

# Farmacotherapeutisch rapport drotrecogin alfa (geactiveerd)(Xigris®) bij de indicatie ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel drotrecogin alfa (geactiveerd)=(drotrecogin alfa; Xigris®) voor de behandeling van ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen als toevoeging aan de standaardbehandeling. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is deze nieuwe behandelbaarheid vergeleken met de bestaande behandeling voor deze aandoening. De CFH is hierbij tot de conclusie gekomen dat bij volwassen patiënten met ernstige sepsis en meervoudig orgaanfalen door een behandeling met drotrecogin alfa als aanvulling op de standaardbehandeling de sterfte wordt verminderd. Drotrecogin alfa is het meest effectief als de toediening binnen 24 uur na het ontstaan van een door sepsis veroorzaakte ernstige disfunctie van het eerste orgaansysteem wordt gestart. Binnen dit kader is echter nog niet geheel duidelijk in welke mate het behandelresultaat door de onderliggende comorbiditeit wordt beïnvloed. Het gebruik van drotrecogin alfa leidt tot een aanmerkelijke toename van het aantal bloedingen. Vooral bij patiënten met ernstige sepsis en een hoog risico op overlijden (meervoudig orgaanfalen en/of APACHE score  $\geq 25$ ) bij wie aan het begin van de behandeling al een verhoogd bloedingsrisico aanwezig is, kan het gebruik van drotrecogin alfa leiden tot (ernstige) bloedingen. Het risico op bloedingen lijkt niet te zijn beperkt tot de periode van toediening. Drotrecogin alfa is niet geregistreerd voor gebruik bij personen onder de 18 jaar.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Op basis van de beschikbare onderzoeksresultaten heeft drotrecogin alfa als toevoeging aan de standaardbehandeling een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van patiënten met ernstige sepsis en meervoudig orgaanfalen. Drotrecogin alfa mag alleen worden gebruikt als voorafgaand aan de behandeling het risico op bloedingen beperkt is. De behandeling dient bij voorkeur binnen 24 uur na het optreden van de eerste ernstige orgaanfunctie te worden gestart.

## 2. Inleiding

<b><i>Geneesmiddel</i></b>	Drotrecogin alfa (geactiveerd).
<b><i>Samenstelling</i></b>	Drotrecogin alfa (geactiveerd) in flacon voor oplossing voor intraveneuze infusie (20/5 mg). Hulpstoffen en water voor injectie (10/2,5 ml).
<b><i>Geregistreerde indicatie</i></b>	De behandeling van volwassen patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen wanneer het wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling. Het gebruik van drotrecogin alfa dient voornamelijk te worden overwogen in situaties waarbij de therapie binnen 24 uur na aanvang van orgaanfalen kan worden gestart.
<b><i>Dosering</i></b> <sup>[1]</sup>	24 µg/kg/uur, gegeven als een continue intraveneuze infusie voor een totale duur van 96 uur.
<b><i>Werkingsmechanisme</i></b>	Drotrecogin alfa is een recombinante variant van geactiveerd proteïne C. Door beperking van de vorming van thrombine via inactivering van de factoren Va en VIIIa reguleert proteïne C de bloedstolling. Daarnaast moduleert proteïne C de systemische reactie op infecties en heeft het antithrombotische en profibrinolytische eigenschappen.

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Sepsis is een aandoening die meestal wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie en die leidt tot een ongecoördineerde systemische ontstekingsreactie waardoor onder meer de bloedstolling, de immuunafweer en verschillende hormonale en metabole processen ontsporen. Sepsis kan binnen zeer korte tijd leiden tot het disfunctioneren van organen op een van de oorspronkelijke infectie verwijderde plaats. Ernstige sepsis wordt gekenmerkt door (meervoudig) orgaanfalen en het optreden van circulatiestoornissen. In het ergste geval - septische shock - is er sprake van hypotensie die onvoldoende of niet meer reageert op volumesuppletie en vasopressorische middelen. Patiënten met ernstige sepsis of een septische shock hebben een hoog overlijdensrisico (30-50%) dat sterk afhankelijk is van het aantal getroffen orgaansystemen en de mate waarin orgaanfunctie optreedt (Dellinger et al. 2004<sup>1</sup>; Annane et al. 2005<sup>2</sup>; Nguyen et al. 2006<sup>3</sup>; Russell 2006<sup>4</sup>).

De incidentie van sepsis ligt tussen de 50 en 100 patiënten per 100.000 personen. Patiënten met sepsis vertegenwoordigen twee tot drie procent van het aantal ziekenhuisopnamen (Nederland: < 1%) en ongeveer 10% van het aantal intensive care opnamen<sup>1-3</sup> (Van Gestel et al. 2004<sup>5</sup>). In Nederland wordt het aantal intensive care opnamen wegens ernstige sepsis geschat op ongeveer 8500 per jaar waarbij tengevolge van de aandoening er tussen de 2.550 en 4.250 personen zouden overlijden<sup>1-5</sup>. Volgens de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care (NVIC) heeft 55% van de patiënten een ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen en heeft 45% van deze patiënten een septische shock. De meeste gevallen van sepsis (ca. 80%) worden veroorzaakt door infecties van de longen, de buik, het urogenitale systeem en de bloedsomloop, al of niet in associatie met een chirurgische ingreep en/of een trauma<sup>1-4</sup>. In Nederland zijn door sepsis veroorzaakte intensive care opnamen voornamelijk het gevolg van acute infecties (62%) van voornamelijk de longen (bijna de helft van het aantal infecties) en chirurgische ingrepen (37%). Uitval van de ademhaling was de meest voorkomende orgaanfunctie (90%)<sup>5</sup>.

Bij ernstige sepsis is doorgaans de bloedstolling geactiveerd. Vooral in de microcirculatie leidt dit tot ernstige doorbloedingsstoornissen. Het daarbij optredende zuurstoftekort werkt ontstekingsreacties die het orgaanfalen veroorzaken in de hand<sup>1-4</sup>. Geactiveerd (recombinant) proteïne C kan op verschillende manieren bijdragen tot stabilisatie van het ongecontroleerde stollingsproces. Door inactivering van de factoren Va en VIIIa neemt de vorming van thrombine af en vermindert de ernst van de ontstekingsbevorderende, thrombotische en antifibrinolytische effecten van deze stof terwijl door remming van het PAI-1 de fibrinolyse wordt bevorderd. Daarnaast heeft geactiveerd proteïne C een ontstekingsremmend effect doordat het de vrijzetting van ontstekingsbevorderende cytokines als IL-1, IL-6 en TNF $\alpha$  uit de vaatwand tegengaat. Ook wordt de celadhesie van monocyten geremd<sup>1-4,6-8</sup>.

#### 3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De standaardbehandeling van patiënten met ernstige sepsis bestaat uit het elimineren van de onderliggende microbiële infectie door behandeling met antibiotica, de verwijdering van pus (drainage) en/of chirurgie (onder andere de verwijdering van vreemde lichamen) in combinatie met intravasculaire volume 'resuscitation', inotropie en/of vasopressorische ondersteuning, en ondersteuning van verminderde of uitgevallen orgaanfuncties door bijvoorbeeld kunstmatige beademing en dialyse. De afgelopen jaren is het aantal behandelmogelijkheden sterk uitgebreid. De meest recente stand van zaken is beschreven in een begin 2006 gepubliceerde Noord-Amerikaanse richtlijn<sup>3</sup>. De NVIC heeft in 2005 een geactualiseerde richtlijn voor het gebruik van drotrecogin alfa gepubliceerd<sup>9</sup>.

#### 3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de evaluatie van de geregistreerde indicatie is gebruik gemaakt van de IB tekst<sup>6</sup>, het EPAR<sup>7</sup>, een aanvullend EPAR<sup>8</sup> en van onderzoeksresultaten die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften. Ten behoeve van de evaluatie is op 1 oktober 2006 de literatuur onderzocht (Med-line via PUB-Med, Embase en de Cochrane Library). Zoektermen: drotrecogin alfa (activated) al of niet in combinatie met de termen sepsis en septic shock Het onderzoek leverde enige aanvullende referenties op<sup>1,3,14,15</sup>.

## 4. Therapeutische waarde

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

### 4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Toediening van drotrecogin alfa leidt tot een snelle afname van trombotische biomarkers als het D-dimeer, de protrombine F1+2 en trombine-antitrombine spiegels en een snelle toename van de proteïne C en antitrombinespiegels. Door de toediening van drotrecogin alfa verandert de geactiveerde partiële tromboplastinetijd. Drotrecogin alfa heeft echter een minimaal effect op de protrombinetijd. Bij de bepaling van stollingsparameters dient rekening te worden gehouden met een snelle afname van de spiegel van drotrecogin alfa. Na toediening van drotrecogin alfa worden de plasminogeenspiegels genormaliseerd en treedt een snellere afname van plasminogeen activator inhibitor-1 spiegels op. Daarnaast leidt de toediening van drotrecogin alfa vaak tot een afname van de spiegel van interleukine-6, een niet-specifieke biomarker voor ontstekingsreacties<sup>5,6</sup> (Bernard et al. 2001)<sup>10</sup>.

De effectiviteit van drotrecogin alfa is onderzocht in twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde en dubbelblind uitgevoerde fase III multicenter onderzoeken, de PROWESS studie<sup>10</sup> en de ADDRESS studie (Abraham et al. 2005<sup>11</sup>). Deelnemers aan het PROWESS onderzoek waren patiënten met een ernstige sepsis (aangetoond of vermoedelijk) bij wie gedurende de 24 uur voor de aanvang van de behandeling tenminste drie van vier kenmerken (modified SIRS [Systemic Inflammatory Response Syndrome] criteria) van een systemische ontstekingsreactie konden worden vastgesteld en tengevolge van sepsis tenminste één orgaan (-systeem): ademhaling, bloedsomloop, hematologie, metabole acidose of nierfunctie) was uitgevallen. De behandeling met drotrecogin alfa (24 µg/kg/uur, IV gedurende 96 uur) diende te zijn gestart maximaal 24 uur nadat aan de inclusiecriteria was voldaan. De belangrijkste klinische exclusiecriteria waren de aanwezigheid van een te geringe hoeveelheid bloedplaatjes, een overmatige actieve bloedstolling, omstandigheden die bij ontstolling het risico op bloedingen vergroten (recente of bestaande bloedingen, recent uitgevoerde chirurgie, stollingsstoornissen of het gebruik van bloedstolling beïnvloedende medicatie), ernstige chronische lever- en nierstoornissen of een bestaand maar niet direct aan sepsis gerelateerd hoog risico op een spoedig overlijden. De primaire effectparameter was het overlijden in de 28 dagen na het begin van de behandeling. De belangrijkste stratificaties waren de voorafgaand aan de behandeling bepaalde APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [II])<sup>3,4</sup> score, de proteïne C activiteit en de leeftijd. Voor de uit verschillende deelscores opgebouwde APACHE score geldt dat de hoogte ervan de ernst van de ziekte weergeeft<sup>3,4</sup>. Een score van 25 is een bij de PROWESS en latere onderzoeken en evaluaties gebruikt afkappunt tussen minder ernstig (< 25) en ernstig (≥ 25) zieke patiënten<sup>7,8</sup>(Ely et al. 2003<sup>12</sup>).

In de oorspronkelijke opzet van het PROWESS onderzoek zouden 2.280 deelnemers (> 18 jr) worden ingesloten. Tussentijdse evaluaties waren voorzien bij het bereiken van 760 en 1520 deelnemers. Door de uitkomst van deze laatste interimanalyse werd het onderzoek gestaakt. Uiteindelijk werden 1.728 patiënten gerandomiseerd. Daarvan werden er 1.690 (DAA: 850; P: 840) behandeld. Tussen de groepen bestonden weinig verschillen: de gemiddelde leeftijd bedroeg 60,5 jaar, ongeveer 75% van de patiënten was jonger dan 75 jaar. Hypertensie (≥ 35%), een doorgemaakt hartinfarct, diabetes (> 20%), COPD en kanker waren de meest (> 10%) voorkomende onderliggende ziekten. Hoewel ongeveer 21% een recente spoedoperatie had ondergaan waren de meeste patiënten (72-74%) niet recentelijk geopereerd. In het algemeen was er sprake van een ernstige sepsis (gemiddelde APACHE score: 25). De meeste patiënten (ca. 75%) werden kunstmatig beademd, verkeerden in shock (ca. 70%) en werden behandeld met bloeddrukverhogende middelen (ca. 75%). Bij iets meer dan de helft van de patiënten was er sprake van longontsteking. Andere belangrijke primaire onstekingsbronnen waren de buik (ca. 20%) en de urinewegen (ca. 10%). Bij ongeveer een kwart van de patiënten was één orgaan(-systeem) uitgevallen, bij circa 32% twee, bij circa 25% drie en bij circa 14% vier (totaal ≥ 2: 71%). Gemiddeld werd de behandeling gestart 17,5 uur na het disfunctioneren of uitvallen van het eerste orgaan(-systeem)<sup>7,10,12</sup>. Een voor de uitkomst van het onderzoek belangrijke tussentijdse protocolwijziging vormde de bijstelling van het patiëntenprofiel met betrekking tot onderliggende aandoeningen: bij een gelijkblijvende APACHE score werd het aandeel van patiënten met een zeer ernstige onderliggende aandoening (en een waarschijnlijk minder ernstige sepsis) verminderd ten gunste van patiënten bij wie de ernst van de aandoening meer door alleen sepsis werd veroorzaakt<sup>7</sup> (Parillo 2005<sup>13</sup>; Gårdlund 2006<sup>14</sup>).

Door toediening van drotrecogin alfa nam in de eerste vier weken na het begin van de behandeling het aantal sterfgevallen met 6,1% (210 [24,7%] vs 259 [30,8%];  $P=0,005$ ). Bij een gestratificeerde analyse werd hetzelfde resultaat berekend<sup>7,10,12</sup>. Het gebruik van drotrecogin alfa leidde niet tot een afname van het aantal dagen op de intensive care afdeling of de verblijftijd in het ziekenhuis. Nadere analyse van het PROWESS onderzoek op basis van ongeveer 80 prospectief beschreven subgroepen wees uit dat drotrecogin alfa in het algemeen effectiever was bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige sepsis en een bij aanvang van de behandeling met drotrecogin alfa groter risico op overlijden<sup>7,12,13,14</sup>. Analyse op basis van de APACHE score liet zien dat de behandeling met drotrecogin alfa vooral effectief was bij patiënten met een ernstige sepsis en een score van 25 of meer (afname mortaliteit > 11%)<sup>7,10</sup>. Bij patiënten met de laagste score ( $\leq 19$ ) was de mortaliteit in de met drotrecogin alfa behandelde groep daarentegen iets hoger (3%) dan die van de placebogroep. Bij matig ernstige patiënten was het effect van drotrecogin alfa (geactiveerd) beperkt<sup>7,10</sup>. Uit de nadere analyse van de PROWESS data bleek ook dat de behandeling met drotrecogin alfa bij patiënten met meervoudig orgaanfalen significant effectiever was dan bij patiënten met geen of een enkelvoudig orgaanfalen<sup>7,10</sup> (Dhainaut et al. 2004<sup>15</sup>).

Ter verduidelijking en verdere onderbouwing van de indicatiestelling zijn na het PROWESS onderzoek een aantal aanvullende onderzoeken uitgevoerd<sup>7,8,11,16</sup>. De resultaten hiervan worden hieronder kort weergegeven. Uit het gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd en dubbelblind uitgevoerde ADDRESS onderzoek bij patiënten met ernstige sepsis en een laag overlijdensrisico als omschreven door een APACHE score van minder dan 25 of enkelvoudig orgaanfalen (N=1.316), werd duidelijk dat drotrecogin alfa niet effectiever was dan placebo (N=1.297)<sup>7,11</sup>. Onder meer als gevolg van dit bij een interimanalyse berekende resultaat werd het onderzoek voortijdig gestaakt<sup>8,11</sup>. Zowel de als zodanig lage (in vergelijking tot PROWESS) sterfte na 28 dagen (18,5 vs 17,0%;  $P=0,34$ ) als de sterfte tijdens een verblijf in het ziekenhuis tot 90 dagen na de behandeling (20,6 vs 20,5%;  $P=0,98$ ) was in beide groepen niet verschillend. Op basis van de APACHE-score (< 25 bij 87,7% van alle patiënten) was de sterfte bij met drotrecogin alfa behandelde patiënten vergelijkbaar met die bij met placebo behandelde patiënten (16,9 vs 16,0;  $P=0,55$ ). Dit resultaat werd ook gevonden voor patiënten met enkelvoudig orgaanfalen (17,4 vs 14,8%; NS). Bij patiënten met meervoudig orgaanfalen (maar met een APACHE score < 25) was drotrecogin alfa even effectief als placebo (20,7 vs 21,9; NS). Als zodanig lag de sterfte in het ADDRESS onderzoek op een aanmerkelijk lager niveau dan in het PROWESS onderzoek<sup>8,11,14,15</sup>. Als belangrijkste oorzaak van het verschil werd de in het algemeen betere uitgangssconditie van de patiënten genoemd<sup>8,11,13-15</sup>. Uit de gegevens van het ADDRESS onderzoek en de als gevolg daarvan gemaakte heranalyse van de PROWESS resultaten werd duidelijk dat bij patiënten met enkelvoudig orgaanfalen die 30 dagen voor de behandeling met drotrecogin alfa waren geopereerd de kans op overlijden is verhoogd<sup>8,15</sup>.

Bij een niet-gerandomiseerd, éénarmig, open, multicenter onderzoek (ENHANCE) bij 2.434 patiënten met ernstige sepsis (in/exclusiecriteria als PROWESS; behandeld: N=2.378; geëvalueerd: N=2.375) was de sterfte voor alle patiënten 28 dagen na behandeling met drotrecogin alfa overeenkomstig met die van het PROWESS onderzoek (25,3 [95% BI: 23,5-27,1] vs 24,7%)<sup>8</sup> (Vincent et al. 2005<sup>16</sup>). Op basis van de APACHE score (< 25 vs  $\geq 25$ ) was het resultaat bij patiënten met lagere scores gelijk aan dat van het PROWESS onderzoek terwijl bij zeer ernstig zieke patiënten de sterfte (36,7%) precies tussen die van de PROWESS behandel- en placebogroepen lag (DAA: 30,9%;  $P: 43,7%$ )<sup>8,16</sup>. Uit analyse van de kwartielen bleek het resultaat van het 2e (17-21 punten), 3e (21-26) en 4e kwartiel ( $\geq 27$ ) echter minder of gelijk te zijn aan dat van placebo bij het PROWESS onderzoek. Voor alle overige subgroepen waren de resultaten wel overeenkomstig aan die van de met drotrecogin alfa behandelde patiënten bij het PROWESS onderzoek. Wanneer de behandeling binnen 24 uur na het eerste door sepsis ontstane orgaanfalen was gestart, was de sterfte significant lager dan bij toediening op een later tijdstip (N=1.129 vs N=1.247; 22,9 vs 27,4%;  $P=0,014$ ). Op basis van deze analyse bleken de naar APACHE score opgedeelde sterftcijfers van de vroeg behandelde patiënten consistent te zijn met die van met drotrecogin alfa behandelde groep uit het PROWESS onderzoek (waarin 89% van de patiëntenpopulatie binnen 24 uur met drotrecogin alfa werd behandeld)<sup>8,16</sup>. Voorzover uitgevoerd zijn de resultaten van een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind uitgevoerd multicenter onderzoek bij kinderen (RESOLVE) nog niet gepubliceerd. Onder meer wegens een gebrek aan effectiviteit werd het RESOLVE onderzoek voortijdig gestaakt<sup>8,13,14</sup> (Eisenberg 2005<sup>17</sup>).

Tabel 1. Resultaten van de belangrijkste studies met drotrecogin alfa (geactiveerd) bij sepsis.

Onderzoek	Behandeling	N	Percentage overlijden in de periode 28 dagen na toediening.	Relatieve reductie in overlijdensrisico t.o.v. placebo [95% BI]
PROWESS <sup>10,12,15</sup>	DA 24 µg/kg/uur vs placebo	850	24,7%	0,8 [0,69 - 0,94]
		840	30,8%	
ADDRESS <sup>11</sup>	DA 24 µg/kg/uur vs placebo	1.316	18,5%	1,08 [0,92 - 1,28]
		1.297	17,0%	
ENHANCE <sup>16</sup>	DA 24 µg/kg/uur	2.375	25,3 [95% BI: 23,5 - 27,1]	NVT

DA: drotrecogin alfa.

NVT: niet van toepassing.

**Discussie:** uit subgroepanalyses van de resultaten van het PROWESS onderzoek werd duidelijk dat drotrecogin alfa alleen effectief is bij patiënten met een ernstige vorm van sepsis als uitgedrukt door een APACHE score van 25 of hoger of meervoudig orgaanfalen. Bij de registratie van drotrecogin alfa in de Verenigde Staten is het gebruik dan ook tot deze groep beperkt<sup>12-14</sup>. Vanwege mogelijke problemen bij het gebruik van de APACHE score in de dagelijkse praktijk is er in Europa voor gekozen deze patiëntengroep te omschrijven als patiënten met een ernstige sepsis en meervoudig orgaanfalen<sup>7,8,13,14</sup>. De resultaten van de ADDRESS en ENHANCE onderzoeken hebben geleid tot een striktere omschrijving van de indicatie en het gebruik van drotrecogin alfa, in het bijzonder wat betreft de toediening binnen 24 uur na het optreden van het eerste orgaanfalen<sup>8,13,14,16</sup>. In het licht van het geïndiceerde gebruik bij meervoudig orgaanfalen wordt opgemerkt dat een kort interval tussen het optreden van de eerste ernstige orgaanfunctiestoornis en het tweede orgaanfalen een aanwijzing is voor de ernst van de sepsis of voor de aanwezigheid van een lagere fysiologische reserve (als mogelijk het geval bij oudere patiënten of patiënten met een ernstige onderliggende aandoening)<sup>7,12</sup>. Het is niet duidelijk of en in welke mate het uitsluiten van patiënten met een risicovolle comorbiditeit kan bijdragen aan een verbetering van het met drotrecogin alfa te bereiken behandelresultaat<sup>8,10,13,14,16</sup>.

**Conclusie:** bij volwassen patiënten met ernstige sepsis en meervoudig orgaanfalen is een behandeling met drotrecogin alfa ter aanvulling van de standaardbehandeling effectief en kan de sterfte door de aandoening worden verminderd. Drotrecogin alfa is het meest effectief als de toediening binnen 24 uur na het ontstaan van een door sepsis veroorzaakte ernstige disfunctie van het eerste orgaanstelsel wordt gestart. Binnen dit kader is het nog niet geheel duidelijk in welke mate het behandelresultaat door de onderliggende co-morbiditeit wordt beïnvloed.

#### 4.b. Bijwerkingen

Zoals op basis van het werkingsmechanisme kon worden verwacht kwamen in het PROWESS onderzoek bloedingen het meest voor bij met drotrecogin alfa behandelde patiënten (24,9 vs 17,7%). Het betrof vooral bloedingen in het maag-darmkanaal, bloedingen van de huid (bloeduitstortingen rond de infusieplaats) en slijmvliezen (neus)<sup>7,10</sup>. Allergische reacties en de vorming van antilichamen traden zelden op<sup>6,7,10</sup> (tabel 2). In het PROWESS onderzoek waren er significant meer ernstige bloedingen bij met drotrecogin alfa dan bij met placebo behandelde patiënten (tabel 1)<sup>8,10</sup>. Het verschil ontstond tijdens of kort na de 96 uur durende infusie met drotrecogin alfa. In de 28 dagen daarna was er geen significant verschil tussen de behandelgroepen. De gelijktijdige toediening van drotrecogin alfa en heparine leidde daarentegen niet tot een toename van het aantal ernstige bloedingen (DAA alleen: 3,7%; DAA + heparine: 3,5%; NS) en de sterfte (24,9 vs 24,1%; NS)<sup>7,10,12,15</sup>. Ernstige bloedingen traden vooral op bij patiënten met een aan het begin van de behandeling al verhoogd bloedingsrisico als gevolg van bestaande maag/darmzweren, een beschadiging van een bloedvat of een trauma van een sterk doorbloed orgaan, alsook bij patiënten met een geactiveerde partiële-thromboplastine tijd van meer dan 120 seconden, een verlengde prothrombinetijd (overeenkomend met een INR > 3,0) en/of minder dan 30.000 x 10<sup>6</sup> plaatjes/l (en die ondanks behandeling op dit niveau bleef). In beide groepen was er echter geen verschil tussen het aantal benodigde bloedtransfusies (P=0,90). Op basis van de cijfers (6 doden bij alle in onderzoeken met drotrecogin alfa behandelde patiënten [waarvan 4 door bloedingen] vs 2 doden bij met placebo behandelde patiënten) lijkt de mortaliteit als gevolg van door drotrecogin alfa ontstane bloedingen te zijn toegenomen. De toediening van drotrecogin alfa had geen effect op het aantal tijdens de behandeling ontstane nieuwe infecties (25,5 vs 25,1%; P=0,85)<sup>6,7,10,12,15</sup>.

In het volgens de criteria van het PROWESS onderzoek uitgevoerde enkelarmige, open ENHANCE onderzoek waren bloedingen ook de meest voorkomende ernstige bijwerking. Zowel tijdens de

toediening (3,6 vs 2,4%) als de daaropvolgende evaluatieperiode (6,5 vs 3,5%) was het percentage echter bijna twee keer zo hoog als bij het PROWESS onderzoek<sup>7,8,15,16</sup>. Ook het aantal gevallen van fatale intracraniale bloeding was in dit onderzoek hoger dan in het PROWESS onderzoek (tabel 2)<sup>8,10,14,16</sup>. De deelname van patiënten met een hoger uitgangsriscico op bloedingen en een mogelijk 'leereffect' (een gebrek aan aanvaring in sommige behandelcentra aan het begin van het onderzoek) worden gezien als voornaamste oorzaak van dit verschil<sup>8,14,16</sup>.

Tabel 2. Ernstige bijwerkingen en bloedingen als gevolg van de toediening van drotrecogin alfa (geactiveerd) bij patiënten met ernstige sepsis/septische shock over een periode van 28 dagen na eerste toediening (Bernard et al. 2001<sup>10</sup>)<sup>7,8</sup>.

Bijwerking	PROWESS (N=850) Drotrecogin alfa (aantal patiënten [percentage])	PROWESS (N=840) Placebo (aantal patiënten [percentage])	ENHANCE (N=2.378) Drotrecogin alfa (aantal patiënten [percentage])
Tenminste één ernstige bijwerking	106 (12,5)	102 (12,1) (P=0,84)	
Ernstige bloeding <sup>1</sup> :	30 (3,5)	17 (2,0) (P=0,06)	155 (6,5)
Gastro-intestinaal	9 (1,1)	9 (1,1)	
Intra-abdominaal	3 (0,4)	4 (0,5)	
Intrathoracaal	6 (0,7)	1 (0,1)	
Retro-peritoneaal	4 (0,5)	0	
Intracraniaal (fataal)	2 (0,2)	1 (0,1)	12 (0,5)(totaal 35 [1,5])
Huid en slijmvliezen	2 (0,2)	0	
Urogenitaal	2 (0,2)	0	
Plaats niet bekend <sup>2</sup>	2 (0,2)	2 (0,2)	
Trombotisch Event	17 (2,0)	25 (3,0) (P=0,20)	0,20

<sup>1</sup> ernstige bloeding: iedere intracraniale bloeding, iedere levensbedreigende of dodelijke bloeding, iedere bloeding waarvoor de toediening van rode bloedcellen (3 of meer eenheden) noodzakelijk over een periode van 2 opeenvolgende dagen of iedere bloeding die door de onderzoek als ernstig werd beoordeeld.

<sup>2</sup> patiënten met een bloeding met een onbekende oorzaak of op een onbekend plaats waarbij de toediening van rode bloedcellen over een periode van 2 opeenvolgende dagen noodzakelijk was.

In het ADDRESS onderzoek bij patiënten met een ernstige maar niet direct levensbedreigende sepsis (APACHE score < 25 en/of overwegend enkelvoudig orgaanfalen) was het percentage met drotrecogin alfa (geactiveerd) of met placebo behandelde patiënten waarbij tenminste één bloeding optrad respectievelijk 10,9 en 6,4% (P<0,001). Zowel gedurende de toediening van drotrecogin alfa als de gehele evaluatieperiode (28 dagen) traden bij actief behandelde patiënten meer ernstige bloedingen (muv. centraal nerveuze bloedingen: 0,5 vs 0,4%; NS) op dan bij met placebo behandelde patiënten (dag 0-6: 2,4 vs 1,2%; P=0,02; dag 0-28: 3,9 vs 2,2%; P=0,01). In deze laatste periode traden er bij met placebo behandelde patiënten ook de helft minder bloedingen op waarvoor een bloedtransfusie nodig was (6,8 vs 3,4%; P<0,001). Gedurende de beide perioden was het aantal ernstige, niet aan bloedingen gerelateerde ernstige bijwerkingen in de placebogroep hoger dan in de met drotrecogin alfa behandelde groep (0-6: 3,5 vs 5,1%; P=0,04; dag 0-28: 10,9 vs 13,0%; P=0,09)<sup>8,11</sup>.

**Discussie:** het gebruik van drotrecogin alfa leidt tot een aanmerkelijke toename van het aantal bloedingen<sup>7,8,16</sup>. In het PROWESS onderzoek bij patiënten met een ernstige sepsis en een hoog risico op overlijden (APACHE score > 25 en/of meervoudig orgaanfalen) gebeurde dit vooral tijdens of kort na de toediening van drotrecogin alfa. In het bijzonder traden er (ernstige) bloedingen op bij patiënten bij wie aan het begin van de behandeling het bloedingsrisico al verhoogd was (zie 4.a). Het gelijktijdige gebruik van een lage dosis heparine had echter geen invloed op het aantal (ernstige) bloedingen<sup>8,16</sup>. Bij patiënten met een ernstige maar niet direct levensbedreigende sepsis (APACHE score < 25 en een doorgaans enkelvoudig orgaanfalen) nam door het gebruik van drotrecogin alfa het aantal (ernstige) bloedingen sterk toe. Bij deze patiënten was de toename niet beperkt tot de behandelperiode. In het enkelarmige, open ENHANCE onderzoek bij patiënten met een levensbedreigende sepsis (criteria als PROWESS) dat door het relatief grote aantal patiënten en behandelcentra enigszins op de situatie in de praktijk leek, bleek het aantal (ernstige) bloedingen zowel tijdens als na de toediening ongeveer twee keer zo hoog te liggen als bij het qua patiënten en behandelcentra veel kleinere PROWESS onderzoek<sup>8,10,12-16</sup>.

**Conclusie:** het gebruik van drotrecogin alfa leidt tot een aanmerkelijke toename van het aantal bloedingen. Vooral bij patiënten met ernstige sepsis en een hoog risico op overlijden (APACHE score ≥ 25 en/of meervoudig orgaanfalen) bij wie aan het begin van de behandeling al een verhoogd bloedingsrisico aanwezig is, kan het gebruik van drotrecogin alfa leiden tot (ernstige) bloedingen. Daarbij kunnen fatale intracraniale bloedingen optreden. De direct aan bloedingen toe

te schrijven sterfte is echter beperkt. Het risico op (ernstige) bloedingen lijkt niet te zijn beperkt tot de periode waarin drotrecogin alfa wordt toegediend.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Resultaten van specifiek onderzoek naar de kwaliteit van leven zijn niet beschikbaar

#### **4.d. Ervaring**

Drotrecogin alfa is sinds 2001 geregistreerd. Sindsdien zijn wereldwijd meer dan 50.000 patiënten met drotrecogin alfa behandeld.

Conclusie: de met drotrecogin alfa opgedane ervaring is voldoende.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Het gebruik van drotrecogin alfa is in beginsel beperkt tot patiënten met een ernstige en levensbedreigende sepsis (meervoudig orgaanfalen en/of een APACHE score  $\geq 25$ ) die voldoen aan een aantal inclusiecriteria van het PROWESS onderzoek en bij wie bij voorafgaand aan de behandeling het risico op bloedingen niet verhoogd is. In het algemeen houdt dit in dat patiënten alleen voor behandeling in aanmerking komen als er sprake is van een ernstige sepsis (aangetoond of vermoedelijk). Bovendien dienen gedurende 24 uur voor de aanvang van de behandeling tenminste drie van vier kenmerken (modified SIRS [Systemic Inflammatory Response Syndrome] criteria) van een systemische ontstekingsreactie te zijn vastgesteld, mag het aantal bloedplaatjes niet lager zijn dan  $30.000 \times 10^6/l$ , mag de bloedstolling niet overmatige actief zijn en zijn er geen omstandigheden waardoor bij ontstolling met drotrecogin alfa het risico op bloedingen wordt vergroot<sup>3,4,7-9</sup>. Deze omstandigheden bestaan voornamelijk uit een historie van recente of de aanwezigheid van bestaande bloedingen (als bijv. door gastro-intestinale bloedingen of traumata), bestaand en/of recent ernstig hoofdletsel, recent uitgevoerde chirurgie (< 12 uur voor aanvang van de behandeling met drotrecogin alfa) stollingsstoornissen (muv. acute coagulopathie als gevolg van sepsis) of het gebruik van stollingsprocessen beïnvloedende medicatie muv. heparine (mits de dosis < 15 IE/kg/uur), en een ernstige chronische leverstoornis<sup>3,4,6-9</sup>. Door de uitkomsten van het met drotrecogin alfa uitgevoerde klinische onderzoek<sup>16</sup> en de periodieke rapportages over de veiligheid van het gebruik is hieraan toegevoegd dat drotrecogin alfa bij voorkeur moet worden gebruikt binnen 24 uur na het intreden van de (eerste) ernstige orgaanfunctie<sup>8,9</sup>.

Drotrecogin alfa is niet geregistreerd voor het gebruik bij kinderen en jong volwassenen. Uit beschikbare onderzoek is gebleken dat drotrecogin alfa bij deze patiënten in het algemeen niet effectief is waardoor zij worden blootgesteld aan een verhoogd risico op (ernstige) bloedingen en de mogelijke gevolgen daarvan<sup>6-8,17</sup>.

Conclusie: het gebruik van drotrecogin alfa is beperkt tot patiënten met een levensbedreigende sepsis als gekenmerkt door de aanwezigheid van meervoudig orgaanfalen. De behandeling dient zo vroeg mogelijk na het ontstaan van de (eerste) orgaanfunctie te worden gestart: bij voorkeur binnen 24 uur en uiterlijk binnen 48 uur. Patiënten met bestaande bloedingen of een tekort aan bloedplaatjes en patiënten bij wie voor aanvang van de behandeling ten gevolge van onder meer (ernstig) (hoofd-)letsel, chirurgie, stollingstoornissen (muv. door sepsis veroorzaakte coagulopathie) en een ernstige leverstoornis het risico op bloeding is verhoogd komen niet voor behandeling met drotrecogin alfa in aanmerking. Drotrecogin alfa is niet geregistreerd voor gebruik bij personen onder de 18 jaar.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

Drotrecogin alfa wordt toegediend als intraveneus infuus.

## **5. Overige overwegingen**

#### **5.a. Kosten**

De kosten van drotrecogin alfa bedragen 251,75 euro per 5 mg (AIP excl. BTW). De dosering van drotrecogin alfa is 24 µg/kg/uur, gegeven als een continue intraveneuze infusie voor een totale duur van 96 uur<sup>5</sup>. Voor de volledige behandeling van een patiënt met een gewicht van 75 kg is 75

x 96 x 24 = 173 mg drotrecogin alfa nodig. De kosten hiervan bedragen 35 x 251,75 = 8.881,25 euro.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van drotrecogin alpha (geactiveerd)

### 6.a. Claim van de fabrikant

Drotrecogin alfa in combinatie met de standaardbehandeling heeft een therapeutische meerwaarde boven de standaardbehandeling alleen wanneer het middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige sepsis en meervoudig orgaanfalen, in het bijzonder als de behandeling binnen 24 van de aanvang van het orgaanfalen wordt gestart.

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

De CFH is het eens met de claim van de fabrikant maar tekent daarbij aan dat er een aanmerkelijke mate van onzekerheid bestaat over de effectiviteit en veiligheid van drotrecogin alfa in de praktijk. Sinds de registratie van drotrecogin alpha hebben er ontwikkelingen plaatsgevonden in de standaardbehandeling van patiënten met sepsis<sup>3,4</sup>. Het is niet duidelijk of en in welke mate deze ontwikkelingen invloed hebben (gehad) op de omvang en samenstelling van de patiëntengroep die in de huidige indicatiestelling van drotrecogin alfa is omschreven.

## 7. CFH-advies

### 7.a. CFH Advies

Drotrecogin alfa kan worden gebruikt bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen als aanvulling op de standaardbehandeling. Drotrecogin alfa mag alleen worden gebruikt als voorafgaand aan de behandeling het risico op bloedingen beperkt is. Met de behandeling dient zo mogelijk binnen 24 uur na het begin van de eerste ernstige orgaandisfunctie te worden begonnen.

## 8. Literatuur

1. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32: 858-873.
2. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. Lancet 2005 ; 365 :63-78.
3. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. Ann Emerg Med 2006; 48:28-54.
4. Russell JA. Mangement of sepsis. N Engl J Med 2006; 355:1699-1713.
5. Van Gestel A, Bakker J, Veraart CPWM, Van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. Crit Care 2004; 8:R153-R162.
6. 1B tekst drotrecogin alfa (geactiveerd)(Xigris®)(rev. 7; 24-04-2006/01-06-2006). EMEA, London. ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
7. EPAR 2002 drotrecogin alfa (activated)(Xigris®)(updated version 01-10-2004; rev. 7; 01-06-2006). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
8. Scientific Information after the cut-off date - aanvullend EPAR drotrecogin alfa (activated)(Xigris®)(rev. 7; 01-06-2006). EMEA, London ([www.emea.eu.int/index/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm)).
9. Girbes ARJ, Bakker J, Van Deuren M, et al. Richtlijn toepassing drotrecogin alpha, geactiveerd proteïne C (aPC) bij de behandeling van ernstige sepsis. Ned. Ver. Voor Intensive Care 2005 ([www.nvic.nl/nav/index.cfm?selMit=226](http://www.nvic.nl/nav/index.cfm?selMit=226)).
10. Bernard GR, Vincent J-L, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001; 344:699-709.
11. Abraham E, Laterre P-F, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005; 353:1332-1341 (comments and author reply: NEJM 2006; 354:94-96).
12. Ely EW, Laterre P-F, Angus DC, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. Crit Care Med 2003; 31:12-19 (comment Crit Care Med 2003; 31: 2564-2565).
13. Parillo JE. Severe sepsis and therapy with activated protein C. N Engl J Med 2005;353:13-15.
14. Gärdlund B. Activated protein C (Xigris®) treatment in sepsis: a drug in trouble. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50:907-910.
15. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, et al. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. Intens Care Med 2003; 29 :894-903 (comment Intens Care Med 2004; 30:1497).
16. Vincent J-L, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis form the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. Crit Care Med; 2005; 33:2266-2277 (comments: Crit Care Med 2005; 33:2426-2431).
17. Eisenberg P. Discontinuation of study F1K-MC-EVBP, investigation of the efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) in paediatric severe sepsis. [www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Xigris\\_dearhcp\\_4-21-05.htm](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Xigris_dearhcp_4-21-05.htm).

*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 IV/C van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## **Kostenprognose van opname van drotrecogin- $\alpha$ (Xigris®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen**

### **1. Inleiding**

CTG/ZAio heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor drotrecogin- $\alpha$  (Xigris®) 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

Drotrecogin- $\alpha$  is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen wanneer het wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling. Het gebruik van drotrecogin- $\alpha$  dient voornamelijk te worden overwogen in situaties waarbij de therapie binnen 24 uur na aanvang van orgaanfalen kan worden gestart. Sepsis is een complicatie van infecties waarbij bacteriën in de circulatie terechtkomen waarbij de toxines die deze uitscheiden schade veroorzaken aan de organen. Deze schade kan leiden tot orgaanfalen. Bij ernstige sepsis gaat de ontsteking gepaard met orgaanfunctiestoornis, hypoperfusie of hypotensie.

Drotrecogin- $\alpha$  is een recombinante variant van het endogene geactiveerde proteïne C en wordt geproduceerd door genetische modificatie van een bestaande humane cellijn. Het middel beperkt de vorming van trombine waardoor een negatieve feedback regulatie van de bloedstolling optreedt. Daarnaast is het middel een belangrijke modulator van de systemische reactie op infecties en heeft het antitrombotische en profibrinolytische eigenschappen.<sup>1</sup>

### **2. Uitgangspunten**

#### *Indicatie*

De CFH ziet voor drotrecogin- $\alpha$  een therapeutische waarde voor de behandeling van volwassen patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen wanneer het wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling. Het gebruik van drotrecogin- $\alpha$  dient voornamelijk te worden overwogen in situaties waarbij de therapie binnen 24 uur na aanvang van orgaanfalen kan worden gestart.<sup>3</sup>

#### *Aantal patiënten*

In een door de fabrikant gesponsord onderzoek is op basis van een punt-prevalentie bepaling<sup>2</sup> in 47 intensive care afdelingen in Nederland het aantal patiënten dat jaarlijks met ernstige sepsis wordt opgenomen geraamd op 8600. 45% van deze patiënten heeft een septische shock (n=3870). Door de Nederlandse vereniging voor intensive care wordt geraamd dat 15% van de patiënten met ernstige sepsis (n=710) en 25% van de patiënten met ernstige sepsis én een septische shock (n=970) met drotrecogin- $\alpha$  behandeld zal gaan worden. Waarop deze percentages zijn gebaseerd wordt verder niet onderbouwd. In totaal komen hiermee naar verwachting 1680 patiënten voor behandeling met drotrecogin- $\alpha$  in aanmerking. Volgens de fabrikant worden er op dit moment circa 100 patiënten met drotrecogin- $\alpha$  behandeld. Dit verschil met het verwachte aantal patiënten dat met drotrecogin- $\alpha$  behandeld zal gaan worden verklaart de fabrikant door een behoudende eerdere behandelrichtlijn en de financiële krapte in ziekenhuizen. De door de fabrikant voorziene

breder inzet van drotrecogin- $\alpha$  wordt ondersteund door de meest recente richtlijn van de Nederlandse vereniging voor intensive care.

Volgens de vernieuwde richtlijn bedroeg in 2004 het aantal met drotrecogin- $\alpha$  behandelde patiënten in Nederland 0,6 per 100.000 inwoners. In respectievelijk België, Verenigd Koninkrijk, Spanje, Italië, Frankrijk en Duitsland bedraagt dit aantal 5,7; 2,6; 2,3; 1,3; 1,2 en 0,5. Wanneer dit gebruik geëxtrapoleerd wordt naar Nederland dan zou het aantal gebruikers circa 80 tot 950 bedragen. Het is niet bekend of er in het gebruik van drotrecogin- $\alpha$  in het buitenland de laatste jaren veel verandering is opgetreden. In deze raming worden twee scenario's doorgerekend. Scenario 1 gaat uit van de buitenlandse gebruikscijfers zoals die door de Nederlandse vereniging voor intensive care worden aangehaald. Dit aantal bedraagt gemiddeld circa 370. Scenario 2 gaat uit van het aantal van 1670 patiënten.

#### *Dosering en duur van het gebruik*

De aanbevolen dosering van drotrecogin- $\alpha$  bedraagt 24  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{uur}$ , als continu intraveneus infuus gedurende 96 uur. Drotrecogin- $\alpha$  kost € 251,75 per 5 mg. Bij een patiënt van gemiddeld 70 kg bedragen de kosten van een kuur met drotrecogin- $\alpha$  € 8.056,- per patiënt.

### **3. Kostenprognose**

Behandeling met drotrecogin- $\alpha$  kost gemiddeld circa € 8.056,- per patiënt. De verwachting is dat het huidige gebruik in Nederland bijna zal verviervoudigen vanwege de verruimde richtlijn en het bij plaatsing in de beleidsregel dure geneesmiddelen verminderde financieringsprobleem. Indien er jaarlijks 370 patiënten met drotrecogin- $\alpha$  behandeld zullen worden dan bedragen de totale kosten per jaar circa drie miljoen euro. Wanneer de schatting van de Nederlandse vereniging voor intensive care uitkomt, zullen er jaarlijks circa 1670 patiënten met drotrecogin- $\alpha$  behandeld worden, dit gebruik kost jaarlijks circa 13,5 miljoen euro.

Drotrecogin- $\alpha$  voldoet hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium.

### **4. Referenties**

1. Farmacotherapeutisch rapport drotrecogin- $\alpha$  (Xigris®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.
2. Gestel et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Clinical Care* 2004, 8:R153-R162
3. Farmacotherapeutisch rapport drotrecogin- $\alpha$  (Xigris®), College voor zorgverzekeringen, Diemen 2006.

# Vraagstelling doelmatigheidstoets drotrecogin alfa (Xigris®) bij ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen van drotrecogin alfa (Xigris®) voor de therapie van ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van drotrecogin alfa voor ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor drotrecogin alfa is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid en de kosteneffectiviteit van drotrecogin alfa bij behandeling van ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen 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 uitkomstenonderzoek 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 kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van drotrecogin alfa in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

Er is in eerste instantie door de aanvrager geen specifiek literatuuronderzoek gedaan naar de doelmatigheid van drotrecogin alfa voor de behandeling van patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen. In het onderdeel doelmatigheid van het drotrecogin alfa dossier wordt gerefereerd naar één internationale publicatie over de kosteneffectiviteit van drotrecogin alfa bij patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen.<sup>4</sup> De CFH heeft een search uitgevoerd in PubMed met zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' EN 'drotrecogin alfa' EN 'sepsis' or 'SCT' op 6 april 2007. Dit literatuuronderzoek leidde tot 66 publicaties; 16 van deze publicaties bevatte additionele informatie over de kosteneffectiviteit van drotrecogin alfa.<sup>5-20</sup> Een eenvoudige scan van de OHE-HEED/HTA database met dezelfde zoektermen leidde tot een additionele referentie.<sup>21</sup> Bij de reactie op de conceptbeoordeling heeft de aanvrager echter wel een aantal relevante nieuwe studies toegevoegd.<sup>22-26</sup> Deze studies hebben met name betrekking op het gebruik van drotrecogin alfa in de dagelijkse praktijk.<sup>22-25</sup> Daarnaast is er één nieuwe studie toegevoegd over de

kosteneffectiviteit van drotrecogin alfa in de dagelijkse praktijk.<sup>26</sup> Samenvattend kan worden geconcludeerd dat op basis van de meeste van deze publicaties gebruik van drotrecogin alfa kosteneffectief lijkt bij patiënten met ernstige sepsis en meervoudig orgaanfalen.

Conclusie: De CFH adviseert om ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek na ten hoogste 3 jaar het literatuuronderzoek te actualiseren.

### 3. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van drotrecogin alfa in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in drotrecogin alfa 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 drotrecogin alfa.
- De doelmatige toepassing van drotrecogin alfa in de praktijk.

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

De intrinsieke economische waarde van drotrecogin alfa wordt bepaald door de incrementele kosteneffectiviteitsanalyse. De eerste onderzoeksvraag is dan ook: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van drotrecogin alfa 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 doelmatigheidsindicatie wordt in het bijgeleverde rapport 'Cost-effectiveness study of drotrecogin alfa (rh-aPC) for various patient categories based on the Dutch severe sepsis treatment guideline' van van Hout en co-auteurs uitgewerkt.<sup>27</sup> In dit rapport wordt een kosteffectiviteitsstudie beschreven voor drotrecogin alfa waarbij gegevens uit de PROWESS klinische studie<sup>28</sup> worden gecombineerd met Nederlandse kostengegevens.

De tweede onderzoeksvraag betreft de doelmatigheid van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk en luidt: "Hoe en bij wie wordt drotrecogin alfa in de klinische praktijk toegepast?" Deze vraag zal worden onderzocht in het uitkomstenonderzoek. Het uitkomstenonderzoek wordt door de aanvrager beschreven in het rapport 'Dutch drotrecogin alfa (activated) Reimbursement Registry. Outline Protocol'. De gegevens uit dit uitkomstenonderzoek kunnen worden gebruikt om de doelmatigheidsindicatie te actualiseren. Dit resulteert op het tijdstip t=3 jaar in een goed onderbouwde uitspraak over de doelmatigheid.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid tussen de twee onderzoeksvragen heeft uitgewerkt in een doelmatigheidsindicatie en een uitkomstenonderzoek. Het wordt echter niet duidelijk hoe de gegevens uit het uitkomstenonderzoek worden gebruikt om de doelmatigheidsindicatie na drie jaar te actualiseren.

### 4. Onderzoeksofzet

#### 4.1. *Geregistreerde indicatie*

Het uitkomstenonderzoek zal moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor drotrecogin alfa. Deze luidt: "Xigris is aangewezen voor de behandeling van

volwassen patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen wanneer het wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling. Het gebruik van Xigris dient voornamelijk te worden overwogen in situaties waarbij de therapie binnen 24 uur na aanvang van orgaanfalen kan worden gestart (1B tekst).<sup>29</sup> De CFH heeft de therapeutische meerwaarde voor drotrecogin alfa als volgt vastgesteld: "Drotrecogin alfa kan worden gebruikt bij de behandeling van volwassen patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen als aanvulling op de standaardbehandeling. Drotrecogin alfa mag alleen worden gebruikt als voorafgaand aan de behandeling het risico op bloedingen beperkt is. Met de behandeling dient zo mogelijk binnen 24 uur na het begin van de eerste ernstige orgaanfunctie te worden begonnen".<sup>30</sup>

#### **4.2. Patiëntenpopulatie**

Patiënten met ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen, komen in aanmerking voor behandeling met drotrecogin alfa. Deze patiënten worden behandeld in de dagelijkse praktijk en zullen geïncludeerd worden in het uitkomstenonderzoek. De aanvrager geeft aan dat in principe alle ziekenhuizen waar drotrecogin alfa wordt gegeven gedurende een jaar aan het uitkomstenonderzoek zullen deelnemen. De aanvrager geeft geen schatting af voor het aantal patiënten dat gedurende een jaar in deze studie zal worden geïncludeerd. Op basis van de kostenprognose voor drotrecogin alfa<sup>31</sup> kan worden geschat dat tussen de 370 en 1670 patiënten gedurende in een jaar in de studie zullen worden geïncludeerd. De aanvrager geeft echter aan dat in 2006 (130) en de eerste helft 2007 (70) veel minder patiënten met drotrecogin alfa zijn behandeld.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat onder de voorwaarde dat de meeste ziekenhuizen deelnemen in dit register er voldoende patiënten kunnen worden geïncludeerd voor het uitkomstenonderzoek gedurende een inclusieperiode van minimaal één jaar. Een suggestie is om bij de selectie van patiënten gebruik te maken van het reeds bestaande register van de 'Nationale Intensive Care Evaluatie'.<sup>23;32</sup>

#### **4.3. Vergelijkende behandeling**

De standaardbehandeling van patiënten met ernstige sepsis bestaat uit het elimineren van de onderliggende microbiële infectie door behandeling met antibiotica, de verwijdering van pus (drainage) en/of chirurgie (onder andere de verwijdering van vreemde lichamen) in combinatie met intravasculaire volume 'resuscitation', inotropie en/of vasopressorische ondersteuning, en ondersteuning van verminderde of uitgevallen orgaanfuncties door bijvoorbeeld kunstmatige beademing en dialyse. De aanvrager komt ook tot de keuze van beste ondersteunende zorg als vergelijkende behandeling.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager drotrecogin alfa voor de behandeling van ernstige sepsis met meervoudig orgaanfalen moet vergelijken met de beste ondersteunende zorg.

#### **4.4. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

Voor het vaststellen van de eerste onderzoeksvraag: "Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van drotrecogin alfa in de klinische praktijk ten opzichte van de beste ondersteunende zorg?" is door van Hout en co-auteurs een kosteneffectiviteitsanalyse aangeleverd.<sup>27</sup> Op basis van gegevens uit de PROWESS klinische studie<sup>28</sup>, gecombineerd met Nederlandse kostengegevens, wordt de incrementele kosteneffectiviteit van behandeling met drotrecogin alfa in verschillende subpopulaties van sepsis patiënten berekend. In deze berekening wordt ook uitgegaan van drie verschillende tijdshorizons, namelijk 28 dagen, 1 jaar en levenslang. De belangrijkste uitkomsten van deze kosteneffectiviteitsanalyse voor drotrecogin alfa versus de beste ondersteunende zorg zijn:

- de kosten per additionele overlevende binnen 28 dagen.

- de incrementele kosten per gewonnen levensjaar.
- de incrementele kosten per gewonnen QALY.

De onderbouwing van de berekeningen wordt nader toegelicht in subparagraaf 4.7 (Model).

Voor de bepaling van de kosteneffectiviteit van drotrecogin alfa in de klinische praktijk ten opzichte van beste ondersteunende zorg heeft de aanvrager beschreven dat de gegevens hiervoor zullen worden verzameld in het uitkomstenonderzoek. De klinische uitkomstmaten die de aanvrager wil meenemen zijn:

- Patiëntkarakteristieken (geslacht, leeftijd en gewicht)
- Comorbiditeit.
- Herkomst van patiënt (voor ziekenhuisopname).
- Ziektespecifieke diagnostische criteria.
- Primaire lokalisatie van infectie.
- Chirurgische status van de patiënt (zoals wordt gebruikt in APACHE score)
- Ziekte ernst (orgaanfalen, SOFA score, APACHE II score).
- Tijd tussen ontstaan van het eerste door sepsis geïnduceerde orgaanfalen en start van drotrecogin alfa behandeling
- Datum van ziekenhuisopname, intensive care opname en start behandeling met drotrecogin alfa.
- Doseringsschema drotrecogin alfa (dosering, duur behandeling)
- Karakteristieken van reguliere zorg
- Uitkomstparameters (mortaliteit na 28 dagen, ziekenhuismortaliteit, lengte ziekenhuis/IC verblijf, dagen op ventilator en vasopressor, vertreklocatie).

De aanvrager geeft aan dat de verzameling van kwaliteit van leven gegevens minder belangrijk is omdat de overleving het primaire doel van de behandeling is en kwaliteit van leven secundair is. Met betrekking tot de kostengegevensverzameling geeft de aanvrager aan dat hiervoor gegevens uit een studie van van Gestel et al<sup>33</sup> gebruikt kunnen worden.

#### Conclusies:

- De CFH is van oordeel dat de aanvrager ook gegevens over de kwaliteit van leven in het uitkomstenonderzoek zal moeten verzamelen. Gezien de grote invloed van de kwaliteit van leven (en dus hoogte van de utiliteit) van de sepsis overlevenden op de bepaling van de uiteindelijke incrementele kostenutiliteit zullen bij sepsis overlevenden, al dan niet steekproefsgewijs, kwaliteit van leven gegevens moeten worden verzameld. Indien dit praktisch in Nederland niet mogelijk is kunnen hiervoor ook eventueel, goed beargumenteerd, internationale verzamelde gegevens gebruikt worden.
- Indien de aanvrager de kostengegevens van van Gestel et al<sup>33</sup> wil gebruiken voor de vaststelling van doelmatigheid in praktijk op t=3 jaar zal een internationale publicatie of een uitgewerkt onderzoeksrapport moeten worden toegevoegd. Alleen een abstract is onvoldoende.

#### **4.5. Tijdschhorizon**

De aanvrager geeft aan de tijdschhorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse kan variëren tussen 28 dagen, 1 jaar en levenslang.

Vraag: De CFH is akkoord met de verschillende keuze voor tijdschhorizon en adviseert de aanvrager om levenslang als de base-case te nemen.

#### **4.6. Methode gegevens verzameling**

Om de doelmatigheid naar drie jaar te bepalen moet het farmaco-economische model zoals wordt beschreven in de doelmatigheidsindicatie gevoed worden met gegevens uit het uitkomstenonderzoek. De aanvrager geeft niet aan welke gegevens uit het

uitkomstenonderzoek zullen worden gebruikt voor de berekening van de doelmatigheid. Wel beschrijft de aanvrager hoe het Nederlandse register wordt opgezet.

#### Prospectief onderzoek

- Patiënten worden geïncludeerd vanaf het moment dat ze met behandeling met drotrecogin alfa starten.
- Gedurende een periode van minimaal één jaar zullen de patiënten worden geïncludeerd.
- Patiënten zullen worden gevolgd tot ontslag uit het ziekenhuis of overlijden.
- Gegevens worden verzameld met behulp van de case report forms.

#### Retrospectief onderzoek

In het onderzoeksvoorstel geeft de aanvrager aan dat ook historische gegevens over patiënten met ernstige sepsis en meervoudig orgaanfalen met beste ondersteunende zorg zullen worden verzameld. Details over deze historische (of retrospectieve) verzameling van gegevens over de vergelijkende behandeling ontbreken echter.

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

- De aanvrager moet aangeven in hoeverre de gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen worden gebruikt om de doelmatigheid na drie jaar te bepalen.
- De aanvrager moet in meer detail beschrijven hoe en wanneer de informatie over de patiënten met ernstige sepsis en meervoudige orgaanfalen alfa die geen drotrecogin alfa ontvangen wordt verzameld. Gezien het feit dat drotrecogin alfa niet in alle ziekenhuizen wordt gegeven, is de CFH van oordeel dat gegevens over patiënten met beste ondersteunende zorg prospectief kunnen worden verzameld indien de gegevens uit de verschillende ziekenhuizen goed vergelijkbaar zijn.

### **4.7. Model**

De kosteneffectiviteit zoals deze berekend wordt in het rapport van van Hout en co-auteurs gaat niet uit van een farmaco-economisch rekenmodel, zoals een Markov model. Het gaat hier om een zogenaamde 'piggy-back' economische evaluatie waarbij initieel het klinische effect (het aantal additionele overlevenden na 28 dagen) uit de PROWESS studie is gerelateerd aan de kosten voor behandeling tot 28 dagen en de incrementele kosten voor drotrecogin alfa (in vergelijking met beste ondersteunende zorg) per additionele overlevende na 28 dagen wordt berekend. Daarnaast worden de kosten en effecten ook geëxtrapoleerd naar een tijdshorizon van 1 jaar en naar levenslang. Uitgangspunten voor de berekening van kosteffectiviteit inclusief de extrapolatie naar 1 jaar en levenslang zijn:

- Voor de berekening van de gewonnen levensjaren wordt uitgegaan van de Nederlandse sterftcijfers
- De verwachte overleving wordt aangepast voor de verwachte verminderde overleving bij een persoon die sepsis heeft overleefd. Dat leidt tot een afname in (een onderbouwde<sup>34:35</sup>) overleving van 49%. Indien dat vertaald wordt naar bijvoorbeeld een vrouw van 64 jaar, die gemiddeld een levensverwachting van 19.8 jaar heeft, betekent dat deze vrouw na overleving van een ernstige sepsis een gecorrigeerde levensverwachting van 10.1 jaar heeft. Een levensverwachting van 10.1 jaar is gelijk aan de levensverwachting van een gemiddelde vrouw van 77 jaar. Ook zijn de overlevingsgegevens met 4% verdisconteerd zoals wordt aanbevolen in de Nederlandse farmaco-economische richtlijn.
- Daarnaast zijn de gewonnen levensjaren gecorrigeerd voor de kwaliteit van leven. Omdat kwaliteit van leven gegevens niet beschikbaar zijn voor patiënten die sepsis hebben gehad is een alternatieve manier gebruikt om deze correctie voor kwaliteit van leven uit te voeren.<sup>4</sup> Daarbij is ervan uitgegaan dat een persoon die sepsis heeft overleefd een 'hogere leeftijd' heeft dan hij/zij in werkelijkheid heeft; die vrouw van 64 met een doorgemaakte sepsis heeft dan een leeftijd van 77 jaar (zie vorige bullet). Vervolgens

krijgt deze vrouw een utiliteit van een 77-jarige gebaseerd op een Rotterdamse studie in 857 personen.<sup>36</sup>

- Voor de kosten tot 28 dagen zijn de gegevens met betrekking tot gezondheidsconsumptie uit de PROWESS studie gehaald, waarbij gebruik gemaakt is van de standaard Nederlandse kosten.<sup>3:35</sup> Met betrekking tot de kosten van de IC - patiëntdagen is gebruikt gemaakt van een Nederlandse studie (referentie kon worden gevonden) waarbij ook onderscheid is gemaakt tussen patiënten die sepsis niet en wel overleefden.
- Voor de vertaling naar direct medische kosten over een periode van een jaar zijn de gemiddelde kansen om te verhuizen van de ene locatie naar de andere locatie uit de laatste 14 dagen uit de PROWESS trial vertaald naar de rest van het jaar. De gezondheidsconsumptie is vervolgens vermenigvuldigd met de Nederlandse eenheidskosten.
- Voor de vertaling naar levenslang zijn ook de indirecte medische kosten meegenomen op basis van de 'gecorrigeerde' leeftijd en de Nederlandse kosten van ziekten (uit 2003).<sup>37</sup> In dit laatste rapport zijn de gemiddelde levenslange kosten op de verschillende leeftijden berekend. Alle kosten zijn met 4% verdisconteerd.
- De incrementele kosteneffectiviteitsratio's zijn berekend per additionele overlevende op dag 28 en per gewonnen levensjaar. De incrementele kosten zijn gepresenteerd met en zonder de indirecte medische kosten.
- Onzekerheidsanalyses zijn univariaat en multivariaat uitgevoerd voor de verschillende incrementele kosteneffectiviteitsratio's. Daarnaast is ook aandacht besteed aan de onzekerheid rond de gemiddelde kosten en effecten.

De resultaten van deze berekeningen gaven de volgende resultaten:

- De incrementele kosten per additionele overlevende zijn €60,180 (€40,895-€110,196)
- De incrementele kosten per gewonnen levensjaar zijn €7,552 en per gewonnen QALY €9,491. Inclusie van indirecte medische kosten heeft slechts een minimaal effect op deze ratio's

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de doelmatigheidsindicatie zoals die door de aanvrager is aangeleverd voldoende bruikbaar is voor de bepaling van de doelmatigheid na drie jaar. Wel heeft de CFH een aantal opmerkingen en vragen naar aanleiding van sommige aannames die in dit model zijn gedaan:

- Effecten moeten met 1.5% worden verdisconteerd in plaats van 4%.
- De aannames met betrekking tot de kwaliteit van leven van de sepsis overlevenden zijn onvoldoende onderbouwd. De aanvrager zal moeten nagaan wat de kwaliteit van leven is bij overlevenden van ernstige sepsis door dit in het uitkomstenonderzoek te onderzoeken.
- Er zijn alleen medische kosten bepaald. De aanvrager zal moeten aangeven waarom er geen niet-medische kosten worden meegenomen.
- Referentie met betrekking tot de kosten van IC patiëntdagen moet beschikbaar komen.

## 5. Uitvoerbaarheid

De uitvoering van het uitkomstenonderzoek lijkt in principe haalbaar. Indien er voldoende centra aan deze studie zullen deelnemen kunnen voldoende patiënten worden geïncludeerd.

Conclusie: Op basis van de door de aanvrager aangeleverde informatie is de CFH van oordeel dat het uitkomstenonderzoek kan worden uitgevoerd. Wel zal de aanvrager duidelijker moeten uitwerken welke centra zullen deelnemen aan dit uitkomstenonderzoek. Bovendien zal de aanvrager in meer detail moeten aangeven hoe kwaliteit van leven wordt bepaald en

tot welk niveau retrospectief gegevens van de onbehandelde patiënten kunnen worden verzameld.

## 6. Knelpunten en randvoorwaarden

Belangrijkste knelpunten volgens de aanvrager zijn het beperkte aantal met drotrecogin alfa behandelde patiënten en toestemming om gebruik te maken van de gegevens van de Nationale Intensive Care evaluatie .

### Conclusies:

De CFH onderschrijft de knelpunten zoals zijn aangedragen door de aanvrager. Een additioneel knelpunt is volgens de CFH de verzameling van kwaliteit van leven gegevens om na drie jaar de doelmatigheid te bepalen.

## 7. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager noemt een tweetal studies waarin patiëntgegevens worden of zijn verzameld die mogelijk ook voor het uitkomstenonderzoek kunnen worden gebruikt.<sup>38:39</sup> Het gaat hierbij om een twee observationele registraties waarin met name de effectiviteit en de bijwerkingen zijn bestudeerd. Deze studies zijn echter afgerond, waardoor het moeilijk is om bijvoorbeeld nog additionele informatie over kosten en kwaliteit van leven te verzamelen. Daarnaast refereert de aanvrager naar de PROGRESS studie, een prospectieve observationele studie die is opgezet om wereldwijde gegevens te verzamelen over ernstige sepsis. Een duidelijke referentie naar de opzet van deze studie ontbreekt echter. Tenslotte verwijst de aanvrager naar de Nederlandse Nationale Intensive Care Evaluation,<sup>23:32</sup> een patiëntenregistratie van patiënten die zijn opgenomen in intensive care units in Nederland. Deze registratie bestaat sinds 1996 en lijkt geschikt om de meeste gegevens, zoals benoemd in paragraaf 4.4, te verzamelen.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de patiëntenregistratie van de Nederlandse Nationale Intensive Care Evaluatie een bijdrage kan leveren aan het uitkomstenonderzoek.

## 8. Conclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling een nadere uitwerking behoeft van een aantal onderdelen die van essentieel belang zijn voor een goede uitvoering van de studie:

- *Onderzoeksvraag.* De aanvrager zal moeten beschrijven hoe de gegevens uit het uitkomstenonderzoek worden gebruikt om de doelmatigheidsindicatie na drie jaar te actualiseren.
- *Uitkomstenmaten.* De aanvrager zal ook gegevens over de kwaliteit van leven moeten verzamelen.
- *Model.* De aanvrager zal de effecten in zijn berekeningen moeten verdisconteren met 1.5% in plaats van 4%.

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

## 9. Literatuurlijst

1. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. 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. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely EW et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31(1):1-11.
5. Riou FL, Launois R, Le LK, Aegerter P, Bouhassira M, Meshaka P et al. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis with multiple organ failure. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(1):101-108.
6. Green C, Dinnes J, Takeda AL, Cuthbertson BH. Evaluation of the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22(1):90-100.
7. Hjelmgren J, Persson U, Tennvall GR. Local treatment pattern versus trial-based data: a cost-effectiveness analysis of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis in Sweden. *Am J Ther* 2005; 12(5):425-430.
8. Green C, Dinnes J, Takeda A, Shepherd J, Hartwell D, Cave C et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) (Xigris) for the treatment of severe sepsis in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005; 9(11):1-iv.
9. Davies A, Ridley S, Hutton J, Chinn C, Barber B, Angus DC. Cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2005; 60(2):155-162.
10. Wood KA, Angus DC. Pharmacoeconomic implications of new therapies in sepsis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(14):895-906.
11. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(12):793-813.
12. Frampton JE, Foster RH. Drotrecogin alfa (activated): a pharmacoeconomic review of its use in severe sepsis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(7):445-476.
13. Sacristan JA, Prieto L, Huete T, Artigas A, Badia X, Chinn C et al. [Cost-effectiveness of drotrecogin alfa [activated] in the treatment of severe sepsis in Spain]. *Gac Sanit* 2004; 18(1):50-57.
14. Betancourt M, McKinnon PS, Massanari RM, Kanji S, Bach D, Devlin JW. An evaluation of the cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated) relative to the number of organ system failures. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(18):1331-1340.
15. Neilson AR, Burchardi H, Chinn C, Clouth J, Schneider H, Angus D. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) for the treatment of severe sepsis in Germany. *J Crit Care* 2003; 18(4):217-227.
16. Tsitanidis J. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care Med* 2003; 31(9):2414-2415.
17. Banks SM, Gerstenberger E, Eichacker PQ, Natanson C. Long-term cost effectiveness of drotrecogin alfa (activated): an unanswered question. *Crit Care Med* 2003; 31(1):308-309.
18. Chalfin DB, Teres D, Rapoport J. A price for cost-effectiveness: implications for recombinant human activated protein C (rhAPC). *Crit Care Med* 2003; 31(1):306-308.
19. Dasta JF, Cooper LM. Impact of drotrecogin alfa (activated) on resource use and implications for reimbursement. *Pharmacotherapy* 2002; 22(12 Pt 2):216S-222S.
20. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An economic evaluation of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347(13):993-1000.
21. Fowler RA, Hill-Popper M, Stasinos J, Petrou C, Sanders GD, Garber AM. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2003; 18(3):181-191.
22. Arts J, Jong de M, Kleij van der B, Kloeg P. Uitkomstenonderzoek naar behandeling van ernstige sepsis van drotrecogin alfa. *Pharmaceutisch Weekblad* 2006; 37:1167-1170.
23. Peelen L, de Keizer NF, Peek N, Scheffer GJ, van d, V, de JE. The influence of volume and intensive care unit organization on hospital mortality in patients admitted with severe sepsis: a retrospective multicentre cohort study. *Crit Care* 2007; 11(2):R40.
24. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, Livigni S, Addis A, Poole D. Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey. *Intensive Care Med* 2007; 33(3):426-434.

25. Kanji S, Perreault MM, Chant C, Williamson D, Burry L. Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2007; 33(3):517-523.
26. Dhainaut JF, Payet S, Vallet B, Riou FL, Annane D, Bollaert PE et al. Cost-effectiveness of activated protein C in real-life clinical practice. *Crit Care* 2007; 11(5):R99.
27. Hout van BA, Gestel van A, Veraart CP, Bakker J. Cost-effectiveness study of drotrecogin alfa (rh-aPC) for various patient categories based on the Dutch severe sepsis treatment guideline. 2006. Utrecht, The Netherlands, Julius Centrum voor Huisartsgeneeskunde en Patiëntengebonden Onderzoek, UMC Utrecht.
28. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344(10):699-709.
29. 1B-tekst drotrecogin alfa. EMEA [ 2002 Available from: URL:[www.emea.eu.int/index/index1.htm](http://www.emea.eu.int/index/index1.htm)
30. CFH. Farmacotherapeutisch rapport drotrecogin alfa. 23-10-2006. Diemen.
31. CFH. Kostenprognose drotrecogin alfa. 23-10-2006. Diemen.
32. Arts D, de KN, Scheffer GJ, de JE. Quality of data collected for severity of illness scores in the Dutch National Intensive Care Evaluation (NICE) registry. *Intensive Care Med* 2002; 28(5):656-659.
33. Gestel van A, Bakker J, Veraart CP, Hout van BA. The costs of severe sepsis: The Netherlands, 2000. *Value Health* 2002; 5(6):561.
34. Quartin AA, Schein RM, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA* 1997; 277(13):1058-1063.
35. CBS. Sterftestatistieken. <http://statline.cbs.nl> [ 2006
36. Essink-Bot ML, Stouthard ME, Bonsel GJ. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQolc-questionnaire. *Health Econ* 1993; 2(3):237-246.
37. Polder JJ, Takken J, Meerding WJ, Kommer GJ, Stokx LJ. Kosten van Ziekten in Nederland - De zorgeuro ontrafeld. 270751005. 2002. Bilthoven, The Netherlands, RIVM.
38. Kubler A, Mayzner-Zawadzka E, Durek G, Gaszynski W, Karpel E, Mikaszewska-Sokolewicz M et al. Results of severe sepsis treatment program using recombinant human activated protein C in Poland. *Med Sci Monit* 2006; 12(3):CR107-CR112.
39. Anonymous. Registry of Severe Sepsis Patients Treated with Xigris in Belgian Intensive Care Units. An Observational Study. 2006.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 22 oktober 2007.*