

# Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

---

En systematisk litteraturöversikt

*April 2015*



---

SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering

*Swedish Council on Health Technology Assessment*

## Innehållsförteckning

1. Sammanfattning.....	3
2. Bakgrund .....	4
3. Metodbeskrivning .....	5
Inklusionskriterier, PICO.....	5
Litteratursökning.....	5
Kvalitetsgranskning och tabellering .....	5
4. Resultat – klinisk effekt .....	7
Reumatoid artrit.....	7
Metotrexat-naiva patienter med tidig RA.....	7
Patienter med otillräckligt behandlingssvar på metotrexat .....	8
Ankyloserande spondylit.....	9
Effekt avseende BASDAI 50 vid ankyloserande spondylit efter 24 v [8]. .....	10
Psoriasisartrit .....	10
Psoriasis.....	12
Inflammatorisk tarmsjukdom.....	13
Crohns sjukdom (vuxna).....	13
Ulcerös kolit (vuxna).....	15
Juvenil idiopatisk artrit.....	16
Pediatrik plaque psoriasis och pediatrik psoriasisartrit .....	16
Pediatrik Crohns sjukdom.....	16
Pediatrik ulcerös kolit .....	17
5. Biosimilarer .....	17
6. Utveckling av antikroppar som minskar effekt av TNF-hämmare.....	17
7. Biverkningar och tumörutveckling under behandling med TNF-hämmare .....	18
8. Livskvalitet, arbetsförmåga .....	21
9. Etik.....	22
10. Hälsoekonomi.....	23
11. Projektgrupp.....	23
12. Referenser .....	25

# 1. Sammanfattning

Syftet med denna genomgång är att undersöka om det finns skillnader mellan olika TNF-hämmare (tumörnekrosfaktor-hämmare) inklusive biosimilarer (biologiska läkemedel) vid olika indikationer avseende effekt, biverkningar eller komplikationer. Eftersom det saknas randomiserade, direkt jämförande studier (head-to-head) mellan de olika TNF-hämmande läkemedlen går det idag inte att avgöra om de kliniska effekterna av läkemedlen etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumabpegol och golimumab skiljer sig åt. Av samma skäl går det inte att avgöra om läkemedlens biverkningar skiljer sig åt. Längden på studierna är som regel relativt kort och endast undantagsvis är den längre än 24 veckor. Skillnader i effekt jämfört med placebo mellan de olika preparaten bör tolkas med försiktighet eftersom patientpopulationerna och metodiken kan skilja sig åt mellan de olika studierna, liksom samtidig behandling med DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) såsom metotrexat eller andra immunhämmande läkemedel. Inklusionskriterierna varierar och i de flesta fall har patienterna sviktat på behandling med konventionella DMARD eller immunhämmare vid andra diagnoser. Studier på patienter som sviktat på en TNF-hämmare eller andra biologiska DMARD inkluderas inte.

Endast enstaka systematiska översikter redovisar subgruppsanalyser för olika doseringar av TNF-hämmare.

Biosimilarer till infliximab är godkända med samma indikationer som originalpreparatet. Den undersökta infliximab-biosimilaren (CT-P13) har samma effekt som originalpreparatet hos patienter med reumatoid artrit (RA) och ankyloserande spondylit (AS). Även de farmakokinetiska parametrarna är likvärdiga. Risken för att utveckla antikroppar mot infliximab-biosimilarer (CT-P13) förefaller vara jämförbar med risken hos originalpreparatet infliximab. Efter att dessa studier avslutats, behandlades alla patienter med CT-P13. Data har inte publicerats ännu. Men en studie vid namn NOR-SWITCH, är initierad i Norge som ska jämföra infliximab och infliximab-biosimilaren Inflectra.

Antikroppar mot TNF-hämmare kan minska den terapeutiska effekten och samtidig behandling med metotrexat motverkar denna risk. Antikroppar mot etanercept förefaller inte påverka behandlingseffekten av detta preparat.

De flesta studier som har analyserat livskvalitet pekar på positiva effekter av TNF-hämmare i varierande grad. Inga säkra skillnader mellan preparaten framkommer.

Vi behöver mer kunskap om skillnader mellan olika TNF hämmare vad gäller effekter och biverkningar genom att randomiserade, direkt jämförande studier (head-to-head) görs liksom randomiserade, direkt jämförande studier mellan biosimilarer och originalpreparat och byten (switch studier). De olika preparaten har oftast studerats i mycket varierande doser och ofta är skillnaderna små mellan olika dosnivåer varför bättre studier som optimerar dosintensiteten behövs. Det finns också ett kliniskt behov av att mer systematiskt undersöka vilka läkemedelsneutraliserande antikroppstitrar som kan ge kliniska effekt- och biverkningsproblem.

## 2. Bakgrund

SBU har i samarbete med TLV undersökt om det finns skillnader mellan TNF-hämmare (som ingår i gruppen biologiska DMARD) vad gäller klinisk effekt, biverkningar och livskvalitet vid de i Sverige godkända indikationerna huvudsakligen artritsjukdomar, hud och inflammatoriska tarmsjukdomar (tabell 1). Skillnader i effekt och biverkningar bedöms huvudsakligen när preparaten kombineras med de traditionella sjukdomsmodifierande läkemedlen, så kallade disease modifying antireumatic drugs (DMARDs). Den kliniska användningen som avses är när sjukdomen svarar dåligt på traditionella DMARDs eller vid andra indikationer svarar dåligt på konventionell terapi, steroider och eller immunhämmande medel. Ytterligare frågeställningar är effekter på livskvalitet, TNF-hämmarnas immunogenicitet och utveckling av neutraliserande antikroppar samt effekter vid byte mellan biosimilarer och originalpreparat.

**Tabell 1** Godkända indikationer.

	Reumatoid artrit	Ankyloserande spondylit	Psoriasisartrit	Psoriasis	Crohns sjukdom	Ulcerös kolit	Juvenil idiopatisk artrit	Pediatrik plaque-psoriasis	Pediatrik Crohns sjukdom	Pediatrik ulcerös kolit
Enbrel (etanercept)	X	X	X	X			X	X		
Remicade (infliximab)	X	X	X	X	X	X			X	X
Humira (adalimumab)	X	X	X	X	X	X	X		X	
Cimzia (certolizumab pegol)	X	X	X							
Simponi (golimumab)	X	X	X			X				

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

### 3. Metodbeskrivning

---

#### Inklusionskriterier, PICO

##### Population/deltagare

Barn och vuxna med godkända indikationer för TNF-hämmare. (Barn har endast indikationer juvenil RA och plaque psoriasis, Crohns sjukdom och ulcerös kolit). Inom varje godkänt indikationsområde kan populationen avgränsas till att omfatta behandlingsnaiva eller patienter som sviktat på tidigare behandling (DMARD eller annan TNF-hämmare). Studier på patienter som sviktat på en TNF-hämmare eller andra biologiska DMARD inkluderades inte.

##### Intervention/metod

Behandling med TNF-hämmare inklusive biosimilarer som monoterapi eller tillägg (add on) till traditionella DMRDs.

##### Jämörelsemetod/kontroll

Placebo, annat TNF-preparat, inklusive biosimilarer

##### Effektmaß

Vedertagna kliniskt relevanta primära utfallsmått, förekomst av antikroppar, allvarliga biverkningar, studieavbrott på grund av biverkningar, och cancerutveckling (från observationella långtidsstudier) livskvalitet samt förekomst av neutraliserande antikroppar.

##### Litteratursökning

En systematisk litteratursökning över systematiska översikter gjordes i PubMed och Cochrane Library till och med 2014-07-01 med en tidsavgränsning från 1993 vilket resulterade i 1303 träffar. De systematiska översikterna som uppfyllde god kvalitet enligt AMSTAR valdes ut. Dessutom gjordes riktade sökningar för att identifiera randomiserade, direkt jämförande studier, så kallade head-to-head trials, för varje diagnos i PubMed samt EMBASE. Denna sökning resulterade i 886 abstrakt, varav 59 lästes i fulltext. Inga randomiserade *head-to-head* studier mellan de olika TNF-hämmarna identifierades.

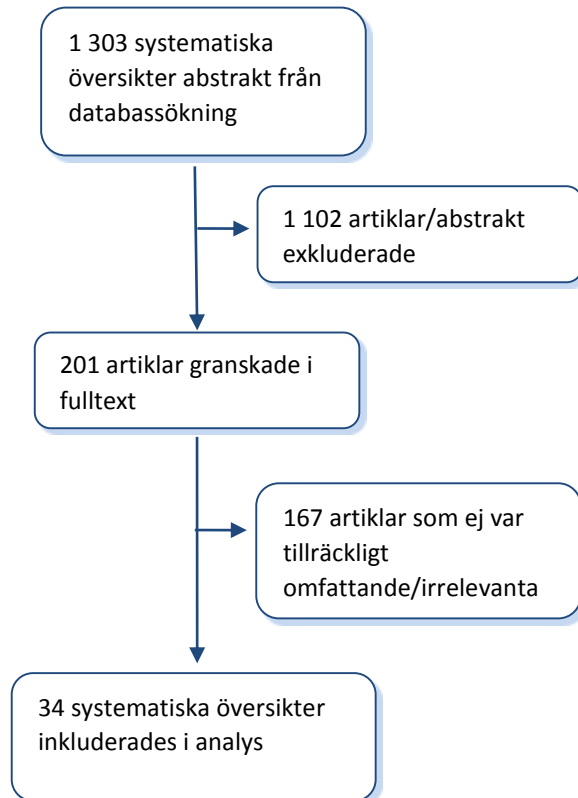
I de fall där endast ett preparat hade godkänd indikation gjordes ingen litteraturgenomgång och värdering. Eventuella skillnader avseende sällsynta biverkningar studerades också utifrån observationsstudier från de systematiska översikterna. I de fall systematiska översikter med god kvalitet fanns tillgängliga användes dessa. Kompletterande sökningar efter originalpublikationer gjordes vid behov. Endast artiklar författade på engelska, tyska eller skandinaviska språk inkluderades.

##### Kvalitetsgranskning och tabellering

De systematiska översikterna kvalitetsgranskades enligt AMSTAR. De översikter som uppfyllde inklusionskriterierna bedömdes med stöd av granskningsmallar. Relevanta data

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

sammanställdes i tabellform. Endast systematiska översikter som bedömdes ha hög eller medelhög kvalitet användes för resultatsammanställning. Klassificering av evidensstyrka enligt GRADE har inte genomförts. Studielängden varierar för de olika läkemedlen och indikationerna. Detta har redovisats i de olika systematiska översikterna och vi har därför inte gjort någon egen analys.



**Figur 1** Flödesschema över litteraturgranskning och urval av studier.

## 4. Resultat – klinisk effekt

### Reumatoid artrit

För indikationen reumatoid artrit (RA) identifierades 38 publicerade systematiska översikter av potentiellt intresse. Förutom en jämförande studie mellan infliximab och infliximab biosimilar CT-P13 (se Kapitel 5) på patienter med otillräcklig effekt på metotrexat, saknas head-to-head-studier mellan olika TNF-hämmare [1].

Den systematiska översikten av Nam och medarettare (2014) med hög kvalitet enligt AMSTAR, bedömdes vara den mest omfattande och relevanta, för analys av effekt [2]. RCT-studier på TNF-hämmare har sammanställts för två patientkategorier med RA:

- Patienter som inte har behandlats med metotrexat (MTX) tidigare även kallat metotrexat-naiva.
- Patienter som har otillräcklig effekt av behandling med MTX.

#### *Metotrexat-naiva patienter med tidig RA*

Ett effektmått som har valts ut av European League Against Rheumatism (EULAR) och motsvara de patienterna som får en minst 70 procentig förbättring av symptomen vid reumatoid artrit är American College of Rheumatology 70 (ACR70) som redovisas i den ena systematiska översikten [2]. Avseende detta effektmått så resulterar kombinationen MTX och adalimumab, infliximab eller etanercept i en signifikant större andel patienter som når ACR70 jämfört med enbart MTX i studier med 6 eller 12 månaders längd. För golimumab var endast 24 veckors data tillgängliga och någon statistiskt signifikant skillnad jämfört med enbart metotrexat kunde inte ses [2].

#### *Metotrexat-naiva patienter med tidig RA*

**Tabell 2** Effekt avseende ACR 70 efter 6 eller 12 månader med TNF-hämmare jämfört med placebo [2].

TNF-hämmare	Antal RCT Antal patienter: (TNF-hämmare + placebo)	Riskkvot (95% KI*)
Adalimumab	3 (858+847)	1,72 (1,38–2,14)
Etanercept	1 (265+263)	1,78 (1,4–2,27)
Golimumab	1 (318+160)	1,35 (0,89–2,05) ns
Infliximab	1 (8706+274)	1,65 (1,28–2,11)

\*KI = konfidensintervall

Alla patienter behandlades även med metotrexat.

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

En liknande bild presenteras i den systematiska översikten av Pierrereisnard och medarbetare (2013) som redovisar number needed to treat (NNT) för att uppnå effektmåttet ACR 50 efter 52 veckor på metotrexat-naiva patienter. NNT för att uppnå ACR 50 (95 % KI) beräknas till 5 (4–6) för etanercept, till 7 (5–13) för adalimumab och till 7 (5–12) för infliximab [3].

För golimumab hade 52 veckors data inte inkluderats i de ovannämnd systematiska översikterna [2, 3], men dessa har nyligen publicerats av Emery och medarbetare 2013 [4]. Avseende ACR70 nådde skillnaden mellan placebo och golimumab 100 mg inte statistiskt signifikansnivå ( $p=0.054$ ). Men avseende ACR50 var skillnaden mellan golimumab statistiskt signifikant ( $p=0.021$ ) jämfört med placebo. NNT kan beräknas till 7,8 [4].

#### ***Patienter med otillräckligt behandlingssvar på metotrexat***

På patienter som har svarat dåligt på metotrexat visas en signifikant bättre effekt avseende ACR 70 för adalimumab, certolizumab och golimumab, men inte för infliximab eller etanercept [2]. Endast en liten studie på etanercept i denna patientkategori redovisas. Avseende ACR50 är dock alla TNF-hämmare signifikant bättre än placebo med NNT mellan 3 och 5 och överlappande konfidensintervall [3]. Dessa data är speciellt betydelsefulla med tanke på behandlingsrekommendationer vid RA, där man som regel initierar behandling med metotrexat och vid otillräcklig effekt lägger till TNF-alfa hämmare.

#### ***Patienter med RA och otillräckligt behandlingssvar på metotrexat***

**Tabell 3** Effekt avseende ACR 70 efter 6 eller 12 månader med TNF-hämmare jämfört med placebo [2].

TNF-hämmare	Antal RCT Antal patienter (TNF-hämmare + placebo)	Risikkvot (95 % KI)
Adalimumab	3 (412+325)	4,82 (2,43–9,57)
Certolizumab	5 (1649+564)	8,52 (4,49–16,15)
Etanercept	1 (59+30)	9,82 (0,59–163,15) ns
Golimumab	3 (608+350)	3,29 (1,97–5,52)
Infliximab	2 (498+194)	5,17 (0,61–43,54) ns

Alla patienter behandlades även med metotrexat



### ***Patienter med RA och otillräckligt behandlingsvar på metotrexat***

**Tabell 4** Effekt avseende ACR 50 med TNF-hämmare jämfört med placebo [3].

<b>TNF-hämmare</b>	<b>Studie Ref</b>	<b>Antal patienter TNF-hämmare + placebo</b>	<b>Riskkvot (95 % KI)</b>
Adalimumab	ARMADA	67+62	14,06 (5,00–39,51)
Adalimumab	Keystone et al	207+200	6,77 (3,92–11,71)
Certolizumab	RAPID 1	783+199	7,66 (4,44–13,22)
Certolizumab	RAPID 2	492+127	14,96 (5,43–41,21)
Etanercept	Weinblatt et al	59+30	18,53 (2,36–145,51)
Golimumab	GOFORWARD	178+133	3,41 (1,90–6,13)
Infliximab	ATTEST	165+110	2,35 (1,33–4,12)
Infliximab	ATTRACT	340+88	5,68 (2,54–12,71)

#### ***Ankyloserande spondylit***

En randomiserad öppen jämförande 2-års studie mellan etanercept och infliximab på 50 patienter med ankyloserande spondylit (AS) har publicerats [5]. I denna studie förelåg det efter 2 år ingen skillnad i effekt mellan grupperna. Effekten av infliximab avseende BASFI och BASDAI (två etablerade effektmått vid AS) var signifikant från baseline vid 12 veckor för infliximab, men inte för etanercept. Dessutom har en dubbelblind randomiserad jämförande studie mellan infliximab biosimilar CT-P13 och infliximab publicerats av Park och medarbetare 2013 (Kapitel 5) [6].

Nitton publicerade systematiska översikter identifierades om AS. Den systematiska översikten med hög kvalitet enligt AMSTAR för analys av effekt, som bedömdes vara mest omfattande och relevant för detta terapiområde var Callhoff och medarbetare (2014) [7]. Callhoff och medarbetare har sammanställt 15 studier på patienter med AS och fått resultat som visar att TNF-hämmare är signifikant bättre än placebo avseende BASDAI, BASFI och ASAS40. Några skillnader i effekt mellan de studerade preparaten framkommer inte. De flesta studierna är mellan 12–14 veckor långa och avseende 24-veckorsstudier identifierades endast en studie vardera för adalimumab, golimumab och infliximab. Studierna har anmärkningsvärt korta uppföljningstider.

Effektstorleken med TNF-hämmare illustreras i en systematisk översikt av Machado och medarbetare (2013) [8], som redovisar en minst 50-procentig förbättring avseende Bath AS disease activity index (BASDAI) [9].

**Tabell 5a** Effekt avseende BASDAI 50 vid ankyloserande spondylit efter 12–14 v [8].

TNF-hämmare	Antal RCT (Antal patienter)	TNF-hämmare BASDAI 50 fraktion	Placebo BASDAI 50 fraktion	Riskkvot (95% KI)
Adalimumab	1 (315)	45% 94/208	16% 17/107	2,84 (1,79–4,51)
Etanercept	3 (468)	58% 206/358	19% 21/110	2,71 (1,62–4,53)
Golimumab	1 (356)	42% 117/278	15% 12/78	2,74 (1,60–4,69)
Infliximab	3 (177)	38% 34/89	9% 8/88	4,02 (1,96–8,26)

**Tabell 5b** Effekt avseende BASDAI 50 vid ankyloserande spondylit efter 24 v [8].

TNF-hämmare	Antal RCT (Antal patienter)	TNF-hämmare, andel med BASDAI 50	Placebo, andel med BASDAI 50	Riskkvot (95 % KI)
Adalimumab	1 (315)	42% 88/208	15% 16/107	2,83 (1,75–4,57)
Golimumab	1 (356)	47% 132/278	14% 11/78	3,37 (1,92–5,90)
Infliximab	1 (279)	50% 101/201	10% 8/78	4,90 (2,51–9,58)

### Psoriasisartrit

Head-to-head RCT-studier saknas. Vi identifierade 15 systematiska översikter. Den systematiska översikten med hög kvalitet enligt AMSTAR för analys av effekt, som bedömdes vara mest omfattande och relevant för detta terapiområde var Lemos och medarbetare (2014) [10], som identifierade nio randomiserade kontrollerade studier, varav åtta på preparat som ingår i denna genomgång, och presenterar effektdata bland annat som ACR 50, dvs en minst 50-procentig förbättring enligt American College of Rheumatology [11].

**Tabell 6** Effekt avseende ACR 50 vid psoriasisartrit [10].

TNF-hämmare	Antal RCT (Antal patienter)	TNF-hämmare, andel med ACR50	Placebo, andel med ACR50	Riskkvot (95 % KI)
Adalimumab	2 (413)	33% 67/202	3% 7/211	10,02 (4,71–21,28)
Etanercept	2 (265)	42% 55/131	4% 6/134	9,12 (4,06–20,49)
Golimumab	1 (259)	30% 44/146	4% 5/113	6,81 (2,79–16,62)
Infliximab	3 (414)	49% 101/208	12% 24/206	8,24 (0,85–79,73)

NNT för att en patient skall uppnå ACR50 ligger mellan 2,7 och 3,9. Metaanalysen för infliximab, baserar sig på två positiva studier utan samtidig behandling med metotrexat (IMPACT, IMPACT2) som även har sammanfattats av Cantini och medarbetare (2012) [12] och en studie med samtidig metotrexatbehandling av Baranauskaite och medarbetare (2012) [13]. Vid metaanalys av dessa tre studier blir konfidensintervallet för riskkvoten brett och korsar 1.

Effekten av TNF-hämmare på ett annat utfallsmått psoriasisarthritis response criteria (PsARC), presenteras i en systematiska översikt av Thorlund och medarbetare (2012) [14]. I denna artikel visar alla inkluderade preparat en statistiskt signifikant effekt jämfört med placebo.

**Tabell 7** Effekt avseende PsARC jämfört med placebo vid psoriasisartrit efter 12–24 veckor [14].

TNF-hämmare	Antal RCT (Antal patienter)	Relativ risk (95% KI)
Adalimumab	2 (413)	2,39 (1,84–3,12)
Etanercept	2 (265)	3,19 (2,31–4,42)
Golimumab	1 (405)	2,45 (2,39–4,99)
Infliximab	2 (304)	2,64 (1,66–4,21)

Även ett EULAR-dokument från 2012 [15] konkluderar att TNF-hämmare (adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab) har påvisad effekt vid psoriasisartrit, såväl avseende

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

hud- som ledengagemang samt leddskada som kan verifieras på röntgen. Några uppenbara skillnader mellan preparaten framkommer inte. Effekttjämförelsen försvåras av att samtidig behandling med metotrexat förelåg i varierande utsträckning.

## Psoriasis

Head to head RCT-studier saknas. Tjugo systematiska översikter identifierades. Den systematiska översikten med hög kvalitet enligt AMSTAR för analys av effekt, som bedömdes vara mest omfattande och relevant för detta terapiområde var Schmitt och medarbetare (2014) [16]. De flesta studierna hade placebo som jämförelsebehandling. Dessa studier pågick som regel i 24 veckor. I studierna på etanercept administrerades placebo endast under de första 12 veckorna följt av aktiv behandling. I studier på adalimumab administrerats placebo såväl under 12 som under 16 och 24 veckor. I två av studierna på infliximab administrerades placebo under 10 veckor och i en studie under 24 veckor.

Effektskillnad mot placebo avseende 75 procent förbättring med utfallsmåttet Psoriasis Area and Severity Index (PASI) [16], dvs PASI75, är störst för infliximab följt av adalimumab och etanercept. Effekten av etanercept på denna indikation har studerats med två olika doseringar 50 mg/vecka och 100 mg/vecka och var klart dosberoende.

**Tabell 8** Effekt avseende PASI75% på patienter med psoriasis [16].

TNF-hämmare	Antal RCT (Antal patienter)	TNF-hämmare, andel med PASI75	Placebo, andel med PASI75	Riskdifferens % (95 % KI)
Adalimumab	4 (1569)	70% 715/1020	7% 40/549	61 (56–67)
Etanercept 100 mg/vecka	6 (1878)	49% 496/1011	5% 40/867	45 (40–49)
Etanercept 50 mg/vecka	4 (971)	34% 175/511	3% 14/460	31 (27–36)
Infliximab	6 (1307)	79% 673/855	2% 10/452	76 (73–79)

De systematiska översikterna av Chi och medarbetare (2014) [17] och Kim och medarbetare (2012) [18] kommer fram till liknande resultat baserat på ett mer begränsat studieurval. Även en analys avseende PASI50%, PASI75% och PASI90% som presenteras i den systematiska översikten av Puig och medarbetare (2014) [19] pekar mot en bättre behandlingseffekt av infliximab och adalimumab än etanercept.

**Tabell 9** Effekt avseende PASI vid psoriasis, poolad riskdifferens jämfört med placebo efter 24 veckor [19].

TNF-hämmare	PASI50 % och 95% KI	PASI75 % och 95% KI	PASI90 % och 95% KI
Adalimumab	64,3 (49,0–79,6)	63,3 (59,4–67,1)	45,7 (42,1–49,3)
Etanercept 2x25 mg/v eller 1x 50 mg/v	62,3 (53,1–71,5)	48,8 (37,7–59,9)	25,4 (14,5–36,2)
Etanercept 2x50 mg/v	68,1 (63,5–72,8)	55,3 (50,6–60,1)	27,8 (23,6–31,9)
Infliximab	74,2 (69,1–79,4)	69,2 (64,1–74,4)	50,6 (45,3–55,9)

Nast och medarbetare (2013) har sammanställt information angående tiden tills 25 procent av de behandlade patienterna uppnår PASI 75 procent. Effekten kommer snabbast med infliximab (3.5 veckor), därefter följer adalimumab (4.6 veckor) och etanercept (6.6 eller 9.5 veckor beroende på dos) [20].

Galvan-Banqueri och medarbetare (2013) presenterade en indirekt jämförelse och kommer fram till en absolut risk- reduktion mellan infliximab och etanercept på 24 procent (95 % KI: 29,7–18,3) och mellan adalimumab och etanercept på 11 procent (95 % KI: 5,3–16,7) [21].

## Inflammatorisk tarmsjukdom

### *Crohns sjukdom (vuxna)*

Head-to-head RCT-studier saknas. Totalt identifierades 9 systematiska översikter över studier för de aktuella preparaten (adalimumab, certolizumab, infliximab) mellan åren 1993 och 2014 vid Crohns sjukdom. Den systematiska översikten med hög kvalitet enligt AMSTAR för analys av effekt, som bedömdes vara mest omfattande och relevant för detta terapiområde var Ford och medarbetare (2011) [22]. Alla studier hade placebo som jämförelsebehandling.

Utfallsmåtten var remission och förhindrande av återfall (Tabell 10). Metaanalys för de tre preparaten tillsammans visade jämfört med placebo en riskratio på 0,87 (KI 0,80–0,94) för att inducera remission av Crohns sjukdom vid förhållandevis korta studielängder på 4–12 veckor [22]. Bland de enskilda preparaten uppnådde inte certolizumab signifikant resultat för detta effektmått.

**Tabell 10** Utebliven remission med TNF-hämmare jämfört med placebo vid Crohns sjukdom [22].

TNF-hämmare	Antal RCT		Riskkvot (95% KI)
	Antal patienter: (TNF-hämmare + placebo)	Studielängd (antal studier)	
Adalimumab	3 (451+263)	4 v (3)	0,85 (0,79–0,91)
Certolizumab	4 (838+642)	6 v (2), 12 v (2)	0,95 (0,90–1,01)
Infliximab	3 (309+253)	10 v (2), 12 v (2)	0,68 (0,52–0,90)

**Tabell 11** Återfall med TNF-hämmare jämfört med placebo vid Crohns sjukdom [22].

TNF-hämmare	Antal RCT		Riskkvot (95% KI)
	Antal patienter: (TNF-hämmare + placebo)	Studielängd (antal studier)	
Adalimumab	2 (366+188)	56 v (2)	0,54 (0,27–1,07)
Certolizumab	1 (216+212)	26 v	0,73 (0,63–0,85)
Infliximab	2 (262+146)	30 v, 44 v	0,72 (0,63–0,83)

En mindre omfattande systematisk översikt av Stidham och medarbetare (2014) som inkluderade fler studier på certolizumab pekar endast mot en marginell effekt av certolizumab avseende förmågan att inducera remission vid Crohns sjukdom [23].

**Tabell 12** Induktion av remission med TNF-hämmare jämfört med placebo vid Crohns sjukdom [23].

TNF-hämmare	Antal RCT		Riskkvot (95% KI)
	Antal patienter: (TNF-hämmare + placebo)	Studielängd (antal studier)	
Adalimumab	2(235+240)	4 v (2)	2,94(1,86–4,66)
Certolizumab	3(627+617)	6v (2), 12v (1)	1,22(1,00–1,50)
Infliximab	1(27+25)	12v	3,7(0,87–15,80)

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

**Tabell 13** Uteblivet återfall med TNF-hämmare jämfört med placebo vid Crohns sjukdom [23].

TNF-hämmare	Antal RCT		Riskkvot (95 % KI)
	Antal patienter: (TNF-hämmare + placebo)	Studielängd (antal studier)	
Adalimumab	2 (191+188)	24v och 26v	2,06 (1,5–2,82)
Certolizumab	2 (547+541)	26v (2)	1,62 (1,3–2,02)
Infliximab	1 (113+110)	30v	1,86 (1,21–2,86)

En jämförande, liten, icke randomiserad klinisk studie mellan infliximab och adalimumab vid Mb Crohn av Zorzi och medarbetare (2012) [24] har inte värderats vidare på grund av låg kvalitet.

#### *Ulcerös kolit (vuxna)*

Head-to-head RCT-studier saknas. Totalt identifierades 17 systematiska översikter över RCT-studier för de aktuella preparaten mellan åren 1993 och 2014. Den systematiska översikten med hög kvalitet enligt AMSTAR för analys av effekt, som bedömdes vara mest omfattande och relevant för detta terapiområde var Stidham och medarbetare (2014) [25]. De inkluderade studierna hade placebo som jämförelsebehandling.

**Tabell 14** Induktion av remission med TNF-hämmare jämfört med placebo vid ulcerös kolit [25].

TNF-hämmare	Antal RCT		Riskratio (95 % KI)
	Antal patienter: (TNF-hämmare + placebo)	Studielängd (antal studier)	
<b>Adalimumab</b>	2 (388+390)	8v (2)	1,87 (1,27–2,75)
<b>Golimumab</b>	1 (258+258)	6v	2,45 (1,72–3,47)
<b>Infliximab</b>	3 (265+264)	6v, 8v (2)	2,76 (1,29–5,90)

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

**Tabell 15** Förhindra återfall med TNF-hämmare jämfört med placebo vid ulcerös kolit [25].

TNF-hämmare	Antal RCT Antal patienter: (TNF-hämmare + placebo)	Studielängd (antal studier)	Remission Risk ratio (95% KI)
Adalimumab	1 (258+260)	52v	2,06 (1,26–3,38)
Golimumab	1 (154+156)	52v	1,86 (1,16–2,90)
Infliximab	1 (121+121)	54v	2,1 (1,3–3,36)

### Juvenil idiopatisk artrit

Head-to-head RCT-studier saknas. Totalt identifierades 8 systematiska översikter över RCT-studier för de aktuella preparaten mellan åren 1993 och 2014. Den systematiska översikt med hög kvalitet enligt AMSTAR för analys av effekt, som bedömdes vara mest omfattande och relevant för detta terapiområde var Ungar och medarbetare (2013) [26]. I denna systematiska översikt identifierades en RCT för såväl etanercept, som infliximab och adalimumab. Såväl avseende etanercept som adalimumab så begränsas den dubbelblinda fasen till patienter som hade svarat på behandlingen under en öppen inledande fas. Patienter som har svarat på behandlingen med etanercept eller adalimumab hade en 25 procent (adalimumab) eller 45 procent (etanercept) större förutsättning att bibehålla ACRPedi30 om de fortsatte med samma preparat jämfört med placebo. Avseende infliximab så inleddes studien med en 14 veckor lång placebokontrollerad fas. Skillnaden mellan placebo och infliximab avseende ACRPedi30 var inte statistiskt signifikant ( $p=0,12$ ). Under den efterföljande aktiva behandlingsperioden som inkluderade alla patienter noterades ACRPedi50 av 69,9 procent.

### Pediatrik plaque psoriasis och pediatrik psoriasisartrit

Eftersom det endast finns ett godkänt läkemedel på denna indikation etanercept (Enbrel) så kan inga jämförande analyser göras. För effektstorlek och biverkningsdata jämfört med placebo hänvisas till produktmonografien.

### Pediatrik Crohns sjukdom

Head-to-head RCT-studier saknas. Någon systematiska översikter som motsvarar kvalitetskriterierna identifierades inte. I en översikt av de Bie och medarbetare (2012) framkom vid sökning på RCT [27]. I denna listas flera okontrollerade små studier med infliximab och adalimumab vid pediatrik Crohns sjukdom. Patienter som har behandlats med adalimumab har som regel sviktat på behandling med infliximab, varför eventuella skillnader i behandlingssvar mellan dessa två preparat inte kan värderas.

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet



## Pediatrik ulcerös kolit

Eftersom det endast finns ett godkänt läkemedel på denna indikation infliximab (Remicade) så kan inga jämförande analyser göras. För effektstorlek och biverkningsdata jämfört med placebo hänvisas till produktmonografien.

## 5. Biosimilarer

---

Infliximab biosimilarerna Inflectra och Remsina (CT-P13) har båda samma godkända indikationer som originalpreparatet i Europa. Inflectra och Remsina innehåller samma biosimilar CT-P13 som har studerats på patienter med RA under minst ett år enligt ACR kriterierna [1]. 302 patienter erhöll infliximab och 304 patienter erhöll CT-P13. Studien pågick i 30 veckor. En non-inferiority-gräns (en i förväg definierad klinisk gräns för hur mycket sämre interventionen får vara utan att det anses vara ett problem) avseende ACR20 sattes till 15 procent. Endast en marginell och icke-statistiskt signifikant skillnad noterades avseende ACR20, som utgjorde det primära effektmåttet i ITT-populationen. Efter avslutad studie erhöll alla patienter CT-P13 öppet. Denna förlängningsstudie har ännu inte publicerats. Infliximab biosimilaren CT-P13 har även studerats på patienter med AS under minst ett år enligt ACR kriterierna [6]. 125 patienter erhöll infliximab och 125 patienter CT-P13 med doseringen 5 mg/kg. Studien pågick i 30 veckor. Patienter med aktiv AS, enligt 1984 Modified New York Classification Criteria, under minst tre månader, med BASDAI  $\geq 4$ . Huvudsyftet med denna studie var bland annat att värdera farmakokinetiska variabler och att analysera exponeringen för medlet genom att mäta arean under kurvan för infliximab och biosimilar vid behandling under lång tid. Ekvivalensspannet 80–125 procent baseras på rekommendationer för bioekvivalensstudier. En icke-statistisk signifikant skillnad på 4,5 procent noterades avseende AUC, vilket utgjorde det primära effektmåttet. Någon signifikant skillnad mellan CT-P13 och infliximab kunde inte ses avseende effekt på sjukdomsaktivitet (ASAS40) efter 30 veckor 51,8 procent med CT-P13, och 47,4 procent med IFX med oddskvot 1,19 (95 % KI: 0,7–2,0). Skillnader avseende uppkomsten av antikroppar mot infliximab noterades inte. Efter avslutad studie erhöll alla patienter CT-P13 öppet. Denna förlängningsstudie har ännu inte publicerats.

## 6. Utveckling av antikroppar som minskar effekt av TNF-hämmare

---

Vid sökning för systematiska översikter identifierades 12 som analyserar förekomsten av antikroppar mot TNF-hämmare (anti drug antibody: ADA) och dess kliniska betydelse.

Den systematiska översikten med hög kvalitet enligt AMSTAR för analys av effekt, som bedömdes vara mest omfattande och relevant för detta terapiområde var Maneiro och medarbetare (2013) [28] som analyserar olika indikationer. RCT på bland annat infliximab, adalimumab, golimumab, etanercept och certolizumab inkluderas. Man analyserar dock inte de olika preparaten för sig. På patienter med RA medför förekomsten av ADA mot adalimumab eller infliximab att behandlingssvaret enligt EULAR response criteria i princip uteblir vilket

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

illustreras av ett OR på 0,03 (95% KI: 0,01–0,21) efter sex månader. På patienter med AS medför förekomsten av ADA mot infliximab och adalimumab att behandlingssvaret enligt ASAS *response* får en OR på 0,28 (95% KI: 0,08–1,03). På patienter med inflammatorisk tarmsjukdom medför förekomsten av ADA mot infliximab eller certolizumab att oddskvoten för remission är 0,27 (95% KI: 0,04–1,80). I två av de tre inkluderade studierna på denna indikation gick ingen patient som uppvisade ADA i remission.

Den systematiska översikten av Garces och medarbetare (2013) [29] analyserar studier på infliximab och adalimumab avseende betydelsen av ADA på framförallt observationella studier. Behandlingssvaret minskar till 0,32 (95 % KI: 0,22–0,48) vid förekomst av ADA. Det förelåg dock en signifikant heterogenitet i studierna. Det framkommer också att samtidig användning av metotrexat har betydelse i detta avseende. När metotrexat-användningen låg under 74 procent låg den relativa risken för ett positivt behandlingssvar på 0,23 (95 % KI: 0,15–0,36) jämfört med 0,49 (95 % KI: 0,35–0,69) om metotrexat-användningen var större än 74 procent. Samtliga studier med den högre användningen av metotrexat var på patienter med RA.

Förekomst av ADA mot infliximab vid inflammatorisk tarmsjukdom medför en ökad risk för utebliven effekt [30]. Vid Mb Crohn anges en riskkvot på 3,22 (95% KI: 1,89–5,5) för utebliven respons vid förekomst av ADA. Man anger number needed to harm (NNH) på två, vilket innebär att varannan patient som utvecklar ADA förlorar behandlingssvaret. Endast två studier på patienter med ulcerös kolit inkluderades och riskkvoten för utebliven effekt vid förekomst av ADA är 2,21 (95% KI: 0,54–9,04). Studierna är dock heterogena och patientantalet begränsat. Intermittent behandling verkar öka risken för utveckling av ADA mot infliximab och öka risken för infusionsreaktioner [31].

Effekten av ADA vid behandling av psoriasis har sammanställts i en systematisk översikt av Hsu och medarbetare (2014) [32]. Hsu och medarbetare konkluderar att förekomsten av ADA mot infliximab och adalimumab, men inte mot etanercept påverkar behandlingssvaret negativt. Effekten av metotrexat på utvecklingen av ADA har inte studerats i större utsträckning. Det kan dock påpekas att behandlingssvaret av etanercept vid psoriasis är generellt längre än för de andra TNF-hämmarna.

Infliximab-biosimilaren CT-P13 har jämförts med originalpreparatet infliximab avseende uppkomsten av ADA mot infliximab. Efter 30 veckors behandling av patienter med RA (CT-P13) eller IFX (3 mg/kg vecka 0,2,6 och sedan var 8:e vecka) i kombination med metotrexat noterades ADA hos 48,4 procent (122/302) med CT-P13 och hos 48,2 procent (122/304) med IFX [1]. På patienter med AS efter 30 veckors användning av 5 mg/kg vecka 0,2,6 och sedan var 8:e vecka utan kombination med metotrexat noterades 27,4 procent (32/113) i CT-P13 gruppen och hos 22,5 procent (25/110) i IFX-gruppen[6].

## **7. Biverkningar och tumörutveckling under behandling med TNF-hämmare**

---

Vad gäller biverkningar och tumörutveckling och eventuella skillnader i risk mellan de olika preparaten har författarna resonerat på samma sätt som för effekter. I brist på jämförande studier kan man inte säkert säga om de olika preparaten skiljer sig åt i risk. Systematiska

översikter av god kvalitet, RCT-studier och systematiska översikter över observationsstudier inklusive registerstudier har granskats. För att studera risken för biverkningar i RCT-studier måste biverkningarna vara någorlunda frekventa för att kunna mätas under observationstiden och skillnader mellan preparat kan bara med säkerhet fastställas i direkt jämförande head-to-head studier eftersom skillnader i patienturval och metodik skiljer sig åt mellan studierna. Lågfrekventa biverkningar kan bara studeras från observationsstudier.

Behandling med TNF-antagonister kan medföra allvarliga biverkningar såsom infektioner (inklusive opportunistiska) och tumörutveckling. Man har också diskuterat hudbiverkningar, kardiovaskulära händelser och demyeliniserande sjukdom.

Totalt identifierades 59 systematiska översikter för de aktuella preparaten avseende biverkningar och tumörutveckling mellan åren 1993 och 2014. Projektgruppen valde ut sju som fyllde kriterierna för hög kvalitet på tillräckligt stora behandlingsmaterial.

I en systematisk översikt och metaanalys av Williams och medarbetare (2014) [33] fann man bland 22 inkluderade RCT-studier (11 infliximab, 6 adalimumab, 4 certolizumab, 1 golimumab) med 7 054 IBD-patienter (4 566 CD, 2 488 UC) 16 (0,39%) maligniteter i TNF-antagonistgruppen och 13 (0,45%) i placebogruppen RR 0,77, (95%KI: 0,37–1,59). Uppföljningstiden var dock som längst 1 år.

Souto och medarbetare (2014) [34] studerar risk för aktivering av tuberkulos (TB) i en systematisk översikt av RCT-studier och okontrollerade förlängningsstudier. Etthundra randomiserade kontrollerade studier (75 000 patienter) och 63 förlängningsstudier inkluderades i analysen. Oddsquot för TNF-antagonister var 1.92 (95% KI: 0,91– 4,03, P = 0.085). Incidensen för TB var högre i områden med högre bakgrundsrisk för TB.

I en metaanalys av 22 RCT-studier med uppföljning på 2–5 veckor, sammanställde Ford och medarbetare 2013 [35], studeras risken för opportunistiska infektioner vid behandling av IBD med TNF-antagonister. 39 (0.9%) opportunistiska infektioner inträffar hos 4 135 patienter allokerade till TNF-antagonister och 9 (0.3%) hos 2 919 patienter allokerade till placebobehandling (RR 2.05; 95% KI 1.10–3.85) det vill säga nästan en fördubblad risk. Number needed to harm (NNH) beräknas till 500 (95% KI: 200–1,567). I denna analys är RR för TB 2.52 (95% KI 0.62–10.21).

I en metaanalys av 13 observationsstudier (2 933 patienter) vid ulcerös kolit finner Yang och medarbetare (2012) [36] ingen signifikant överrisk för korttids postoperativa komplikationer för patienter som behandlats med infliximab före kirurgi (OR = 1.09, 95% KI: 0.87–1.37), infektiösa komplikationer (OR = 1.10, 95% KI: 0.51–2.38, P = 0.81) och icke-infektiösa komplikationer (OR = 1.10, 95% KI: 0.76–1.59).

Ramiro och medarbetare (2014) [37] har sammanfattat säkerhetsdata ifrån 49 observationella studier. På grund av olikheter i studieupplägg var det inte möjligt att utföra en metaanalys. Ramiro konkluderar att patienter som behandlas med biologiska sjukdomsmodifierande läkemedel (DMARD), vilket innefattar TNF-hämmare, löper en större risk att få allvarliga infektioner jämfört med traditionella DMARD (justerad hazard risk 1,1–1,8). En ökad risk för tuberkulos och bältros kan inte uteslutas. Det förefaller som om patienter som behandlas med

TNF-hämmare inte har någon ökad risk för malignitet, icke-melanom hudcancer eller lymfom generellt, men att risken för malignt melanom kan vara ökad (hazard risk 1,5).

Baij och medarbetare (2014) [38] sammanfattar allvarliga biverkningar (SAE) vid vecka 24 för anti-TNF-läkemedel utifrån studiedata på sammanlagt 14 708 patienter. Inga signifikanta skillnader mellan placebo och etanercept, adalimumab, infliximab och infliximab biosimilar påvisades. För certulizumabpegol noterades fler SAE jämfört med placebo.

**Tabell 16** SAE med TNF-hämmare jämfört med placebo inom 24 veckor jämfört med placebo [38].

	<b>Oddsquot (95% KI)</b>
Adalimumab	0,85 (0,57–1,18)
Certolizumab	2,02 (1,16–3,3)
Etanercept	0,84 (0,48–1,34)
Golimumab	1,63 (0,74–3,14)
Infliximab	1,15 (0,77–1,64)
Infliximab biosimilar (CT-P13)	1,87 (0,74–3,84)

Risken för några utvalda allvarliga biverkningar som har uppmärksammats i de kliniska prövningarna har sammanställts i en systematisk översikt av Leombruno och medarbetare (2009) [39]. Endast adalimumab, etanercept och infliximab ingår i jämförelsen.

**Tabell 17** Allvarliga biverkningar, allvarliga infektioner och tumörutveckling med TNF-hämmare jämfört med placebo [39]. Oddsquoter och 95 procent KI.

	<b>SAE</b>	<b>Allvarliga infektioner</b>	<b>Lymfom</b>	<b>Alla cancrar + melanom (ej övriga hudcancer)</b>	<b>Icke-melanom hudcancer</b>
Adalimumab 2406 patientår	1.12 (0.86–1.45)	1.53 (0.83–2.81)	1.07 (0.28–4.09)	1.37 (0.49–3.89)	1.37 (0.49–3.89)
Etanercept 2164 patientår	1.04 (0.73–1.47)	0.89 (0.56–1.42)	1.42 (0.27–7.61)	1.11 (0.42–2.96)	1.03 (0.38–2.77)
Infliximab 1164 patientår	1.17 (0.86–1.59)	1.46 (0.86–2.47)	1.42 (0.27–7.62)	1.70 (0.39–7.32)	1.27 (0.67–2.42)

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

Biverkningar anges som riskkvot ur metaanalyser. Data på patienter som behandlats med rekommenderade kliniska doser.

## 8. Livskvalitet, arbetsförmåga

Totalt identifierades 11 systematiska översikter för de aktuella preparaten mellan 1993 och 2014 avseende livskvalitet och arbetsförmåga. Fem av dessa som fyller god standard har valts för granskning.

Barra och medarbetare (2014) [40] sammanställer livskvalitetsdata från placebokontrollerade RCT-studier med biologiska DMARDs vid RA. Utfallsmåttet är skillnad i medelvärde för ett patientrapporterat mått på funktionsförmåga kallat Health Assessment Questionnaire (HAQ), mellan biologiska DMARD (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab och tocilizumab). Barra och medarbetare gör en metaanalys samt en indirekt nätverksmetaanalys. Man inkluderar 28 RCT-studier, 19 med konventionell DMARD-svikt, 4 med TNF-hämmarsvikt och 5 i tidig RA. Effektstorleken var beroende av tidigare behandling. Skillnad i medel HAQ jämfört med kontroll hos patienter som sviktat på behandling med konventionella DMARD är 0,22 (95% KI: 0,20 –0,24). Inga skillnader sågs mellan olika biologiska DMARD hos patienter som sviktat på behandling med TNF-antagonister och i tidig RA. Man konkluderar att biologiska DMARD förbättrar livskvalitet men att skillnaderna mellan olika DMARD är mindre än vad som kan bedömas som kliniskt signifikant [40].

Callhof och medarbetare (2013) [41] gör en liknande systematisk översikt över effekter på HAQ vid RA. Callhof räknar om skillnader i HAQ-poäng till standardiserade medelvärdesskillnader (SMD) från 35 RCT-studier, 10 på DMARD-naiva patienter och 25 vid behandlingssvikt med DMARD. Metaanalysen visar att biologiska DMARD (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab eller rituximab) medför, för alla studier, en förbättring av HAQ på 0,44 (95% KI: 0,38–0,50). Skillnader uppdelade per preparat, se tabell nedan. Förbättringen är större för patienter som sviktat på DMARD (SMD 0,48, 95% KI 0,41–0,56) än hos DMARD-naiva patienter (SMD 0,32 95% KI 0,23–0,41). Man menar att behandling med biologiska DMARD leder till kliniskt relevanta förbättringar i funktionell förmåga jämfört med konventionella DMARD. Inga skillnader sågs mellan olika biologiska DMARD.

**Tabell 18** Förändring i HAQ med TNF-hämmare jämfört med placebo för DMARD naiva patienter med RA [41].

Preparat	Antal RCT	Poolat estimat SMD (95% KI)
Adalimumab	5	0,31 (0,19–0,44)
Etanercept	1	0,43 (0,26–0,60)
Golimumab	1	0,15 (-0,07–0,37)
Infliximab	3	0,27 (0,13–0,42)

SMD = Standardiserad medelvärdesskillnad

Jämförelse mellan olika TNF-hämmare vid godkända indikationer avseende effekt, biverkningar och livskvalitet

**Tabell 19** Förändring i HAQ med TNF-hämmare jämfört med placebo vid behandlingssvikt med DMARD vid RA [41].

<b>TNF-hämmare</b>	<b>Antal RCT</b>	<b>Poolat estimat SMD (95 % KI)</b>
Adalimumab	10	0,54 (0,45–0,63)
Certolizumab	3	0,52 (0,35–0,70)
Etanercept	6	0,59 (0,32–0,87)
Golimumab	3	0,28 (-0,02–0,58)

I en systematisk översikt på inflammatoriska tarmsjukdomar Vogelaar och medarbetare (2009) [42] som analyserar åtta randomiserade kontrollerade studier konkluderas att infliximab, adalimumab och certolizumab medför en signifikant förbättring av HRQoL vid denna indikation.

Ett par systematiska översikter analyserar man påverkan av TNF-hämmare på arbetsförmåga vid bland annat AS [43] och RA [44]. Man finner en positiv trend, men metodologiska svagheter i studierna och heterogenitet medför att metaanalyser inte kan göras och några säkra slutsatser avseende arbetsförmågan kan inte göras.

## 9. Etik

Baserat på människovärdesprincipen – att vården ska respektera alla människors lika värde, behovs- och solidaritetsprincipen – att de som har de största behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt kostnadseffektivitetsprincipen – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, kan omedelbart en slutsats dras: de patienter som är aktuella för behandling har i allmänhet ett relativt allvarligt tillstånd med bristande effekt av konventionell behandling och att behoven därmed är stora. Detta i kombination med att behandling med TNF-hämmare kan leda till avsevärd förbättring av sjukdomen kan leda till etiska problem.

Vården måste respektera alla människors lika värde och alla bör därför i princip erbjudas lika god behandling, när hänsyn tagits till de rent medicinska behoven. Den som är mer informerad och kunnig kräver mer av vården och den som har goda kontakter ska inte prioriteras före en individ som inte har lika stora resurser eller ställer lika höga krav. Att TNF-hämmarna kan komma att efterfrågas av starka patientgrupper i ett tidigare stadium av sjukdomen, måste hanteras korrekt när det gäller att fördela vårdens resurser rättvist.

Ett annat problem utgör samhällsperspektivet som hittills styrt den hälsoekonomiska analysen. De aktuella patientgrupperna består av relativt unga personer, ofta i yrkesverksam ålder, vilket ofta innebär omfattande sjukfrånvaro. Kostnaden av läkemedlen är låg i relation till nyttan och anses därför kostnadseffektiv ur ett samhällsperspektiv. Om patientgrupperna inte varit i yrkesverksam ålder eller om vi ser till vilken bedömning man skulle göra för ett annat tillstånd som till övervägande del drabbar äldre (eller personer som inte är yrkesaktiva till följd av svår

sjukdom) hade den hälsoekonomiska analysen inte gett samma resultat och det är möjligt att användningen inte betraktats som kostnadseffektiv. Det innebär i praktiken att man skulle göra olika bedömning av kostnadseffektivitet beroende på produktivet vilket går emot människovärdesprincipen.

Om priserna på dessa effektiva läkemedel sjunker som följd av en introduktion av biosimilarer kan det innebära att läkemedlen inte bara kan anses bli kostnadseffektiva utan även kostnadsbesparande, eftersom användningen inte skulle orsaka någon undanträngning av andra angelägna terapier eller samhällsinsatser utan tvärtom frigör resurser för sådana.

Om man helt avstår från samhällsperspektivet och antar ett rent hälso- och sjukvårdsperspektiv innebär det en suboptimering av användningen av sjukvårdsresurserna och att vi inte får mesta möjliga nytta för våra gemensamma resurser.

I denna rapport har vi inte kunnat påvisa några nackdelar med byte från originalpreparat till biosimilarer. Eftersom man kan förvänta en betydande prisskillnad till biomilarers fördel kan en fortsatt användning av originalprodukten medföra undanträngningseffekter av annan angelägen vård vilket bör beaktas.

Det har ofta hävdats att människovärdesprincipen står över de två andra principerna eller i varje fall bildar ramen inom vilken de andra kan verka. Håller man sig strikt till detta synsätt innebär det att effekter av produktionsbortfall (alternativt tillskott av sådant som följd av effektiv behandling) inte kan inkluderas i den hälsoekonomiska analysen. Detta kommer att i hög grad påverka bedömningen av just dessa läkemedels kostnadseffektivitet.

Dessa frågor diskuteras för närvarande inom TLV och det är angeläget att omprövningen av användning av TNF-hämmare och introduktion av nya biosimilarer bygger på ett tydligt ställningstagande angående frågan om hur produktionseffekter ska hanteras hälsoekonomiskt.

## **10. Hälsoekonomi**

---

Hälsoekonomiska aspekter kommer att analyseras av TLV.

## **11. Projektgrupp**

---

*Carl-Olav Stiller*

Docent, klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

*Sigurd Vitols*

Projektledare, SBU

*Laura Lintamo*

Utredare, SBU

*Anna Attergren Granath*  
Projektadministratör, SBU

Externa granskare:

*Per Hellström*

Professor, gastroenterologi och hepatologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Nils Feltelius

Docent, Läkemedelsverket, Uppsala

## **12. Bindningar och jäv**

---

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.



## 13. Referenser

---

1. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(10):1613-20.
2. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):516-28.
3. Pierresnard A, Issa N, Barnetche T, Richez C, Schaeffer T. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2013;80(4):386-92.
4. Emery P, Fleischmann RM, Doyle MK, Strusberg I, Durez P, Nash P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in patients with active rheumatoid arthritis who had never taken methotrexate: 1-year and 2-year clinical, radiologic, and physical function findings of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis care & research*. 2013;65(11):1732-42.
5. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology international*. 2010;30(11):1437-40.
6. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(10):1605-12.
7. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFalpha blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014.
8. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2199-213.
9. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2286-91.
10. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatology international*. 2014;34(10):1345-60.
11. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii49-54.

12. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Cassara E. Infliximab in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2012;89:71-3.
13. Baranauskaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(4):541-8.
14. Thorlund K, Druyts E, Avina-Zubieta JA, Mills EJ. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics : targets & therapy*. 2012;6:417-27.
15. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(1):4-12.
16. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *The British journal of dermatology*. 2014;170(2):274-303.
17. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
18. Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed research international*. 2014;2014:862851.
19. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *American journal of clinical dermatology*. 2012;13(6):365-74.
20. Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(12):1633-53.
21. Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, et al. Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(8):1963-70.
22. Galvan-Banqueri M, Marin Gil R, Santos Ramos B, Bautista Paloma FJ. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2013;38(2):121-30.
23. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(4):644-59, quiz 60.
24. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(12):1349-62.
25. Zorzi F, Zuzzi S, Onali S, Calabrese E, Condino G, Petruzzello C, et al. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Crohn's disease: a single centre study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(12):1397-407.
26. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(7):660-71.

27. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013;42(6):597-618.
28. de Bie CI, Escher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(5):985-1002.
29. Maneiro JR, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*. 2013;173(15):1416-28.
30. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(12):1947-55.
31. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(1):40-7; quiz 8.
32. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2012;24(9):1078-85.
33. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2014;170(2):261-73.
34. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;39(5):447-58.
35. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*. 2014;53(10):1872-85.
36. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(8):1268-76.
37. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(10):922-8.
38. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):529-35.
39. Baji P, Pentek M, Czirjak L, Szekanecz Z, Nagy G, Gulacsi L, et al. Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2014;15 Suppl 1:S53-64.
40. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(7):1136-45.
41. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(3):333-41.

42. Callhoff J, Weiss A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. *Rheumatology*. 2013;52(12):2127-35.
43. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical and experimental gastroenterology*. 2009;2:101-9.
44. van der Burg LR, Ter Wee MM, Boonen A. Effect of biological therapy on work participation in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(12):1924-33.
45. ter Wee MM, Lems WF, Usan H, Gulpen A, Boonen A. The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(2):161-71.