

Infliximab (Remicade®) vid behandling av Crohns sjukdom

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 01-01-31
Reviderad 03-01-24
Version 2

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Crohns sjukdom är en kronisk inflammatorisk sjukdom i mag-tarmkanalen. Sjukdomen yttrar sig vanligen i form av diarré, buksmärtor, näringsbrist och feber. Vanliga komplikationer är tarmförträngning och fistelbildning. Infliximab (Remicade®) godkändes under 1999 för behandling av Crohns sjukdom. Målgrupp för behandlingen är i första hand patienter med akut skov av Crohns sjukdom samt patienter med fistelbildning vilka inte har svarat på adekvat konventionell behandling. I Sverige finns cirka 13 000 personer med Crohns sjukdom. Av dessa uppskattas knappt 400 patienter per år utgöra målgrupp för behandling med infliximab.

Patientnytta, risker och biverkningar: Fyra placebokontrollerade studier av infliximab har identifierats. Två delvis överlappande och en fristående studie berör aktiv sjukdom. Behandlingsregimerna i studierna var engångsinfusion, ytterligare fyra infusioner respektive underhållsbehandling. De två första studierna, där den senare är en förlängning av den förra, inkluderade sammanlagt 108 patienter med måttlig till svår aktiv sjukdom som inte svarat på annan behandling. Vid enstaka infliximabinfusioner uppvisade cirka 41 procent av patienterna i infliximabgruppen en minskad sjukdomsaktivitet jämfört med cirka 12 procent i kontrollgruppen vid 3 månaders uppföljning. I studiens förlängning uppmättes efter 10 månader en signifikant skillnad i klinisk remission för de som fått upprepad behandling med infliximab, jämfört med placebogruppen. Den tredje studien av patienter med medelsvår aktiv sjukdom visar att av de som svarat på en första infusion med infliximab är det signifikant fler som kvarstår i remission efter 30 veckor om de också fått underhållsbehandling var åttonde vecka. Det finns en korttidsstudie av infliximab vid behandlingsresistent fistulerande sjukdom. Resultatet visar på en högre andel patienter med halvering av antalet fistlar i infliximabgruppen. Mediantiden för effekt av behandling med tre infusioner var 12 veckor.

Allvarliga infektioner till följd av behandling med infliximab har registrerats. Bland annat har flera fall av reaktiverad tuberkulos rapporterats, även med dödlig utgång. Vidare har en ökad dödlighet uppmätts i en studie där infliximab gavs till patienter med svår hjärtsvikt. Eventuella risker vid underhållsbehandling på längre sikt än ett år kan i dag inte fastställas.

Ekonomiska aspekter: Kostnaden för en infusion med infliximab är cirka 20 000 kronor. Underhållsbehandling i ett års tid kostar cirka 180 000 kronor per patient. För närvarande har kostnadseffektivitet (merkostnad dividerat med hälsovinst (QALYs) endast skattats i modellstudier. En publicerad studie och två oberoende analyser från utvärderingsmyndigheter visar entydigt att små förbättringar i livskvalitet uppnås till höga kostnader. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till minst 1 miljon kronor. Beroende på behandlingsregim kan kostnaden i vissa fall uppgå till 4 miljoner kronor. I dessa studier har inte de indirekta kostnaderna beräknats.

Bedömning av kunskapsläget: Enligt Alerts bedömning finns god* vetenskaplig dokumentation angående korttidseffekterna av infliximab. Det finns ingen* vetenskaplig dokumentation om effekterna på längre sikt än ett år. Det finns ringa* vetenskaplig dokumentation om behandlingens kostnadseffektivitet.

På grund av risken för allvarliga biverkningar bör infliximab användas med försiktighet till en noga utvald patientgrupp. Fortsatt forskning är viktig för att ge svar på frågor om patientnytta, säkerhet och kostnad i förhållande till gängse behandlingsalternativ.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Metoden

Crohns sjukdom är en kronisk inflammatorisk tarmsjukdom. Sjukdomen debuterar oftast i unga år [3]. Orsakerna till sjukdomens uppkomst är i stor utsträckning okända. Sjukdomen uppträder periodiskt, på olika sätt hos olika patienter, och med varierande intensitet och förlopp. Sjukdomsbilden har antingen karaktären av återkommande sjukdomsattacker med mellanliggande besvärsfria perioder, eller av ett kroniskt kontinuerligt förlopp. Vanliga symtom är diarré, buksmärter, näringsbrist och feber. Inflammationen kan drabba olika delar av mag–tarmkanalen, men dess vanligaste lokalisering är tunntarmens nedersta del samt högra delen av tjocktarmen. Förträngning av tarmen och fistelbildning, särskilt kring ändtarmen, är vanligt förekommande komplikationer. Vid Crohns sjukdom förekommer ofta sjukdomar och symtom i andra organsystem, såsom leder, sacro-ileit (inflammation i bäckenled), hud och i sällsynta fall levern i form av primär skleroserande kolangit (inflammation i gallgångar).

Vid Crohns sjukdom sker en ökad aktivering av vissa celler i tarmen med ökad produktion av bl a TNF-alfa (Tumour Necrosis Factor) som följd. Läkemedlet infliximab är en monoklonal partiell musantikropp som binder till både lösligt och cellbundet TNF-alfa, vars skadliga effekt därmed minskas, vilket kan ge minskade sjukdomssymtom och reduktion av tarminflammationen hos patienter med Crohns sjukdom.

Infliximab (Remicade®) godkändes av den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA, i augusti 1999. Infliximab är sedan november 1999 godkänt för behandling av fistulerande samt svår aktiv behandlingsresistent sjukdom. Infliximab används även vid behandling av reumatoid artrit, RA. Vid Crohns sjukdom ges läkemedlet i form av intravenös infusion (5 mg per kg kroppsvikt) under två timmar. Vid ett akut skov av Crohns sjukdom ges en enstaka infusion. Vid fistulerande sjukdom ges däremot ytterligare 1–2 infusioner, vanligtvis två respektive sex veckor efter det initiala behandlingstillfället. Vid ett förnyat skov eller fistulering, kan medlet ges igen inom en 16-veckorsperiod. Förnyad behandling efter ett långt uppehåll (två till fyra år efter senaste infusion) har visat sig vara förknippad med en viss risk för fördröjd överkänslighetsreaktion och bör därför ske med försiktighet.

Två studier av underhållsbehandling, dvs infusion var åttonde vecka under ett års tid, har avslutats. En av studierna, ACCENT I som avser aktiv sjukdom, har publicerats [10]. Ett ställningstagande från EMEA om underhållsbehandling med infliximab vid svår aktiv behandlingsresistent Crohns sjukdom, inväntas i början av år 2003. ACCENT II, som avser fistulerande sjukdom, har ännu inte publicerats.

Målgrupp

I Sverige beräknas cirka 13 000 personer lida av Crohns sjukdom [2]. Varje år nyinsjuknar cirka 500 personer. Sjukdomen är lika vanlig bland kvinnor som bland män. Patienter med hög sjukdomsaktivitet som inte svarat på adekvat konventionell behandling, inkluderande kortison och immunsuppressiv terapi, samt patienter med fistlar som ej svarat på konventionell behandling, utgör den grupp som kan vara aktuell för behandling med infliximab.

För att uppskatta målgruppens storlek har en dansk epidemiologisk studie använts som underlag. I denna studie framkom att under ett år var 45 procent av alla patienter med Crohns sjukdom besvärsfria, 30 procent hade låg sjukdomsaktivitet och 25 procent hade medelhög/hög sjukdomsaktivitet. Sannolikheten att vara besvärsfri efter 10 års sjukdom uppskattades till 12 procent [1]. Överfört till svenska förhållanden skulle det kunna innebära att maximalt 3 250 patienter per år kan utgöra tänkbar målgrupp för behandling med infliximab. Dock har cirka 90 procent av patienterna med Crohns sjukdom god nytta av konventionell behandling inkluderande underhållsbehandling med läkemedlet azatioprin. Om man räknar med att cirka 10 procent av de 3 250 samt cirka 100 patienter med fistlar inte blir hjälpta av konventionell behandling skulle målgruppen utgöras av mellan 400 och 500 patienter per år i Sverige. Om patienter med medelsvår aktiv sjukdom inte längre blir föremål för behandling torde målgruppen vara mindre än 400 patienter per år.

Relation till andra metoder

Crohns sjukdom kan behandlas både farmakologiskt och kirurgiskt. De vanligaste behandlingarna med läkemedel är 5-aminosalicylsyra vid lindrigare sjukdom. Effekten av denna behandling är dock omdiskuterad. Vid framför allt medelsvåra och svåra former av sjukdomen används ofta kortikosteroider. Det finns emellertid ingen läkemedelsbehandling som ger bestående bot. Andra läkemedel, som ges vid

svårare former i syfte att bibehålla symtomfrihet, är azatioprin och methotrexat. Vid fistulerande Crohns sjukdom används, förutom kirurgisk intervention, även antibiotika såsom metronidazol eller immunmodulerare som azatioprin. Fistlarna är dock ofta svårbehandlade och tenderar att återkomma och vara svårt invalidiserande för patienterna.

Kirurgisk behandling i form av tarmresektion (operativt avlägsnande av en del av tarmen) är inte botande, utan sjukdomen tenderar att återkomma hos ungefär en tredjedel av patienterna. Upprepade tarmoperationer med resektioner kan ge upphov till en så kort tunntarm att bli en näringsbrist och kroniska diarréer blir följden.

Infliximab används som ett komplement till existerande terapier.

Patientnytta

Aktiv Crohns sjukdom

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, omfattande 108 patienter med behandlingsresistent måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom, undersöktes klinisk effekt och säkerhet. Patienterna behandlades antingen med en av tre olika engångsdoser av infliximab eller med placebo. Vid uppföljning fyra veckor efter behandling hade 81 procent av patienterna som fått infliximab i den rekommenderade dosen 5 mg/kg kroppsvikt uppnått en kliniskt meningsfull minskning av sjukdomsaktiviteten med ≥ 70 poäng från utgångsvärdet, mätt i CDAI (Crohns Disease Activity Index). I placebogruppen var motsvarande siffra 17 procent. Vid den sista observationen, efter 12 veckor, hade fortfarande 41 procent av de patienter som behandlades med infliximab nytta av behandlingen jämfört med 12 procent i placebogruppen [7]. De 73 deltagare som uppvisade klinisk respons inbjöds till en förlängd, placebokontrollerad, studie för att utvärdera effekten av ytterligare 4 behandlingar var åttonde vecka. Behandlingen avbröts hos drygt 25 procent (10 av 37) i infliximabgruppen pga avsaknad av effekt eller pga biverkningar. Skillnaden mellan grupperna i klinisk respons var inte statistiskt signifikant. Däremot var skillnaden i klinisk remission, 44 procent bland de som fick infliximab respektive 20 procent i placebogruppen, statistiskt signifikant [6].

I en randomiserad, kontrollerad, dubbelblind, multicenterstudie av långtidsbehandling med infliximab inkluderades 573 patienter med aktiv Crohns sjukdom. Samtliga fick en infusion av infliximab. Vid bedömning två veckor senare uppvisade 335 (58 procent) respons på behandlingen. Patienterna randomiserades sedan, i lika andelar responders som non-responders, till behandling efter två veckor, sex veckor och därefter var åttonde vecka fram till vecka 46, till en av tre armar: I) placebo, II) infliximab 5mg/kg eller III) infliximab 5mg/kg vecka 2 och 6 varefter dosen höjdes till 10 mg/kg var åttonde vecka. Resultaten tyder på att av de patienter som svarar på en första infliximabinfusion är det signifikant fler som kvarstår i remission efter 30 veckors behandling med infliximab än med placebo, om behandling sker var åttonde vecka. De som inte svarade på initialbehandlingen hade ingen nytta av fortsatt behandling med infliximab. Mediantid till dess att effekten upphörde var 38 respektive mer än 54 veckor i de grupper som fick infliximab var åttonde vecka, jämfört med 19 veckor i gruppen som fick placeboinfusioner. Skillnaden var statistiskt signifikant [10].

Fistulerande Crohns sjukdom

I en dubbelblind placebokontrollerad studie jämfördes effekten av tre infliximabinfusioner med placebo hos 94 patienter med fistulerande Crohns sjukdom som inte svarat på annan behandling. Av de patienter som erhöll tre behandlingar med den rekommenderade dosen av infliximab, 5 mg/kg, uppnådde 68 procent en ≥ 50 -procentig minskning av antalet fistlar jämfört med 26 procent i placebogruppen. Mediantiden till dess att behandlingseffekt kunde noteras hos gruppen som behandlats med infliximab var två veckor och mediantiden som effekten höll i sig var tolv veckor [5].

Risker och biverkningar

I kliniska studier har förekomst av neutraliserande antikroppar (HACA; human antichimeric antibodies), riktade mot infliximab, konstaterats hos 24–37 procent av patienterna. Vid samtidig immunsuppressiv behandling blir frekvensen betydligt lägre, 8–10 procent. Vid höga nivåer kan antikropparna orsaka allvarliga allergiska reaktioner, samt utebliven klinisk effekt. I en studie där patienterna fick en upprepade behandling med infliximab efter två till fyra år, fick 25 procent allvarliga fördröjda överkänslighetsreaktioner, såsom exempelvis muskelinflammation eller ledinflammation med feber. Hos flera av dessa patienter kunde man konstatera mycket höga nivåer av antikroppar. Biverkningsrapporter

efter registrering tyder på att lindriga överkänslighetsreaktioner inte är ovanliga. Även enstaka fall av anafylaktisk chock har rapporterats. Flera svåra infektioner, i vissa fall med dödlig utgång, samt opportunistiska infektioner, har registrerats. Allvarigare infektioner är dock vanligare bland svårt sjuka patienter som även behandlats med övriga läkemedel som nedsätter immunförsvaret, såsom kortison, azatioprin, och/eller methotrexat. Flera fall där tuberkulos har aktiverats på nytt i samband med behandling med infliximab har rapporterats. Av dessa har många varit svåra och av ovanlig karaktär. Vissa har haft dödlig utgång. Av denna anledning måste patienterna genomgå kontroll för aktiv och inaktiv (latent) tuberkulos innan behandling med infliximab kan påbörjas. Om inaktiv tuberkulos föreligger måste denna behandlas innan infliximab kan ges.

Blockering av TNF-alfa innebär teoretiskt en ökad risk för att senare utveckla tumörer, infektioner eller autoimmun sjukdom. Dock finns det än så länge för lite data för att bedöma om en sådan risk verkligen föreligger.

I en opublicerad studie där patienter med måttlig till svår hjärtsvikt behandlades med infliximab rapporterades en ökad dödlighet pga förvärrad hjärtsvikt, främst i den grupp som fick 10 mg/kg kroppsvikt, dvs en högre dos än den godkända doseringen på 5 mg/kg kroppsvikt. Infliximab bör därför inte ges till patienter med måttlig eller svår hjärtsvikt och bör användas med försiktighet även vid mild hjärtsvikt.

Kostnader och kostnadseffektivitet

En enstaka behandling med infliximab kostar cirka 20 000 kronor. Kostnaden för underhållsbehandling under ett år uppgår till 180 000 kronor per patient. För att bedöma storleken på denna kostnad bör den jämföras med kostnaden för andra behandlingsmetoder för Crohns sjukdom. I en svensk studie har kostnaderna för Crohns sjukdom, innan infliximab introducerades, beräknats [4]. Den totala direkta sjukvårdskostnaden, dvs kostnader för öppen och slutenvård samt läkemedelskostnader, under de fem första åren efter diagnos beräknades till i genomsnitt 136 000 kronor per patient (1994 års prisnivå), vilket motsvarar 27 000 kronor per år. Kostnaderna varierade kraftigt mellan olika patienter. 20 procent av patienterna svarade för hälften av den totala sjukvårdskostnaden. Procentuellt utgjorde slutenvårdskostnader 79 procent, öppenvårdskostnader 13 procent, diagnostiska undersökningar 4 procent och farmakologisk behandling 5 procent av de direkta kostnaderna.

Utöver direkta sjukvårdskostnader leder Crohns sjukdom till betydande indirekta kostnader i form av sjukskrivningar och förtidspensionering, vilket visats i en annan svensk studie där de totala kostnaderna för Crohns sjukdom under år 1994 har beräknats till 43,1 miljoner USD (motsvarande 330 miljoner SEK). De indirekta kostnaderna uppskattades svara för 71 procent av den totala kostnaden [2].

För att kostnaden för en sjukdom eller behandling ska kunna tolkas på ett meningsfullt sätt måste kostnaden ställas i relation till patientnyttan. Kostnadseffektivitet beräknas genom att mäta skillnaden i både kostnad och effekt/livskvalitet mellan traditionell och ny terapi.

I en amerikansk modellstudie har direkta kostnader för och effekt av behandling med infliximab beräknats för patienter med fistulerande Crohns sjukdom. Behandlingen jämfördes med en standardbehandling bestående av 6-mercaptopurine och metronidazole under 12 månader. Kostnaden per livskvalitetsjusterat levnadsår beräknades till omkring 3 miljoner kronor (årsgenomsnitt 1999: 1 USD=8,26 SEK). [8]

SBU:s kanadensiska motsvarighet, CCOHTA, har beräknat kostnadseffektiviteten hos infliximab för patienter med behandlingsresistent aktiv sjukdom. Kostnaderna avser enbart direkta kostnader som är beräknade i 1999 års priser. Resultatet visar att små beräknade livskvalitetsvinster, på motsvarande 0,015–0,029 år med full hälsa, ställt i relation till betydande merkostnader för infliximab (71 000–120 000 kronor), leder till höga kostnader per hälsovinst. Den beräknade kostnaden varierade mellan 1 och 3,9 miljoner kronor per QALY (årsgenomsnitt 1999: 1 CAD=5,56 SEK). [11]

I en rapport från NICE i Storbritannien redovisas en kostnadseffektanalys av behandling med infliximab vid aktiv Crohns sjukdom. Kostnaden per QALY beräknades till 0,95 miljoner kronor för infusion given vid ett enda tillfälle, 1,07 miljoner kronor för flera behandlingsomgångar (episodisk behandling) och 1,25 miljoner kronor för underhållsbehandling. Kostnaden per vunnet år med full hälsa (QALYs) vid fistulerande sjukdom beräknades till cirka 1,50–1,85 miljoner kronor för infusion given vid ett enda tillfälle och till mellan 1,20–1,45 miljoner kronor vid ombehandling (årsgenomsnitt 2001: 1 GBP=14,87 SEK). [9]

Sjukvårdens struktur och organisation

Behovet av särskild kompetens för att behandla med infliximab kan fastställas först när det finns bättre kunskap om läkemedlets risker. Tills vidare bör behandlingen ges vid sjukhus och skötas och följas upp av läkare med stor erfarenhet av denna patientgrupp. Behandlingseffekt och biverkningar bör noggrant registreras. Då akut allergisk reaktion kan förekomma under infusionen bör akututrustning alltid finnas tillgänglig och patienten bör observeras under tiden infusionen ges samt de första två timmarna efter avslutad infusion.

Om behandlingen med infliximab visar sig effektiv på längre sikt kan behovet av operativa ingrepp komma att minska och leda till ett minskat behov av slutna vård för denna patientgrupp. Än så länge finns det dock inga belägg för att behovet av kirurgisk vård minskar.

Etiska aspekter

Även om infliximab tills vidare endast används för behandling av svårt sjuka patienter för vilka konventionell behandling varit otillräcklig innebär risken för allvariga biverkningar och komplikationer ett etiskt problem. Detta problem är särskilt stort så länge kunskapen om läkemedlets risker är begränsad. Det är angeläget att patienterna erhåller fullgod information om det vetenskapliga kunskapsläget. Då ett flertal andra monoklonala antikroppar används för att behandla andra sjukdomar än Crohn, ökar risken för upprepad exponering och allergiska biverkningar.

Utbredning i Sverige

Infliximab utgör redan ett behandlingsalternativ vid många sjukhus i landet. Mellan januari och september år 2002 uppgick försäljningen av infliximab till cirka 154 miljoner kronor. Det är okänt hur stor andel av den totala förskrivningen som varit avsedd för patienter med RA respektive Crohns sjukdom.

Pågående forskning

ACCENT II, en kontrollerad multicenterstudie av underhållsbehandling av 300 patienter med fistulerande sjukdom, har avslutats. Resultaten har dock ännu inte rapporterats.

Sakkunnig

Kajsa Tunér, Leg.läk., Med.dr., Specialist inom Öron-näsa-hals och Klinisk bakteriologi, Socialstyrelsen, Stockholm. (*Version 1*)

Sif Ormarsdóttir, Leg.läk., Med.dr., Specialist inom Medicinsk gastroenterologi och hepatologi, Läkemedelsverket, Uppsala. (*Version 2*)

Granskare

Åke Danielsson, Professor i Gastroenterologi, Medicinkliniken, Sektionen för gastroenterologi & hepatologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå.

Synpunkter har inhämtats från Schering Plough. (*Version 1*)

Referenser

1. Binder B, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-50.
2. Blomkvist P, Ekbohm A. Inflammatory bowel diseases: health care and costs in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(11):1134-9.
3. Lapidus A. Crohns disease in Stockholm county- Epidemiological panorama and associated gallstone disease. Thesis Stockholm 1998.
4. Lapidus A et al. The costs of Crohn's disease in Sweden. *Gut* 1996;39 (suppl 3) abstract.
5. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18):1398-405.
6. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117(4):761-9.
7. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029-35.

Nya referenser vid uppdatering 03-01-24

8. Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF Jr. Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology* 2001;120(7):1640-56.
9. Clark W, Burls A, Song F, Raftery J, Barton P, et al. Infliximab for the treatment of Crohn's disease. HTA Programme Rapid Review on behalf of National Institute of Clinical Excellence. www.nice.org.uk
10. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
11. Marshall JK, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine EJ, O'Brien BJ. Clinical and economic assessment: infliximab for the treatment of Crohn's disease. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2002. Technology overview no 8.