

Farmacotherapeutisch rapport infliximab (Remicade®) bij de indicatie colitis ulcerosa

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel infliximab (Remicade®) 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met ciclosporine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Studies uitgevoerd naar de werkzaamheid en effectiviteit van infliximab bij matige tot ernstige colitis ulcerosa tonen grotere werkzaamheid aan dan placebo. Op basis van indirecte vergelijking is infliximab werkzamer dan ciclosporine intraveneus indien infliximab aan de bestaande therapie wordt toegevoegd. Gegevens over effectiviteit op lange termijn worden verzameld.

Het bijwerkingenpatroon van infliximab is niet vergelijkbaar met dat van ciclosporine. Bij de toepassing van infliximab bij andere indicaties zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige, 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. Bij gebruik van ciclosporine is vooral nefrotoxiciteit een bijwerking die ernstige gevolgen kan hebben.

Bij colitis ulcerosa werd een verbetering van kwaliteit van leven aangetoond met infliximab.

Bij de langer bestaande indicaties is de ervaring met infliximab voldoende. Bij de indicatie colitis ulcerosa is de ervaring beperkt.

Infliximab is binnen de geregistreerde indicatie breed toepasbaar. Infliximab is breder toepasbaar dan ciclosporine.

Het gebruiksgemak van infliximab komt niet overeen met dat van ciclosporine intraveneus. De behandeling met infliximab vindt poliklinisch plaats, voor intraveneuze toediening van ciclosporine is opname in het ziekenhuis nodig.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van colitis ulcerosa heeft infliximab een therapeutische meerwaarde voor volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd 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 verdragen.

2. Inleiding

<i>Geneesmiddel</i>	infliximab
<i>Samenstelling</i>	Poeder voor concentraat voor infusieoplossing 100 mg per flacon. Bevat na reconstitutie 10 mg/ml infliximab.
<i>Geregistreerde indicatie</i>	Behandeling van matige tot ernstige colitis ulcerosa bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op de conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en azathioprine of 6-mercaptopurine, of bij wie dergelijke therapie gecontraïndiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen. Daarnaast is infliximab geregistreerd voor de indicaties: reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica en plaquepsoriasis.
<i>Dosering</i>	Bij colitis ulcerosa: 5 mg/kg als intraveneuze infusie gedurende een periode van 2 uur op tijdstip 0 en na 2 en 6 weken gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 5 mg/kg elke 8 weken. Infliximab kan opnieuw toegediend worden binnen 16 weken na de vorige infusie, om de kans op antilichamvorming te verkleinen. Bij de behandeling met infliximab bij andere indicaties dan colitis ulcerosa is gebleken dat deze kans bij

	<p>onderhoudsbehandeling kleiner is dan met episodische behandeling (30% versus 7-10% na 72 weken).</p> <p>Beschikbare gegevens duiden er op dat de klinische respons ten laatste binnen 14 weken behandeling moet zijn bereikt, dat wil zeggen na 3 doses. Voortgezette therapie moet na deze tijdsperiode zorgvuldig heroverwogen worden, indien daar aanleiding toe is.</p> <p>Bij de ziekte van Crohn is een onderhoudsbehandeling van 5 mg/kg elke 8 weken het optimale behandelingsregime gebleken. Aangenomen wordt dat dit vergelijkbaar is bij colitis ulcerosa.</p>
Werkingsmechanisme	<p>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.</p>
Bijzonderheden	<p>Infliximab is een intramuraal geneesmiddel. Voor de eerder geregistreerde indicaties is het opgenomen in de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen.</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas¹⁾.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Colitis ulcerosa behoort evenals de ziekte van Crohn tot de chronische inflammatoire darmaandoeningen zonder aanwijsbaar pathogeen micro-organisme als oorzaak ('Inflammatory Bowel Disease' of IBD). Het is een chronische ziekte met specifieke symptomen en een onvoorspelbaar verloop waarbij sprake is van terugkerende ontstekingsreacties. De ziekte ontstaat meestal tussen het 15^e en 35^e levensjaar. Bij 2-5% komt een chronische inflammatoire darmaandoening familiair voor; echter de soort aandoening hoeft binnen een familie niet dezelfde te zijn.

De incidentie van colitis ulcerosa wordt geschat op 11,3 per 100.000 mannen en 10,5 per 100.000 vrouwen. Er zijn naar schatting in Nederland tussen de 17.000 en 35.000 patiënten met colitis ulcerosa²⁾.

De oorzaak van chronische darmontstekingen is onbekend. Gedacht wordt aan de combinatie van een genetische basis plus omgevingsfactoren. Dat er een genetische predispositie is, wordt ondersteund door gegevens bij tweelingen en door het feit dat de ziekten meer voorkomen bij blanken en bij mensen van joodse afkomst.

Bij colitis ulcerosa blijft de ontstekingsreactie beperkt tot de mucosa van het colon. Het ontstekingsgebied is vaak uniform en aaneengesloten en heeft zich meestal vanuit het rectum uitgebreid. Door beschadiging en verlies van epitheel ontstaan multipale ulceraties en kleine cryptabcessen. Soms ontstaat submucosaal oedeem. Herhalingen van deze ontstekingsreacties resulteren in submucosale fibrose; het colon wordt korter en het haustrale patroon vervaagt. Na lange tijd kunnen dysplasie van het epitheel en premaligne veranderingen optreden.

Ook buiten het colon kunnen symptomen voorkomen, zoals reumatologische, dermatologische, oculaire, hepatobiliaire of hematologische verschijnselen. Het beloop van de ziekte is variabel. De meerderheid van de patiënten krijgt binnen één jaar een opvlamming van de ziekte. Ook is het mogelijk dat de darm jarenlang rustig blijft. Bij 15% verloopt de ziekte fulminant, waarbij het risico van toxisch megacolon of een darmperforatie reëel aanwezig is. Bij langdurig bestaande colitis ulcerosa is het risico op coloncarcinoom verhoogd.

In klinische studies wordt ter beoordeling van de ernst van de ziekte vaak gebruik gemaakt van de Mayo Clinic-score, dit is een combinatie van klinische criteria (defecatiefrequentie, rectaal

bloedverlies, algemene beoordeling door de arts) in combinatie met afwijkingen die worden gezien bij endoscopisch onderzoek van de darm. Een score ≤ 3 geeft remissie aan en een score van ≥ 3 betekent dat de ziekte actief is. De maximumscore is 12.

Conform de registratie kan infliximab toegepast worden bij matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij patiënten die niet voldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en azathioprine of 6-MP, of die dergelijk therapieën niet verdragen of die een contra-indicatie hebben voor dergelijke therapieën.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Indien behandeling van colitis ulcerosa met 5-ASA preparaten, eventueel aangevuld met orale corticosteroiden onvoldoende effect heeft, of er sprake is van matige tot ernstige colitis ulcerosa wordt meestal behandeling met azathioprine gestart. Daarnaast wordt soms behandeld met 6-mercaptopurine of methotrexaat. Beide geneesmiddelen zijn niet geregistreerd voor de indicatie colitis ulcerosa. Bij ernstige acute exacerbaties zijn deze middelen minder geschikt door de langzame start van de werking. Volgens Campbell et al³⁾ wordt ongeveer 10-15% van de patiënten op enig moment opgenomen in het ziekenhuis en behandeld met corticosteroiden intraveneus. Een kwart van deze patiënten reageert hier niet op.

Bij patiënten bij wie toepassing van corticosteroiden onvoldoende effect heeft, vooral in de acute situatie, wordt in een aantal gevallen ciclosporine intraveneus gegeven. De toepassing van ciclosporine is bij deze indicatie opgenomen in de behandelrichtlijnen.³⁾Ciclosporine is niet geregistreerd voor de indicatie colitis ulcerosa. De werking van ciclosporine berust voornamelijk op de remming van T-lymfocyten. Er zijn geen direct vergelijkende studies met infliximab en ciclosporine.

Tot op heden werden patiënten die onvoldoende effect hebben op corticosteroidengebruik of bij wie corticosteroiden niet afgebouwd kunnen worden, chirurgisch behandeld. Bij deze behandeling wordt tegenwoordig meestal gekozen voor een totale colectomie, in het bijzonder met een ileal pouch anale anastomose (IPAA). Deze ingreep heeft een aantal voordelen, zo wordt de gehele aangedane darm verwijderd, neemt het risico op darmkanker af, en is geen blijvend stoma nodig. Nadelen zijn onder meer de hoge frequentie waarmee de patiënt naar het toilet moet, fecale incontinentie bij een deel van de patiënten, een verminderde fertiliteit bij vrouwen en het risico op pouchitis.

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde is vergeleken met ciclosporine. Colectomie wordt bij therapiefalen of complicaties uitgevoerd. Voor de doelmatigheidsbeoordeling is een vergelijking met colectomie nodig.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, het EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 11 september 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "infliximab" AND "ulcerative colitis" AND gelimiteerd met "RCT". Dit leverde geen relevante, nieuwe klinische onderzoeken op die niet reeds in het dossier aanwezig waren.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van infliximab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid

Criteria

Om de werkzaamheid van infliximab bij colitis ulcerosa te beoordelen is als primaire eindpunt gekozen voor klinische respons na 8 weken, gedefinieerd als verbetering van ten minste 30% en ten minste 3 punten in de Mayo-score ten opzichte van de start van de behandeling. Daarnaast dient het rectaal bloedverlies verminderd te zijn met minstens 1 punt van de subscore.

Secundaire eindpunten zijn klinische remissie en mucosale genezing bij week 8 en 30 en kwaliteit van leven verbetering, bepaald door IBDQ, SF-36 en EQ-5D. Klinische remissie werd gedefinieerd als Mayo-score van ten hoogste 2, waarbij geen van de subscores hoger is dan 1. Mucosale genezing is gedefinieerd als een endoscopische subscore van 0 of 1.

Toepassingsgebied

Matige en ernstige colitis ulcerosa.

De veiligheid en werkzaamheid van infliximab werden bepaald in twee (ACT1 en ACT2) studies die worden besproken in de publicatie van Rutgeerts et al⁴⁾ Dit betreft gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12; endoscopie subscore ≥ 2) die onvoldoende reageerden op conventionele therapieën. Gelijktijdige stabiele doses orale aminosalicylaten, corticosteroiden en/of immunomodulatoren werden toegestaan. In beide studies werden patiënten gerandomiseerd naar een groep met placebo, 5 mg/kg infliximab of 10 mg/kg infliximab in week 0, 2, 6, 14 en 22, en in ACT1 ook in week 30, 38 en 46. Geleidelijke afname van corticosteroiden werd toegestaan na week 8.

Bij de ACT1 studie zijn 364 patiënten geïncludeerd. De studieduur was 54 weken. De mediane leeftijd was 40 jaar. De mediane baseline Mayo score was 8,0. Tijdens de studie stopte 26 %, waarvan 38 % in de placebogroep met standaardbehandeling en 19 % in de infliximab 5 mg/kg groep. De meeste stopten wegens een gebrek aan effectiviteit.

Na 54 weken behandeling was de klinische respons statistisch significant groter van patiënten die met infliximab zijn behandeld. Van de infliximab 5 mg/kg groep was 34,7 % nog in remissie ten opzichte van 16,5 % van de placebogroep. Mucosaherstel werd bij 45,5 % van de infliximabgroep gezien, ten opzichte van 18,2 % van de placebogroep.

Bij de patiënten die voorafgaand aan de studie corticosteroiden gebruikten, daalde in de infliximab 5 mg/kg de mediane dagelijkse dosis van 20 mg/dag bij inclusie naar 5 mg/dag in week 54 en daalde niet in de placebogroep.

De resultaten in de groep patiënten die met 10 mg/kg werden behandeld waren vergelijkbaar met de resultaten van patiënten die met 5 mg/kg werden behandeld.

De ACT2 studie is van eenzelfde opzet als de ACT1 studie, en had een vervolgduur van 30 weken. In deze studie werden ook patiënten geïncludeerd waarbij behandeling met alleen 5-ASA niet succesvol was (de populatie volgens registratie is strikter: behandeling met corticosteroiden én 5-ASA niet succesvol). In deze studie werden ook 364 patiënten geïncludeerd. De mediane CRP-spiegel was 0,7 mg/dl en de mediane baseline Mayo score was ook hier 8,0. Tijdens de studie stopten uit de placebogroep 41 % en uit de infliximabgroepen 20 % met de behandeling. Van de patiënten die corticosteroiden gebruikten stopten in de placebogroep 3,3 % met deze medicatie, bij de infliximab 5 mg/kg groep 18,3 % ($p=0.01$), en bij de infliximab 10 mg/kg groep 27,3 % ($p<0,001$).

Tabel 1. Klinische respons bij week 8.

Studie	Placebo	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg	gecombineerd
ACT1	N= 121	N= 121	N= 122	N= 243
	37,2 %	69,4 %	61,5 %	65,4 %
ACT2	N= 123	N= 121	N= 120	N= 241
	29,3 %	64,5 %	69,2 %	66,8 %
Gepoolde data	N= 244	N= 242	N= 242	N= 484
	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %

p-waarde		< 0,001	< 0,001	< 0,001
-----------------	--	---------	---------	---------

Tabel 2. Klinische respons bij week 30.

Studie	placebo	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg	gecombineerd
ACT1	N= 121 29,8 %	N= 121 52,1 %	N= 122 50,8 %	N= 243 51,4 %
ACT2	N= 123 26,0 %	N= 242 47,1 %	N= 120 60,0 %	N= 241 53,5 %
Gepoolde data	N= 244 27,9 %	N= 242 49,6 %	N= 242 55,4 %	N= 484 52,5 %
p-waarde		< 0,001	< 0,001	< 0,001

In de aanvullende analyse vonden Rutgeerts et al⁵⁾ dat het aantal UC-gerelateerde hospitalisaties in de infliximabgroep tweemaal zo laag was als in de placebogroep (9 vs. 18 hospitalisaties per 100 patiënten, p= 0,005).

Een andere aanvullende studie van Järnerot et al⁶⁾ betreft een kleine proof-of-concept studie met 45 patiënten met een acute ernstige of matig ernstige aanval van colitis ulcerosa. Deze patiëntengroep reageerde niet snel op een behandeling met i.v. corticosteroiden. Hierbij werd gekeken of een infusie met infliximab, als alternatief voor ciclosporine intraveneus, een colectomie kon voorkomen. Het primaire eindpunt was colectomie of overlijden binnen 3 maanden na randomisatie. Van de infliximabgroep onderging 29 % in de eerste 3 maanden na infusie een colectomie vs. 67 % van de placebogroep.

In een eerdere studie van Probert et al⁷⁾ werden 43 patiënten die niet reageerden op corticosteroidbehandeling met infliximab behandeld op t= 0 en 2 weken. Er werd geen statistisch significant verschil aangetoond ten opzichte van placebo. Aangenomen wordt dat dit waarschijnlijk veroorzaakt wordt door het kleine aantal patiënten, de keuze voor een ongebruikelijk eindpunt en aanzienlijke verschillen tussen beide patiëntgroepen bij de inclusie. Daarbij is de onderzoeksperiode zeer kort.

Ciclosporine intraveneus

Intraveneuze toediening van ciclosporine is niet geregistreerd voor de behandeling van colitis ulcerosa. Het geneesmiddel wordt wel gebruikt bij deze indicatie. Er zijn twee gerandomiseerde gecontroleerde studies uitgevoerd met ciclosporine intraveneus bij colitis ulcerosa. Omdat deze studies van elkaar verschillen in opzet en populatie kunnen de resultaten niet goed met elkaar vergeleken worden. Volgens de auteurs van de Cochrane review⁸⁾ is er onvoldoende informatie beschikbaar om aan te kunnen nemen dat ciclosporine werkzaam is dan placebo of i.v. corticosteroiden voor de behandeling van ernstige colitis ulcerosa. Aangezien behandeling met ciclosporine de enige medicamenteuze behandeling is waarmee infliximab vergeleken kan worden, wordt het middel hier besproken.

In 1994 toonden Lichtiger et al⁹⁾ voor het eerst in een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie de werkzaamheid van ciclosporine intraveneus aan bij patiënten met colitis ulcerosa die niet reageerden op behandeling met corticosteroiden. Er werden 20 patiënten geïncludeerd van wie de klinische situatie niet verbeterde na 7 dagen i.v. corticosteroiden. 9 van de 11 (82%) patiënten die behandeld werden met ciclosporine intraveneus gaven binnen 7 dagen een respons in vergelijking tot geen van de 9 patiënten die behandeld werden met placebo (RR 0.18; CI 95% 0,05-0,64) Alle 5 patiënten uit de placebogroep die nadien behandeld werden met ciclosporine reageerden hier goed op. Echter, binnen een maand ondergingen 3 van de 11 (27%) van de ciclosporine groep en 4 van de 9 (44 %) een colectomie.

In de tweede studie van D'Haens et al⁹⁾ werden 15 patiënten behandeld met ciclosporine i.v. en 15 met methylprednisolon i.v. Hiervan reageerden 9 van de 14 (64%) en 8 van de 15 (53%) goed op de behandeling (p=0,4). Na dag 8 werd de blindering opgeheven wat mogelijk bias heeft geïntroduceerd in de rest van de studie. Ook was er een groot verschil in het aantal patiënten dat na de inductiebehandeling oraal azathioprine gebruikte, dit percentage was veel lager in de methylprednisolongroep. Het aantal colectomieën was 5 van de 14 (36%) respectievelijk 6 van de 15 (40%).

Discussie:

Bij 30 weken behandeling met infliximab bij patiënten met matig tot ernstige colitis ulcerosa die onvoldoende reageren of gecontraïndiceerd zijn voor conventionele behandeling is werkzaamheid aangetoond.

Na vervolging van 54 weken behandeling werd significant betere werkzaamheid aangetoond ten opzicht van placebo. (infliximab 5 mg/kg: 46%; infliximab 10 mg/kg 44%; placebo 20%)

Om de werkzaamheid en effectiviteit aan te tonen is gekeken naar de Mayo-score dit is een samengesteld eindpunt. Behalve klinische verbetering is niet beoordeeld op harde eindpunten zoals overlevingsparameters en colectomie. Om effectiviteit van de behandeling te beoordelen worden bij voorkeur harde eindpunten vergeleken.

Lange termijn effecten over werkzaamheid en veiligheid bij de indicatie colitis ulcerosa zullen verder worden onderzocht in diverse studies. Hierbij zal onder andere aandacht besteed worden aan het voorkomen van maligniteiten, colectomieën, overgevoeligheidsreacties en infecties.

Conclusie:

Studies uitgevoerd naar de werkzaamheid en effectiviteit van infliximab bij matige tot ernstige colitis ulcerosa tonen grotere werkzaamheid aan dan placebo. Op basis van indirecte vergelijking is infliximab werkzamer dan ciclosporine intraveneus, indien infliximab aan de bestaande therapie wordt toegevoegd. Gegevens over effectiviteit op lange termijn worden verzameld.

4.b. Bijwerkingen

Tot nu toe zijn de meest gemelde bijwerkingen die optreden bij behandeling met infliximab infusie gerelateerde reacties (dyspnoe, urticaria en hoofdpijn). In klinische studies traden infusiegerelateerde bijwerkingen op bij ongeveer 20% van de patiënten tegen ongeveer 10% met placebo. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de incidentie van vertraagde overgevoeligheidsreacties na medicatievrije intervallen. Bij toepassing bij de ziekte van Crohn is gebleken dat overgevoeligheidsreacties binnen 2 uur in veel gevallen voorkomen kunnen worden met een eenmalige dosis hydrocortison intraveneus of prednisolon 40 mg per dag gedurende een week als profylaxe van vertraagde infusiereacties.

In eerdere klinische studies werd 36% van de met infliximab behandelde patiënten behandeld voor infecties tegenover 25% van de met placebo behandelde patiënten.

Bij toepassing van infliximab bij de indicatie colitis ulcerosa zijn gegevens over bijwerkingen verzameld in de ACT1 en ACT2 studie. Het percentage dat 1 of meer bijwerkingen rapporteerde in de groep die behandeld werd met infliximab was vergelijkbaar met het percentage in de placebogroep. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn (17% vs. 18%), luchtweginfecties (13% vs. 15%), artralgie (12% vs. 9%) en buikpijn (10% vs. 12%). Geen van de bijwerkingen trad statistisch significant vaker op met infliximab dan met placebo. De meest voorkomende reden om met de studie te stoppen was verslechtering van de aandoening. Het aantal gerapporteerde ongewenste reacties binnen 2 uur na toediening was vergelijkbaar in de infliximab 5 mg/kg en placebo. Er werden geen ernstige infusiereacties of anafylactische reacties gerapporteerd tijdens de studies.

Het bijwerkingenpatroon verschilt niet van dat bij patiënten met de ziekte van Crohn die met infliximab behandeld worden. Het percentage patiënten dat bijwerkingen rapporteerde was echter lager (colitis ulcerosa: 84%; ziekte van Crohn 91%). Het aantal ernstige bijwerkingen was lager in de infliximabgroep dan in de placebogroep.

In zowel de infliximab 5 mg/kg groep als in de placebogroep traden 3 ernstige infecties op (1%). Het percentage patiënten dat na 30 en 54 weken (ACT2 en ACT1) een ernstige bijwerking heeft ondergaan was 10,7% respectievelijk 21,5%. Bij 6% van de gecombineerde infliximabgroep betrof dit verergering van de colitis ulcerosa.

Een groot gedeelte van de gevolgde patiënten gebruikte naast infliximab tevens corticosteroïden en/of een immunosuppressivum.

Evenals bij andere TNF- α blokkers treedt bij een aantal patiënten antilichaamvorming op. Bij andere indicaties dan colitis ulcerosa varieerde het percentage patiënten dat antilichamen ontwikkelde tegen infliximab tussen de 6% en 14%. Het aantal patiënten dat antilichamen vormt is aanzienlijk lager wanneer infliximab als onderhoudsbehandeling wordt gegeven vergeleken met episodische behandeling (30% vs. 7-10% na 72 weken).

Ciclosporine intraveneus

Ciclosporine intraveneus veroorzaakt zeer vaak nierinsufficiëntie, hypertensie, hyperlipidemie, tremor en hoofdpijn. 1-10% van de patiënten krijgt last van paresthesieën, maagdarmklachten, leverfunctiestoornissen, spierkrampen, overbeharing en moeheid. Er bestaat een verhoogd risico op lymfoproliferatieve afwijkingen, maligniteiten en infecties.

Discussie:

In de studies is colectomie niet meegenomen als eindpunt. Patiënten met fulminante colitis zijn geëxcludeerd.

Anti-TNF therapie is mogelijk geassocieerd met een stimulerend effect op de groei van bestaande tumoren.

Conclusie:

Het bijwerkingenpatroon van infliximab is niet vergelijkbaar met dat van ciclosporine. Bij de toepassing van infliximab bij andere indicaties zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige, 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. Bij gebruik van ciclosporine is vooral nefrotoxiciteit een bijwerking die ernstige gevolgen kan hebben.

4.c. Kwaliteit van leven

Behandeling met infliximab verbeterde de kwaliteit van leven bij patiënten met matig tot ernstige colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd 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 verdragen. Dit is bevestigd door statistisch en klinisch significante verbetering van een ziektespecifieke maatstaf, IBDQ, en door verbetering van de generische 36-item Short-Form Survey SF-36.

Conclusie:

Bij colitis ulcerosa werd een verbetering van kwaliteit van leven aangetoond met infliximab.

4.d. Ervaring

Sinds augustus 1999 is infliximab geregistreerd voor de ziekte van Crohn, sinds juni 2000 voor de behandeling van reumatoïde artritis, sinds mei 2003 voor spondylitis ankylosans, sinds september 2004 voor de behandeling van psoriatische artritis en sinds september 2005 ook voor plaquepsoriasis. Er zijn naar schatting 773.000 patiënten behandeld met infliximab, overeenkomend met 2,23 miljoen patiëntjaren (tot en met februari 2006).

Sinds februari 2006 is infliximab geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige colitis ulcerosa bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op de gangbare therapie met inbegrip van corticosteroiden en azathioprine of 6-mercaptopurine, of bij wie een dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen. Infliximab wordt in de Verenigde Staten sinds medio 2005 gebruikt bij colitis ulcerosa.

Op grond van gelijkaardigheid van de aandoening wordt verondersteld dat het bijwerkingenpatroon van infliximab bij de indicaties colitis ulcerosa niet sterk verschilt van toepassing bij de ziekte van Crohn. Met de behandeling van de ziekte van Crohn is inmiddels voldoende ervaring opgedaan (1 miljoen patiëntjaren).

Conclusie:

Bij de langer bestaande indicaties is de ervaring met infliximab voldoende. Bij de indicatie colitis ulcerosa is de ervaring beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Infliximab is gecontra-indiceerd bij patiënten met tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis, abscessen en opportunistische infecties, en patiënten met matig of ernstig hartfalen (NYHA-klasse III-IV). Infliximab is geassocieerd met acute infusie gerelateerde reacties, waaronder anafylactische shock en uitgestelde overgevoeligheidsreacties. Evenals bij andere TNF remmers wordt het gebruik van infliximab afgeraden bij patiënten bij wie een demyelinerende aandoening wordt verondersteld, bij patiënten die leiden aan optische neuritis, met recente maligniteiten of lymfoom.

Ciclosporine is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Er zijn veel farmacologische en farmacokinetische interacties bekend. Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarbij ook nefrotoxische effecten kunnen optreden. Tevens is voorzichtigheid geboden bij leverfunctiestoornissen, hypertensie, hyperkaliëmie, jicht en epilepsie. (Bij psoriasis, reumatoïde artritis en constitutioneel eczeem is ciclosporine ook gecontra-indiceerd bij manifeste hypertensie of infecties)

Behandelduur

Na 14 weken dient de behandeling met infliximab te worden geëvalueerd, alleen bij een goede respons mag de behandeling worden voortgezet. Er is ervaring opgedaan met een behandelduur van 54 weken.

Ciclosporine i.v. is niet geregistreerd voor de indicatie colitis ulcerosa en is vanwege het bijwerkingenprofiel niet geschikt voor onderhoudsbehandeling

Leeftijdscategorie

Bij infliximab zijn geen onderzoeken gedaan bij kinderen jonger dan 18 jaar.

De ervaring van ciclosporine bij ouderen en kinderen is beperkt.

Zwangerschap en lactatie

Gebruik van infliximab wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en lactatie. Adequate anticonceptie wordt aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd tot ten minste 6 maanden na het stopzetten van de behandeling.

Ciclosporine heeft tijdens voortplantingsstudies geen aanwijzingen gegeven voor een verhoogde incidentie van foetale schade of andere nadelige effecten op het voortplantingsproces. Wel gemeld is: een lager geboortegewicht en prematuriteit. Ciclosporine gaat over in de moedermelk.

Toepassing tijdens de lactatieperiode wordt afgeraden.

Conclusie:

Infliximab is binnen de geregistreerde indicatie breed toepasbaar. Infliximab is breder toepasbaar dan ciclosporine intraveneus.

4.f. Gebruiksgemak

Infliximab: De behandeling van colitis ulcerosa met infliximab wordt poliklinisch gestart door toediening van een intraveneuze infusie gedurende 2 uur, driemaal in 6 weken en daarna eenmaal per 8 weken.

Ciclosporine: Voor een behandeling met ciclosporine i.v. moet een patiënt doorgaans 10- 14 dagen worden opgenomen.

Conclusie:

Het gebruiksgemak van infliximab komt niet overeen met dat van ciclosporine. De behandeling met infliximab vindt poliklinisch plaats, voor toediening van ciclosporine is opname in het ziekenhuis nodig.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Infliximab kost € 653,98 per flacon van 100 mg. Bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg komen de kosten overeen met € 2289. In de eerste 6 weken van de remissie-inductie periode is de toedieningsfrequentie hoger dan daarna, namelijk 2 maal in 6 weken. De kosten hiervoor zijn €4.578 per patiënt. Bij onderhoudsbehandeling met infliximab is de toedieningsfrequentie 1 maal in de 8 weken, dit komt neer op € 14.879 per patiënt per jaar.

Uitgaande van een prevalentie van 0,11% (0,07-0,15%) zijn er in Nederland tussen de 17.000 en 35.000 patiënten met colitis ulcerosa. Ongeveer 10-15% komt niet uit met orale therapie en wordt op enig moment opgenomen het ziekenhuis voor behandeling met corticosteroiden i.v., een kwart

van deze patiënten reageert hier niet op. Deze patiëntengroep zou in aanmerking kunnen komen voor de behandeling met infliximab.

De kosten per jaar inclusief de inductieperiode zijn onder genoemde omstandigheden minimaal $(2,5\% \times 17.000 \times \text{€}15.566 =)$ € 6.6 miljoen en maximaal $(3,75\% \times 35.000 \times \text{€}15.566 =)$ € 20,5 miljoen bij een volledig marktaandeel.

5.b. Bijzonderheden

Infliximab is een intramuraal geneesmiddel dat eerder geregistreerd is en beoordeeld voor de indicaties: reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, spondylitis ankylosans, arthritis psoriatica en plaquepsoriasis. Infliximab is voor die indicaties opgenomen in de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van infliximab

6.a. Claim van de fabrikant

Infliximab zal omwille van de hoge mate van effectiviteit en gebruiksgemak en het feit dat het goed wordt verdragen, voorzien in een belangrijke medische behoefte voor een groep patiënten waarvoor tot op heden geen goede opties beschikbaar waren.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Op basis van indirecte vergelijking is de CFH van oordeel dat infliximab een aanvulling kan zijn op de bestaande therapie. Van belang is lange termijn gegevens te kunnen beoordelen alvorens een definitief oordeel te kunnen geven.

7. CFH-advies

Bij reumatoïde artritis komt behandeling met infliximab in combinatie met methotrexaat in aanmerking indien er sprake is van onvoldoende respons op voorgaande DMARD's als sulfasalazine en methotrexaat in optimale doseringen. Bij arthritis psoriatica moet er sprake zijn van onvoldoende respons op DMARD's in optimale doseringen. Bij spondylitis ankylopoetica komt behandeling met infliximab in aanmerking bij een ernstige actieve spondylitis ankylopoetica (BASDAI ≥ 4) en indien er sprake is van onvoldoende respons op ten minste twee prostaglandinesynthetaseremmers in maximale doseringen en andere conventionele behandeling; bij perifere artritis dient eerst sulfasalazine te zijn geprobeerd. Er is op basis van de op dit moment beschikbare gegevens geen reden om bij deze aandoeningen aan één van de TNF- α -blokkerende middelen de voorkeur te geven; praktische overwegingen kunnen het verschil in toediening zijn. Indien na drie maanden geen of onvoldoende respons op infliximab is verkregen moet de behandeling worden gestaakt.

Bij circa de helft van de patiënten met de ziekte van Crohn, die onvoldoende respons geven op de maximale inzet van thans beschikbare middelen, is infliximab werkzaam in het bereiken en handhaven van een remissie. Het effect bij chronisch gebruik (> 44 weken) is nog niet bekend. Infliximab is tevens bij circa de helft van de patiënten werkzaam in het sluiten van enterocutane fistels. Bij de ziekte van Crohn dient het gebruik van infliximab te worden gereserveerd voor therapieresistente patiënten.

Bij matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen komt behandeling met infliximab of andere biologicals, alleen in aanmerking als behandeling met PUVA, methotrexaat of ciclosporine geen respons heeft gegeven, of wanneer deze middelen niet worden verdragen of absoluut gecontra-indiceerd zijn. De intraveneuze toedieningsvorm vormt een nadeel.

Bij de behandeling van colitis ulcerosa heeft infliximab een therapeutische meerwaarde voor volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd 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 verdragen.

Bij eventuele langdurige onderbreking van de behandeling met infliximab wordt hervatting ontraden in verband met het risico van uitgestelde overgevoeligheidsreacties. In verband met eventuele acute bijwerkingen wordt infliximab poliklinisch toegediend. Infliximab dient alleen te worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring in het voorschrijven van TNF- α blokkerende middelen. De ervaring met infliximab is voldoende bij de indicaties reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn. Lange termijn gegevens over effectiviteit en veiligheid bij plaque psoriasis en colitis ulcerosa ontbreken nog.

8. Literatuur

- 1) College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2006. Diemen CVZ 2006.
- 2) Nationaal Kompas Volksgezondheid. www.nationaalkompas.nl.
- 3) Carter MJ, Lobo AJ et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004; 53; 1-16.
- 4) Campbell S, Travis S et al. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005;17(1):79-84.
- 5) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005; 353(23):2462-76.
- 6) Järnerot G, Hertevig E et al. Infliximab as a rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled study. Gastroenterology 2005;128:1805-11.
- 7) Probert CSJ, Hearing SD et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut 2003; 52:998-1002.
- 8) Shibolet O, Regushevskaya E et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. The Cochrane Database of Systemic Reviews 2006 Issue 1.
- 9) Lichtiger S, Present DH et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. New Engl J Med 1994;330:1841-45/ editorial: 1994;330(26):1897-8*/ correspondence: 1995;332(2)127*.
- 10) D'Haens G, Lemmens L et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:1323-9/ comment: 2001;120(6):1541-3*/comment: 2001;121(6):1530*.
- 11) EMEA; EPAR Remicade.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 23 oktober 2006

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 6F van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenprognose van opname van infliximab (Remicade®) in de beleidsregel dure intramurale geneesmiddelen voor de indicatie colitis ulcerosa.

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor infliximab (Remicade®) in 2007-2008. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel

Colitis ulcerosa behoort evenals de ziekte van Crohn tot de chronische inflammatoire darmaandoeningen zonder aanwijsbaar pathogeen micro-organisme als oorzaak ('Inflammatory Bowel Disease' of IBD). Het is een chronische ziekte met aspecifieke symptomen en een onvoorspelbaar verloop waarbij sprake is van terugkerende ontstekingsreacties. De ziekte ontstaat meestal tussen het 15^e en 35^e levensjaar. Bij 2-5% komt een chronische inflammatoire darmaandoening familiair voor; echter de soort aandoening hoeft binnen een familie niet dezelfde te zijn¹.

De CFH ziet voor infliximab bij colitis ulcerosa een therapeutische meerwaarde voor volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op de conventionele therapie met inbegrip van corticosteroïden en azathioprine of 6-mercaptopurine, of bij wie dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die een dergelijk therapie niet verdragen.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De incidentie van colitis ulcerosa wordt geschat op 11,3 per 100.000 mannen en 10,5 per 100.000 vrouwen. Er zijn naar schatting in Nederland tussen de 17.000 en 35.000 patiënten met colitis ulcerosa.² In deze kostenprognose worden zowel een lage als hoge schatting gepresenteerd waarbij bij de lage schatting uitgegaan wordt van 17.000 patiënten en bij de hoge schatting van 35.000. Van deze patiënten krijgt 10 tot 15% in het verloop van hun ziekte een ernstige exacerbatie waarvoor opname in het ziekenhuis noodzakelijk is³. In deze kostenprognose wordt gerekend met een gemiddelde schatting van 12,5%. Het jaarlijkse percentage is echter onbekend. In deze kostenprognose wordt aangenomen dat deze 12,5% bereikt wordt binnen 12,5 jaar. Hiermee bedraagt het percentage patiënten dat over een periode van vijf jaar (gemiddelde verwachte behandelduur volgens opgave fabrikant) vanwege een ernstige exacerbatie in het ziekenhuis wordt opgenomen naar schatting 5%. Bij een geschatte gemiddelde behandelduur van 5 jaar bedraagt het aantal patiënten met een ernstige exacerbatie waarvoor opname in het ziekenhuis is aangewezen circa 850 tot 1750.

Uit ongecontroleerde onderzoeken blijkt dat 66% van de patiënten na inductie van remissie met ciclosporine, gevolgd door onderhoudsbehandeling met azathioprine of mercaptopurine, ook na een lange vervolgduur (meer dan 18 maanden) geen colectomie hoeft te ondergaan. Er kan dus worden geschat dat 34% van de patiënten die worden behandeld voor ernstige colitis ulcerosa in aanmerking komt en voor behandeling met infliximab.⁴ (n=290 tot n= 600).

Kosten

Infliximab kost € 653,98 per flacon van 100 mg. De dosering van infliximab bedraagt 5mg/kg als intraveneus infuus gevolgd door 5mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie. Daarna wordt infliximab om de 8 weken toegediend. Per jaar inductietherapie bedraagt het gemiddelde aantal infusies bij volledige therapietrouw 8,5. Per infuus kost behandeling van een patiënt van 70 kg met 350 mg infliximab (4 flacons) €2.616, -. Per jaar inductietherapie bedragen de kosten gemiddeld € 22.235, -. Onderhoudsbehandeling met infliximab kost €17.003,- (o.b.v. 1 infuus per 8 weken en gemiddeld 6,5 infuus per jaar). In deze kostenprognose wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelduur van 5 jaar, 20% van de patiënten zal dus jaarlijks een inductiebehandeling ontvangen en 80% een onderhoudsbehandeling. De gemiddelde kosten per patiënt bedragen hiermee gemiddeld €18.005, - per jaar.

3. Kostenprognose

Er zijn geen goede gegevens beschikbaar over het aantal patiënten met colitis ulcerosa dat jaarlijks voor behandeling met infliximab in aanmerking komt. De oorzaak hiervoor is vooral gelegen in het feit dat colitis ulcerosa een ziekte is met een zeer heterogeen beloop. Met behulp van gegevens uit verschillende databronnen is getracht een schatting te maken van dit aantal patiënten. Ruwweg gaat het hierbij dan om circa 290 - 600 patiënten per jaar. Gemiddeld kost een behandeling met infliximab € 18.005, - per jaar. De totale kosten per jaar bedragen hiermee 5,2 tot 10,8 miljoen euro. Infliximab bij colitis ulcerosa voldoet hiermee aan het kosten criterium voor voorlopige opname in de beleidsregel dure intramurale geneesmiddelen.

Deze kosten voor infliximab kunnen op termijn lager uitvallen wanneer ook andere TNF-alfa blokkers (adalimumab en etanercept) voor gebruik bij colitis ulcerosa geregistreerd worden.

4. Referenties

1. Farmacotherapeutisch rapport infliximab (Remicade®) bij colitis ulcerosa. College voor zorgverzekeringen, Timen 2006.
2. Nationaal Kompas Volksgezondheid (www.Nationaalkompas.nl)
3. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut. 1963;41:299-315.
4. Cohen RD, Stein R et.al. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. Am J Gastroenterol. 1999;94:1587-92.

Vraagstelling doelmatigheidstoets infliximab (Remicade®) bij colitis ulcerosa

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van infliximab (Remicade®) voor de indicatie colitis ulcerosa. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van infliximab voor colitis ulcerosa, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor infliximab is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het doelmatigheidsonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van infliximab bij behandeling van colitis ulcerosa in de dagelijkse praktijk. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit
- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksoepzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, methode gegevensverzameling, model, aanvullende gegevens
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de uitkomsten van het doelmatigheidsonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van infliximab in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

Er is door de aanvrager specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid van infliximab bij de behandeling van colitis ulcerosa. Een search in MEDLINE, EMBASE-OVID en Cochrane is uitgevoerd op 25/06/2006 met de volgende zoekcombinaties: 'colitis ulcerosa' EN 'Markov'; 'colitis ulcerosa' EN 'costs'; 'colitis ulcerosa' EN 'cost-effectiveness'; 'colitis ulcerosa' EN 'model costs'; 'colitis ulcerosa' EN 'utility'. Deze search heeft geen resultaten opgeleverd. De CFH heeft een vergelijkbare search uitgevoerd in PubMed met zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' EN 'colitis' EN NIET 'Crohn' or 'infection' or 'colorectal cancer' or 'clostridium' op 22 november 2006. Deze literatuursearch leidde tot 73 publicaties. Hoewel er geen echte kosteffectiviteitsstudie met betrekking tot de behandelopties voor colitis ulcerosa werden gevonden werd in één modelstudie⁴ het effect van de behandelingen infliximab, ciclosporine of colectomie bij colitis ulcerosa op kwaliteit van leven onderzocht in relatie tot de preferentie van de patiënten voor een specifieke behandeling voor colitis ulcerosa. Hiervoor werd een Markov model gebruikt. Een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database leidde niet tot additionele referenties.

Conclusie: De CFH adviseert om ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek na ten hoogste 3 jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en hierbij ook andere zoektermen zoals 'ulcerative colitis' te gebruiken.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van infliximab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in infliximab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Bij de beoordeling van de doelmatigheid in de praktijk wordt een conceptuele onderverdeling gemaakt in twee componenten:

- De intrinsieke economische waarde van infliximab
- De doelmatige toepassing van infliximab in de praktijk

De combinatie van de intrinsieke economische waardebepaling en de gegevens over de toepassing van infliximab in de praktijk zal uiteindelijk leiden tot beantwoording van de vraag of de toepassing van infliximab in dagelijkse praktijk doelmatig is.

De intrinsieke economische waarde van infliximab wordt bepaald door de incrementele kosteneffectiviteitsanalyse. De eerste onderzoeksvraag is dan ook: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van infliximab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?" De doelmatigheidsindicatie moet onderdeel zijn van de ingediende vraagstelling doelmatigheidstoets bij het aanvragen van de voorlopige opname in de beleidsregel op het tijdstip $t=0$ jaar.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt infliximab in de klinische praktijk toegepast?" Deze vraag wordt onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Dit resulteert op het tijdstip $t=3$ jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid.

In het dossier wordt de vraagstelling voor de toets op de doelmatigheid van infliximab bij de indicatie colitis ulcerosa niet expliciet beschreven. Daarnaast heeft de aanvrager geen doelmatigheidsindicatie afgegeven. In 'Uitgangspunten voor een vraagstelling doelmatigheid' beschrijft de aanvrager de opzet van een farmaco-economisch model om de doelmatigheid van infliximab bij patiënten met colitis ulcerosa te onderzoeken. Daaruit blijkt dat de aanvrager geen doelmatigheidsindicatie afgeeft op $t=0$, maar ervoor kiest om tussen $t=0$ en $t=3$ een farmaco-economische model op te zetten, waarna gegevens uit de RCT's, de internationale vervolgstudies en de Nederlandse dagelijkse praktijk worden gebruikt om de incrementele kosteneffectiviteit voor infliximab bij de behandeling van matige of ernstige colitis ulcerosa vast te stellen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager een duidelijk geformuleerde onderzoeksvraag in het dossier moet opnemen waarin aandacht wordt besteed aan de behandelstrategie, de vergelijkende behandelstrategie, de onderzoekspopulatie en de toegepaste analyse techniek. Ook oordeelt de CFH dat de aanvrager de doelmatigheidsindicatie onvoldoende heeft uitgewerkt. De CFH heeft bij voorkeur een eerste indicatie van de doelmatigheid op $t=0$. Een dergelijke doelmatigheidsindicatie kan worden bepaald op basis van de resultaten van de klinische studies en gegevens uit andere (internationale) populaties. De vaststelling van de intrinsieke doelmatigheid heeft twee belangrijke voordelen:

- De orde van grootte van de incrementele kosteneffectiviteits- of kostenutiliteitsratio kan worden vastgesteld
- De kritische parameters, die mogelijk een groot effect kunnen hebben op de doelmatigheid, kunnen in een vaststelling van de intrinsieke doelmatigheid worden

bepaald. Deze kritische parameters zullen vervolgens ook in de uitkomstenstudie worden meegenomen.

4. Onderzoeksopzet

4.1. *Geregistreerde indicatie*

De vraagstelling doelmatigheidstoets en het uitkomstenonderzoek moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor infliximab. Deze luidt: “De behandeling van matige tot ernstige actieve colitis ulcerosa bij patiënten die niet voldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en 6-MP of AZA, of die dergelijke therapieën niet verdragen of die medische contra-indicaties hebben voor dergelijke therapieën (1B tekst).⁵ De CFH heeft de therapeutische meerwaarde voor infliximab als volgt vastgesteld: “Bij de behandeling van colitis ulcerosa heeft infliximab een therapeutische meerwaarde voor volwassenen met matige tot ernstige colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op de conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en azathioprine of 6-mercaptopurine, of bij wie dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of een dergelijke therapie niet verdragen.⁶

4.2. *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa die niet voldoende reageerden op een conventionele therapie met inbegrip van corticosteroiden en 6-MP of AZA, of die dergelijke therapieën niet verdragen of die contra-indicaties hebben voor dergelijke therapieën zullen voor infliximab behandeling in aanmerking komen. Deze patiënten zullen behandeld worden in de dagelijkse klinische praktijk en zullen geïnccludeerd worden in de prospectieve studie. Het wordt uit de vraagstelling van de aanvrager echter niet duidelijk hoeveel centra zullen meedoen aan deze studie en hoeveel patiënten uiteindelijk in de periode van twee tot drie jaar geïnccludeerd zullen worden.

Vragen:

- De CFH vraagt de aanvrager een schatting te geven van het aantal patiënten dat zal worden geïnccludeerd in het prospectieve onderzoek gedurende de periode van twee tot drie jaar.
- De aanvrager zal ook moeten beschrijven in hoeverre dit aantal patiënten voldoende is om een betrouwbare uitspraak te doen over de doelmatigheid van infliximab. Indien er uiteindelijk minder patiënten in het onderzoek worden meegenomen zal de aanvrager moeten beschrijven wat de implicaties hiervan voor de doelmatigheidsuitspraak zijn.

4.3. *Vergelijkende behandeling*

In het Farmacotherapeutisch rapport infliximab voor de behandeling van colitis ulcerosa is de vergelijkende behandeling ciclosporine of colectomie. Ook de aanvrager stelt voor om ciclosporine en colectomie als vergelijkende behandeling mee te nemen, maar merkt op dat volgens de richtlijnen van de Nederlandse werkgroep Inflammatory Bowel Disease deze behandelopties pas worden ingezet indien behandeling met infliximab faalt.⁷

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager infliximab voor de behandeling van colitis ulcerosa moet vergelijken met ciclosporine en colectomie.

4.4. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Door de aanvrager wordt voorgesteld om een aantal uitkomstmaten mee te nemen in het farmaco-economische model dat zal worden gebruikt om de doelmatigheid van infliximab bij de behandeling van colitis ulcerosa te bepalen:

- Mayo Clinical Response Scale. Dit is een combinatie van klinische criteria (defecatiefrequentie, rectaal bloedverlies, algemene beoordeling door de arts) en afwijkingen die worden gezien bij endoscopisch onderzoek van de darm. Een score < 3 geeft remissie aan en een score van ≥ 3 betekent dat de ziekte actief is. De maximumscore is 12.
- Klinische remissie. Dit wordt bepaald op basis van de Mayo-score; indien de Mayo-score ten hoogste 2 is en geen van de subscores groter dan 1 is er sprake van klinische remissie.
- Generieke (SF-36, EQ-5D) en ziekte specifieke kwaliteit van leven (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ))

Daarnaast geeft de aanvrager aan dat de bijwerkingen van infliximab en de vergelijkende behandelingen in kaart worden gebracht.

In de vraagstelling wordt de verzameling van kosteninformatie nader gespecificeerd:

- Perspectief. De aanvrager geeft aan dat het maatschappelijk perspectief zal worden gehanteerd.
- Herkomst van kosteninformatie. De aanvrager beschrijft dat informatie over de kosten van de behandeling van colitis ulcerosa uit de Nederlandse literatuur zal worden gehaald. Informatie over de kosten van infliximab behandeling zal prospectief worden verzameld. Kostengegevens met betrekking tot ziekenhuisopnamen zullen gebaseerd worden op de DBC systematiek. Indirecte kostengegevens zoals niet-medische kosten zullen geëxtraheerd worden uit niet nader gedefinieerde bestaande of toekomstige Nederlandse studies.
- Kostenposten. Een gedetailleerd overzicht over alle kostenposten die moeten worden meegenomen is niet toegevoegd.

Conclusies:

- De CFH is van oordeel dat de beschrijving van de verzameling en het gebruik van uitkomstmaten in meer detail zal moeten worden beschreven. Aandacht moet daarbij in het bijzonder zijn voor:
 - Meer gedetailleerde beschrijving van de bepaling en de analyse van de Mayo Clinical Response en klinische remissie bij de patiënten die behandeld worden met infliximab of de vergelijkende behandeling.
 - Uitgewerkte beschrijving van de bepaling van de kwaliteit van leven en de daaropvolgende omzetting naar utiliteiten zodat een incrementele kostenutiliteitsratio vastgesteld kan worden.
- De CFH verzoekt de bepaling van kosten in meer detail uit te werken. Aandacht moet daarbij zijn voor:
 - Uitwerking van de verschillende kostenposten, gespecificeerd in de categorieën directe medische kosten, indirecte medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten.
 - Nadere specificatie van de Nederlandse bronnen die zullen worden gebruikt om de kostengegevens te verzamelen. De CFH is van oordeel dat zoveel als mogelijk dezelfde bronnen moeten worden gebruikt om kosteninformatie te verzamelen; in een prospectieve studie naar de behandeling van colitis ulcerosa met infliximab of de vergelijkende behandeling kan een groot deel van deze kostengegevens worden verzameld.

4.5. Tijdshorizon

De aanvrager geeft aan dat de tijdshorizon van de doelmatigheidsanalyse waarschijnlijk 5 jaar zal zijn gezien enerzijds het chronische gebruik van infliximab in de behandeling van colitis ulcerosa en anderzijds onduidelijkheid over het gebruik op lange termijn.

Conclusies:

- Hoewel de CFH van oordeel is dat het te vroeg is om uit te gaan van een levenslange behandeling met infliximab lijkt een tijdshorizon van vijf jaar aan de korte kant. De CFH adviseert om in eerste instantie in de base case uit te gaan van een tijdshorizon van tien jaar. De reden is dat meestal, na een periode van tien jaar, bij uitbehandelde colitis ulcerosa patiënten colectomie plaatsvindt. Het is nog onduidelijk of infliximab behandeling een effect zal hebben op de periode van 10 jaar bij deze colitis ulcerosa patiënten.
- Daarnaast adviseert de CFH in de doelmatigheidsanalyse de tijdshorizon in de gevoeligheidsanalyse te variëren van 1 jaar tot levenslang.

4.6. Methode gegevens verzameling

Om de doelmatigheid van infliximab ten opzichte van de vergelijkende behandeling te kunnen vast stellen zal een farmaco-economisch model worden gebruikt. De aanvrager geeft aan dat een groot deel van inputgegevens voor het model uit de (Nederlandse) literatuur wordt betrokken.

De klinische gegevens zullen worden gehaald uit data van de gerandomiseerde onderzoeken (ACT1 en ACT2 studies) en drie toekomstige onderzoeken (open-label extension van de ACT studies, een lange termijn safety surveillance studie en een Europese patiëntenregistratie).

De drie toekomstige studies worden niet nader toegelicht voor wat betreft studiepopulatie, aantal patiënten, uitkomstmaten en dataverzameling.

Kostengegevens zullen uit bestaande of toekomstige Nederlandse studies worden gehaald, die echter niet nader besproken worden in het dossier. Ook is onduidelijk of data over ziekteverzuim en zorgconsumptie uit de literatuur van toepassing zijn op patiënten die in de dagelijkse praktijk behandeld zullen worden met infliximab. Te verwachten is dat deze kostencategorieën zullen veranderen aangezien op dit moment geen vergelijkbare medicamenteuze behandeling voor handen is.

Geneesmiddelengebruikgegevens voor infliximab worden middels een prospectieve studie verzameld. In dit onderzoek worden patiënten worden geïncludeerd vanaf het moment dat ze met infliximab behandeling van colitis ulcerosa starten. De minimale vervolgduur is een half jaar; de maximale vervolgduur is twee jaar. Er wordt geen informatie gegeven het aantal te includeren ziekenhuizen en patiënten, de in- en uitsluitcriteria, wijze van dataverzameling, etc.

Retrospectief onderzoek

In de vraagstelling is geen informatie opgenomen over de gegevensverzameling van de vergelijkende behandelingen ciclosporine en colectomie. Omdat het waarschijnlijk is dat ciclosporine en colectomie alleen nog worden ingezet bij therapiefalen van infliximab zullen gegevens over deze behandeling alleen retrospectief kunnen worden verzameld.

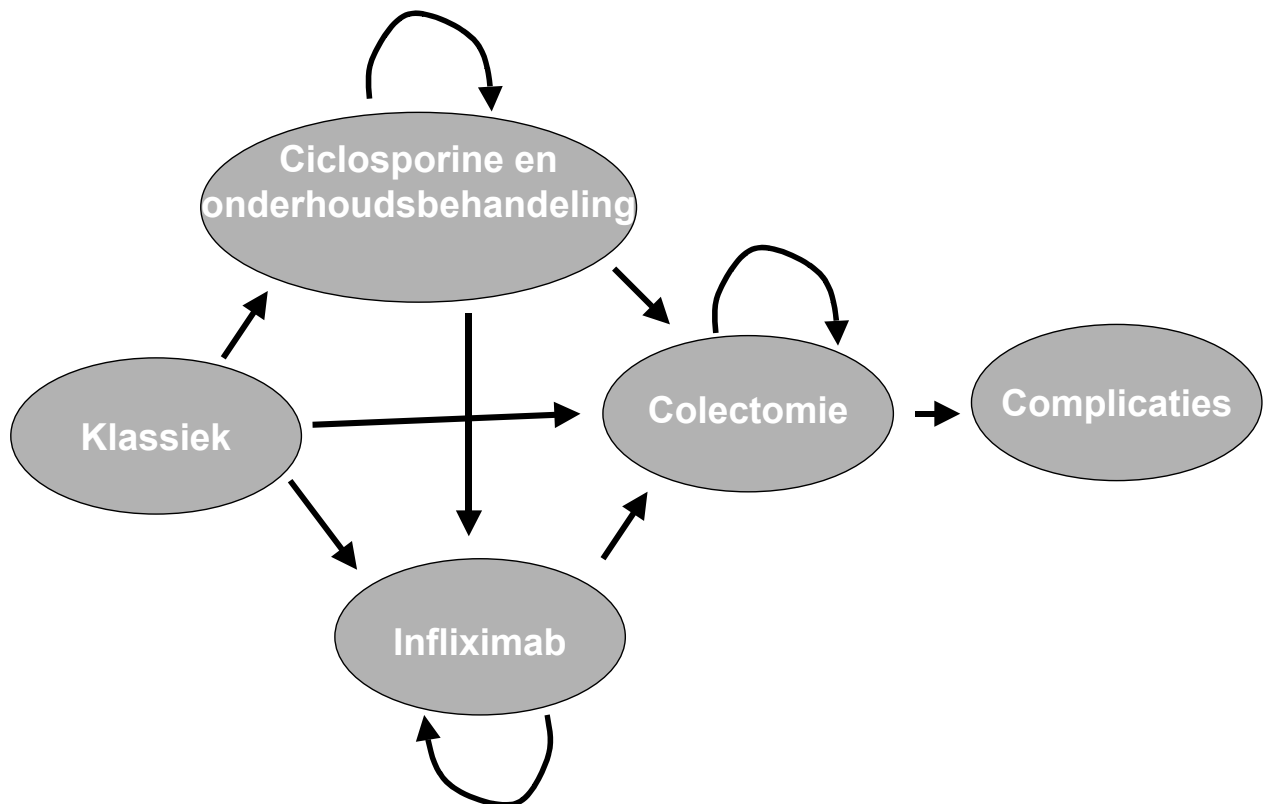
Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van de dataverzameling te summier is omschreven. Daarnaast is de CFH van oordeel dat de literatuur onvoldoende accurate data met betrekking tot de kosten voortbrengt. De aanvrager moet voornamelijk beschrijven:

- De partij die het onderzoek gaat uitvoeren.
- Het aantal centra en patiënten dat zal deelnemen aan het prospectieve onderzoek
- De informatie in het bijzonder met betrekking tot kosten en uitkomsten in de prospectieve en retrospectieve studie die wordt verzameld.

- De timing van de gegevensverzameling, met behulp van case report forms, bij de patiënten.

4.7. Model

Er wordt in de aanvraag een schets gemaakt van een farmaco-economisch rekenmodel (zie figuur 1). Uitgangspunt van het model is dat infliximab voor de behandeling van colitis ulcerosa wordt vergeleken met colectomie of met ciclosporine met onderhoudsbehandeling eventueel gevolgd door colectomie. Het belangrijkste probleem met deze schets is dat er in plaats van patiënten die zich in een bepaalde gezondheidsstaat bevinden behandelingen worden genoemd in deze schets. Er is dus ook geen sprake van een farmaco-economisch rekenmodel.



Vraag: De CFH verzoekt de aanvrager in plaats van een schets een standaard farmaco-economisch rekenmodel uit te werken. Van belang bij deze uitwerking is:

- Een beschrijving van de verschillende patiëntgroepen in de verschillende gezondheidsstadia als basis van het farmaco-economische rekenmodel.
- Een beschrijving van het type model (Markov ed) dat zal worden gebruikt voor de analyse.
- Een duidelijke uitwerking van de overgangskansen, gespecificeerd naar aanleiding van internationale klinische studies.
- Een berekening van de incrementele kostenutiliteit op basis van internationale studiegegevens als onderdeel van de doelmatigheidsindicatie.
- Het opleveren van het elektronische model als onderdeel van de vraagstelling doelmatigheid.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat een uitwerking van het farmacoeconomische model noodzakelijk is.

5. Uitvoerbaarheid

Het is moeilijk te schatten hoe de uitvoering van het prospectieve, en eventuele retrospectieve dataverzameling zal gaan verlopen. Het is onduidelijk of voldoende centra aan deze studie zullen deelnemen en een schatting van het mogelijke aantal deelnemende patiënten is nu nog moeilijk te maken op basis van de door de aanvrager geleverde gegevens.

Conclusie: Op basis van de door de aanvrager aangeleverde informatie kan de CFH geen oordeel geven over de uitvoerbaarheid van de uitkomstenstudie en daaropvolgende berekening van de incrementele kosteneffectiviteit. De aanvrager zal de uitkomstenstudie en het farmaco-economische rekenmodel in meer detail moeten uitwerken.

6. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een aantal randvoorwaarden:

- Gegevens van voldoende patiënten zijn beschikbaar.
- De klinische gegevens voor het model kunnen uit Nederlandse en/of internationale studies betrokken worden
- Voor het model zullen behalve klinische gegevens voor infliximab ook klinische uitkomsten voor de vergelijkende behandeling beschikbaar zijn.
- Gegevens over belangrijke klinische uitkomsten (colectomie, complicaties bij chirurgie en ciclosporine met onderhoudsbehandeling) zullen beschikbaar zijn.
- Economische gegevens (eenheden van resource utilisation en kostengegevens in €) zijn beschikbaar in de literatuur.
- De patient reported outcomes zullen beschikbaar zijn, waarbij de utiliteiten afgeleid kunnen worden uit de Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36), Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) en EQ-5D.

Conclusie: De CFH onderschrijft de genoemde randvoorwaarden, maar is van oordeel dat de aanvrager ook moet beschrijven hoe aan deze randvoorwaarden voldaan kan worden. Dat geldt vooral voor gegevensverzameling bij patiënten met vergelijkende behandeling en de verzameling van kostengegevens en kwaliteit van leven gegevens.

7. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager maakt een onderscheid tussen studies die door Centocor/Schering-Plough opgezet zijn en studies die door derden, zoals academische onderzoeksgroepen, opgezet zijn. Drie studies verdienen volgens de aanvrager bijzondere aandacht:

- Een 3-jaar open extension studie van de ACT studies. In deze lange termijnstudie zullen de werkzaamheid en veiligheid van infliximab voor de behandeling van colitis ulcerosa gedurende een periode van 3 jaar onderzocht worden.
- Een lange termijn safety surveillance study (RESULTS UC) waarbij veiligheidsinformatie, waaronder het voorkomen van colectomieën, verzameld zal worden.
- Een Europese patiëntenregistratie, waarin informatie over infliximab en vergelijkende behandeling gedurende een periode van vijf jaar verzameld zal worden.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de genoemde studies een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan het doelmatigheidsonderzoek en verzoekt daarom de aanvrager te beschrijven welke patiëntgegevens uit deze drie onderzoeken gebruikt zullen gaan worden in de doelmatigheidsanalyses.

8. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid in de huidige vorm onvoldoende uitgewerkt is. De vraagstelling behoeft een uitwerking van een aantal onderdelen die van essentieel belang zijn voor een goede uitvoering van de studie:

- *Onderzoeksvraag.* De CFH is van oordeel dat de aanvrager de doelmatigheidsindicatie onvoldoende heeft uitgewerkt. De CFH heeft bij voorkeur een eerste indicatie van de doelmatigheid op $t=0$. Een dergelijke doelmatigheidsindicatie kan worden bepaald op basis van de resultaten van de klinische studies en gegevens uit andere (internationale) populaties.
- *Patiëntenpopulatie.* De CFH verzoekt de aanvrager een schatting te geven van het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd in het prospectieve geneesmiddelenonderzoek gedurende de periode van twee tot drie jaar.
- *Uitkomstenmaten.* De aanvrager zal de verzameling van klinische uitkomstmaten, kwaliteit van leven en kosten in meer detail moeten beschrijven.
- *Tijdshorizon.* De CFH adviseert om in de base case van het farmaco-economische model uit te gaan van een tijdshorizon van tien jaar. Daarnaast adviseert de CFH in de gevoeligheidsanalyse van het farmaco-economische model de tijdshorizon te variëren van 1 jaar tot levenslang.
- *Dataverzameling.* Het is nu nog onduidelijk wanneer, waar, hoe en door wie de dataverzameling in de deelnemende centra wordt uitgevoerd. De aanvrager zal dit in meer detail moeten uitwerken. Daarnaast is de CFH van oordeel dat de literatuur onvoldoende accurate data met betrekking tot de kosten voortbrengt.
- *Model.* De CFH is van oordeel dat verdere uitwerking van het farmacoeconomische model noodzakelijk is.
- *Bestaand en lopend onderzoek.* De CFH is van oordeel dat de aanvrager zal moeten beschrijven welke patiëntgegevens uit de klinische studies en de Europese patiëntenregistratie gebruikt zullen gaan worden in de doelmatigheidsanalyses.

De CFH is daarom van oordeel dat de aanvrager het onderzoeksvoorstel nader moet uitwerken om daarna met de dataverzameling te kunnen starten.

9. Literatuurlijst

- (1) Anonymous. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (2) Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (3) Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
- (4) Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E et al. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(9):1135-1142.

- (5) 1B-tekst infliximab. EMEA [2006 Available from:
URL:www.emea.eu.int/index/index1.htm
- (6) CFH. Farmacotherapeutisch rapport infliximab bij de indicatie colitis ulcerosa. 22-10-2006. Diemen.
- (7) Woude Jv. Medicamenteuze therapie van inflammatoire darmziekten. I. Colitis ulcerosa. Geneesmiddelenbulletin 2006; 40:17-24.