

Farmacotherapeutisch rapport infliximab (Remicade®) bij de indicatie plaquepsoriasis

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 bij de indicatie plaquepsoriasis is vergeleken met de geneesmiddelen etanercept en efalizumab. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Infliximab is onvoldoende onderzocht bij de geregistreerde indicatie, namelijk patiënten die geen respons hebben gegeven op of een contra-indicatie hebben voor of intolerant zijn voor ander systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA. Onderzoeken waarin infliximab bij deze indicatie direct is vergeleken met etanercept en efalizumab ontbreken. Voornamelijk is onduidelijk hoe de effectiviteit van infliximab bij de geregistreerde indicatie zich verhoudt tot die van etanercept en efalizumab. Er zijn aanwijzingen op basis van indirecte vergelijking dat infliximab effectiever is. Om dit aan te tonen is direct vergelijkend onderzoek noodzakelijk.

Infliximab is evenals efalizumab en etanercept een immunomodulerende stof. Het bijwerkingenprofiel van infliximab lijkt in grote lijnen vergelijkbaar met etanercept. Zowel bij infliximab als bij etanercept zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige levensbedreigende en soms fatale infecties gemeld. Hoewel infusiereacties met infliximab meestal licht van aard zijn kunnen ernstige reacties optreden. Wat de klinische betekenis is van de vorming van auto-antilichamen bij anti-TNF-therapie is nog onduidelijk.

De verbetering van de kwaliteit van leven van infliximab lijkt gelijk aan of groter dan die van etanercept en efalizumab.

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

Contra-indicaties en restricties bij infliximab, etanercept en efalizumab komen in grote mate overeen.

Het gebruiksgemak van infliximab komt niet overeen met dat van etanercept of efalizumab. De toedieningsfrequentie van infliximab is lager, maar het middel moet intraveneus worden toegediend.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van plaquepsoriasis heeft infliximab een therapeutische meerwaarde voor een verzekerde van achttien jaar of ouder met matige tot ernstige plaquepsoriasis die onvoldoende respons heeft gegeven op, een absolute contra-indicatie heeft voor of intolerant is voor andere systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de beroepsgroep zijn aanvaard.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Infliximab (Remicade®)
Samenstelling	100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Geregistreerde indicatie	Onder andere voor matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die niet reageerden op een andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA of bij wie dergelijke therapie gecontraïndiceerd is, of die dergelijke therapie niet verdragen.
Dosering	5 mg/kg toegediend als een intraveneuze infusie gedurende een periode van 2 uur, gevolgd door bijkomende infusiedoses van 5 mg/kg 2 en 6 weken na de eerste infusie, daarna om de 8 weken. Indien een patiënt na 14 weken (d.w.z. na 4 doses) geen respons vertoont, mag er geen bijkomende therapie met infliximab

	gegeven worden.
Werkingsmechanisme	Selectief immunosuppressivum. Infliximab is een chimerisch humaan-muis monoclonaal antilichaam dat zich met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF α maar niet aan lymfotaxine α (TNF β). Infliximab remt de functionele activiteit van TNF α in een grote verscheidenheid van biologische in vitro testen.
Bijzonderheden	Infliximab betreft een intramuraal geneesmiddel en is eerder geregistreerd en beoordeeld voor de indicaties: reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, spondylitis ankylosans en arthritis psoriatica. Infliximab is voor die indicaties opgenomen in de beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen.

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Plaquepsoriasis is een frequent voorkomende erfelijke inflammatoire huidaandoening.¹ De prevalentie van plaquepsoriasis in de Nederlandse bevolking wordt geschat op 2 à 3 procent. De diagnose psoriasis wordt gesteld op het klinisch beeld, er zijn geen specifieke diagnostische testen. De meest opvallende kenmerken zijn schilfering, verdikking en roodheid van de huid. Ook jeuk staat bij een aantal patiënten op de voorgrond. De ernst van de huidlaesies kan variëren van enkele scherp omschreven plaques (plaquepsoriasis) tot een uitgebreide schilfering over het hele lichaam (erythrodermatische psoriasis); soms gaat het om een gedissemineerd beeld met erythemasquameuze papels (psoriasis guttata). Bij een deel van de patiënten presenteert de aandoening zich met nagelafwijkingen (psoriasis unguium) of ontstaan er met psoriasis geassocieerde gewrichtsontstekingen (arthritis psoriatica).

Bij 75 tot 80% van de patiënten is de aandoening licht tot matig ernstig van aard. De aandoening heeft een wisselend beloop dat wordt gekarakteriseerd door periodes van spontane verbetering of verslechtering. Patiënten kunnen op verschillende momenten van hun leven aangedaan worden door verschillende verschijningsvormen van psoriasis. Meestal treden de eerste symptomen op tussen het 15e en 35e levensjaar. Psoriasis kan echter ook op latere leeftijd ontstaan, met een piek tussen het 57e en 60e jaar. Bij ongeveer een derde van de patiënten is sprake van een positieve familieanamnese.

Voor de behandeling van plaquepsoriasis bestaan de volgende behandelingsmogelijkheden: lokale behandelingen, lichttherapie of fotochemotherapie met ultraviolet A en psoralen (PUVA), systemische therapieën en biologicals; efalizumab of etanercept.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Bij ernstige gevallen van plaquepsoriasis, waarbij met UVB of PUVA therapie onvoldoende resultaat is bereikt, komen methotrexaat of ciclosporine in aanmerking. Bij onvoldoende respons, intolerantie of contra-indicatie voor deze middelen is behandeling met etanercept of efalizumab geïndiceerd.

Infliximab wordt voor de farmacotherapeutische waardebeoordeling vergeleken met deze middelen.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de 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 18 april 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: "psoriasis"

and “infliximab” AND/OR “etanercept” AND/OR “efalizumab”. 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/ effectiviteit

Criteria

Om de ernst en het beloop van psoriasis uit te drukken zijn verschillende scores ontwikkeld. Hiervan is de PASI-score (Psoriasis Area and Severity Index) de meest gebruikte en geaccepteerde maat. Deze score is een gecombineerde maat voor de beoordeling van huidsymptomen: erytheem, induratie, desquamatie (elk op een schaal van 0-4) en percentage van het aangedane huidoppervlak (schaal 0 tot 6). De symptomen worden afzonderlijk geëvalueerd voor hoofd, romp, bovenste en onderste extremiteiten. Het bereik van de PASI is van 0 (geen laesies) tot 72 (meest ernstige psoriasis).

Als ernstige psoriasis kan worden beschouwd psoriasis waarbij tenminste 20% van het totale lichaamsoppervlak is aangedaan en/of een PASI-score van minimaal 10.

Door de FDA en in klinisch onderzoek wordt doorgaans een reductie van 75% of meer van de PASI score (PASI 75) aangehouden als primair eindpunt in therapeutische onderzoeken bij plaquepsoriasis. Patiënten die een PASI 75 bereiken ervaren een betekenisvolle verandering in de ernst van de psoriasis, de kwaliteit van leven benadert die van patiënten die (vrijwel) vrij zijn van psoriasis laesies. Hoewel de PASI score een erkende maat is in wetenschappelijk onderzoek bij plaquepsoriasis, is er ook kritiek. Zo komt de score slecht overeen met de klinische realiteit.

Toepassingsgebied

De werkzaamheid van infliximab bij psoriasis werd bestudeerd in drie gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken: Gottlieb (SPIRIT)⁵, Reich (EXPRES)⁶ en Chaudari⁷. Patiënten uit beide onderzoeken hadden plaque psoriasis (Body Surface Area \geq 10% en PASI \geq 12). Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was het percentage patiënten dat \geq 75% verbetering bereikte in PASI ten opzichte van baseline in week 10.

SPIRIT⁵ evalueerde de werkzaamheid van inductietherapie (zonder verdere onderhoudstherapie) met infliximab bij 249 patiënten met plaquepsoriasis die voordien PUVA of een systemische behandeling kregen. De patiënten kregen infusies van 3 of 5 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6. Patiënten met een PGA (physician global assessment)-score van \geq 3 kwamen in aanmerking voor een extra behandeling in week 26.

Uitkomsten: bij de met infliximab 5 mg/kg behandelde groep was na 10 weken sprake van een statistisch significante verbetering in PASI 75 respons ten opzichte van placebo.

De EXPRESS-studie⁶ evalueerde de werkzaamheid van inductie- én onderhoudstherapie met infliximab bij 378 patiënten met plaque psoriasis. De patiënten kregen infusies van 5 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6, gevolgd door een onderhoudstherapie om de 8 weken tot en met week 22 bij de placebogroep en tot en met week 46 bij de infliximabgroep. In week 24 schakelde de placebogroep over op een inductietherapie met infliximab (5 mg/kg), gevolgd door een onderhoudstherapie met infliximab (5 mg/kg). Van de patiënten kreeg 71% voorafgaande therapie met PUVA, methotrexaat, ciclosporine of acitretine.

Uitkomsten: bij de met infliximab behandelde groep bleek sprake te zijn van een statistisch significante PASI 50 respons ten opzichte van placebo in week 2 en een statistisch significante PASI 75 respons in week 6. Na 10 weken was zowel de PASI 75 als 90 statistisch significant bij infliximab 5 mg/kg ten opzichte van placebo. De werkzaamheid was gelijk in de subgroep van patiënten die blootgesteld werden aan voorafgaande systemische therapieën in vergelijking met de totale studiepopulatie.

Infliximab is ook onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van Chaudari⁷. Deze publicatie beschrijft de werkzaamheid van inductie- en onderhoudstherapie met infliximab bij 33

patiënten met plaquepsoriasis (BSA) $\geq 5\%$. Het primaire eindpunt was de 'physicians global assessment (PGA) score. De patiënten kregen infusies van 5 mg/kg infliximab, 10 mg/kg infliximab of placebo in week 0, 2 en 6. Een positieve respons was gedefinieerd als een goede (50-75% klaring met matige verbetering), uitstekende (75-99% klaring met uitstekende verbetering) en totale klaring (100%) op de PGA score. Geen respons was gedefinieerd als minder dan 50% klaring met weinig of geen verbetering op de PGA-score. De verandering in PASI-score was een secundair eindpunt in deze studie.

Uitkomsten: na zes weken was bij infliximab 5 mg/kg sprake van een statistisch significant verschil in respons op de PGA-score ten opzichte van placebo. Na twee weken was er bij infliximabgroep al sprake van een verbetering op het secundaire eindpunt, namelijk een verbetering van de PASI-score.

Tabel 1. Gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met infliximab bij plaquepsoriasis

Studie, duur	Geneesmiddel	N	% Verbetering >PASI 75%		<p-waarde>
Gottlieb et al. 10 weken SPIRIT 26 weken (zonder onderhoudsdosering)	Infliximab 3 mg/kg	99	71,7		(p <0,001)
	Infliximab 5 mg/kg	99	87,9		
	Placebo	51	5,9		
	Infliximab 3 mg/kg		13,8		
	Infliximab 5 mg/kg		30		
			PASI 75	PASI 90	
Reich et al. 10 weken EXPRESS 24 weken	Infliximab 5 mg/kg	301	80	57	(<0,0001)
	Placebo	77	3	1	
	Infliximab 5 mg/kg		82	58	
	Placebo		4	1	
			PGA-score		
Chaudari et al. 6 weken	placebo	11	2/11 (18%) responders		P=0.0089 P=0.019
	5 mg/kg infliximab	11	9/11 (82%) responders		
	10 mg/kg infliximab	11	10/11 (91%) responders		
			$\geq 75\%$ PASI verbetering		
Secundaire eindpunten (PASI verbetering) na 2 weken	placebo	11	2/11 (18%)		P=0.0089 P=0.03 (p<0,0003)
	5 mg/kg infliximab	11	9/11 (82%)		
	10 mg/kg infliximab	11	8/11 (73%)		
	infliximab groep	22			

Onderzoek uitgevoerd met Efalizumab			PASI 75		
Gordon / Menter PASI 75: 12 /24 weken	Efalizumab	369	12 weken: 27 %		P<0.001
	Placebo	187	12 weken: 4 %		
	Efalizumab		24 weken: 44 %		

Onderzoek uitgevoerd met etanercept						
Leonardi	PASI score	N	> 50	> 75	>90	
12 weken	Placebo	166	14	4	1	Na 2 weken is de placebogroep overgestapt op etanercept 2x25mg/week 1x25mg/week buiten doseringsrange in SmPC.
	Etanercept 1x25mg/week	160	41*	14*	3	
	Etanercept 2x25mg/week	162	58*	34*	12*	
	Etanercept 2x50mg/week	164	74*	49*	22*	
24 weken	Etanercept 1x25mg/week	160	58*	25	6	
	Etanercept 2x25mg/week	162	70	44	20	
	Etanercept 2x50mg/week	164	77	59	30	

Discussie: In zowel de studie van Gottlieb als Chaudari is een deel van de populatie met een andere dosering behandeld dan het geregistreerde doseringsvoorschrift. De SPIRIT studie betreft de respons op een enkele infusie en geeft geen aanvullende informatie over lange termijn resultaten. Verder is infliximab onvoldoende onderzocht bij de geregistreerde indicatie, namelijk patiënten die geen respons hebben gegeven op of een contra-indicatie hebben voor of intolerant zijn voor ander systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA. Voor de specifiekere beschrijving van de resultaten van de onderzoeken met etanercept en efalizumab bij psoriasis, zie de farmacotherapeutische rapporten hierover.

Conclusie: Vooralsnog is onduidelijk hoe de effectiviteit van infliximab bij de geregistreerde indicatie zich verhoudt tot die van etanercept en efalizumab. Er zijn aanwijzingen op basis van indirecte vergelijking dat infliximab effectiever is. Om dit aan te tonen is direct vergelijkend onderzoek noodzakelijk.

4.b. Bijwerkingen

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

Bij toepassing van infliximab bij psoriasis is in de EXPRESS studie⁶⁾ een patiënt overleden aan sepsis, bij 3 patiënten trad een ernstige infectie op, 4 patiënten hadden ernstige infusiegerelateerde reacties, bij 3 patiënten werd huidkanker gediagnosticeerd. Het lupusachtig syndroom werd 2 maal gezien, stijging van transaminase bij 26 patiënten. Bij 28% van de psoriasis patiënten ontwikkelde zich na verloop van de behandeling antilichamen tegen infliximab, dit ging gepaard met een groter aantal ernstige infusiegerelateerde bijwerkingen en een kortere therapeutische reactie.

Bij het gebruik van infliximab bij andere toepassingsgebieden zijn ernstige, soms letale bijwerkingen naar voren gekomen waarvan verondersteld kan worden dat deze bij de indicatie psoriasis ook kunnen optreden. Hieronder vallen onder andere levensbedreigende infecties, infusiegerelateerde reacties zoals larynxoedeem, ernstige bronchospasmen, anafylactische shock, uitbraak van auto-immuunziekte en neurologische complicaties zoals convulsies, leverfalen en hartinsufficiëntie bij eerder gezonde patiënten.

Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd naar het optreden van bijwerkingen bij infliximab, etanercept en efalizumab. Een vergelijking van de registratieteksten leert het volgende over de bijwerkingen:

Etanercept. De registratietekst van *etanercept* vermeldt als meest voorkomende bijwerkingen: reacties op de injectieplaats, infecties, m.n. bovenste luchtweginfecties (meestal verkoudheden en sinusitis), jeuk en urticaria. De reacties op de injectieplaats zijn meestal licht van aard (erytheem en/of jeuk, pijn of zwelling) en komen met name in de eerste maand voor, waarna de frequentie afneemt. De gemiddelde duur was 3-5 dagen. Ernstige allergische of anafylactische reacties zijn met etanercept zelden gemeld.

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

Efalizumab. De meest voorkomende bijwerkingen die zijn gerapporteerd bij het gebruik van *efalizumab* zijn griepachtige symptomen zoals koorts, hoofdpijn, koude rillingen, misselijkheid en spierpijn. Leukocytose en lymfocytose treden eveneens zeer vaak op.

Infliximab is evenals efalizumab en etanercept een immunomodulerende stof. Tijdens de behandeling met deze geneesmiddelen kunnen zich auto-immuunantilichamen ontwikkelen; de klinische betekenis hiervan is nog onbekend. De incidentie van antilichamen is hoger (2-3 maal) bij episodisch gebruik. Gelijktijdig gebruik van immunomodulators zoals methotrexaat vermindert het voorkomen van humane antilichaamvorming (met name bij episodisch gebruik). Ook bij de behandeling met *etanercept* kunnen zich auto-immuunantilichamen ontwikkelen. In 1-jarige

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

Bijwerkingen op lange termijn zijn nog niet bekend. Bij gebruik van infliximab, efalizumab of etanercept bestaat de mogelijkheid dat de afweer tegen infecties en maligniteiten wordt aangetast. Niet bekend is of deze middelen de ontwikkeling en het verloop van maligniteiten en actieve en/of chronische infecties zouden kunnen beïnvloeden. Voor *etanercept* zijn er meldingen van verscheidene maligniteiten en zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige infecties gemeld (fataal, levensbedreigend, of met noodzaak tot ziekenhuisopname of intraveneuze toediening van antibiotica).

Conclusie.

Infliximab is evenals efalizumab en etanercept een immunomodulerende stof. Het bijwerkingenprofiel van infliximab lijkt in grote lijnen vergelijkbaar met etanercept. Zowel bij infliximab als bij etanercept zijn in postmarketing rapporten sepsis en ernstige levensbedreigende en soms fatale infecties gemeld. Hoewel infusiereacties met infliximab meestal licht van aard zijn kunnen ernstige reacties optreden. Wat de klinische betekenis is van de vorming van auto-antilichamen bij anti-TNF-therapie is nog onduidelijk.

4.c. Kwaliteit van leven

Psoriasis heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Van de patiënten met ernstige psoriasis ervaart 79% een negatief effect op hun fysieke, mentale en sociale welzijn.¹⁴ Deze aspecten worden niet geëvalueerd in de PASI-score. Daarom is een beoordeling van de kwaliteit van leven complementair aan de PASI-score, zodat aangetoond wordt dat een verbetering van de huidsymptomen ook resulteert in een betekenisvolle verbetering in het leven van de patiënt. De Dermatology Life Quality Index (DLQI) is een vragenlijst met 10 onderwerpen, waaronder de beleving van de patiënt van pijn, jeuk, schaamte en de invloed van de psoriasis op het dagelijks leven en relaties. De score voor de DLQI reikt van 0 (geen nadeel) tot 30 (maximaal nadeel). In de studie van Feldman⁸⁾ werd na 10 weken een verbetering van de mediane DLQI-score ten opzichte van placebo gezien in de 5 mg/kg infliximabgroep (91%) ten opzichte van geen verandering in de placebogroep ($p < 0,001$).

Met efalizumab (Gordon⁹⁾) behandelde patiënten hadden gemiddeld een grotere verbetering in de kwaliteit van leven (DLQI) van 47% ten opzichte van placebo (14%) ($P < 0,001$). Bij etanercept (Leonardi¹⁰⁾) was sprake van een vergelijkbare verbetering in de kwaliteit van leven (DLQI) van 50-70% ten opzichte van placebo (6-10%).

Conclusie:

De verbetering van de kwaliteit van leven van infliximab lijkt gelijk aan of groter dan die van etanercept en efalizumab.

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 en sinds september 2004 voor de behandeling van psoriatische artritis. Tot en met augustus 2005 zijn bijna 700.000 patiënten behandeld met infliximab, overeenkomend met 1,91 miljoen patiëntjaren. Sinds september 2005 is infliximab geregistreerd voor de behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die niet reageren op een andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA, of bij wie dergelijke therapie gecontra-indiceerd is, of die dergelijke therapie niet verdragen. Met infliximab is ervaring opgedaan met een behandelduur van 50 weken. De ervaring met behandeling met infliximab bij psoriasis is beperkt.

Conclusie: Bij de langer bestaande indicaties is de ervaring met infliximab voldoende. Bij de indicatie psoriasis 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.

Etanercept is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve infecties, met inbegrip van chronische of lokale infecties.

Efalizumab is bij actieve tuberculose of andere ernstige infecties, bij patiënten met maligniteiten in de anamnese en bij immunodeficiënties. Ook kan efalizumab niet worden gebruikt voor de behandeling van specifieke vormen van psoriasis zoals psoriasis guttata, erythrodermie of pustulosa als enige of overheersende vorm van psoriasis. Voor infliximab, etanercept, methotrexaat en ciclosporine geldt deze contra-indicatie niet.

Behandelduur

Na 6 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 50 weken.

De behandeling van psoriasis met etanercept dient te worden geëvalueerd na 12 weken. Wanneer een respons aanwezig is, wordt de behandeling voortgezet tot remissie is bereikt, met een maximale behandelingsduur van 24 weken. Deze beperking in toepassingsduur berust waarschijnlijk op het ontbreken van lange termijnstudies.

De behandeling met efalizumab dient te worden geëvalueerd na 12 weken, alleen bij een goede respons mag de behandeling worden voortgezet. In 2005 was er geen ervaring met een behandeling langer dan twee jaar.

Leeftijdscategorie

Zowel bij infliximab, etanercept als efalizumab zijn geen onderzoeken gedaan bij kinderen jonger dan 18 jaar.

Zwangerschap en lactatie

Gebruik van infliximab, etanercept en efalizumab wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en lactatie.

Conclusie:

Contra-indicaties en restricties van infliximab, etanercept en efalizumab komen in grote mate overeen. De behandelduur van etanercept is maximaal 24 weken, bij efalizumab is geen maximale behandelduur genoemd maar er is niet meer ervaring dan 24 weken. Met behandeling met infliximab is de ervaring 50 weken.

4.f. Gebruiksgemak

De behandeling van psoriasis met infliximab wordt poliklinisch gestart door toediening van een intraveneuze infusie gedurende 2 uur, gevolgd door infusies na 2 en 6 weken. Indien na 6 weken geen reactie optreedt, mag de therapie niet vervolgd worden. Als onderhoudstherapie wordt infliximab om de 8 weken toegediend.

Etanercept moet tweemaal per week subcutaan worden toegediend. De injectievloeistof van etanercept moet door de patiënt zelf worden klaargemaakt uit poeder en solvens. Dit kan in de thuissituatie.

Efalizumab dient eenmaal per week subcutaan te worden toegediend. De voorbereiding komt overeen met etanercept.

Discussie: Etanercept en efalizumab betreffen subcutane toedieningsvormen, in de thuissituatie toe te dienen. Infliximab wordt intraveneus toegediend. De frequentie van toediening van infliximab is lager, de onderhoudsbehandeling is om de 8 weken, terwijl etanercept tweemaal, en efalizumab eenmaal per week moet worden toegediend. Voorkeur voor intraveneuze of subcutane toediening kan patiëntafhankelijk zijn.

Tot nu toe is de behandeling met infliximab bij overige indicaties altijd intramuraal geweest, het geneesmiddel valt onder de beleidsregel dure geneesmiddelen in het ziekenhuis voor de eerder geregistreerde indicaties.

Conclusie: De toedieningsfrequentie van infliximab is lager dan van etanercept of efalizumab, maar het middel moet intraveneus worden toegediend. Verschillen in toediening en toedieningsfrequentie kunnen van invloed zijn op de keuze van de behandeling.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. apotheek inkoopprijs excl. BTW. Voor systemische geneesmiddelen bij psoriasis.
Bron: Z- index taxe maart 2006

Geneesmiddel	Dosering (DDD)	Toedieningsvorm	Kosten (€) per jaar
infliximab	5 mg/kg bij 0, 2 en 6 weken, daarna om de 8 weken	3,75 mg	i.v. infusie 17,167
etanercept	2x25 mg/ week, 40 weken Of 2x 50 mg/week, 12 weken	50 mg/week	s.c. injectie 17.391 14,130 (DDD)
efalizumab	1 mg/kg/week	1 mg/kg/week	s.c. injectie 14,130
methotrexaat	5-15 mg/week	10 mg/week	tablet 10 mg 43,62
ciclosporine	3-5 mg/kg/week	250 mg/dag	Capsule 25, 100 mg 3012

5.b. Bijzonderheden

Infliximab betreft een intramuraal geneesmiddel en is eerder geregistreerd en beoordeeld voor de indicaties: reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, spondylitis ankylosans en arthritis psoriatica. 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

Wanneer patiënten met matige tot ernstige psoriasis niet of onvoldoende reageren op conventionele behandelingen, vormen de biologicals een waardevolle aanvulling op de bestaande therapieën.

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

Op basis van indirecte vergelijking is de CFH van oordeel dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen infliximab, etanercept en efalizumab.

7. CFH-advies

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.

Het gebruik van infliximab gaat o.a. gepaard met een verhoogd risico van infecties, waarbij sommige levensbedreigend kunnen zijn. Bij eventuele langdurige onderbreking van de behandeling met infliximab wordt hervatting ontraden in verband met het risico van uitgestelde overgevoelighedsreacties. Infliximab dient alleen te worden voorgeschreven door een specialist. In verband met eventuele acute bijwerkingen wordt infliximab poliklinisch toegediend. De ervaring met infliximab is beperkt en gegevens over effectiviteit en veiligheid op lange termijn ontbreken nog.

8. Literatuur

- 1) College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2006. Diemen CVZ 2006.
- 2) 1B-I tekst infliximab.
- 3) 1B-I tekst etanercept.
- 4) 1B-I tekst efalizumab.
- 5) Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2004;51:534-42.
- 6) Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005; 366: 1367-74.
- 7) Chaudari U, Romano P, Mulcahy LD, et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. Lancet 2001;357:1842-7.
- 8) Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. British Journal of Dermatology 2005; 152:954-960.
- 9) Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. JAMA 2003; 290:3073-80.
- 10) Menter A, Gordon K, Carey W, et al. Efficacy and Safety Observed During 24 weeks of Efalizumab Therapy in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Arch Dermatol 2005;141:31-38.
- 11) Leonardi CL, Powers JL, Metheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in Patients with psoriasis. N Engl J Med 2003; 349:2014-22.
- 12) FR-rapport etanercept. CVZ.
- 13) FR-rapport efalizumab. CVZ.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 mei 2006.

De gegevens uit dit Farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 10/B/50 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Vraagstelling doelmatigheidstoets infliximab (Remicade®) bij plaque psoriasis

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van infliximab (Remicade®) voor de behandeling van plaque psoriasis. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van infliximab voor plaque psoriasis, 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 voor de behandeling van plaque psoriasis 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
- Onderzoekopzet: 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 geen specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid van infliximab bij de behandeling van psoriasis. Om die reden is het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek van infliximab uitgevoerd in PubMed en EMBASE met zoektermen 'biologicals' of 'tnf' of 'remicade' of 'infliximab' of 'efalizumab' EN 'cost' of 'cost-effectiveness' of 'cost-utility' EN 'psoriasis' op 25 oktober 2006. Deze literatuursearch leidde tot 37 publicaties, waarvan in vijf studies⁴⁻⁸ de kosteffectiviteit van biologicals zoals infliximab, etanercept en efalizumab bij de behandeling van psoriasis werd onderzocht. Eén studie was specifiek gericht op artritis psoriatica maar gegevens met betrekking tot de plaque psoriasis gerelateerde symptomen waren ook in deze kosteneffectiviteitsstudie meegenomen.⁵ De belangrijkste conclusie van deze publicatie was dat etanercept kosteneffectiever is dan infliximab omdat de effectiviteit als gelijkwaardig wordt beoordeeld terwijl behandeling met etanercept goedkoper is dan behandeling met infliximab.⁵ Een andere studie bestudeerde de kosteneffectiviteit van efalizumab en etanercept bij de behandeling van psoriasis; conclusie was dat deze middelen alleen

kosteneffectief zijn bij patiënten met een lage baseline kwaliteit van leven en een verhoogd risico op ziekenhuisopnamen.⁴ In drie andere studies werden gegevens aangeleverd over de behandeling van psoriasis met biologicals zoals efalizumab, etanercept en infliximab. De belangrijkste conclusie van deze studies was dat behandeling van psoriasis met biologicals kosteneffectief kan zijn indien er sprake is van therapiefalen bij andere DMARDs of sprake is van ziekenhuisopnamen.⁶⁻⁸ Een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database leidde tot één additionele referentie.⁹ De conclusie van de studie, gepresenteerd in deze referentie, is dat eerstelijnsbehandeling van ernstige psoriasis met biologicals niet kosteneffectief is. Het advies is dat biologicals moeten worden ingezet indien andere goedkopere therapieën falen. Deze studie laat geen grote verschillen in de kosteneffectiviteit tussen individuele biologicals zien.⁹

Conclusie: De CFH adviseert om ter ondersteuning van het doelmatigheidsonderzoek na ten hoogste 3 jaar het literatuuronderzoek te actualiseren en hierbij ook andere databases dan PubMed (bv. OHE-HEED) gebruiken.

3. Onderzoeksvraag

Het doelmatigheidsonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van infliximab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. 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 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 t.o.v. 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. Deze vraag wordt door de aanvrager niet beantwoord.

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. Deze onderzoeksvraag wordt in de vraagstelling doelmatigheidstoets door de aanvrager summier beschreven.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid tussen de twee onderzoeksvragen onvoldoende heeft uitgewerkt in een model en een prospectieve studie.

4. Onderzoeksopzet

4.1. *Geregistreeerde indicatie*

De vraagstelling doelmatigheidstoets en het uitkomstenonderzoek moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor infliximab. Deze luidt: “De behandeling van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen die niet reageerden op een andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA of bij wie een dergelijke therapie gecontraïndiceerd is, of die een dergelijke therapie niet verdragen. (1B tekst).¹⁰ De CFH heeft de therapeutische meerwaarde voor infliximab als volgt vastgesteld:

“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.”¹¹

4.2. Patiëntenpopulatie

Patiënten met matige tot ernstige plaque psoriasis die niet reageren op, of intolerant of gecontraïndiceerd zijn voor een andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA 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 worden geïnccludeerd. Daarnaast is in de aanvraag geen informatie opgenomen over de minimale vervolgduur; het ligt voor de hand dat de in aanmerking komende patiënten vanaf het moment van start met infliximab behandeling een minimale vervolgduur moeten hebben om iets te kunnen zeggen over de doelmatigheid van de behandeling.

Vragen:

- De CFH vraagt de opzet van de dataverzameling, inclusief de deelnemende centra, in meer detail te beschrijven.
- De CFH vraagt de aanvrager een schatting te geven van het aantal patiënten dat zal worden geïnccludeerd in het doelmatigheidsonderzoek 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

Volgens het Farmacotherapeutisch rapport infliximab¹¹ is de vergelijkende behandeling de andere biologicals, die in aanmerking komen voor deze indicatie. Dat zijn efalizumab en etanercept.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager infliximab moet vergelijken met efalizumab en etanercept. Een vergelijking met PUVA of andere systemische therapie (ciclosporine of methotrexaat) is niet relevant, omdat dat eerstelijnsbehandelingen zijn voor ernstige chronische psoriasis terwijl infliximab in aanmerking komt voor behandeling indien patiënten niet reageren op, of intolerant of gecontraïndiceerd zijn voor de eerstelijnsbehandeling.

4.4. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

De eerste onderzoeksvraag: “Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van infliximab in de klinische praktijk t.o.v. de standaardbehandeling?” wordt niet beantwoord in de vraagstelling doelmatigheidstoets.

Voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag “Hoe en bij wie wordt infliximab in de klinische praktijk toegepast?” is een vertaalslag van klinische studiegegevens naar de dagelijkse klinische praktijk nodig en moeten door uitkomstenonderzoek aanvullende gegevens verzameld worden die de doelmatigheid van infliximab in de praktijk onderbouwen. Door de aanvrager wordt voorgesteld om een aantal uitkomstmaten mee te nemen in het uitkomstenonderzoek:

- PASI

- Skindex-29
- generieke (SF-36) en ziekte specifieke kwaliteit van leven (Dermatology Life Quality Index (DLQI))

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

De verzameling van kosteninformatie is zeer summier beschreven; informatie ontbreekt over:

- Perspectief. Het is onduidelijk welk perspectief wordt gebruikt.
- Herkomst van kosteninformatie. De aanvrager suggereert een aantal mogelijke verschillende bronnen zoals literatuur, lopende onderzoeksgegevens maar een definitieve keuze voor een bron wordt niet gemaakt.
- Kostenposten. Het is niet duidelijk voor welke posten kosteninformatie wordt verzameld.

Conclusies:

- De CFH verzoekt de aanvrager de beschrijving van de verzameling en het gebruik van uitkomstmaten in de prospectieve studie in meer detail te beschrijven. Met betrekking tot de klinische uitkomstmaten zal in meer detail moeten worden beschreven hoe de PASI score en de Skindex-29 worden bij de patiënten worden bepaald en hoe vervolgens de resultaten worden geanalyseerd. Ook zal de aanvrager moeten beschrijven hoe de kwaliteit van leven gegevens worden bepaald bij de patiënten en omgezet naar utiliteiten zodat de incrementele kostenutiliteitsratio vastgesteld kan worden.
- De CFH verzoekt de bepaling van kosten in meer detail uit te werken.
- De CFH is van oordeel dat de aanvrager het maatschappelijk perspectief zal moeten gebruiken bij het vaststellen van de kosten.

4.5. Tijds horizon

In de aanvraag wordt beschreven dat de keuze voor de tijdshorizon afhankelijk is van de modelkeuze en de aanwezigheid van voldoende valide gegevens in de literatuur. Verdere uitwerking ontbreekt.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de keuze voor de tijdshorizon onvoldoende heeft uitgewerkt en verzoekt om tot een meer definitieve keuze te komen op basis van controleerbare aannames over de tijdsduur van het gebruik van infliximab en de vergelijkende behandeling in relatie tot de effecten op plaque psoriasis.

4.6. Methode gegevens verzameling

De gegevens voor het gebruik van infliximab zullen in een prospectief onderzoek verzameld worden.

Prospectief onderzoek

- De aanvrager stelt voor een prospectieve studie te starten, maar geeft geen indicatie over het aantal geïncludeerde ziekenhuizen en patiënten.
- Patiënten worden geïncludeerd vanaf het moment dat ze met infliximab of een vergelijkende therapie voor de behandeling van plaque psoriasis starten.
- De manier waarop patiëntgegevens worden verzameld is niet beschreven.

De gegevens uit het prospectieve onderzoek zullen gebruikt worden in een gezondheidseconomisch model. Informatie over hoe en welke informatie uit de prospectieve studie in dit model worden gebruikt is echter onbekend:

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het observationele onderzoek op een aantal punten nader moet uitwerken:

- De aanvrager moet beschrijven welke partij de studie gaat uitvoeren.
- De aanvrager moet beschrijven hoeveel centra zullen deelnemen aan deze studie.
- De aanvrager moet specificeren hoeveel patiënten op infliximab en vergelijkende behandeling voor de vastgestelde indicatie in de studie meegenomen zullen worden.
- De aanvrager moet in meer detail beschrijven op welke tijdstippen de case report forms van de patiënten worden afgenomen.
- De aanvrager moet aangeven welke patiëntinformatie door middel van case report forms wordt verzameld.

4.7. Model

Er wordt in de aanvraag gerefereerd aan een gezondheidseconomisch model. Het model zal zowel informatie bevatten over kwaliteit van leven, als over klinische gegevens en bijwerkingen. Informatie uit internationale klinische studies zal, waar mogelijk, gecombineerd worden met nationale gegevens over het gebruik van infliximab in het model. Informatie over de structuur van het model en over de aannames die het model voeden ontbreekt.

Vraag: De CFH verzoekt de aanvrager een concept model toe te voegen. In eerste instantie kan voor de doelmatigheidsindicatie ook een internationaal model worden gebruikt waarbij zoveel mogelijk de aannames gebaseerd zijn op Nederlandse data.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat een farmaco-economisch rekenmodel waarin de kosteneffectiviteit van infliximab ten opzichte van efalizumab en etanercept voor de behandeling van ernstige chronische psoriasis in patiënten die niet reageren op, of intolerant of gecontraïndiceerd zijn voor andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA zal moeten worden toegevoegd aan de aanvraag. De CFH is van oordeel dat hiervoor de York modellen die zijn ontwikkeld voor de vergelijking tussen efalizumab en etanercept in de behandeling van ernstige chronische psoriasis in patiënten die niet reageren op, of intolerant of gecontraïndiceerd zijn voor andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA goed bruikbaar zijn.⁴

5. Uitvoerbaarheid

Het is moeilijk te schatten in hoeverre de uitvoering van de prospectieve studie, dat wil zeggen de 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. De aanvrager zal de uitkomstenstudie in meer detail moeten uitwerken.

6. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt één randvoorwaarde.

- Beschikbaarheid van voldoende gegevens om gedurende drie jaar een model te voeden.

Conclusie: De CFH onderschrijft de genoemde randvoorwaarde, maar is van oordeel dat de belangrijkste randvoorwaarde voor de uitvoering van het doelmatigheidsonderzoek een goede beschrijving van doelmatigheidsindicatie en uitkomstenonderzoek is.

7. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft geen specifieke informatie over welke bestaand en lopend onderzoek geschikt is om mogelijk (patiënt)gegevens te selecteren voor het doelmatigheidsonderzoek.

Conclusie: De CFH verzoekt de aanvrager te beschrijven welk onderzoek er op nationaal en internationaal gebied gaande is dat mogelijk bruikbaar is om de doelmatigheid te onderzoeken.

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.* Het onderscheid tussen de twee onderzoeksvragen, de intrinsieke economische waarde en de doelmatige toepassing is onvoldoende uitgewerkt. De aanvrager zal vooral de doelmatigheidsindicatie in meer detail moeten uitwerken.
- *Patiëntenpopulatie.* De opzet van de dataverzameling, inclusief de deelnemende centra, is onduidelijk en zal in meer detail moeten worden beschreven. Daarnaast zal de aanvrager een schatting moeten geven van het aantal patiënten dat zal worden geïncludeerd in het doelmatigheidsonderzoek gedurende de periode van twee tot drie jaar.
- *Vergelijkende behandeling.* Infliximab zal voor deze indicatie moeten worden vergeleken met efalizumab of etanercept. Een vergelijking met PUVA of een andere systemische therapie (ciclosporine of methotrexaat) is niet relevant, omdat dat eerstelijnsbehandelingen zijn voor ernstige chronische psoriasis terwijl infliximab in aanmerking komt voor behandeling indien patiënten niet reageren op, of intolerant of gecontraïndiceerd zijn voor de eerstelijnsbehandeling.
- *Uitkomstmaten.* De aanvrager zal de verzameling van klinische uitkomstmaten, kwaliteit van leven en kosten in meer detail moeten beschrijven.
- *Tijdshorizon.* De tijdshorizon voor de farmaco-economische analyse moet in meer detail, op basis van controleerbare aannames over de tijdsduur van het gebruik van infliximab en de vergelijkende behandeling in relatie tot de effecten op plaque psoriasis, worden uitgewerkt.
- *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.
- *Model.* Het farmaco-economische rekenmodel waarin de kosteneffectiviteit van infliximab ten opzichte van efalizumab en etanercept voor de behandeling van ernstige chronische psoriasis in patiënten die niet reageren op, of intolerant of gecontraïndiceerd zijn voor andere systemische therapie met inbegrip van ciclosporine, methotrexaat of PUVA moeten worden uitgewerkt.

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) Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo VY et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technol Assess 2006; 10(46):1-252.
- (5) Woolacott N, Bravo VY, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2006; 10(31):1-258.
- (6) Bansback NJ, Ara R, Barkham N, Brennan A, Fraser AD, Conway P et al. Estimating the cost and health status consequences of treatment with TNF antagonists in patients with psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(8):1029-1038.
- (7) Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Jr., Balkrishnan R, Feldman SR. Infliximab for inpatient psoriasis management--is there a role? J Dermatolog Treat 2005; 16(5-6):314-318.
- (8) Feldman SR, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9):1525-1533.
- (9) Hankin C, Feldman SR, Szczotka A, Stinger R C, Fish L, Hankin D L. A cost comparison of treatments of moderate to severe psoriasis. Drug Benefit Trends 2005; 17(5):200-214.
- (10) 1B-tekst infliximab. EMEA [2006 Available from: URL:www.emea.eu.int/index/index1.htm
- (11) CFH. Farmacotherapeutisch rapport infliximab. 22-6-2006. Diemen.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 18 december 2006