

BETREFT : Aanvraag tot wijziging van de vergoedingsmodaliteiten van onze farmaceutische specialiteit CELEBREX® 100 mg x 60 capsules en CELEBREX® 200 mg x 30 capsules (Klasse 2)
(Uw Ref. 155-2282.1 en 2-KV-61650)
Commentaren op het dag 60 rapport

In het kader van de bepalingen van het KB van 21/12/2001 hebben wij het genoegen om u in bijlage onze commentaren mede te delen op het dag 60 beoordelingsrapport van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen in verband met onze aanvraag tot aanpassing van de vergoedingsmodaliteiten voor CELEBREX® (celecoxib) volgens het KB van 21/12/2001.

Op basis van de historische penetraties van de coxibs en Celebrex in de NSAID DDD's en voorschriften kunnen we penetraties verwachten die slechts de helft bedragen van deze die wij in onze budget impact berekening toegepast hebben.

Uit de opinie van de experts (bijlage 1) dat het gebruik van een dubbele dosis van een NSAID bij inflammatoire opstoten van SA gebruikelijk is en gevolgd wordt door periodes gedurende dewelke de aanbevolen dosis genomen wordt kunnen we afleiden dat een dagdosis van 400mg celecoxib vergeleken dient te worden met een dubbele dosis nsNSAID + PPI. Dit betekent dat terugbetaling van Celebrex tot een dagdosis van 400 mg nog steeds een besparing betekent voor het RIZIV in vergelijking met een nsNSAID + 20 mg omeprazole.

Een gepoolde analyse van 3 studies over 12 weken toont aan dat hoewel celecoxib 200mg/d een effectieve behandeling is voor de symptomatische behandeling van SA, er toch een groep patiënten is die een bijkomend voordeel halen uit een hogere dosering, met name 400mg/d. Volgens ASAS-20 zijn er ongeveer 8 % patiënten die meer voordeel halen uit celecoxib 400mg tov celecoxib 200mg .



Uit de pas gepubliceerde "Cross Trial Safety Analysis" waarin de resultaten van 7,950 patiënten uit 6 placebo-gecontroleerde studies met een geplande opvolging over minstens 3 jaar samengevoegd werden blijkt dat de dagdosis van 400 mg celecoxib enkel bij CV hoog risicopatiënten leidt tot significant méér CV overlijden, myocardinfarct, CVA, hartfalen of thromboembolie. De voorgestelde Celebrex terugbetalingsvoorwaarden sluiten juist deze CV hoog risicopatiënten uit. Bovendien zullen SA patiënten zelden continu 400 mg Celebrex gebruiken maar dit gebruik eerder beperken tot de inflammatoire opstoten.

Met de meeste hoogachting,

Bijlagen:

Commentaren van Pfizer op het evaluatierapport dag 60 met :

- Bijlage 1 : opinie van de experts
- Bijlage 2 : publicaties

Betreft: terugbetaling van celecoxib (Celebrex[®]) voor patiënten met Spondylitis ankylosans

Geachte Mevrouw de Voorzitster, Geacht lid van de Commissie voor Terugbetaling van Geneesmiddelen

Wij hebben vernomen dat Celebrex[®] (celecoxib) onlangs in België geregistreerd werd voor een nieuwe indicatie nl. Spondylitis ankylosans (SA). Dit heeft onze volle aandacht weerhouden omdat wij als clinici bijzondere belangstelling voor deze aandoening hebben.

Celebrex[®] (celecoxib) maakt namelijk deel uit van de groep der Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire Geneesmiddelen (NSAIG) die ontegensprekelijk de hoeksteen vormt van de behandeling van SA. Inderdaad, in tegenstelling tot andere reumatische aandoeningen zoals Reumatoïde artritis hebben de DMARDS (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) en de corticosteroiden geen plaats in de behandeling van SA. In tegenstelling tot Reumatoïde artritis (RA), waar men corticoiden en DMARD's kan gebruiken, werken deze medicaties niet in SA. Patiënten hebben dus absolute noodzaak aan NSAIG. In patiënten met perifere artritis worden NSAIG gecombineerd met Sulfasalazine. NSAIG worden ook gecombineerd met TNF-blockers.

Celecoxib werd uitgebreid onderzocht bij patiënten met SA en zijn doeltreffendheid om de pijn en de stijfheid te verbeteren werd aangetoond in gecontroleerde studies in vergelijking met referentie NSAIG zoals naproxen en diclofenac. In een studie over 2 jaar werd de werkzaamheid van chronisch en intermitterend gebruik van NSAIG nagegaan. Hieruit bleek dat continu gebruik de radiografische progressie bij symptomatische patiënten vermindert zonder significant de toxiciteit te verhogen. De meerderheid van de patiënten in deze studie (>70%) gebruikte celecoxib 200 tot 400 mg per dag. Er is een gekende en bewezen relatie tussen de radiologische progressie axiaal in SA en de functionaliteit (oa gemeten door BASFI) alsook een relatie met de metrology (BASMI ; dus de mobiliteitsparameters). Functionaliteit en metrology zijn ook gerelateerd aan levenskwaliteit. Door de radiologische progressie te vertragen of te stoppen zal men de functie en de bewegingsmogelijkheden van de patient behouden en verbeteren en secundair ook de levenskwaliteit. De dagelijkse toediening van NSAIG heeft bovendien een zeer goed preventief effect op het voorkomen van opstoten van SA en zal de patient ook in staat stellen beter te kunnen oefenen. Het is absoluut zeker dat regelmatig oefenen de progressie van de ziekte zowel qua functie als qua bewegingsmogelijkheden gunstig zal beïnvloeden.

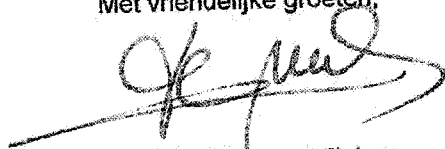
Patiënten met SA gebruiken NSAIG in hoge doses en gedurende langere periodes, 2 factoren die het risico op gastrointestinale complicaties verhogen. Celecoxib is een COX-2 selectief NSAIG met een aangetoond betere gastrointestinale tolerantie t.o.v. de klassieke NSAIG en kan dus bijzonder nuttig zijn voor deze patiënten. Gezien het uitgesproken inflammatoire karakter van SA menen wij dat het voor een aantal patiënten zeker nodig zal zijn om de maximumdosis celecoxib die door de wetenschappelijke bijsluiter wordt aanbevolen nl. 400mg per dag toe te dienen. Er is slechts beperkte "evidence base" dat 400mg Celecoxib efficiënter is dan 200mg; maar dat geldt ook voor dubbele doses van alle andere gekende NSAIG. Uit de dagelijkse ervaring is evenwel duidelijk gebleken dat patiënten die een inflammatoire opstoot doen van SA wel veel beter reageren op een dubbele dosis van NSAIG gedurende een bepaalde tijd en vlugger terug in remissie komen.

Bijna alle SA patiënten (meer dan 80%; studie Amor) zullen initieel goed antwoorden op NSAIG toediening. Uit gecontroleerde long-term studies (GESPIC, OASIS) blijkt dat na verloop van tijd ongeveer 30 tot 40% niet meer of onvoldoende baat hebben aan NSAIG. Bij deze patiënten wordt dan meestal overgegaan naar toediening van TNF blokkers. In de criteria voor terugbetaling van TNF blokkers staat dat de patiënt minstens 2 NSAIG ,aan **maximale anti-inflammatoire dosis**, met onvoldoende resultaat moet hebben gekregen vooraleer er terugbetaling van TNF blokkers mogelijk is. Als geen 400mg celecoxib is gegeven kan dus in principe geen terugbetaling van TNF blokkers gebeuren en bestaat bovendien het risico dat reumatologen aan patiënten die misschien wel zouden gereageerd hebben op 400mg Celebrex TNF blokkers gaan voorschrijven, met hogere kosten voor het RIZIV tot gevolg.

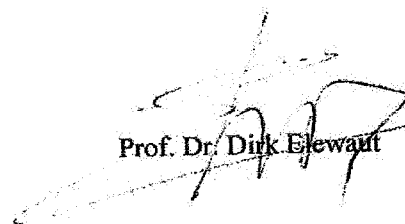
Om al deze redenen en in het belang van onze patiënten steunen wij het voorstel tot terugbetaling van Celebrex® (celecoxib) in SA en verzoeken wij u om dit voorstel met bijzondere aandacht in overweging te nemen.

Wij melden geen conflictueus belang

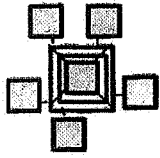
Met vriendelijke groeten,



Prof. Dr. Herman Mielants



Prof. Dr. Dirk Elewaut



Centre Hospitalier Universitaire du Sart-Tilman
Rhumatologie-Médecine interne

Prof. M. MALAISE	Chef de Service, Agrégé
Prof. J.Ph. HAUZEUR	Chef de Clinique, Agrégé
Dr B. ANDRE	Chef de Clinique
Dr M.J. KAISER	Chef de Clinique
Dr M.P. LECART	Chef de Clinique
Dr C. RIBBENS	Chef de Clinique
Dr S. HALLEUX	Assistante
Dr C. RINKIN	Assistante
Dr T. RIBERA JORBA	Assistante
Dr Ch. von FRENCKELL	Assistant
Dr E. DEFLANDRE	Consultants
Dr Ch. HAUWAERT	
Dr A.M. JEUGMANS	
Dr J.C. LIBON	
Dr C. LUST	
Dr L. MARX	
Dr L. MATHY	
Dr M. HIRSCH	Collaborateur

Liège, le 4 avril 2008

Concerné: remboursement du célécoxib (Celebrex®) pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante

Madame la Présidente,
Cher Membre de la Commission de Remboursement des Médicaments,

Nous avons appris que Celebrex® (célécoxib) a récemment été enregistré en Belgique pour une nouvelle indication, à savoir la spondylarthrite ankylosante (SA). Ce fait a retenu toute notre attention parce qu'en tant que cliniciens, nous manifestons un intérêt tout particulier pour cette affection.

Celebrex® (célécoxib) fait en fait partie du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui constituent incontestablement la pierre angulaire du traitement de la SA. En effet, contrairement à ce qui se passe pour les autres maladies rhumatismales telles que l'arthrite rhumatoïde, les DMARD (antirhumatismaux de fond) et les corticostéroïdes n'ont aucune place dans le traitement de la SA. Contrairement à l'arthrite rhumatoïde (AR), où l'on peut utiliser des corticostéroïdes et des DMARD, ces médicaments n'agissent pas en cas de SA. Les patients ont donc absolument besoin d'AINS. Chez les patients atteints d'arthrite périphérique, les AINS sont combinés à la sulfasalazine. Les AINS sont également combinés aux anti-TNF.

Le célécoxib a été largement évalué chez des patients atteints de SA, et son efficacité pour améliorer la douleur et la raideur a été démontrée dans des études contrôlées le comparant à des AINS de référence tels que le naproxène et le diclofénac. Dans une étude d'une durée de deux ans, on a évalué l'activité de l'utilisation chronique et intermittente d'AINS. Il en est ressorti que leur utilisation continue réduit la progression radiographique chez les patients symptomatiques, sans augmenter significativement la toxicité. La majorité des patients de cette étude (plus de 70 %) ont utilisé 200 à 400 mg par jour de célécoxib. Il existe une relation connue et démontrée entre la progression radiologique axiale dans la SA et la fonctionnalité (mesurée notamment à l'aide du BASFI), ainsi

CHU SART-TILMAN (B35)	Salle 5A: 04/366.73.21-22	Secrétariat: 04/366.78.63 (fax: 366.70.16)	RV: 04/366.77.86
CHU CENTRE VILLE	45, Quai G. Kurth, 4020 LIÈGE	Secrétariat: 04/270.31.66 (fax: 270.31.66)	RV: 04/270.30.30
CHU CLINIQUE DES BRUYERES	Rue de Gaillarmont 600 4032 CHENEE		RV: 04/367.96.62
CHU POLICLINIQUES SAUVENIERE	Bd de la Sauvenière 117 4000 LIEGE		RV: 04/221.19.66

qu'une relation avec la métrologie (BASMI ; donc les paramètres de mobilité). La fonctionnalité et la métrologie présentent également une relation avec la qualité de vie. En ralentissant ou en arrêtant la progression radiologique, on maintiendra et on améliorera la fonction et les possibilités de mouvement du patient et secondairement aussi sa qualité de vie. L'administration quotidienne d'AINS a en outre un très bon effet préventif sur la survenue de poussées de SA et permettra également au patient de pouvoir faire de l'exercice. Il est absolument certain que des exercices réguliers influenceront favorablement la progression de la maladie aussi bien sur le plan de la fonction que des possibilités de mouvement.

Les patients atteints de SA utilisent des AINS à hautes doses pendant des périodes prolongées, deux facteurs qui augmentent le risque de complications gastro-intestinales. Le célécoxib est un AINS sélectif de la COX-2, doté d'une meilleure tolérance gastro-intestinale démontrée par rapport aux AINS classiques, et il peut donc être particulièrement utile pour ces patients. Compte tenu du caractère inflammatoire marqué de la SA, nous sommes d'avis qu'il sera certainement nécessaire pour un certain nombre de patients d'administrer la dose maximale de célécoxib recommandée par la notice scientifique, à savoir 400 mg par jour. Il n'y a que des données limitées relevant de la médecine factuelle montrant que 400 mg de célécoxib sont plus efficaces que 200 mg, mais c'est également le cas pour les doubles doses de tous les autres AINS connus. Il ressort cependant nettement de l'expérience quotidienne que les patients qui présentent une poussée inflammatoire de SA réagissent beaucoup mieux à une double dose d'AINS pendant un certain temps et qu'ils reviennent plus rapidement en rémission.

Pratiquement tous les patients souffrant de SA (plus de 80 % ; étude Amor) répondront bien, initialement, à l'administration d'AINS. Des études à long terme contrôlées (GESPIC, OASIS) montrent qu'avec le temps, environ 30 à 40 % ne retirent plus de bénéfice des AINS, sinon un bénéfice insuffisant. Chez ces patients, on passe alors habituellement à l'administration d'anti-TNF. Parmi les critères de remboursement des anti-TNF figure la mention que le patient doit avoir reçu au moins 2 AINS à la dose anti-inflammatoire maximale avec un résultat insuffisant avant qu'un remboursement des anti-TNF ne soit possible. Si on n'a pas administré 400 mg de célécoxib, il ne peut donc en principe y avoir de remboursement des anti-TNF et il y a en outre un risque que les rhumatologues ne prescrivent des anti-TNF à des patients qui auraient peut-être réagi à 400 mg de Celebrex®, avec pour conséquence des coûts plus élevés pour l'INAMI.

Pour toutes ces raisons et dans l'intérêt de nos patients, nous soutenons la proposition de remboursement de Celebrex® (célécoxib) dans la SA et nous vous demandons de prendre cette proposition en considération avec une attention particulière.

Nous ne signalons aucun conflit d'intérêt.

Veillez agréer, Madame la Présidente, cher Membre de la Commission de Remboursement des Médicaments, l'expression de notre considération respectueuse.


Dr Cléo RIBBENS

CHU SART-TILMAN (B35) Salle 5A: 04/366.73.21-22	Secrétariat: 04/366.78.63 (fax: 366.70.16)	RV: 04/366.77.86
CHU CENTRE VILLE 45, Quai G. Kurth, 4020 LIEGE	Secrétariat: 04/270.31.66 (fax :270.31.66)	RV: 04/270.30.30
CHU CLINIQUE DES BRUYERES Rue de Gaillarmont 600 4032 CHENEE		RV: 04/367.96.62
CHU POLICLINIQUES SAUVENIERE Bd de la Sauvenière 117 4000 LIEGE		RV: 04/221.19.66

Bruxelles, 3 avril 2008

Concerne: remboursement du célécoxib (Celebrex®) pour les patients atteints de spondylarthrite ankylosante

Madame la Présidente,
Cher Membre de la Commission de Remboursement des Médicaments,

Nous avons appris que Celebrex® (célécoxib) a récemment été enregistré en Belgique pour une nouvelle indication, à savoir la spondylarthrite ankylosante (SA). Ce fait a retenu toute notre attention parce qu'en tant que cliniciens, nous manifestons un intérêt tout particulier pour cette affection.

Celebrex® (célécoxib) fait en fait partie du groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui constituent incontestablement la pierre angulaire du traitement de la SA. En effet, contrairement à ce qui se passe pour les autres maladies rhumatismales telles que l'arthrite rhumatoïde, les DMARD (antirhumatismaux de fond) et les corticostéroïdes n'ont aucune place dans le traitement de la SA. Contrairement à l'arthrite rhumatoïde (AR), où l'on peut utiliser des corticostéroïdes et des DMARD, ces médicaments n'agissent pas en cas de SA. Les patients ont donc absolument besoin d'AINS. Chez les patients atteints d'arthrite périphérique, les AINS sont combinés à la sulfasalazine. Les AINS sont également combinés aux anti-TNF.

Le célécoxib a été largement évalué chez des patients atteints de SA, et son efficacité pour améliorer la douleur et la raideur a été démontrée dans des études contrôlées le comparant à des AINS de référence tels que le naproxène et le diclofénac. Dans une étude d'une durée de deux ans, on a évalué l'activité de l'utilisation chronique et intermittente d'AINS. Il en est ressorti que leur utilisation continue réduit la progression radiographique chez les patients symptomatiques, sans augmenter significativement la toxicité. La majorité des patients de cette étude (plus de 70 %) ont utilisé 200 à 400 mg par jour de célécoxib. Il existe une relation connue et démontrée entre la progression radiologique axiale dans la SA et la fonctionnalité (mesurée notamment à l'aide du BASFI), ainsi qu'une relation avec la métrologie (BASMI ; donc les paramètres de mobilité). La fonctionnalité et la métrologie présentent également une relation avec la qualité de vie. En ralentissant ou en arrêtant la progression radiologique, on maintiendra et on améliorera la fonction et les possibilités de mouvement du patient et secondairement aussi sa qualité de vie. L'administration quotidienne d'AINS a en outre un très bon effet préventif sur la survenue de poussées de SA et permettra également au patient de pouvoir faire de l'exercice. Il est absolument certain que des exercices réguliers influenceront favorablement la progression de la maladie aussi bien sur le plan de la fonction que des possibilités de mouvement.

Les patients atteints de SA utilisent des AINS à hautes doses pendant des périodes prolongées, deux facteurs qui augmentent le risque de complications gastro-intestinales. Le célécoxib est un AINS sélectif de la COX-2, doté d'une meilleure tolérance gastro-intestinale démontrée par rapport aux AINS classiques, et il peut donc être particulièrement utile pour ces patients. Compte tenu du caractère inflammatoire marqué de la SA, nous sommes d'avis qu'il sera certainement nécessaire pour un certain nombre de patients d'administrer la dose maximale de célécoxib recommandée par la notice scientifique, à savoir 400 mg par jour. Il n'y a que des données limitées relevant de la médecine factuelle montrant que 400 mg de célécoxib sont

plus efficaces que 200 mg, mais c'est également le cas pour les doubles doses de tous les autres AINS connus. Il ressort cependant nettement de l'expérience quotidienne que les patients qui présentent une poussée inflammatoire de SA réagissent beaucoup mieux à une double dose d'AINS pendant un certain temps et qu'ils reviennent plus rapidement en rémission.

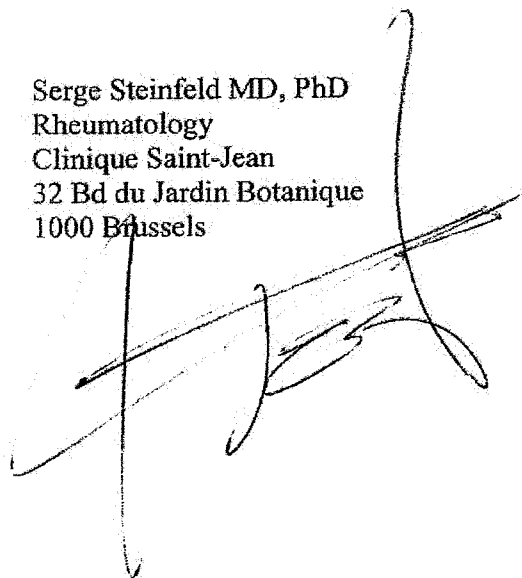
Pratiquement tous les patients souffrant de SA (plus de 80 % ; étude Amor) répondront bien, initialement, à l'administration d'AINS. Des études à long terme contrôlées (GESPIC, OASIS) montrent qu'avec le temps, environ 30 à 40 % ne retirent plus de bénéfice des AINS, sinon un bénéfice insuffisant. Chez ces patients, on passe alors habituellement à l'administration d'anti-TNF. Parmi les critères de remboursement des anti-TNF figure la mention que le patient doit avoir reçu au moins 2 AINS **à la dose anti-inflammatoire maximale** avec un résultat insuffisant avant qu'un remboursement des anti-TNF ne soit possible. Si on n'a pas administré 400 mg de célécoxib, il ne peut donc en principe y avoir de remboursement des anti-TNF et il y a en outre un risque que les rhumatologues ne prescrivent des anti-TNF à des patients qui auraient peut-être réagi à 400 mg de Celebrex[®], avec pour conséquence des coûts plus élevés pour l'INAMI.

Pour toutes ces raisons et dans l'intérêt de nos patients, nous soutenons la proposition de remboursement de Celebrex[®] (célécoxib) dans la SA et nous vous demandons de prendre cette proposition en considération avec une attention particulière.

Nous ne signalons aucun conflit d'intérêt.

Veillez agréer, Madame la Présidente, cher Membre de la Commission de Remboursement des Médicaments, l'expression de notre considération respectueuse.

Serge Steinfeld MD, PhD
Rheumatology
Clinique Saint-Jean
32 Bd du Jardin Botanique
1000 Brussels

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the printed name and address of Serge Steinfeld. The signature is fluid and somewhat abstract, with a prominent vertical stroke on the left and a large loop on the right.

Betreft: terugbetaling van celecoxib (Celebrex[®]) voor patiënten met Spondylitis ankylosans

Geachte Mevrouw de Voorzitster, Geacht lid van de Commissie voor Terugbetaling van Geneesmiddelen

Wij hebben vernomen dat Celebrex[®] (celecoxib) onlangs in België geregistreerd werd voor een nieuwe indicatie nl. Spondylitis ankylosans (SA). Dit heeft onze volle aandacht weerhouden omdat wij als clinici bijzondere belangstelling voor deze aandoening hebben.

Celebrex[®] (celecoxib) maakt namelijk deel uit van de groep der Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire Geneesmiddelen (NSAIG) die ontegensprekelijk de hoeksteen vormt van de behandeling van SA. Inderdaad, in tegenstelling tot andere reumatische aandoeningen zoals Reumatoïde artritis hebben de DMARDS (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) en de corticosteroïden geen plaats in de behandeling van SA. In tegenstelling tot Reumatoïde artritis (RA), waar men corticoiden en DMARD's kan gebruiken, werken deze medicaties niet in SA. Patiënten hebben dus absolute noodzaak aan NSAIG. In patiënten met perifere artritis worden NSAIG gecombineerd met Sulfasalazine. NSAIG worden ook gecombineerd met TNF-blockers.

Celecoxib werd uitgebreid onderzocht bij patiënten met SA en zijn doeltreffendheid om de pijn en de stijfheid te verbeteren werd aangetoond in gecontroleerde studies in vergelijking met referentie NSAIG zoals naproxeen en diclofenac. In een studie over 2 jaar werd de werkzaamheid van chronisch en intermitterend gebruik van NSAIG nagegaan. Hieruit bleek dat continu gebruik de radiografische progressie bij symptomatische patiënten vermindert zonder significant de toxiciteit te verhogen. De meerderheid van de patiënten in deze studie (>70%) gebruikte celecoxib 200 tot 400 mg per dag. Er is een gekende en bewezen relatie tussen de radiologische progressie axiaal in SA en de functionaliteit (oa gemeten door BASFI) alsook een relatie met de metrologie (BASMI ; dus de mobiliteitsparameters). Functionaliteit en metrologie zijn ook gerelateerd aan levenskwaliteit. Door de radiologische progressie te vertragen of te stoppen zal men de functie en de bewegingsmogelijkheden van de patient behouden en verbeteren en secundair ook de levenskwaliteit. De dagelijkse toediening van NSAIG heeft bovendien een zeer goed preventief effect op het voorkomen van opstoten van SA en zal de patiënt ook in staat stellen beter te kunnen oefenen. Het is absoluut zeker dat regelmatig oefenen de progressie van de ziekte zowel qua functie als qua bewegingsmogelijkheden gunstig zal beïnvloeden.

Patiënten met SA gebruiken NSAIG in hoge doses en gedurende langere periodes, 2 factoren die het risico op gastro-intestinale complicaties verhogen. Celecoxib is een COX-2 selectief NSAIG met een aangetoond betere gastro-intestinale tolerantie t.o.v. de klassieke NSAIG en kan dus bijzonder nuttig zijn voor deze patiënten. Gezien het uitgesproken inflammatoire karakter van SA menen wij dat het voor een aantal patiënten zeker nodig zal zijn om de maximumdosis celecoxib die door de wetenschappelijke bijsluiter wordt aanbevolen nl. 400mg per dag toe te dienen. Er is slechts beperkte "based evidence" dat 400mg Celecoxib efficiënter is dan 200mg; maar dat geldt ook voor dubbele doses van alle andere gekende NSAIG. Uit de dagelijkse ervaring is evenwel duidelijk gebleken dat patiënten die een inflammatoire opstoot doen van SA wel veel beter reageren op een dubbele dosis van NSAIG gedurende een bepaalde tijd en vlugger terug in remissie komen.

Bijna alle SA patiënten (meer dan 80%; studie Amor) zullen initieel goed antwoorden op NSAIG toediening. Uit gecontroleerde long-term studies (GESPIC, OASIS) blijkt dat na verloop van tijd ongeveer 30 tot 40% niet meer of onvoldoende baat hebben aan NSAIG. Bij deze patiënten wordt dan meestal overgegaan naar toediening van TNF blokkers. In de criteria voor terugbetaling van TNF blokkers staat dat de patiënt minstens 2 NSAIG ,aan maximale anti-inflammatoire dosis, met onvoldoende resultaat moet hebben gekregen vooraleer er terugbetaling van TNF blokkers mogelijk is. Als geen 400mg celecoxib is gegeven kan dus in principe geen terugbetaling van TNF blokkers gebeuren en bestaat bovendien het risico dat reumatologen aan patiënten die misschien wel zouden gereageerd hebben op 400mg Celebrex TNF blokkers gaan voorschrijven, met hogere kosten voor het RIZIV tot gevolg.

Om al deze redenen en in het belang van onze patiënten steunen wij het voorstel tot terugbetaling van Celebrex® (celecoxib) in SA en verzoeken wij u om dit voorstel met bijzondere aandacht in overweging te nemen.

Wij melden geen conflictueus belang

Met vriendelijke groeten,

Dr Kurt de Vlam, MD, PhD

Reumatologie
Gasthuisbergziekenhuis Leuven
Herestraat 49
B-3000 Leuven



26/3/2008

Hasselt, 2 april 2008

Betreft: terugbetaling van celecoxib (Celebrex®) voor patiënten met Spondylitis ankylosans

Geachte Mevrouw de Voorzitster, Geacht lid van de Commissie voor Terugbetaling van Geneesmiddelen

Wij hebben vernomen dat Celebrex® (celecoxib) onlangs in België geregistreerd werd voor een nieuwe indicatie nl. Spondylitis ankylosans (SA). Dit heeft onze volle aandacht weerhouden omdat wij als medici bijzondere belangstelling voor deze aandoening hebben.

Celebrex® (celecoxib) maakt namelijk deel uit van de groep der Niet Steroïdale Anti-Inflammatoire Geneesmiddelen (NSAIG) die ontegensprekelijk de hoeksteen vormt van de behandeling van SA. Inderdaad, in tegenstelling tot andere reumatische aandoeningen zoals Reumatoïde artritis hebben de DMARDS (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) en de corticosteroïden geen plaats in de behandeling van SA. In tegenstelling tot Reumatoïde artritis (RA), waar men corticoiden en DMARD's kan gebruiken, werken deze medicaties niet in SA. Patiënten hebben dus absolute noodzaak aan NSAIG. In patiënten met perifere artritis worden NSAIG gecombineerd met Sulfasalazine. NSAIG worden ook gecombineerd met TNF-blockers.

Celecoxib werd uitgebreid onderzocht bij patiënten met SA en zijn doeltreffendheid om de pijn en de stijfheid te verbeteren werd aangetoond in gecontroleerde studies in vergelijking met referentie NSAIG zoals naproxen en diclofenac. In een studie over 2 jaar werd de werkzaamheid van chronisch en intermitterend gebruik van NSAIG nagegaan. Hieruit bleek dat continu gebruik de radiografische progressie bij symptomatische patiënten vermindert zonder significant de toxiciteit te verhogen. De meerderheid van de patiënten in deze studie (>70%) gebruikte celecoxib 200 tot 400 mg per dag. Er is een gekende en bewezen relatie tussen de radiologische progressie axiaal in SA en de functionaliteit (oa gemeten door BASFI) alsook een relatie met de metrology (BASMI ; dus de mobiliteitsparameters). Functionaliteit en metrology zijn ook gerelateerd aan levenskwaliteit. Door de radiologische progressie te vertragen of te stoppen zal men de functie en de bewegingsmogelijkheden van de patient behouden en verbeteren en secundair ook de levenskwaliteit. De dagelijkse toediening van NSAIG heeft bovendien een zeer goed preventief effect op het voorkomen van opstoten van SA en zal de patient ook in staat stellen beter te kunnen oefenen. Het is absoluut zeker dat regelmatig oefenen de progressie van de ziekte zowel qua functie als qua bewegingsmogelijkheden gunstig zal beïnvloeden.

Patiënten met SA gebruiken NSAIG in hoge doses en gedurende langere periodes, 2 factoren die het risico op gastrointestinale complicaties verhogen. Celecoxib is een COX-2 selectief NSAIG met een aangetoond betere gastrointestinale tolerantie t.o.v. de klassieke NSAIG en kan dus bijzonder nuttig zijn voor deze patiënten. Gezien het uitgesproken inflammatoire karakter van SA menen wij dat het voor een aantal patiënten zeker nodig zal zijn om de maximumdosis celecoxib die door de wetenschappelijke bijsluiter wordt aanbevolen nl. 400mg per dag toe te dienen. Er is slechts beperkte "evidence base" dat 400mg Celecoxib efficiënter is dan 200mg; maar dat geldt ook voor dubbele doses van alle andere gekende NSAIG. Uit de dagelijkse ervaring is evenwel duidelijk gebleken dat patienten die een

inflammatoire opstoot doen van SA wel veel beter reageren op een dubbele dosis van NSAIG gedurende een bepaalde tijd en vlugger terug in remissie komen.

Bijna alle SA patiënten (meer dan 80%; studie Amor) zullen initieel goed antwoorden op NSAIG toediening. Uit gecontroleerde long-term studies (GESPIC, OASIS) blijkt dat na verloop van tijd ongeveer 30 tot 40% niet meer of onvoldoende baat hebben aan NSAIG. Bij deze patiënten wordt dan meestal overgegaan naar toediening van TNF blokkers. In de criteria voor terugbetaling van TNF blokkers staat dat de patiënt minstens 2 NSAIG ,aan **maximale anti-inflammatoire dosis**, met onvoldoende resultaat moet hebben gekregen vooraleer er terugbetaling van TNF blokkers mogelijk is. Als geen 400mg celecoxib is gegeven kan dus in principe geen terugbetaling van TNF blokkers gebeuren en bestaat bovendien het risico dat reumatologen aan patiënten die misschien wel zouden gereageerd hebben op 400mg Celebrex TNF blokkers gaan voorschrijven, met hogere kosten voor het RIZIV tot gevolg.

Om al deze redenen en in het belang van onze patiënten steunen wij het voorstel tot terugbetaling van Celebrex® (celecoxib) in SA en verzoeken wij u om dit voorstel met bijzondere aandacht in overweging te nemen.

Wij melden geen conflictueus belang

Met vriendelijke groeten,

Dr. Jan Lenaerts
Reumatoloog
Virga Jesse Ziekenhuis 11
B-3500 Hasselt



REFERENTIES

Barkhuizen A, Steinfeld S, et al. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology* 2006; 33:9, p. 1805-1812

Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology* 2006, Vol. 33, p. 4-11.

De Swaef A. Verbruikcijfers van NSAï in België – Consensusvergadering : Het doelmatig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire farmaca – 25 november 2004

Dougados M, Béhier J-M, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2001, Vol 44, p. 180-185.

EMA European Medicines Agency – Opinion of the Committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) n° 726/2004, for non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 18 October 2006

Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin-Gastroenterol-Hepatol.* 2005 Feb; 3(2): 133-41

Goldstein JL, Eisen GM, et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, Vol. 25: p. 1211-1222.

Kvien TK, Bjorneboe O, et al. A 12-week randomized, double-blind parallel-group study of 2 doses of celecoxib compared with diclofenac in patients with ankylosing spondylitis. *Eular* 2006, Poster.

Sieper J, Klopsch T, et al. Comparison of 2 different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis : results of a 12-week randomised double-blind controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67:p. 323-329

Solomon SD, Wittes J, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: The cross trial safety analysis. *Circulation* 2008; DOI:10.1161/CirculationAHA.108.764530

Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, Mielants M, de Vlam K, Lenaerts J, Steinfeld S, Van den Bosch F, Dewulf L, Vastesaeger N. The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66;1072-1077

Wanders A, van der Heijde D, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2005, Vol 52, p. 1756-1765.

White WB, West CF, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007, Vol. 99, p. 91-98.

Zochling J, van der Heijde D, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006a, Vol. 65, p. 442-452.

Zochling J, Bohl-Bühler MHJ, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis – a population-based survey. *Clin Rheumatol* 2006b, Vol. 25, p. 794-800.