effect van glycosiden versterken, en in combinatie met NSAID's of andere antireumatische middelen de kans op gastro-intestinale ulcera en bloedingen vergroten.

**Conclusie.** De toepasbaarheid van prednison MR komt grotendeels overeen met die van prednison IR. De contra-indicaties en interacties zijn gelijk. Prednison MR is niet geregistreerd voor toepassing bij kinderen en prednison IR wel.

### 3c3 Gebruiksgemak

Beide vormen van prednison worden 1 dd per os ingenomen. In toedieningswijze en -frequentie verschillen de middelen dus niet.

Een mogelijk nadeel van prednison MR is dat het moet worden ingenomen met een maaltijd om 22 uur. Dit voorschrift past niet goed in het reguliere Nederlandse schema van 3 maaltijden per dag rond 8, 12 en 18 uur. In de 1B-tekst staat dat het middel "bij het naar bed gaan dient te worden ingenomen (om ongeveer 22 u), bij of na het avondeten". "Wanneer meer dan 2-3 uur zijn verstreken sinds de avondmaaltijd, wordt geadviseerd het middel in te nemen met een lichte maaltijd of een snack, zoals een snee brood met ham of kaas." De reden hiervoor is een verminderde biologische beschikbaarheid na inname in nuchtere toestand. Waarom dit zo is, is niet bekend. Wel bekend is dat de prednison-afgifte van het MR-preparaat afhangt van vocht-opname door de buitenste coatinglaag en van tijd.<sup>12</sup> De afgifte is niet afhankelijk van de pH en de locatie in het maagdarmsstelsel, zoals bij 'enterisch gecoate' tabletten.

Prednison IR wordt voor of tijdens het ontbijt ingenomen.

Een mogelijk voordeel van prednison MR is dat het is verpakt in een fles met schroefdop met 3 verhoogde punten rond de rand. Zo'n verpakking kan voor RA-patiënten gemakkelijker te hanteren zijn. Prednison IR is verpakt in flacons, strips en 'eenheids-afleverings-verpakking' (EAV). Dit verpakkingsverschil is niet heel relevant, omdat er voldoende manieren zijn om met lastige verpakkingen om te gaan.

**Tabel 9. Gebruiksgemak van prednison MR en prednison IR**

	<i>prednison MR</i>	<i>prednison IR</i>
toedieningswijze	per os	per os
toedieningsfrequentie	1 dd	1 dd

**Conclusie.** Prednison MR en prednison IR zijn qua toedieningswijze en -frequentie even gemakkelijk in het gebruik. Een nadeel van prednison MR is dat het wordt ingenomen met een (kleine) avondmaaltijd of snack op een ongebruikelijk laat tijdstip; een voordeel kan zijn dat het is verpakt in een fles met een speciale schroefdop.

### **3d Eindconclusie therapeutische waarde**

In CAPRA1 is zowel het preparaat als het tijdstip van toedienen gevarieerd, zodat niet is vast te stellen of het ene preparaat beter is dan het andere. Bovendien is de belangrijkste uitkomstmaat niet goed te beoordelen op klinische relevantie. Deze studie laat dus niet zien of prednison MR effectiever is dan prednison IR. Er is wel voldoende reden om aan te nemen dat de middelen even effectief zijn.

In de behandeling van volwassen patiënten met matig-ernstig actieve reumatoïde artritis, waarvan ochtendstijfheid een invaliderend symptoom kan zijn, heeft prednison MR een gelijke therapeutische waarde als prednison IR.

## **4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH**

### **4a Claim van de fabrikant**

“DMARD plus Lodotra® (prednison met gereguleerde afgifte) heeft een therapeutische meerwaarde versus de huidige standaardbehandeling DMARD plus prednison IR.”

### **4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De gepubliceerde studies zijn ongeschikt om een meerwaarde van DMARD + prednison MR aan te tonen ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. De studies hebben de effectiviteit van deze combinatie bij patiënten met actieve RA die onvoldoende baat hadden bij de voorgaande behandeling, immers niet vergeleken met intensivering van de medicatie, maar met een behandeling waarvan bekend was dat die niet effectief was, namelijk continuering van de voorgaande medicatie (CAPRA1) of placebo (CAPRA2).

## **5. Literatuur**

- 1 Samenvatting van productkenmerken Lodotra. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h34417.pdf>.
- 2 Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum.* 2007;56:399-408.
- 3 Richtlijn Diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2009.
- 4 [www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl).
- 5 Janssens HJEM, Lagro HAHM, Peet PG van, et al. NHG-Standaard Artritis. *Huisarts Wet* 2009;52:439-53.
- 6 Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Efficacy of modified-release versus standard prednisone to reduce duration of morning stiffness of the joints in rheumatoid arthritis (CAPRA-1): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9608):205-14.
- 7 Buttgerit F, Doering G, Schaeffler A, et al. Targeting pathophysiological rhythms: prednisone chronotherapy shows sustained efficacy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1275-80.
- 8 Buttgerit F, Mehta D, Kirwan J, et al. Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis.* 2012. [Epub ahead of print]
- 9 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Public Assessment Report. Lodotra/Nocasio. <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h34417.pdf>.
- 10 Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. Final draft dated 28th November 2011. Londen: European Medicines Agency; 2011. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/12/WC500119785.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119785.pdf).
- 11 Samenvatting van productkenmerken. Prednison. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h50970.pdf>.
- 12 Derendorf H, Ruebsamen K, Clarke L, et al. Pharmacokinetics of modified-release prednisone tablets in healthy subjects and patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol.* [ter perse]

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2012.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14A van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

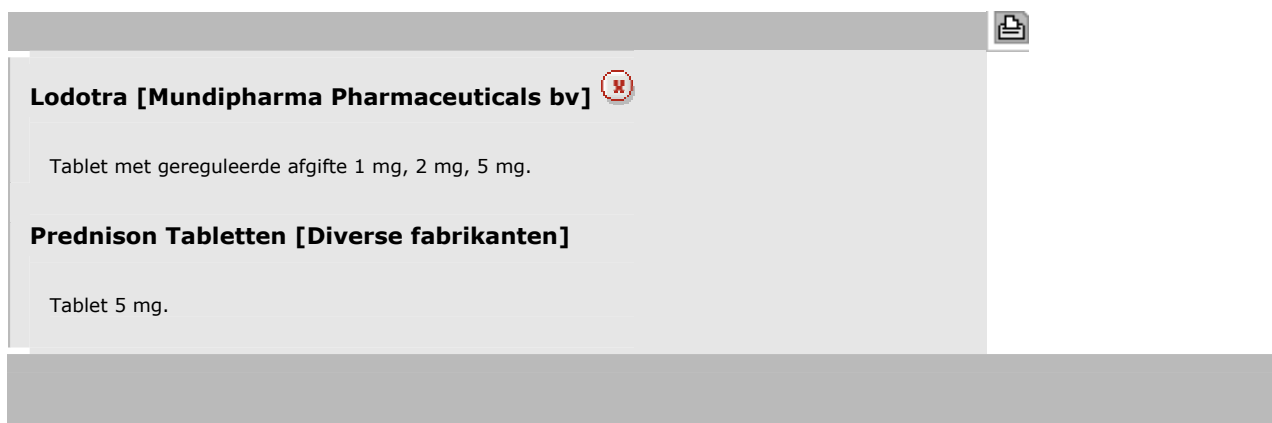
## Bijlage

### Apotheekinkoopprijzen voor 30 tabletten (in euro; excl. BTW)\*

	<i>prednison MR (Lodotra®)</i>	<i>prednison IR</i>
5 mg	28,87	1,45
1 mg	35,10	-
2 mg	35,10	-

\*Bron: Z-index, september 2012. In de taxen van oktober en november was de prijs voor 30 tabletten van 5 mg verhoogd naar € 29,45. Nadien is de prijs nogmaals gewijzigd naar € 18,39 voor 30 tabletten, ongeacht de tabletsterkte (mededeling van de fabrikant dd 1 november 2012).

## Huidige preparaattekst in Farmacotherapeutisch kompas, incl. Lodotra



The screenshot shows a search result for 'Lodotra [Mundipharma Pharmaceuticals bv]' and 'Prednison Tabletten [Diverse fabrikanten]'. The entry for Lodotra includes a red 'X' icon and the text 'Tablet met gereguleerde afgifte 1 mg, 2 mg, 5 mg.'. The entry for Prednison Tabletten includes the text 'Tablet 5 mg.'.

### CFH-Advies

Bij de orale toediening van glucocorticoïden heeft geen van de beschikbare middelen de voorkeur, tenzij de neiging tot vochtretentie bijzonder groot is (hartfalen, cor pulmonale), in welk geval dexamethason de voorkeur verdient.

### Eigenschappen

Prednison zelf is onwerkzaam en wordt in de lever omgezet in de eigenlijk werkzame stof prednisolon, dat glucocorticoïde eigenschappen heeft; de mineralocorticoïde werking is gering.

#### *Kinetische gegevens*

Resorptie: Gewone tablet: goed. Uit de tablet met gereguleerde afgifte wordt prednison gedurende 4-6 uur na het innemen afgegeven en vervolgens snel en bijna volledig geresorbeerd.  $T_{max}$  = 6-9 uur (tablet mga)  
Plasma-eiwitbinding: ca. 90%, met hoge affiniteit voor transcortine en lage affiniteit voor albumine. Bij doses > 10 mg wordt de bindingscapaciteit van transcortine in toenemende mate uitgeput en is meer vrij prednisolon aanwezig. Dit kan resulteren in een snellere metabolische eliminatie. Metabolisering: in de lever tot werkzaam prednisolon. Prednisolon wordt vervolgens gemetaboliseerd, o.a. door reductie en glucuronidering. Eliminatie: de metabolieten worden uitgescheiden met de urine.  $T_{1/2el}$  = 2-4 uur, bij ernstige leverfunctiestoornis kan deze verlengd zijn. De biologische halfwaardetijd = 12-36 uur.

### Indicaties

Voor het gebruik van prednison bestaan vele indicaties. Het wordt vooral gebruikt om ontstekings- en immuunreacties te remmen. Voor nadere uitwerking van het toepassingsgebied zie [Corticosteroiden](#).

De tabletten met gereguleerde afgifte zijn uitsluitend geregistreerd voor matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassenen, met name indien vergezeld van ochtendstijfheid.

## **Contra-indicaties**

Bij gebruik als substitutietherapie gelden geen contra-indicaties. Ulcus ventriculi en ulcus duodeni. Acute infectieuze processen, m.n. virusinfecties en systemische schimmelinfecties. Tropische worminfecties. Overgevoeligheid voor het betreffende corticosteroïd of conserveermiddel. Toediening van levend-virusvaccins bij gebruik van immunosuppressieve doses corticosteroïden. Herpes simplex oculi wegens mogelijke perforatie van de cornea. Intra-articulaire injecties niet toepassen bij instabiele gewrichten. I.m. toediening niet toepassen bij idiopathische trombocytopenische purpura.

## **Zwangerschap/Lactatie**

*Teratogenese:* Bij de mens, onbekend. Bij dieren aanwijzingen voor schadelijkheid. *Farmacologisch effect:* Neonati van moeders die tijdens zwangerschap aanzienlijke doses corticosteroïden hebben ontvangen, moeten nauwlettend worden geobserveerd op tekenen van een insufficiënt hypofyse-bijnierschorssysteem. *Advies:* Alleen op strikte indicatie gebruiken.

## **Bijwerkingen**

Bij gebruik als substitutietherapie treden in het algemeen geen bijwerkingen op, alleen bij te hoge doses.

*Vocht- en elektrolytenevenwicht:* natrium- en vochtretentie, hartfalen bij daarvoor gevoelige patiënten, kaliumverlies, hypokaliëmie, alkalose, hypertensie en verhoogde calciumuitscheiding.

*Bewegingsapparaat:* spierzwakte, steroidmyopathie, spieratrofie, osteoporose met kans op compressiefracturen van de vertebrae, aseptische necrose vooral van de femur- en humeruskoppen, spontane fracturen van pijpbeenderen en peesruptuur.

*Maag-darmstelsel:* ulcus pepticum met meer kans op perforatie en bloeding, pancreatitis, opgezette buik en ulceratieve oesofagitis

*Huid:* vertraagde wondgenezing, dunne broze huid, petechiën en ecchymose, erytheem, toegenomen transpiratie, onderdrukking van reacties op huidproeven, branderig of tintelend gevoel vooral in het perineum, acne, andere huidreacties zoals allergische dermatitis, urticaria en angio-oedeem. Hypopigmentatie en atrofie op de plaats van injectie.

*Neurologische effecten:* convulsies, intracraniale drukverhoging met papiloedeem (pseudotumor cerebri), m.n. bij kinderen tijdens of kort na snelle onttrekking, vertigo en hoofdpijn.

*Endocriene effecten:* menstruatiestoornissen, hirsutisme, ontstaan van het cushingsyndroom, belemmering van de groei bij kinderen, secundaire remming van hypofyse en bijnierschors, vooral nadelig ten tijde van stress (zoals trauma, operatie en ziekte), verlaagde koolhydraat tolerantie, manifest worden van latente diabetes mellitus, vergrote behoefte aan insuline of orale bloedglucoseverlagende middelen bij diabetes mellitus.

*Oog:* subcapsulaire lenscataracten, verhoogde oogdruk, glaucoom, exophthalmus en secundaire ooginfecties door schimmels of virussen. Blindheid in samenhang met intralaesionale behandeling rond gelaat en hoofd. Retinopathie bij prematuren.

*Psychische reacties:* psychische stoornissen uiteenlopend van euforie, slapeloosheid, stemmingswisselingen, persoonlijkheidsveranderingen en ernstige depressies tot duidelijke verschijnselen van psychose. Voorts kunnen bestaande onevenwichtigheid en neiging tot psychose verergeren.

*Stofwisseling:* negatieve stikstofbalans door eiwitafbraak, centripetale vetzucht (gelaat, romp).

*Overige:* anafylactoïde of overgevoelighedsreacties, trombo-embolie, gewichtstoename, toegenomen eetlust, misselijkheid, malaise, psychologische en fysiologische afhankelijkheid. Hypertrofe cardiomyopathie bij zuigelingen met een laag geboortegewicht. Erytro- en granulocytose, tevens lymfo- en eosinopenie. Na langdurige therapie kan staken van de toediening van corticosteroiden een corticosteroidonthoudingssyndroom tot gevolg hebben, begeleid door koorts, myalgie, artralgie en malaise; dit kan zelfs zonder tekenen van bijnierschorsinsufficiëntie optreden. Bij gebruik van het depotpreparaat: incidenteel littekenvorming, induratie, ontsteking, paresthesie, late pijn of pijnlijkheid, spiertrekkingen, ataxie en nystagmus. Bij lokale therapie: roodheid op de injectieplaats, pijnloze destructie van het gewricht, vooral na herhaalde injecties, kristalsynovitis; soms overgevoelighedsreacties.

Bij de tablet met gereguleerde afgifte treden vaker slaapstoornissen op dan bij de gewone tablet die 's morgens wordt ingenomen.

## **Interacties**

Zowel bij beginnen als bij staken van enzyminductoren zoals aminoglutethimide, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en rifampicine moet de glucocorticoiddoserings zo nodig worden aangepast. Deze enzyminductoren kunnen de metabole klaring van corticosteroiden versnellen met als gevolg verlaagde bloedconcentraties en een verminderde fysiologische/farmacologische werking. Deze interactie is alleen relevant indien de glucocorticoiden langer dan 2 weken worden gebruikt. Deze wisselwerking kan de dexamethasontest verstoren. Gelijktijdig gebruik van matige tot sterke CYP3A4-remmers kan het metabolisme van corticosteroiden remmen. Corticosteroiden remmen het effect van vitamine K-antagonisten, daarom is veelvuldige controle van de protrombinetijd nodig. Wanneer corticosteroiden tezamen met kaliumuitdrijvende diuretica worden toegediend, moet nauwlettend op het ontstaan van hypokaliëmie worden gecontroleerd. Gelijktijdig gebruik met prostaglandinesynthetaseremmers leidt tot een additief ulcerogeen effect. Corticosteroiden kunnen de werking van orale bloedglucoseverlagende middelen verminderen. Glucocorticoiden kunnen de eliminatie van salicylaten versnellen en diens bloedspiegel verlagen; bij het staken van de behandeling met glucocorticoid neemt de kans op salicylaatintoxicatie toe.

## **Waarschuwingen en voorzorgen**

Vóór, tijdens en ná stress-situaties dient de dosering te worden verhoogd bij zowel substitutietherapie als corticosteroidbehandeling. Bij gebruik als substitutietherapie gelden verder geen bijzondere waarschuwingen of voorzorgen.

De laagst mogelijke corticosteroiddosis dient te worden gebruikt om de onder behandeling zijnde aandoening onder controle te krijgen en als dosisverlaging mogelijk is, dient dit geleidelijk te geschieden. Farmacogene, secundaire bijnierschorsinsufficiëntie kan het gevolg zijn van te snel staken van de corticosteroiden. Dit risico kan door geleidelijke dosisverlaging tot een minimum worden teruggebracht. Deze vorm van relatieve insufficiëntie kan enige maanden na staken van de therapie blijven bestaan; daarom dient de hormoontherapie te worden hervat in geval van een in die periode optredende stress-situatie. De groei en ontwikkeling van zuigelingen en kinderen nauwlettend volgen bij langdurig gebruik van corticosteroiden; om groeiremming te voorkomen streven naar een alternerende dosering. Bij ouderen is zorgvuldige observatie van belang omdat de gebruikelijke bijwerkingen (zoals osteoporose, hypertensie, hypokaliëmie, diabetes mellitus, gevoeligheid voor infecties en atrofie van de huid) bij hen tot levensbedreigende reacties kunnen leiden. Overgevoelighedsreacties zijn voorgekomen bij behandeling met parenterale, synthetische corticosteroiden. Daarom dienen vóór toediening de aangewezen voorzorgsmaatregelen te worden genomen, in het bijzonder wanneer de patiënt voor geneesmiddelen allergisch is. Sulfiet kan bij daarvoor gevoelige

personen (m.n. asthmatici) bronchospasmen en/of anafylactische shock veroorzaken. Als geïnactiveerde virusvaccins of bacteriële vaccins worden toegediend aan patiënten die immunosuppressieve doses corticosteroïden krijgen, wordt de verwachte serumantistofreactie mogelijk niet verkregen. Er mag wel worden gevaccineerd bij patiënten die corticosteroïden bij wijze van substitutietherapie krijgen, bijvoorbeeld bij de ziekte van Addison. Bij hypoprotrombinemie dient acetylsalicylzuur terughoudend te worden toegepast in combinatie met corticosteroïden. Bij hersenmalaria gaat het gebruik gepaard met verlenging van de duur van het coma en hogere frequentie van longontsteking en maag-darmbloeding. Steroïden dienen terughoudend te worden gebruikt bij aspecifieke colitis ulcerosa, als de kans op een dreigende perforatie, abces of andere pyogene infectie bestaat. Terughoudendheid is ook geboden bij diverticulitis, verse darmanastomosen, peptisch ulcus in de anamnese, eerder door glucocorticoïd tweegebrachte myopathie, leverfalen, epilepsie, nierinsufficiëntie, acute glomerulonefritis, hypertensie, congestief hartfalen, tromboflebitis, trombo-embolie, osteoporose, exantheem, metastaserend carcinoom, psychiatrische anamnese en myasthenia gravis. Voorzichtigheid is geboden na een recent myocardinfarct, omdat ruptuur van de linkerventrikelwand met gebruik van corticosteroïden in verband is gebracht. Symptomen van peritoneale irritatie na perforatie van het maag-darmkanaal kunnen minimaal zijn of ontbreken bij gebruik van hoge doses corticosteroïden. Vetembolie is vermeld als complicatie van hypercortisonisme. Bij hypothyroïdie en bij cirrose hebben corticosteroïden een sterker effect. Steroïden kunnen bij bepaalde patiënten de motiliteit van de spermatozoa en hun aantal doen toe- of afnemen. Bij gebruik van corticosteroïden bestaat een verhoogde gevoeligheid voor infectie met maskering van de klinische verschijnselen van infectie en ontsteking; tevens kunnen tuberculose en parasitaire infecties worden gereactiveerd. Waterpokken en mazelen kunnen bij niet-immune patiënten die corticosteroïden gebruiken een ernstiger en zelfs fataal beloop hebben; blootgestelde patiënten dienen zich direct onder medische behandeling te stellen. Het gebruik van corticosteroïden bij actieve tuberculose moet beperkt blijven tot die gevallen van foudroyante of gedissemineerde tuberculose, waarin het corticosteroïd tezamen met specifieke tuberculostatica wordt gebruikt ter behandeling van de aandoening. Als de corticosteroïden zijn geïndiceerd bij latente tuberculose of bij patiënten die op tuberculine reageren, is nauwlettende observatie geboden, daar reactivering van de aandoening kan optreden. Tijdens langdurige corticosteroïdtherapie dienen zulke patiënten chemoprofylaxe te ontvangen. Opleving van een infectie met Strongyloides kan leiden tot ernstige enterocolitis en sepsis. De weerstand kan verminderen en het kan bij gebruik van steroïden onmogelijk zijn de infectie te lokaliseren. Bovendien kunnen steroïden van invloed zijn op de nitroblauwtetrazolium-test voor bacteriële infecties en fout-negatieve resultaten geven. Corticosteroïden kunnen latente amoebiasis manifest maken of een actieve ziekte verergeren. Daarom wordt aangeraden latente of manifeste amoebiasis uit te sluiten voordat men een patiënt, die enige tijd in de tropen is geweest of die een onverklaarbare diarree heeft, met corticosteroïden gaat behandelen. Wegens het risico van atrofie op de injectieplaats de injectie van een depotpreparaat niet subcutaan of in de m. deltoideus toedienen en intramusculaire herhalingsinjecties op dezelfde plaats vermijden. Lokale injectie van een steroïd op een geïnfecteerde plaats dient te worden vermeden. In verband met gevaar van aseptische botnecrose dient men niet meer dan 5 injecties per gewricht gedurende het gehele leven toe te dienen. De intra-articulaire injectie van een corticosteroïd kan zowel plaatselijke als systemische effecten tweebrengen. Het gewricht loopt het risico slechter te worden, daarom het gewricht niet te zwaar belasten bij symptomatische verbetering na intra-articulaire injectie. Een versnelde groei van kaposi-sarcoom is gemeld, die waarschijnlijk reversibel is. Acute, gegeneraliseerde myopathie van oculaire en respiratoire spieren, eventueel leidend tot tetraplegie, is beschreven tijdens gebruik, meestal bij bestaande afwijkingen in de neuromusculaire transmissie (bv. myasthenia gravis) of bij gelijktijdige behandeling met neuromusculaire blokkers. Na staken van de

behandeling kan het herstel enkele weken tot jaren duren.

Indien de tabletten mga onvoldoende werkzaam zijn, kan sprake zijn van een te lage plasmaconcentratie, ondanks inname van de aanbevolen dosering (bij 6-7%). In dat geval eventueel overschakelen op de gewone prednisontablet. Gebruik van de tablet mga niet bij kinderen, vanwege onvoldoende gegevens over verdraagzaamheid en werkzaamheid.

## **Dosering**

*Gewone tablet:* Begindosering per dag: 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht in 2-4 doses, zo nodig kan deze dagdosis worden verhoogd. Afhankelijk van de respons geleidelijk verminderen tot de laagst mogelijke onderhoudsdosis.

*Matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis: Volwassenen: Tablet mga:* begindosering 10 mg/dag, in enkele gevallen 15-20 mg/dag. Afhankelijk van de klinische respons in stappen van 1 mg elke 2-4 weken verlagen tot de onderhoudsdosering van maximaal 10 mg/dag. Bij staken van de therapie afbouwen in stappen van 1 mg elke 2-4 weken, zo nodig onder controle van de parameters van de hypofysair-adrenale-as. Bij het overschakelen van de standaardtherapie (in de ochtend toediening van glucocorticoiden) op de tablet mga in de avond dezelfde dosering (in mg prednisonequivalent) toepassen.

Bij ernstige leverfunctiestoornis dosisreductie overwegen.

Gewone tablet bij voorkeur innemen vóór of tijdens de maaltijd met melk of water. De tablet mga in zijn geheel innemen (niet kauwen, breken of delen) met voldoende vloeistof voor het slapen gaan (om ca. 22 u), bij of na het avondeten. Indien er meer dan 2-3 uur zijn verstreken sinds de avondmaaltijd de tablet mga innemen met een lichte maaltijd of snack.