

## Arzneimittel-Richtlinien

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2000 beschlossen, die Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am 3. August 1998 (BAnz. S. 14 491), Anlage 4 zuletzt geändert am 3. Juli 2000 (BAnz. S. 15 174) wie folgt zu ändern bzw. zu ergänzen:

### Therapiehinweis nach Ziffer 14 Arzneimittel-Richtlinien

#### Infliximab bei Morbus Crohn

(z.B. Remicade®)

##### Indikation

Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper, der in Deutschland zugelassen ist zur Behandlung:

- einer schwergradigen, aktiven Form des Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und / oder einem Immunsuppressivum auf diese Behandlung nicht ansprechen und
- von Morbus Crohn mit Fistelbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung auf diese nicht ansprechen.
- zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (gesonderter Therapiehinweis hierzu folgt)

Von der europäischen Zulassungsbehörde wurde dem Hersteller die Zulassung mit der Auflage erteilt, zusätzliche Informationen über die Erhaltungstherapie bereitzustellen.

##### Wirkungen

Der monoklonale, human-murine Antikörper bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von Tumornekrosefaktor alpha ( $TNF\alpha$ ), aber nicht an Lymphotoxin- $\alpha$  ( $TNF\beta$ ). Infliximab bildet rasch stabile Komplexe mit menschlichen  $TNF\alpha$ , ein Vorgang, der mit dem Verlust von  $TNF\alpha$ -Bioaktivität einhergeht. Neben der nachweisbaren Reduktion von  $TNF\alpha$  kommt es zu einer Verminderung des normalerweise bei Crohn-Patienten erhöhten Entzündungsmarkers im Serum, dem C-reaktiven Protein (CRP).

##### Wirksamkeit

### **Aktiver Morbus Crohn**

Die Wirksamkeit wurde bei 108 Patienten mit einer mäßig bis schwergradigen, aktiven Form von Morbus Crohn (Morbus Crohn-Aktivindex (CDAI) zwischen 220 und 400) in einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie überprüft. Zusätzlich mussten die Patienten zuvor erfolglos über mindestens acht Wochen mit Mesalazin oder zumindest über die letzten acht Wochen mit einer Maximaldosis von 40 mg / Tag Kortikosteroide oder über mindestens sechs Monate 6-Mercapto-purin beziehungsweise Azathioprin vorbehandelt sein. Der Beginn des Ansprechens wurde innerhalb von zwei Wochen beobachtet, das maximale Ansprechen wurde nach vier Wochen erreicht.

### **Fistelbildung bei Morbus Crohn**

Die Wirksamkeit wurde auch in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 94 Patienten mit Morbus Crohn mit Fistelbildung überprüft, deren Fistel mindestens drei Monate bestand. Die gleichzeitige Verabreichung stabiler Dosen von konventionellen Therapien mit Kortikosteroiden, Aminosalizylaten, Antibiotika, Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin war zulässig und 83 % erhielten weiterhin mindestens eines dieser Arzneimittel.

Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen eines Ansprechens der mit Infliximab behandelten Gruppe betrug zwei Wochen. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug zwölf Wochen, nach 22 Wochen bestand bezüglich der Anzahl der Patienten mit Ansprechen keine Differenz zwischen Placebo und den beiden Infliximabdosierungen. Es wurden zu wenig Patienten mit Abdominalfisteln in den Studien behandelt, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Neue Fisteln bildeten sich bei ungefähr 15 % der Patienten unabhängig davon, ob sie mit Placebo oder Infliximab behandelt wurden.

### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Infliximab ist kontraindiziert bei Patienten mit Sepsis oder mit klinisch manifesten Infektionen und/oder Abszessen. Außerdem darf das Medikament nicht Patienten verabreicht werden, die in der Anamnese eine vorbestehende Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, murinen Proteinen oder irgendeinem Hilfsstoff aufweisen.

Gebärfähige Frauen sollten eine adäquate Empfängnisverhütung betreiben und diese über mindestens sechs Monate nach der letzten Infusion fortführen. Bei Kindern unter 17 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nicht geprüft; eine solche Behandlung sollte vermieden werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Infliximab waren insgesamt Kopfschmerzen (23 %), gastrointestinale Nebenwirkungen (17 %) und Infektionen des oberen Respirationstraktes (16 %).

Infliximab wurde mit akuten infusionsbedingten Reaktionen und einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang gebracht. Diese unterscheiden sich im Zeitpunkt des Auftretens.

Akute infusionsbedingte Reaktionen treten während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infusion auf und sind während der ersten und zweiten Infusion am wahrscheinlichsten. Einige Reaktionen können mäßig bis schwerwiegend sein und einer symptomatischen Behandlung bedürfen. Deshalb sollten eine Notfallausrüstung und Notfallmedikation zur Behandlung dieser Reaktionen zum Sofortgebrauch zur Verfügung stehen.

Bei einigen Patienten können sich gegen Infliximab gerichtete Antikörper bilden und schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen. Diese Antikörper können nicht immer in Serumproben nachgewiesen werden.

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion wurde bei 25 % der Patienten beobachtet, die mit Infliximab nach einem Zeitraum von zwei bis vier Jahren ohne Infliximab-Behandlung wieder behandelt wurden. Anzeichen und Symptome beinhalten Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber, Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödem, Dysphagie, Urtikaria, Hals- und/oder Kopfschmerzen.

Über schwere Infektionen, einschließlich Sepsis und tödliche Infektionen, ist bei Patienten mit TNF-blockierenden Substanzen berichtet worden. Die meisten dieser schweren Infektionen bei mit Infliximab behandelten Patienten sind unter gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie aufgetreten. Klinische Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten, traten in seltenen Fällen auf.

Bei Patienten mit Morbus Crohn und rheumatoider Arthritis, die mit Infliximab behandelt wurden, traten in einzelnen Fällen Lymphome und Myelome auf. Es ist unbekannt, ob die wiederholte Verabreichung von Infliximab die Entstehung dieser Erkrankungen verursachen kann.

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Behandlung mit Infliximab ist nur bei schwergradigen, aktiven und therapieresistenten Formen des Morbus Crohn sowie beim Morbus Crohn mit Fistelbildung nach Versagen einer vollständigen und adäquaten konventionellen Behandlung indiziert. Zu den anerkannten Behandlungen gehört die Gabe von Kortikosteroiden, Aminosalzyclaten, Immunsuppressiva und Antibiotika so wie Ernährungsumstellung. Erst wenn diese Behandlungsstrategien in Art und Dosierung für den individuellen Patienten angepasst erfolglos durchgeführt wurden, ist eine einmalige beziehungsweise bei Fisteln dreimalige Infusion von Infliximab zu erwägen. Häufigere Gaben beziehungsweise höhere Dosierungen als 5 mg/kg Körpergewicht sind unwirtschaftlich. Patienten, die auf eine Infusion nicht angesprochen haben, werden im allgemeine auch nicht auf weitere reagieren.

Falls die Anzeichen und Symptome des Morbus Crohn wieder auftreten, kann Infliximab entsprechend der Fachinformation innerhalb von 14 Wochen nach der letzten Infusion erneut verabreicht werden. Bei der schwergradigen, aktiven Form des Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit über eine einmalige Behandlung hinaus bisher jedoch nicht nachgewiesen. Bei Patienten mit Morbus Crohn und Fistelbildung wurde die Sicherheit und Wirksamkeit über die dreimalige Gabe hinaus nicht untersucht. Mit schwerwiegenden Nebenwirkungen muss bei erneuter Behandlung gerechnet werden.

#### **Kosten**

Remicade kostet je Trocken-Ampulle 100 mg 1812,65 DM.

Bei Fisteln ist mit Kosten für 3 Infusionen in Höhe von ca. 16.000,00 DM zu rechnen (bezogen auf einen 60 kg schweren Patienten).

Dem stehen folgende Monatskosten für in der Behandlung des Morbus Crohn anerkannte Wirkstoffe gegenüber:

Wirkstoff	Dosierung	Kosten 30 Tage
Prednisolon	50 mg/d	40,- DM
Budesonid	9 mg/d	353,- DM
Azathioprin	ca. 140mg/d	223,- DM
Mesalazin	4,0 g/d	326,- DM
Sulfasalazin	4,0 g/d	177,- DM

Stand: September 2000

Köln, den 16. Oktober 2000

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende

Jung