

STANDPUNT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR REUMATOLOGIE

Titel

Rituximab bij patiënten met Reumatoïde Artritis die nog niet eerder behandeld zijn met biologische DMARDs

Auteurs:

dr. Alfons A den Broeder, reumatoloog, Maartenskliniek, Nijmegen

prof dr. Robert Landewé, reumatoloog, ARC, Amsterdam

dr. Hein Bernelot Moens, reumatoloog, Ziekenhuisgroep Twente, Hengelo

Achtergrond

Rituximab is een monoclaal chimeer antilichaam gericht tegen CD20 en formeel geregistreerd in combinatie met MTX voor de behandeling van RA patiënten die gefaald hebben op ten minste één TNF blokker. Recente data hebben echter laten zien dat rituximab in combinatie met MTX eveneens effectief is als eerste bDMARD bij RA patiënten die niet (voldoende) responderen op een behandeling met MTX (of een andere csDMARD dan wel een combinatie daarvan). Daarom heeft het Bestuur van de NVR bovengenoemde leden verzocht een standpunt te concipiëren inzake de behandeling van bDMARD-naïeve RA patiënten met rituximab.

Overwegingen

In de ORBIT-studie (1) werden patiënten met reumatoïde artritis (RF en/of ACPA positief) die niet voldoende repondeerden op MTX gerandomiseerd naar een arm met toevoeging van rituximab aan de MTX of naar een arm met toevoeging van een TNF blokker aan de MTX. De verbetering in DAS28 was 2.6 resp 2.4 DAS-units, en het betrouwbaarheidsinterval rondom het verschil (0.2) was statistisch ruim binnen de op voorhand gestelde non-inferiority margin. Het toevoegen van rituximab bleek superieur te zijn aan het toevoegen van een TNF blokker voor wat betreft verbetering in functioneren, en bleek daarenboven kosteneffectiever (Level 1b). Deze resultaten zijn in lijn met de eerder fase III SERENE studie (2) die liet zien dat bij naïeve RA patiënten de MTX/RTX combinatie superieur is aan het doorgaan met MTX monotherapie (Level 1b). In de meest recente Cochrane review van de effectiviteit van medicamenteuze behandeling bij RA wordt de effectiviteit van rituximab in bDMARD naïeve patiënten dan ook als positief aangemerkt, en vergelijkbaar met die van andere bDMARDs. (3) (Level 1a). De ORBIT studie betrof alleen RF- en/of ACPA-positieve patiënten, en de effectiviteit van rituximab bij deze patiënten lijkt iets groter dan bij patiënten die RF- en CCP- negatief zijn (4), terwijl dit voor TNF-blokkers niet lijkt te gelden (5). Echter, de verschillen in de kans op een goede respons zijn klein, en waarschijnlijk zonder klinische consequenties. In de ORBIT studie werd de registratie dosering van twee keer 1000mg van het bio-originator product gehanteerd. Inmiddels is bekend dat doseringen van één keer 1000 mg of twee keer 500mg even effectief zijn, en tevens veiliger (6)(Level 1b). Ook zijn er inmiddels diverse rituximab-biosimilars in Nederland op de markt. De kosten-effectiviteit kan derhalve nog gunstiger uitvallen dan werd gevonden in de ORBIT studie.

Het Standpunt

Op basis van bovengenoemde overwegingen neemt de NVR het volgende standpunt in inzake de behandeling van bDMARD-naïeve RA patiënten met rituximab:

- Een behandeling met rituximab (bij voorkeur in combinatie met methotrexaat) van patiënten met RF/aCCP positieve of negatieve RA kan worden beschouwd als veilig en effectief, óók als er nog geen voorbehandeling met tenminste één bDMARD heeft plaatsgevonden (het label).
- Een dosering van één keer 1000mg intraveneus of twee keer 500mg intraveneus (met een interval van 2 weken) wordt aanbevolen

Datum

Eerste versie: 5 juli 2017

Plaatsing op de website: 31 juli 2017

Vaststelling ALV: 29 september 2017

Herzieningsdatum: voor xx juli 2019

Referenties

1 Porter D, van Melckebeke J, Dale J, Messow CM, McConnachie A, Walker A, Munro R, McLaren J, McRorie E, Packham J, Buckley CD, Harvie J, Taylor P, Choy E, Pitzalis C, McInnes IB. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, noninferiority, trial. *Lancet*. 2016 Jul 16;388(10041):239-47.

2 Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1629-35.

3 Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 29;(8)

4 Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, Bijlsma JW, Marijnissen AC, van Laar JM, Lafeber FP, Nair SC. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 May;55(5):826-39. 5 Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, Li Y, Zhang X.

5 Lv Q, Yin Y, Li X, Shan G, Wu X, Liang D, Li Y, Zhang X. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNF α agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89442.

6 Bredemeier M, Campos GG, de Oliveira FK. Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing low- versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Oct;34(10):1801-5.