

Farmacotherapeutisch rapport infliximab (Remicade®) bij spondylitis ankylopoëtica

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel infliximab (Remicade®) bij spondylitis ankylopoëtica. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

- Geregistreerde indicatie** Behandeling van ernstige spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen bij wie de respons op conventionele therapie onvoldoende was.
- Standaardtherapie** Medicamenteuze behandeling met prostaglandinesynthetaseremmers en bij zowel axiale manifestatie als oligo- of polyarthritis daarnaast een behandeling met sulfasalazine (tenzij gecontra-indiceerd of niet getolereerd)
- Werkzaamheid/Effectiviteit** Infliximab is evenals etanercept werkzaam gebleken bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica. De werkzaamheid van beide TNF-alfa blokkers lijkt vergelijkbaar.
- Bijwerkingen** Het bijwerkingenprofiel van infliximab is in grote lijnen vergelijkbaar met etanercept. Zowel bij infliximab als bij etanercept zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige levensbedreigend en soms fatale infecties gemeld. Hoewel infusiereacties met infliximab meestal licht van aard zijn kunnen ernstige reacties optreden. Wat de klinische betekenis is van de vorming van autoantilichamen bij anti-TNF-therapie is nog onduidelijk.
- Toepasbaarheid** Grotendeels vergelijkbaar met etanercept.
- Gebruiksgemak** Qua gebruiksgemak is een keuze voor etanercept of infliximab mede afhankelijk van de voorkeur van de patiënt.
- Ervaring** Beperkt bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica.
- Kosten** De prijs per ampul van 100 mg infliximab is € 644,98. Dit betekent dat bij een standaarddosering van 5 mg/kg elke 6-8 weken de kosten voor behandeling gedurende 1 jaar met infliximab € 14.673 – 19.4138 zullen bedragen. Etanercept kost € 543,47 per 4 vials à 25mg. Bij een standaarddosering van 25 mg 2x per week zullen de kosten voor behandeling gedurende 1 jaar met etanercept € 14.130 bedragen.
- Eindconclusie** Infliximab is werkzaam gebleken bij de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica bij volwassenen met onvoldoende respons op NSAID's. De therapeutische waarde is vergelijkbaar met etanercept.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Infliximab
Samenstelling	Poeder voor concentraat voor infusieoplossing 100 mg per flacon. Bevat na reconstitutie 10 mg/ml infliximab.
Dosering	5 mg/kg lichaamsgewicht als i.v. infusie over een periode van 2 uur gevolgd door dezelfde behandeling 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 6 tot 8 weken.
Werkingsmechanisme	Infliximab is een humaan-muis monoklonaal antilichaam dat zich met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als membraangebonden vormen van TNF- α , maar niet aan TNF- β . De binding aan TNF- α resulteert in een vermindering van de ontstekingsreactie, waarbij o.a. in de aangedane weefsels een vermindering plaatsvindt van de infiltratie van ontstekingscellen.
Door de fabrikant aangegeven plaats binnen de therapie.	Vergelijkbare therapeutische waarde als etanercept.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Spondylitis ankylopoëtica (SA) of de ziekte van Bechterew is een chronische ontstekingsziekte van de wervelkolom waarbij ook gewrichten en andere organen ontstoken kunnen raken. De voorkeurslocatie is het axiale skelet en op de aanhechtingsplaatsen van pezen en ligamenten aan het bot (enthesis). Bij een deel van de patiënten ontstaan benigne vergroeiingen (ankylose). De oorzaak is onbekend, maar de aandoening komt meestal familiair voor (10 tot 20 maal zo vaak indien een familielid eraan lijdt). In het algemeen manifesteert de ziekte zich op jong volwassen leeftijd (tussen 18 en 35 jaar) en twee- tot driemaal vaker bij mannen dan bij vrouwen. Er is een sterk genetische component: ongeveer 90% van de patiënten die aan deze aandoening lijden is HLA-B27-positief. Het huidige aantal patiënten met SA in Nederland wordt geschat op 12.000-16.000 (prevalentie 0,8-1,0 per 1.000 volwassenen). Ongeveer de helft van deze patiënten is onder behandeling van een reumatoloog. Naar schatting komt tussen de 15 en 20% van de patiënten onder behandeling van een reumatoloog in aanmerking voor behandeling met TNF-alfa blokkerende middelen. Vroeger werd de diagnose vaak pas na vele jaren klachten gesteld. Tegenwoordig kan spondylitis ankylopoëtica al in een vroeg stadium herkend worden. Rugklachten bij spondylitis ankylopoëtica hebben een aantal specifieke kernmerken: het is een geleidelijk begonnen sluipende rugpijn die gepaard gaat met ochtendstijfheid, welke vermindert door te bewegen. Indien een dergelijk klachtenpatroon langer dan drie maanden voortduurt, is verder gericht onderzoek noodzakelijk. Ontsteking van het sacro-iliacale gewricht (sacroiliitis) is kenmerkend voor de aandoening, en verder perifere artritis of acute episoden van uveïtis. De diagnose wordt gebaseerd op het symptomenpatroon en op röntgenfoto's van de wervelkolom en aangetaste gewrichten. Ongeveer eenderde van de patiënten raakt ernstig geïnvalideerd.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Om een plaatsbepaling aan te kunnen geven dient de werkzaamheid van een middel beoordeeld te worden ten opzichte van de werkzaamheid van het middel dat geldt als de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling.

De meeste patiënten reageren goed op een regime van leefregels, oefentherapie en prostaglandinesynthetaseremmers. Voor toepassing bij spondylitis ankylopoëtica zijn de prostaglandinesynthetaseremmers aceclofenac, fenylbutazon, flurbiprofen, ibuprofen, indometacine, ketoprofen, meloxicam, naproxen, piroxicam en tiaprofeenzuur geregistreerd. In een beperkt aantal gevallen is daarnaast voorschrijven van een DMARD nodig. Alleen van het DMARD sulfasalazine kon een gunstig effect op de ziekte worden aangetoond in geval van een perifere artritis. Voor de behandeling van spondylitis ankylopoëtica zijn momenteel 2 TNF-alfa blokkerende middelen geregistreerd, te weten infliximab en etanercept, en geen DMARD. In tegenstelling tot reumatoïde artritis en artritis psoriatica, wordt de behandeling van spondylitis ankylopoëtica met TNF-alfa blokkerend middel niet gecombineerd met methotrexaat. De reden hiervoor is dat de werkzaamheid van methotrexaat bij spondylitis ankylopoëtica onvoldoende is aangetoond en dat de tot nu toe verrichte studies allen zijn uitgevoerd zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie heeft in juli 2004 een standpunt cq behandeladvies opgesteld voor de behandeling van spondylitis ankylopoëtica met TNF-alfa blokkerende middelen.* De beoordeling in dit rapport is beperkt tot een vergelijking met de TNF-alfa blokker etanercept. Voor etanercept is in kader van de GVS beoordeling in april 2004 een farmacotherapeutisch rapport opgesteld. Voor een vergelijking van TNF-alfa blokkerende middelen ten opzichte van andere DMARDs wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van etanercept bij spondylitis ankylopoëtica.

3.c. Methodiek van beoordeling

De therapeutische waarde van infliximab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid/effectiviteit, bijwerkingen, ervaring, toepasbaarheid en gebruikersgemak. Op de invloed op de kwaliteit van leven wordt alleen ingegaan indien daar specifiek onderzoek naar is gedaan.

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in gerenommeerde (peer review) tijdschriften. Aangezien vergelijkende studies van infliximab met etanercept ontbreken, is alleen indirecte vergelijking (met alle beperkingen zoals verschillen in studieopzet) mogelijk. In dit rapport zijn alleen de dubbelblinde gerandomiseerde goed opgezette studies besproken.

* Volgens het behandeladvies van de NVR komt toepassing van een TNF-alfa blokkerend middel in aanmerking bij patiënten met een ernstige spondylitis ankylopoëtica (BASDAI ≥ 4 op een schaal van 0-10; op VAS of andere numerieke schaal) en onvoldoende respons op de standaardbehandeling. Bij alleen axiale manifestatie is dit: behandeling gedurende minimaal 3 maanden met ten minste 2 prostaglandinesynthetaseremmers in maximale of maximaal getolereerde doseringen; bij zowel axiale manifestatie als enthesitis moeten tevens ten minste 2 locale corticosteroïd injecties zijn toegepast, tenzij gecontra-indiceerd; bij zowel axiale manifestatie als oligo- of polyartritis moet naast bovenstaande behandelingen een behandeling met sulfasalazine in een dosering van 3 g/dag (of maximaal getolereerde dosering) gedurende ten minste 4 maanden, tenzij gecontra-indiceerd of niet getolereerd zijn geprobeerd.

4. Overwegingen

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Werkzaamheid

Voor vaststelling van de werkzaamheid zijn in de klinische studies gebruik gemaakt van verschillende paramaters. De meest belangrijke zijn de BASDAI en de ASAS respons criteria. De Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) is een vragenlijst die ontwikkeld is om te mate van ziekte activiteit van de patiënt te kunnen bepalen. Daarnaast worden veel toegepaste vragenlijsten de Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) en de BASMI (Bath Ankylosing spondylitis Metrology Index) om het functioneren en de beweeglijkheid van de patiënt te kunnen bepalen.

Door Anderson ea. zijn responscriteria ontwikkeld om symptomatische verbetering bij patiënten met spondylitis ankylopoëtica aan te tonen. Deze criteria geven een beeld van het effect op de inflammatoire component. Opgemerkt wordt dat deze criteria zijn ontwikkeld op basis van onderzoeken met prostaglandinesynthetaseremmers en dat, om effecten van DMARDs en TNF-alfa blokkerende middelen op de lange termijn te meten, deze criteria zouden moeten worden gemodificeerd.

De ASAS20 (= aantal patiënten die de **AS**sessments in Ankylosing Spondylitis 20% respons behaalden) wordt bereikt wanneer er een verbetering van $\geq 20\%$ en ten minste 10 eenheden (op VAS-schaal van 0-100) van tenminste 3 van de 4 ASAS domeinen

- ochtendstijfheid (het gemiddelde van de laatste 2 vragen van de BASDAI);
 - BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index;
 - beoordeling ziekteactiviteit door patiënt (VAS-schaal);
 - beoordeling nachtelijke en totale rugpijn door patiënt (VAS-schaal),
- zonder verslechtering van $\geq 20\%$ of meer dan 10 eenheden (op VAS-schaal van 0-100) van de 4^e parameter).

Effectiviteit

De behandeling van spondylitis ankylopoëtica is gericht op het verlichten van de rug- en gewrichtspijn en het voorkomen van gewrichtsschade en van misvormingen van de wervelkolom. De mate waarin een behandeling leidt tot beperking van gewrichtsschade kan daarom worden beschouwd als maat voor de effectiviteit. Op dit moment zijn er alleen open of kortdurende dubbelblinde studies beschikbaar. Om de effectiviteit van TNF-alfa blokkerende middelen bij deze indicatie vast te kunnen stellen is langer durend onderzoek (2 jaar) met radiologische gegevens nodig. Dit werd onderschreven in een recent gehouden internationale consensusbijeenkomst (Braun en Sieper 2002).

Klinische studies

Er zijn alleen studies ten opzichte van placebo beschikbaar. Allereerst worden de studies met infliximab besproken en daarna die met etanercept. In alle studies waren patiënten met een volledige ankylosis van wervelkolom uitgesloten.

Infliximab:

Veel van de met infliximab uitgevoerde studies bij spondylitis ankylopoëtica zijn open studies. Deze open studies en open verlengingen van studies zijn niet meegenomen in de beoordeling van de werkzaamheid.

Er zijn 2 gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde 12 weken durende studies (Braun 2002, van den Bosch 2002) beschikbaar en 1 gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde 24 weken durende studie (Van der Heijde 2005) waarin het effect van infliximab i.v. 5 mg/kg is onderzocht in vergelijking tot placebo. Van de studie van Braun et al

zijn open verlengingen na 54 weken (Braun 2003) en na 102 weken (Braun 2005) gepubliceerd.

Inclusiecriteria waren: diagnose volgens de gemodificeerde New York criteria, ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica (BASDAI ≥ 4 en spinale pijn ≥ 4 op een 10 cm VAS).

In de 12 weken durende studie van **Van der Bosch et al** (n= 40) was er sprake van een heterogene groep patiënten met spondyloarthropathie; slechts 19 patiënten met actieve spondylitis ankylopoëtica (10 in placebogroepen en 9 in infliximabgroep), de overigen waren patiënten met artritis psoriatica of ongedifferentieerde spondyloarthropathie. De primaire eindparameters waren de algemene beoordeling door patiënt en arts van de ziekteactiviteit aan de hand van VAS-schaal: met infliximab waren beide na 12 weken significant verbeterd ($p \leq 0.001$).

In de 3 maanden durende gerandomiseerde dubbelblinde studie van **Braun et al** (n=70) was het primaire eindpunt een verbetering van ten minste 50% van de BASDAI: met infliximab had 53% van de patiënten met een verbetering van ten minste 50% van de BASDAI tegen 9% met placebo ($p < 0.001$).

De studie van Braun et al is gevolgd door een open, observationele verlenging waarvan de resultaten na 54 weken (Braun 2003) en na 102 weken (Braun 2005) zijn gepubliceerd. Hierbij werden dezelfde eindpunten gebruikt.

In de 24 weken durende studie van **Van der Heijde et al** (n= 279) was de primaire eindparameter voor werkzaamheid de ASAS20 na 24 weken. Het aantal ASAS20 responders met infliximab was 61,2% tegen 19,2% met placebo ($p < 0.001$). De CRP waarde bleek van invloed te zijn op de mate van respons. Indien gestratificeerd naar de CRP was bij patiënten met een CRP $\leq 3x$ normaalwaarde de ASAS20respons met infliximab 46,3% tegen 21,1% met placebo ($p = 0.007$) en bij een CRP $\geq 3x$ normaalwaarde: infliximab 74,4% tegen 17,5% met placebo ($p < 0.001$).

Etanercept

Van etanercept zijn er 3 gepubliceerde dubbelblinde gerandomiseerde, multicenter studies (2 fase 2 en 1 fase 3 onderzoek) beschikbaar en een niet gepubliceerde fase 3 studie, waarin etanercept 25 mg tweemaal per week s.c. is vergeleken met placebo.

Inclusiecriteria waren: diagnose volgens de gemodificeerde New York criteria en een actieve spondylitis ankylopoëtica (in de 2 fase 3 onderzoeken (Davis en 311-EU). De fase 2 studie van Gorman heeft afwijkende inclusiecriteria: ochtendstijfheid >45 min., stijfheid en rugpijn die verergerd in rust en verbeterd met oefeningen en tenminste matige ziekteactiviteit door patiënt en arts.

In een kleinschalige (n=30) onderzoek van **Brandt et al** werd etanercept gedurende 6 weken vergeleken met placebo. De primaire uitkomstparameter was een verbetering van tenminste 50% van de BASDAI na 6 weken: deze was met etanercept 57% tegen 6% met placebo ($p=0.004$). Daarna ontvingen alle patiënten etanercept gedurende 6 weken. Na een onderbreking van gemiddeld een half jaar werd dit onderzoek gevolgd door een observationele fase waarvan de resultaten na 54 weken (Brandt 2005) zijn gepubliceerd.

In de 24 weken durende studie van **Davis et al** (n=277) en in de 12 weken durende niet-gepubliceerde studie 311-EU (n= 84) was de primaire eindparameter de ASAS20 in week 12. In de studie van Davis werd bij een significant verschil t.o.v. placebo eveneens de ASAS20 na 24 weken bepaald. In deze studie was het aantal patiënten met een ASAS20 respons na 12 weken met etanercept 59% en met placebo 28% ($p < 0.0001$); en na 24 weken met etanercept 57% en met placebo 22% ($p < 0.0001$). In de 311-EU studie was het aantal patiënten met een ASAS20 respons na 12 weken met etanercept 60% en met placebo 23% ($p < 0.0008$).

In de 4 maanden durende studie van **Gorman et al** (n=40) was het primaire eindpunt een vooraf gespecificeerde samengestelde behandelingsrespons die werd bereikt wanneer er een verbetering is van 20% in tenminste 3 van de 5 ASAS domeinen (duur ochtendstijfheid, mate

nachtelijke rugpijn, de BASFI, globale beoordeling ziekteactiviteit door patiënt en de mate van gewrichtszwelling) en indien er bij geen enkel onderdeel verslechtering is opgetreden. De behandelingsrespons was 80 % voor etanercept en 30% voor placebo ($p=0.004$).

Vergelijkende studies bij spondylitis ankylopoëtica			
Studie	Geneesmiddelen	Resultaat	Commentaar
van den Bosch et al (n=40) 12 weken	infliximab 5 mg i.v. op week 0, 2 en 6 tegen placebo	<p><i>primaire eindparameters:</i> globale beoordeling patiënt en globale beoordeling arts ziekteactiviteit beide significant verbeterd ($p \leq 0.001$) na 12 weken ook pijnscore door patiënt en nachtelijke pijn gaven een significante verbetering met infliximab (resp. $p \leq 0.001$ en $p=0.008$)</p> <p>BASFI: daling met infliximab van 5,5 naar 3,4 (38%) en met placebo van 5,1 naar 5,0</p> <p>BASDI: daling met infliximab van 59 naar 27 en met placebo van 53 naar 50 (gemiddelde verbetering van 54% tegen 6% met placebo)</p> <p>perifere artritis alle parameters behalve aantal gezwollen gewrichten significant verbeterd.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Het gebruik van DMARD's en corticosteroiden moest worden gestopt; het continueren van gebruik van stabiele doseringen prostaglandinesynthetaseremmers was toegestaan. - slechts 19 patiënten met actieve spondylitis ankylopoëtica (10 in placebogroepen en 9 in infliximabgroep) - De gemiddelde ziekte duur was 7,3 jaar, 55% was HLA-B27 positief.
Braun et al (n=70) 12 weken	infliximab 5 mg i.v. op week 0, 2 en 6 tegen placebo	<p><i>Primaire effectparameter:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ten minste 50% verbetering BASDAI: 53% van de patiënten met infliximab tov 9% met placebo ($p < 0.001$). <p>Ook de BASDAI 20, de BASDAI 70 en de verschillende componenten van de BASDAI waren significant meer verbeterd met infliximab dan met placebo.</p> <p><i>secundaire eindparameters:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - BASFI: daling met infliximab van 5,5 naar 3,4 (38%) en met placebo van 5,1 naar 5,0 - Gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers kon worden verminderd met meer dan 50% bij 56% van de infliximab patiënten tegen 19% van de placebopatiënten ($p=0.004$) en konden volledig worden gestaakt bij 41% tegen 13% met placebo ($p=0.02$) 	<ul style="list-style-type: none"> - Het gebruik van DMARD's en corticosteroiden moest worden gestopt; het continueren van gebruik van stabiele doseringen prostaglandinesynthetaseremmers was toegestaan. - De gemiddelde ziekte duur van spondylitis ankylopoëtica was 15,6 jaar, 89% was HLA-B27 positief. - exacte gegevens over ASAS20, ASAS50, partiële remissie ontbreken (alleen als figuur)

<p>van der Heijde et al (n=279) 24 weken</p>	<p>infliximab 5 mg i v (n=201) op week 0, 2, 6, 12 en 18 tegen placebo (n=78)</p>	<p><i>primaire eindparameter:</i> ASAS20 responders na 24 weken met infliximab 61,2% tov 19,2% met placebo (p < 0.001). Bij CRP ≤ 3x normaalwaarde: infliximab 46,3% tov 21,1% met placebo (p= 0.007) Bij CRP ≥ 3x normaalwaarde: infliximab 74,4% tov 17,5% met placebo (p < 0.001) <i>secundaire eindparameters:</i> ASAS40 responders na 24 weken: infliximab 47,0% tov 12,0% met placebo (p < 0.001) partiële remissie: infliximab 22,4% tov 1,3% met placebo (p < 0.001). ten minste 50% verbetering BASDAI: infliximab 51% tov 10,7% met placebo - BASFI, ≥ 2 eenheden verbetering: infliximab 47,5% tov 12,3% met placebo (p < 0.001) - BASMI: met infliximab significante mediane verbetering 1.0 tov 0.0 met placebo (p=0.019); significante verbetering met infliximab tov placebo in alle componenten behalve de lumbale flexie - geen significante verbetering van de Mander enthesitis score</p>	<p>- De gemiddelde ziekte duur was 10,5 jaar, 87% was HLA-B27 positief - Het continueren van gebruik van stabiele doseringen prostaglandinesynthetaseremmers of paracetamol was toegestaan</p>
<p>Davis et al (n=277), 24 weken</p>	<p>etanercept 25 mg tweemaal per week s.c. tegen placebo.</p>	<p>ASAS20 na 12 weken etanercept 59% placebo 28% (p < 0.0001) ASAS20 na 24 weken etanercept 57% placebo 22% (p < 0.0001) <i>overige parameters</i> – ASAS50 en ASAS70 significant (p < 0.01) geen exacte data gegeven - significant grotere verbetering voor alle ASAS componenten (p < 0.0001), BSE (p < 0.0001) en mobiliteit ruggengraat (p < 0.001)</p>	<p>- Gemiddelde ziekte duur was 10,1 (0-30,7) jaar; 32% gebruikt tenminste 1 DMARD, 91% een prostaglandinesynthetaseremmer - Het continueren van gebruik van stabiele doseringen prostaglandinesynthetaseremmers, hydroxychloroquine, sulfasalazine of methotrexaat tijdens de studies was toegestaan.</p>
<p>Gorman et al (n=40) 4 maanden</p>	<p>etanercept 25 mg tweemaal per week s.c. tegen placebo</p>	<p>- behandelingsrespons: 80 % voor etanercept en 30% voor placebo (p=0.004) - Individuele primaire parameters: significante verbetering (p < 0.001) in 4 van de 5 parameters (m.u.v. gezwollen gewrichtenscore) - secundaire parameters: significante verbetering (p=0.006 – p < 0.001) in 5 van de 8 parameters (m.u.v. perifere pijnlijke gewrichten en 2 mobiliteit ruggengraatsparameters)</p>	<p>De gemiddelde ziekte duur van spondylitis ankylopoëtica was 13 (1-40) jaar; 35-40% gebruikte tenminste 1 DMARD, 80-95% een prostaglandinesynthetaseremmer.</p>

Brandt et al (n=30) 6 weken dubbelblind	etanercept 25 mg tweemaal per week s.c. tegen placebo	<i>Primaire effectparameter:</i> BASDAI 50 na 6 weken 57% (8 patiënten, BI 35-83%) met etanercept tegen 6% (1 patiënt, BI 2-30%) met placebo; p=0.004 <i>secundaire effectparameters:</i> - BASDAI 20 na 6 weken 85,7% met etanercept tegen 31,3%; p=0.004 - ASAS20 78,6% met etanercept tegen 25% met placebo; - ASAS50 42,9% met etanercept tegen 12,5% met placebo; beide p<0.01 - BASFI: met etanercept significante verbetering (van 6,6 ±1,8 naar 4,3 ±2,3) tov placebo (van 5,3±2,3 naar 5,1±2,4); p=0.008 - BASMI: met etanercept significante verbetering (van 4,1 naar 2,6) tov placebo (van 3,8±2,1 naar 3,5±2,3); p=0.01	na beëindigen van de studie had 75% van de patiënten binnen 3 maanden een terugval
Calin et al (n=84) 12 weken	etanercept 25 mg tweemaal per week s.c. tegen placebo	<i>Primaire effectparameter:</i> - ASAS20 na 12 weken: etanercept 60% placebo 23% (p < 0.001) <i>secundaire effectparameters:</i> - ASAS50 na 12 weken: etanercept 49% placebo 10% (p < 0 01) - ASAS70 na 12 weken: etanercept 24% placebo 10% (p < 0,05)	- vanwege het lage aantal patiënten met perifere gewrichtsklachten was de power van de studie onvoldoende om significante verschillen aan te tonen. -De gemiddelde ziekte duur van spondylitis ankylopoëtica was 12,3 (0,2-37,3) Jaar. 69% gebruikt tenminste 1 DMARD, 95% een prostaglandinesynthetaseremmer 88% was HLA-B27 positief.

Conclusie:

Infliximab is evenals etanercept werkzaam gebleken bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica. De werkzaamheid van beide TNF-alfa blokkers lijkt vergelijkbaar. Omdat patiënten met volledige ankylose waren uitgesloten van de studies met TNF-alfa blokkerende middelen is werkzaamheid bij deze patiëntengroep niet aangetoond.

4.b. Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen met infliximab zijn infusie gerelateerde reacties. Infusie gerelateerde reacties (dyspnoe, urticaria en hoofdpijn) vormden de belangrijkste oorzaak voor het stopzetten van de behandeling. In klinische studies traden infusiegerelateerde bijwerkingen op bij ca 20% van de patiënten tegen ca 10% met placebo; bij ca 3% van de patiënten werd de behandeling gestaakt. Alle patiënten herstelden met of zonder medische behandeling. PMS gegevens van infliximab rapporteerden anafylactische reacties (waaronder larynxoedeem en ernstige bronchospasme) en convulsies.

Bij etanercept zijn volgens de registratietekst de meest voorkomende bijwerkingen reacties op de injectieplaats en infecties, m.n. bovenste luchtweginfecties (meestal verkoudheden en sinusitis), jeuk en urticaria. De reacties op de injectieplaats zijn meestal licht van aard (erytheem en/of jeuk, pijn of zwelling) en komen met name in de eerste maand voor, waarna

de frequentie afneemt. De gemiddelde duur was 3-5 dagen. Ernstige allergische/anafylactische reacties zijn met etanercept zelden gemeld.

Zowel bij etanercept als bij infliximab zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige infecties gemeld (fataal, levensbedreigend, of met noodzaak tot ziekenhuisopname of intraveneuze toediening van antibiotica).

Bij gebruik van infliximab kunnen zich auto-immuun of andere antinucleaire antilichamen ontwikkelen; de klinische betekenis hiervan is nog niet geheel duidelijk. De incidentie van antilichamen is hoger (2-3 maal) bij episodisch gebruik als bij m. Crohn. Gelijktijdig gebruik van immunomodulatoren zoals methotrexaat vermindert het voorkomen van humane antilichaamvorming (met name bij episodisch gebruik). Wat de betekenis is dat infliximab bij spondylitis ankylopoëtica als monotherapie wordt toegepast en wat de invloed is van de hogere dosering van infliximab hierbij moet nog worden vastgesteld. Ook bij de behandeling met etanercept kunnen zich autoimmuun-antilichamen ontwikkelen.

In 1-jarige studies met herhaalde toediening van infliximab bij Crohn is een incidentie van 2,4-2,8% gezien van op serumziekte lijkende reacties.

Bij TNF-alfa blokkerende middelen kan –zeer zelden- demyelinisatie van het CZS optreden, wijzend op multiple sclerosis of gelokaliseerde demyeliniserende aandoeningen als optische neuritis.

Bij TNF-alfa blokkerende middelen kan (ernstige) hepatotoxiciteit optreden.

Van etanercept zijn er geen studies met veiligheid als primair eindpunt beschikbaar. In een cohort studie van Baeten et al bij 107 patiënten met spondyloarthropathieën bleek met infliximab bij 8 patiënten ernstige infecties voor te komen, waarvan 2 maal reactivatie van tuberculose. Verder zijn er uit open observationele studieverlengingen lange termijn gegevens over gebruik van infliximab gedurende 54 en 102 weken en van etanercept gedurende 54 weken. Echter veiligheid was hierin geen primair of secundair eindpunt. Bij gebruik van infliximab gedurende 54 weken ontwikkelde 25% ANAs (antinucleaire antilichamen), bij 3 patiënten leidend tot musculosketale symptomen; 8,5% (en na 102 weken 6%) staakten de studie vanwege ernstige klinisch relevante bijwerkingen. Na gebruik van etanercept gedurende 54 weken staakte 1 patiënt (~4%) de studie vanwege het optreden van m. Crohn.

Conclusie:

Het bijwerkingenprofiel van infliximab lijkt in grote lijnen vergelijkbaar met etanercept. Zowel bij infliximab als bij etanercept zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige levensbedreigend en soms fatale infecties gemeld. Hoewel infusiereacties met infliximab meestal licht van aard zijn kunnen ernstige reacties optreden. Wat de klinische betekenis is van de vorming van auto-antilichamen bij anti-TNF-therapie is nog onduidelijk. Van etanercept zijn er geen studies naar veiligheid bij spondylitis ankylopoëtica beschikbaar.

4.c. Ervaring

Infliximab is sinds augustus 1999 geregistreerd voor de ziekte van Crohn, sinds juni 2000 voor reumatoïde artritis en sinds mei 2003 voor spondylitis ankylopoëtica. Etanercept is in de Verenigde Staten sinds november 1998 op de markt voor de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis en sinds juni 2003 voor de indicatie spondylitis ankylopoëtica. De ervaring van beide middelen bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica is beperkt.

Conclusie:

Beperkte ervaring bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica

4.d. Toepasbaarheid

Het gebruik van TNF-alfa blokkerende middelen wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding. TNF-alfa blokkerende middelen zijn gecontra-

indiceerd bij sepsis of risico op sepsis en bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische en lokale infecties en de toediening dient te worden gestaakt indien bij een patiënt een ernstige infectie optreedt. Bij matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) is infliximab gecontra-indiceerd; bij gebruik van etanercept wordt voorzichtigheid aanbevolen. Zowel bij etanercept als bij infliximab moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij patiënten met een voorgeschiedenis van bloeddyscrasieën, van recidiverende infecties (incl. tuberculose) of bij onderliggende ziekten die een predispositie vormen voor infecties zoals gevorderde of slecht gecontroleerde diabetes en bij demyeliniserende ziektes. De behandeling dient te worden gestaakt bij ernstige allergische reacties. Ook bij ontwikkeling van ernstige infecties, sepsis of vermoeden van acute tuberculose moet de behandeling worden gestaakt. Bij actieve tuberculose is infliximab gecontra-indiceerd. Tevens dient bij gebruik van infliximab voor aanvang van de behandeling screening op tuberculose plaats vinden met een thoraxfoto en een tuberculine huidtest. Bij latente tbc profylactisch antituberculose therapie starten alvorens tot behandeling met een TNF-alfa blokker over te gaan. Verder kan de toepassing van infliximab worden beperkt door het optreden van ernstige infuusreacties waaronder anafylactische shock en uitgestelde overgevoelighedsreacties.

Alhoewel uitgebreide specifieke monitoring bij TNF-alfa blokkerende middelen niet nodig lijkt, wordt wel aangeraden de patiënt elke 4-8 weken te controleren.

Bij TNF-alfa blokkers bestaat de mogelijkheid dat de afweer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast.

In tegenstelling tot etanercept is gebruik van infliximab bij kinderen tot 18 jaar niet onderzocht.

Conclusie:

De toepasbaarheid van infliximab bij de indicatie spondylitis ankylopoëtica is grotendeels vergelijkbaar met etanercept.

4.e. Gebruiksgemak

Infliximab wordt poliklinisch om de 6-8 weken toegediend. Hierbij is therapietrouw verzekerd. Etanercept moet tweemaal per week subcutaan worden toegediend. De injectievloeistof van etanercept moet door de patiënt zelf worden gereconstitueerd. Dit kan in de thuissituatie. De patiënt zal wel goed gemotiveerd moeten zijn.

Conclusie:

Qua gebruiksgemak is een keuze voor etanercept of infliximab mede afhankelijk van de voorkeur van de patiënt.

4.f. Kwaliteit van leven

In twee studies met infliximab (Braun 2002, Van der Heijde 2005) is de kwaliteit van leven meegenomen aan de hand van de -vrij algemene- SF-36 vragenlijst. In beide studies werd een significante verbetering van de fysieke functie parameters gezien (niet van de mentale component). Van etanercept zijn er geen gegevens over kwaliteit van leven bekend.

4.g. Kosten

De kosten (apothek inkoopprijs, Z-index 2004) voor etanercept en infliximab zijn in de onderstaande tabel (tabel 2) weergegeven. Als rekenbasis wordt uitgegaan van de gebruikelijke dosering per week. Hierbij wordt opgemerkt dat infliximab intramuraal wordt toegepast en etanercept extramuraal

Tabel 2. Apotheekinkoopprijs (ex. btw)

preparaat	(gemiddelde) prijs in €	dosering	prijs per jaar in €
infliximab	644,98 per ampul van 100 mg	5 mg/kg elke 6-8 weken	14.673,30 - 19.4138,00

etanercept	543,47 per 4 vials à 25mg	25 mg 2x per week	14.130,22
------------	---------------------------	-------------------	-----------

5. Conclusie

Infliximab is evenals etanercept werkzaam gebleken bij de behandeling van spondylitis ankylopoëtica. De werkzaamheid van beide TNF-alfa blokkers lijkt vergelijkbaar. Omdat patiënten met volledige ankylose waren uitgesloten van de studies met TNF-alfa blokkerende middelen is werkzaamheid bij deze patiëntengroep niet aangetoond. De meest gemelde bijwerkingen met infliximab zijn infusie gerelateerde reacties. Bij gebruik van TNF-alfa blokkerende stoffen kunnen ernstige levensbedreigende en mogelijk fatale infecties optreden. Met de mogelijkheid van het optreden van ernstige infecties moet bij het instellen en evalueren van de behandeling rekening worden gehouden. De effecten op het immuunsysteem als gevolg van langdurige behandeling met infliximab zijn nog onbekend. Niet bekend is of anti-TNF-alfa therapie de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten en actieve en/of chronische infecties zou kunnen beïnvloeden. Er zijn alleen uit open observationeel onderzoek lange termijn gegevens over gebruik bij spondylitis ankylopoëtica beschikbaar. Qua gebruiksgemak is een keuze voor etanercept of infliximab mede afhankelijk van de voorkeur van de patiënt. De ervaring bij de indicatie ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica is beperkt.

6. CFH-advies

Behandeling met infliximab komt pas in aanmerking bij ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica (BASDAI ≥ 4) en indien er sprake is van onvoldoende respons op ten minste 2 prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling (zie bijlage 2 verstrekkingsbesluit). Bij perifere artritis dient eerst sulfasalazine te worden geprobeerd. Indien na 2-3 maanden geen of onvoldoende respons op infliximab is verkregen, moet de behandeling worden gestaakt.

7. Literatuur

- Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 829-34.
- Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease *N Engl J Med*. 2003; 348: 601-8.
- Bosch, Van Den BF, Kruithof E, Baeten D, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
- Brandt J, Khariozov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-75.
- Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatol* 2005; 44: 342-8.
- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359: 1187-93.
- Braun J, Sieper J. Building consensus on nomenclature and disease classification for ankylosing spondylitis: results and discussion of a questionnaire prepared for the International Workshop on New Treatment Strategies in Ankylosing Spondylitis, Berlin, Germany, 18-19 January 2002. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 3: iii61-iii67.

- Dougados M, van der LS, Leirisalo-Repo M, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 618-27.
- Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994; 21: 2281-85.
- Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-1600.
- Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-9.
- Davis JC, Jr., Van Der HD, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
- De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, et al. Structure-modifying capacity of anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in ankylosing spondylitis. *Drugs* 2004; 64: 2793-811.
- Farmacotherapeutisch Rapport etanercept (Enbrel®) bij spondylitis ankylopoëtica. www.cvz.nl
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994; 21: 2286-91.
- Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56.
- van der Horst-Bruinsma IE, Clegg DO, Dijkmans BAC. Treatment of ankylosing spondylitis with disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatology* 2002;20 no 6; S67-S70.
- Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor-alpha directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1356-63
- Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheum* 2005; 52: 582-91.
- www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b2_01_cber_safety%20_revision2.pdf

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 april 2005.

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