



Kassenärztliche
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

An die
Kassenärztlichen Vereinigungen
- per Email -

*Dezernat 4
Versorgungsstruktur und
veranlasste Leistungen*

*Abteilung Arzneimittel
Peter Bartmann
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin*

*Tel.: 030 / 40 05 – 1444
Fax: 030 / 40 05 – 27 1444
e-mail: pbartmann@kbv.de
www.kbv.de*

bm

24. Oktober 2006

Wirkstoff aktuell Infliximab

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Ihnen ein Erratum zum Wirkstoff aktuell Infliximab zur Kenntnis bringen.

Dabei handelt es sich um eine Textanpassung unter **Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**, Spalte 2.

Der korrigierte Text lautet:

Entsprechend der Zulassung von Infliximab wird bei der Therapie der RA folgendes Vorgehen empfohlen:

- Infliximab ist nur in Kombination mit MTX zugelassen.
- Applikation als Infusion, Dosierung: 3 mg/kg KG (4).
- Initial in den Wochen 0, 2 und 6 eine Infusion, nachfolgend alle 8 Wochen eine weitere.
- Therapieende nach 12 Wochen, wenn keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität (1;2).
- Keine Dosiserhöhung > 3 mg/kg KG, keine verkürzten Infusionsintervalle. Bisherige Studien rechtfertigen keine Änderung der Dosierung, eine Zulassung für höhere Dosierungen liegt nicht vor (4–8).
- Unterdosierungen sollten vermieden werden.
- Behandlung mit Infliximab nur durch internistischen Rheumatologen mit Erfahrung in der Anwendung.

Wir bitten, den Irrtum zu entschuldigen und Ihre Vertragsärzte darauf hinzuweisen, dass die korrigierte Version des Wirkstoff aktuell auf der Internetseite der KBV unter <http://www.kbv.de/publikationen/116.html> abrufbar ist.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

Peter Bartmann

Anlage (korrigierte Version)

Infliximab (Remicade®) bei rheumatoider Arthritis*

□ Infliximab (Remicade®) ist bei therapierefraktärer rheumatoider Arthritis ein wirksames, aber kosten-

intensives Arzneimittel der 2. Wahl. Die schwerwiegenden Risiken der TNF α -Blockade sind zu beachten.

Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Jede gesicherte rheumatoide Arthritis (RA) sollte frühestmöglich zunächst mit „konventionellen“ Basistherapeutika (DMARDs – Disease Modifying Antirheumatic Drugs – einschließlich Methotrexat (MTX)) behandelt werden, um frühzeitig Gelenkdestruktionen zu vermeiden. Bei refraktärer Therapie (aktiver Krankheitsprozess >6 Monate) oder Kontraindikationen gegen „konventionelle“ Basistherapeutika dürfen unter Berücksichtigung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie TNF α -Antagonisten zur Remissionsinduktion eingesetzt werden [1]. Der Stellenwert einer frühzeitigen Therapie mit Infliximab ist hinsichtlich des langfristigen Verlaufs noch nicht eindeutig geklärt [2]. Die Behandlung mit Infliximab ist eine Dauertherapie, sie führt nicht zur Heilung der RA, anhaltende Remissionen nach Absetzen sind selten [3].

Entsprechend der Zulassung von Infliximab wird bei der Therapie der RA folgendes Vorgehen empfohlen:

- Infliximab ist nur in Kombination mit MTX zugelassen
- Applikation als Infusion, Dosierung: 3 mg/kg KG [4]
- Initial in den Wochen 0, 2 und 6 eine Infusion, nachfolgend alle 8 Wochen eine weitere
- Therapieende nach 12 Wochen, wenn keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität [1;2]
- Keine Dosiserhöhung > 3 mg/kg KG, keine verkürzten Infusionsintervalle. Bisherige Studien rechtfertigen keine Änderung der Dosierung, eine Zulassung für höhere Dosierungen liegt nicht vor [4–8]
- Unterdosierungen sollten vermieden werden
- Behandlung mit Infliximab nur durch internistischen Rheumatologen mit Erfahrung in der Anwendung

Kosten

Die Kosten für eine Behandlung mit Infliximab sind bis über 200fach höher als mit dem Basistherapeutikum Methotrexat. Die ungünstige Ampullengröße von Infliximab (100 mg Pulver pro Durchstechflasche) kann zu einem zusätzlichen Kostenanstieg führen. Die schwerwiegenden

Risiken der TNF α -Blockade können immense Folgekosten (Diagnostik, Behandlung) verursachen. Zu den Mehrkosten pro beschwerdefreies Lebensjahr oder pro qualitätskorrigiertes Lebensjahr (QALY) liegen in Deutschland noch keine Studien vor [9].

„Konventionelles“ Basistherapeutikum				
Wirkstoff	Präparat	Standarddosierung	Kosten pro Woche	Jahrestherapiekosten
Methotrexat	MTX Generika	7,5–25 mg/Woche	1,08–3,80 €	56,16–197,60 €
TNF α -Antagonist				
Wirkstoff	Präparat	Standarddosierung	Kosten pro Infusion	Jahrestherapiekosten**
Infliximab	Remicade®	3 mg/kg KG/8 Wochen		
		34–66 kg KG	1646,42 €	14.171,62 € + MTX
		67–99 kg KG	2429,42 €	21.257,43 € + MTX

Preise: Lauertaxe, Stand: 15.08.2006

**Berechnung für 1. Behandlungsjahr: Infusionen in Woche 0, 2 und 6, nachfolgend alle 8 Wochen

Wirkungsweise

Ziel des pharmakotherapeutischen Ansatzes ist die Hemmung des an der Pathogenese der RA beteiligten pro-

inflammatorischen Zytokins TNF α . Infliximab ist ein chimärer (Maus/Mensch), gegen TNF α gerichteter mono-

* Infliximab ist für weitere Indikationen zugelassen

klonaler IgG₁-Antikörper, der sowohl lösliches als auch membranständiges TNF α bindet. Neben der nachweisbaren Reduktion von TNF α kommt es auch zur Verminderung der bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöhten Entzündungsmarker im Serum, dem C-reaktiven

Protein (CRP) und Interleukin-6. Aufgrund der Gefahr der Antikörperbildung gegen die murinen Anteile des Moleküls und der abnehmenden Wirkung bei einer Monotherapie ist die Behandlung der rheumatoiden Arthritis nur in Kombination mit MTX zugelassen.

Wirksamkeit

In der für die Zulassung von Infliximab relevanten Studie ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) wurde die Wirksamkeit bei 428 Patienten, die trotz einer Basistherapie mit Methotrexat eine aktive rheumatoide Arthritis hatten, in einer fünfjährigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Die Patienten erhielten ein Jahr lang entweder MTX in der bisher applizierten Dosis plus ein Placebo oder MTX plus Infliximab i. v. in 4 Behandlungsregimen (3 oder 10 mg/kg KG, jeweils alle 4 oder 8 Wochen). Bei der später zugelassenen

Applikationsweise (3 mg/kg KG alle 8 Wochen + MTX) wurde unter Infliximab bei 36 von 86 Patienten (42%) eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (definiert als mindestens 20%ige Reduktion nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR)) nachgewiesen gegenüber 15 von 88 Patienten (17%) unter Placebo plus MTX. Der radiologische Score (niedrige Werte entsprechen besserer Hemmung der Progression der Gelenkerstörung) lag in der Gruppe, die Infliximab plus MTX erhielt, bei 1,3, in der unter ausschließlicher Therapie mit Methotrexat bei 7,0 [10].

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Die TNF α -Blockade bewirkt ein hohes Risiko für schwere bakterielle und opportunistische Infektionen einschließlich der Tuberkulose. Weltweit gibt es Berichte über aktive Tuberkulose unter Infliximab, zum Teil mit letalem Verlauf. Infliximab kann zur Verschlechterung einer Herzinsuffizienz führen. Unter seiner Gabe sind infusionsbedingte allergische Reaktionen, eine höhere Rate von Autoantikörpern und in seltenen Fällen ein Arzneimittel induzierter Lupus erythematodes beschrieben worden. Bei einigen Patienten führten gegen Infliximab gebildete Antikörper zu schwerwiegenden Reaktionen [11]. Weiterhin gibt es Warnhinweise zu Leberschädigungen [12] und hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen [13]. Ein erhöhtes Risiko des Auftretens maligner Erkrankungen ist nicht auszuschließen. Erhöhte Raten von Krebserkrankungen wurden vor allem bei Patienten beobachtet, die mit Dosierungen behandelt wurden, die bis zu 6,5fach höher waren als die

heute in Deutschland zugelassene [2;14]. Bei Kindern (0–17 Jahre) wurde Infliximab nicht geprüft und ist daher im Kindesalter nicht zugelassen [4].

Folgende Vorsichtsmaßnahmen sind unbedingt vor dem Einsatz von Infliximab zu beachten [1;4;11]:

- Jeder Patient ist auf aktive oder latente Tuberkulose zu testen.
- Bei mäßiggradiger bis schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III/IV) ist Infliximab kontraindiziert.
- Lebendimpfungen sind während der Therapie zu vermeiden.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter ist auf eine adäquate Empfängnisverhütung während und bis über mindestens 6 Monate nach der letzten Behandlung mit Infliximab zu achten. Nach einer Therapie mit Infliximab dürfen Frauen 6 Monate lang nicht stillen.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (Stand März 2006): <http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf>. Zuletzt geprüft: 23. August 2006.
2. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al.: Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor (alpha) (TNF(alpha)) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4: iv2-14.
3. Listing J, Strangfeld A, Rau R et al.: Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low - results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R66.
4. Centocor B.V.: Fachinformation "Remicade 100 mg". Stand: Juli 2006.
5. Durez P, Van den BF, Corluy L et al.: A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 465-468.
6. Haraoui P, Cameron L, Ouellet M: Infliximab in rheumatoid arthritis. Why do patients warrant dose increases? *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl 1: 298.
7. Van Vollenhoven RF, Klareskog L: Dosage and frequency of infliximab in clinical practice: data from the STURE registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl 1: 253.
8. Westhovens R, Wolfe F, Rahman M, et al.: The safety and efficacy of infliximab therapy in RA: results of a large, randomized, placebo-controlled trial in patients with various co-morbidities and background treatments as encountered in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl 1: 185.
9. Kulp W, Corzillus M, Greiner W et al.: Wertigkeit von Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *GMS Health Technol Assess* 2005; 1: Doc12.
10. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-1602.
11. Khanna D, McMahon M, Furst DE: Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27: 307-324.
12. Centocor, Inc.: Important Drug Warning "Remicade[®]": http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/remicade_DHCP_dec04.pdf. FDA MedWatch: December 2004, zuletzt geprüft: 23. August 2006.
13. Centocor B.V., essex pharma GmbH: Auftreten von Fällen hepato-splenaler T-Zell-Lymphome bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Morbus Crohn, die mit REMICADE[®] (Infliximab) behandelt wurden: <http://www.akdae.de/20/40/index.html>. Zuletzt geprüft: 23. August, Rote-Hand-Brief vom 07. Juni 2006.
14. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.