

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
21 maart 2008

Uw kenmerk  
GMT/VDG2839323

Datum  
5 juni 2008

Ons kenmerk  
PAK/28035445

Behandeld door  
mw dr P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen  
bij zeldzame niet-geregistreerde indicaties

Geachte heer Klink,

In uw brief van 21 maart 2008 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of de TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen adalimumab en etanercept bij ernstige therapieresistente sarcoïdose als rationele farmacotherapie kunnen worden beschouwd en de nadere voorwaarden van deze middelen hiermee kunnen worden uitgebreid. Dit naar aanleiding van een eerder rapport van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ over het toepassen van infliximab bij deze indicatie. Het gaat hierbij om een niet-geregistreerde indicatie voor de TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen.

De CFH heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd. Verder wil het CVZ bij dit advies over ernstige therapieresistente sarcoïdose ook andere beoordelingen van de CFH over twee andere niet-geregistreerde zeldzame indicaties van TNF-alfa blokkerende middelen betrekken. Het gaat om ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa en therapieresistente polymyositis. Op basis van het oordeel van de CFH en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies vastgesteld.

#### Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om de nadere voorwaarden voor de TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen adalimumab, etanercept en infliximab uit te breiden zodat een niet-geregistreerde zeldzame indicatie die als rationele farmacotherapie is beoordeeld, een te verzekeren prestatie wordt.

#### Achtergrond

De TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) en infliximab (Remicade®) zijn opgenomen op bijlage 1 A en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Het recht van een verzekerde op deze middelen is gebonden aan nadere voorwaarden.

TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen zijn krachtige ontstekingsremmende middelen die in toenemende mate worden ingezet voor verschillende aandoeningen. In sommige gevallen leidt dit tot een uitbreiding van de geregistreerde indicaties van het middel. Indien een geregistreerde toepassing tevens een therapeutische meerwaarde heeft, kan een verruiming van de nadere voorwaarden volgen en hiermee de vergoeding.

Deze werkwijze van registratie door de registratieautoriteit (vaststellen van werkzaamheid en veiligheid), beoordeling door de CFH/CVZ (bepalen van de therapeutische waarde en doelmatigheid) en beslissing over inhoud van het pakket door de minister heeft zijn waarde bewezen.

Echter, in de dagelijkse praktijk blijkt in toenemende mate behoefte te zijn aan gebruik van TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties. Het gaat dan om een aandoening die niet vaker voorkomt dan 1 op 150.000 inwoners, de zogenaamde weesindicaties. Deze aandoeningen zijn zo zeldzaam dat de fabrikant om economische redenen geen registratie aanvraagt. Omdat de extramurale aanspraak van deze middelen beperkt is tot de indicaties die zijn opgenomen in de voorwaarden, kan dit leiden tot knelpunten in de vergoeding. Het CVZ ontvangt regelmatig verzoeken om een oordeel te vellen over de rationaliteit van dergelijke zeldzame niet-geregistreerde toepassingen van TNF-alfa blokkerende middelen.

Het inzetten van adalimumab en infliximab bij ernstige visusbedreigende uveïtis is hier een voorbeeld van. Naar aanleiding van een positief advies van het CVZ in 2006 zijn de nadere voorwaarden van zowel adalimumab als infliximab hiermee uitgebreid. Een ander geval is het toepassen van infliximab bij ernstige, uitbehandelde (neuro)sarcoïdose. De CFH is tot de conclusie gekomen dat hier sprake is van rationele farmacotherapie (november 2007).

Verder heeft de CFH, naar aanleiding van een verzoek van de Centrale Raad van Beroep, het toepassen van TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen bij ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa beoordeeld. Tot slot heeft de CFH ook een uitspraak gedaan over het toepassen van etanercept bij therapieresistente polymyositis. De betreffende CFH-rapporten zijn bijgevoegd.

#### Uitkomsten CFH beoordelingen

##### **Ernstige, therapieresistente sarcoïdose**

- a) Therapieresistente sarcoïdose komt in Nederland voor bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners. Er is een vrij groot aantal gunstige berichten over de werkzaamheid van intraveneuze toediening van infiximab bij therapieresistente sarcoïdose uit open onderzoeken en casussen. In een gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd onderzoek wordt dit (voor een deel) bevestigd. Op grond van de tot nu toe bekende gegevens kan behandeling met infliximab van patiënten met therapieresistente sarcoïdose worden beschouwd als een ultimum refugium waarvan de toepassing bij deze beperkte groep patiënten die niet op andere wijze kan worden behandeld voldoende wetenschappelijk is onderbouwd. Er kan daarom worden gesproken van rationele farmacotherapie.
- b) Vergeleken met infliximab zijn de gegevens over de toepassing van adalimumab bij sarcoïdose uiterst beperkt. Er kan daarom (nog) niet worden gesproken van rationele farmacotherapie.
- c) Met etanercept zijn de resultaten in klinische onderzoeken negatief. Toepassing van etanercept bij sarcoïdose is geen rationele farmacotherapie.

##### **Ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa**

Er zijn in Nederland drie middelen beschikbaar die de werking van TNF-alfa blokkeren. Dit zijn infliximab, etanercept en adalimumab. Geen van deze middelen is geregistreerd voor de behandeling van (ernstige) hidradenitis suppurativa. In de literatuur zijn over alle drie middelen publicaties verschenen over de toepassing bij hidradenitis suppurativa. Op grond van deze literatuur heeft de commissie als volgt geoordeeld:

- a) Over toepassing van infiximab bij ernstige therapieresistente hidradenitis suppurativa zijn zestien publicaties verschenen over in totaal 47 patiënten. Bij de meerderheid van de patiënten wordt verbetering waargenomen. Er is echter geen prospectief, gerandomiseerd en placebo-gecontroleerd onderzoek verricht. Er zijn dus aanwijzingen voor werkzaamheid van infiximab bij de indicatie ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa (met of zonder M. Crohn). Op grond van deze gegevens luidt de conclusie dat infiximab bij deze ongeregistreerde indicatie (ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa) kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie.
- b) Over toepassing van etanercept bij ernstige hidradenitis suppurativa zijn drie publicaties verschenen over in totaal 17 patiënten. Bij de meerderheid van de patiënten wordt verbetering waargenomen. Er is echter geen gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek verricht. Er zijn dus aanwijzingen voor werkzaamheid van etanercept bij de indicatie ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa (met of zonder M. Crohn). Op grond van deze gegevens luidt de conclusie dat etanercept bij deze ongeregistreerde indicatie (ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa) kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie.
- c) Over toepassing van adalimumab bij ernstige hidradenitis suppurativa zijn twee publicaties verschenen over in totaal twee patiënten. Bij beide patiënten wordt verbetering waargenomen. Er is echter geen gecontroleerd en gerandomiseerd onderzoek verricht. Er zijn dus te weinig aanwijzingen voor werkzaamheid van adalimumab bij de indicatie ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa. Op grond van deze gegevens luidt de conclusie dat de toepassing van adalimumab bij deze ongeregistreerde indicatie (ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa) vooralsnog niet kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

#### **Therapieresistente polymyositis**

Deze indicatie komt in Nederland niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Er zijn slechts enkele gegevens beschikbaar betreffende de toepassing van etanercept bij therapieresistente polymyositis: een retrospectieve analyse van de gegevens van vijf patiënten die werden behandeld met etanercept van wie vier een verbetering toonden, en een casus van een patiënt die eveneens een verbetering liet zien. Hoewel de toepassing van anti-TNF-alfa-stoffen past bij de huidige opvattingen over het ontstaan van de symptomen van polymyositis, zijn de beschikbare gegevens te beperkt om te concluderen dat de toepassing van etanercept bij therapieresistente polymyositis een rationele farmacotherapie is.

#### **Reactie belanghebbende partijen**

In de voorbereidende fase van dit advies is een brede consultatie gehouden onder belanghebbende partijen zoals behandelaren, patiënten, zorgverzekeraars en fabrikanten.

- de meeste partijen steunen het advies van het CVZ om de vergoeding van TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen onder bepaalde omstandigheden uit te breiden met niet-geregistreerde zeldzame indicaties.
- de fabrikant Wyeth constateert een bestaande onjuistheid in de nadere voorwaarden van de drie TNF-alfa blokkerende middelen, het gaat om de vermelding van richtlijnen. Verder heeft het CVZ zelf tekstuele verbeteringen. De nadere voorwaarden zullen hierop worden aangepast.
- Het voorstel van de Hidradenitis Patiënten Vereniging om het woord "en" in de tekst van de voorwaarden te wijzigen in het woord "of" neemt het CVZ niet over omdat hiermee een andere interpretatie wordt gegeven aan de voorwaarde, hetgeen niet de bedoeling is.
- Meerdere partijen (de Nederlandsche Internisten Vereeniging, de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venerologie en de Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland) zijn het oneens met het oordeel van de CFH dat de toepassing van adalimumab zowel bij ernstige therapieresistente sarcoïdose als bij ernstige hidradenitis suppurativa vooralsnog niet kan worden beschouwd als rationele farmacotherapie. Volgens de CFH zijn hiervoor te weinig onderzoeksgegevens beschikbaar. Deze

belanghebbende partijen zijn van mening dat op basis van de positieve onderzoeksgegevens van infliximab en een vergelijkbaar werkingsmechanisme van adalimumab en infliximab, de toepassing van adalimumab bij deze indicaties wél als rationele farmacotherapie kan worden beschouwd. Adalimumab wordt in de richtlijn van sarcoïdose ook aanbevolen. Ook vraagt men aandacht voor refractaire patiënten die aangewezen zijn op adalimumab omdat ze niet meer behandeld kunnen worden met infliximab.

- Zorgverzekeraars Nederland vraagt om criteria die het CVZ hanteert voor het begrip "werkzaamheid wetenschappelijk onderbouwd". In het licht van de uitvoering is dit punt zeker van belang voor een zorgverzekeraar. Het CVZ verwijst hiervoor naar de CVZ-publicatie "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk".

#### Overwegingen CVZ:

- Dit advies heeft betrekking op een groep ernstige, therapieresistente patiënten. Deze aandoeningen komen niet vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Het CVZ spreekt van een therapieresistente aandoening wanneer de aandoening niet of onvoldoende reageert op in Nederland geregistreerde geneesmiddelen, of de behandeling daarmee niet mogelijk is vanwege een contra-indicatie of ernstige bijwerking. Onder ernstig wordt verstaan: een situatie waarin sprake is van een levensbedreigende of een medisch dermate bedreigende situatie dat dit mogelijk onherstelbare of invaliderende gevolgen voor de patiënt heeft. Het toepassen van deze middelen buiten de geregistreerde indicaties is dus het laatste redmiddel voor deze uitbehandelde patiënten.
- De CFH is tot de conclusie gekomen dat er sprake is van rationele farmacotherapie bij de volgende, niet-geregistreerde zeldzame indicaties van een TNF-alfa blokkerend geneesmiddel: infliximab bij ernstige, therapieresistente sarcoïdose en infliximab en etanercept bij ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa.
- Door het ontbreken van onderzoeksgegevens kan het toepassen van adalimumab en etanercept bij ernstige, therapieresistente sarcoïdose, het toepassen van adalimumab bij ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa alsook het toepassen van etanercept bij therapieresistente polymyositis niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie. Hierbij merkt het CVZ op dat het mogelijk is dat patiënten antistoffen ontwikkelen tegen een bepaald TNF-alfa blokkerend geneesmiddel (met name tegen de chimerische infliximab) waardoor deze zijn aangewezen op een ander TNF-alfa blokkerend middel. De vergoeding van een behandeling bij deze individuele gevallen is niet via algemene regelgeving te vervatten, dit is het werkgebied van de zorgverzekeraar.
- Het CVZ is zich ervan bewust dat bij niet-geregistreerde zeldzame indicaties weinig onderzoeksgegevens beschikbaar zijn. Voor de beoordeling eist het CVZ geen gerandomiseerde klinische studies, maar neemt genoegen met gegevens met een lagere bewijskracht. Echter, een aanname op theoretische gronden als een vergelijkbaar werkingsmechanisme vindt het CVZ onvoldoende.
- Toepassing van etanercept bij sarcoïdose is geen rationele farmacotherapie. Met etanercept zijn de resultaten in klinische onderzoeken negatief.
- Voor de op de vergoedingslijst opgenomen indicaties zijn de TNF-alfa blokkerende middelen elk afzonderlijk en per indicatie beoordeeld op grond van het daarbij beschikbare klinisch onderzoek. Hoewel infliximab, etanercept en adalimumab alle drie de effecten van het cytokine TNF-alfa tegengaan, liggen er andere werkingsmechanismen aan ten grondslag. De werkzaamheid van deze middelen is in grote lijnen vergelijkbaar, maar niet identiek. Een theoretisch veronderstelde werkzaamheid zal steeds in klinisch onderzoek aangetoond moeten worden. Zo zijn infliximab en adalimumab werkzaam bij en geregistreerd voor de behandeling van de ziekte van Crohn, maar etanercept niet. Etanercept is wel onderzocht bij deze indicatie, maar bleek in tegenstelling tot beide andere TNF-alfa blokkerende middelen hierbij niet werkzaam te zijn. Elke indicatie zal daarom per middel op zichzelf beoordeeld moeten worden, dat geldt zowel voor de geregistreerde indicaties alsook voor de zeldzame indicaties.
- Verder pleiten verschillende partijen ervoor om de toepassing van adalimumab bij hidradenitis en sarcoïdose te beschouwen als rationele farmacotherapie, dit op basis van een vergelijkbaar werkingsmechanisme van adalimumab en infliximab. Het CVZ

neemt om dezelfde redenen als hiervoor genoemd dit advies niet over. Aanname op basis van theorie is onvoldoende om de werkzaamheid van dat middel aan te tonen.

- TNF-alfa blokkerende geneesmiddelen zijn duur. Een precieze schatting van de meerkosten door deze indicatie uitbreiding is niet te maken. Zowel voor de indicatie ernstige, therapieresistente sarcoïdose als voor de indicatie ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa geldt dat er enkele tientallen patiënten zullen zijn.

De CFH heeft het toepassen van TNF-alfa blokkerende middelen bij vier zeldzame niet-geregistreerde indicaties beoordeeld. Naast de voornoemde drie indicaties in het huidige advies heeft het CVZ u in 2007 al geadviseerd over het toepassen van TNF-alfa blokkerende middelen bij ernstige visusbedreigende uveïtis. De uitkomsten van deze CFH-beoordelingen over de rationaliteit worden gepubliceerd in het Farmacotherapeutische Kompas.

Op basis van het bovenstaande is het CVZ van mening dat nadere voorwaarden nodig zijn om deze middelen op een doelmatige wijze in te zetten. De zeldzame niet-geregistreerde indicaties kunnen worden ondergebracht in een algemeen onderdeel. Door deze algemene formulering is het niet meer nodig de individuele zeldzame indicaties expliciet te noemen. Dit maakt het onderhoud van de nadere voorwaarden eenvoudiger. Een aparte vermelding van de indicatie ernstige visusbedreigende uveïtis in de nadere voorwaarde van infliximab en adalimumab is niet meer nodig. Dit onderdeel kan hiermee vervallen.

Het CVZ adviseert u de aanspraak van etanercept, adalimumab en infliximab uit te breiden en de nadere voorwaarden als volgt te formuleren:

## **22. Etanercept**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde:

- a. met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder ten minste methotrexaat tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat, of
- b. in de leeftijd van vier tot zeventien jaar met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis die onvoldoende reageert op methotrexaat, of
- c. die de leeftijd van achttien jaar heeft bereikt, met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken, of
- d. met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling, of
- e. met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij er sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine, of
- f. die voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

## **33. Adalimumab**

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde:

- a. van achttien jaar of ouder met actieve reumatoïde artritis en met onvoldoende respons op of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying

- antirheumatic drugs, waaronder ten minste methotrexaat tenzij er sprake is van een contra-indicatie voor methotrexaat, of
- b. van achttien jaar of ouder met actieve en progressieve artritis psoriatica bij wie de respons op eerdere disease modifying antirheumatic drugtherapie onvoldoende is gebleken, of
  - c. van achttien jaar of ouder met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica waarbij er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling, of
  - d. van achttien jaar of ouder met de ziekte van Crohn waarbij er sprake is van onvoldoende respons op de maximale inzet van corticosteroiden en/of immunosuppressiva; of die dergelijke behandelingen niet verdraagt of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat, of
  - e. van achttien jaar of ouder met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij er sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een absolute contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine, of
  - f. die voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

#### **48. Infliximab**

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar of ouder

- a. met actieve reumatoïde artritis met onvoldoende respons op, of intolerantie voor behandeling met verschillende disease modifying antirheumatic drugs, waaronder tenminste methotrexaat, in optimale doseringen, of
- b. met matig tot ernstige plaques psoriasis met onvoldoende respons op, intolerantie voor of een contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine, of
- c. met ernstige actieve spondylitis ankylopoëtica met onvoldoende respons op ten minste 2 prostaglandinesynthetaseremmers in optimale doseringen en andere conventionele behandeling, of
- d. met artritis psoriatica met onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen, of
- e. met matige tot ernstige colitis ulcerosa met onvoldoende respons op de conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en azathioprine of 6-mercaptopurine, of bij wie dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdraagt, of
- f. met de ziekte van Crohn met onvoldoende respons op de optimale inzet van thans beschikbare middelen, of
- g. die voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur