

Behandling med TNFalfa-hämmare vid inflammatoriska tarmsjukdomar

Infliximab, Adalimumab, Etarnecept vid Crohns sjukdom och ulcerös kolit

PUBLICERAD 2010-05-18 • WWW.SBU.SE/TNF



Inledning

TNFalfa-hämmarna infliximab och adalimumab ger signifikant bättre symtomlindring än placebo vid inflammatorisk tarmsjukdom för dem som inte blivit hjälpta av konventionell behandling. Men kostnaderna är höga och förutsätter en hög betalningsvilja från sjukvårdshuvudmannen. Det rapporterar en kunskapsöversikt från Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Kommenterad rapport

Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, Giacomini M, Robertson D, Campbell K, Hopkins R, Goeree R. Anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology report number 120]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Publikationsdatum: Juli 2009

Senaste sökdatum: September 2008

SBU:s kommentar

Crohns sjukdom och ulcerös kolit är inflammatoriska tarmsjukdomar. Dessa sjukdomar kräver ofta långvarig behandling och uppföljning. Den medicinska behandlingen avser att lindra symtomen och kontrollera den inflammatoriska processen.

- TNFalfa-hämmare ger bättre symtomlindring vid inflammatorisk tarmsjukdom än placebo, och kan hjälpa patienter som inte svarar på konventionell behandling.
- Det saknas studier som jämför TNFalfa-hämmare med varandra. En studie av Crohns sjukdom har jämfört läkemedlen med konventionell behandling¹. Det är fortfarande oklart om det är effektivt att använda TNFalfa-hämmare som överbrygande terapi innan behandling med immunmodulerande läkemedel har full effekt.

- Rapporten diskuterar inte hur länge man ska fortsätta behandlingen. De kontrollerade behandlingsstudierna, huvudsakligen sponsrade av läkemedelsföretag, har som längst pågått 1 år. Många patienter behöver dock behandlas under lång tid eftersom benägenheten att utveckla tarminflammation kvarstår. Det saknas kunskapsunderlag angående när man kan avsluta behandling med TNFalfa-hämmare hos en symptomfri patient.
- Biverkningar diskuteras sparsamt. Rapporten berör endast ytligt allvarliga biverkningar, nämligen risken för infektioner och reaktivering av latenta kroniska infektioner, t ex tuberkulos. Kunskapsunderlaget i rapporten är för svagt för att kunna bedöma biverkningar på lång sikt. Det finns andra datakällor för bedömning av biverkningar, t ex produktbeskrivningar från Europeiska läkemedelsmyndigheten och registeruppföljningar. Dessa ingår inte i rapporten.
- Den kanadensiska rapportens hälsoekonomiska analys har ett sjukvårdsperspektiv. En utvärdering ur ett samhällsperspektiv hade varit att föredra. Inflammatorisk tarmsjukdom debuterar ofta i ung vuxenålder då man ska utbilda sig, bilda familj samt etablera sig i yrkeslivet. Sjukdomen kan påverka livskvalitet och förmåga att försörja sig pga hög sjukfrånvaro. Det finns behov av hälsoekonomiska studier med samhällsperspektiv tillämpade på svenska förhållanden.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna

Rapporten omfattar 36 randomiserade kontrollerade studier (RCT) och icke-randomiserade jämförande studier huvudsakligen utförda i Nordamerika och

¹ Efter originalrapportens litteratursökning 2008 har nya studier publicerats. Sonic-studien jämförde infliximab som singelterapi, azatioprin som singelterapi samt infliximab i kombination med azatioprin.

Europa. I studierna ingick cirka 5 000 patienter. Studierna jämförde infliximab, adalimumab och etanercept med placebo, konventionell behandling eller med kirurgi. I de placebokontrollerade studierna hade de flesta patienterna i kontroll- och behandlingsgrupperna kvar sin ursprungliga behandling.

Av 19 ingående RCT, med cirka 3 500 patienter, var 16 multicenterstudier. Tretton studier utvärderade behandling vid Crohns sjukdom och sex studier studerade ulcerös kolit. Majoriteten av studierna undersökte effekten av infliximab. En RCT prövade behandling med etanercept vid Crohns sjukdom. De kanadensiska författarna fann inga RCT som utvärderade adalimumab eller etanercept vid behandling av ulcerös kolit. Ingen av studierna jämförde läkemedlen med varandra.

En hälsoekonomisk modell med ett kanadensiskt sjukvårdsperspektiv är grunden för slutsatser om kostnadseffektivitet.

Resultat enligt originalrapporten

Patienterna i studierna var vuxna personer, ≥ 18 år, med aktiv Crohns sjukdom eller ulcerös kolit som svarat otillfredsställande på konventionell behandling.

De mest använda effektmåtten för bedömning av sjukdomsaktivitet var Crohn's Disease Activity Index (CDAI) och Mayo score.

Studierna visar att:

- infliximab och adalimumab ger signifikant bättre effekt än placebo som tilläggsbehandling för att lindra symtom vid akutbehandling och ge symtomfrihet vid underhållsbehandling hos patienter med Crohns sjukdom.
- infliximab ger signifikant bättre effekt än placebo som tilläggsbehandling vid akut- och underhållsbehandling av patienter med ulcerös kolit.
- behandling med infliximab vid Crohns sjukdom och ulcerös kolit minskar behovet av kirurgi och sjukhusinläggningar.

- det inte finns någon signifikant skillnad i effekt mellan etanercept och placebo vid Crohns sjukdom¹.
- de flesta patienter som tappat effekt av infliximab och adalimumab vid Crohns sjukdom kan återfå symptomlindring vid ökade doser av läkemedel. Patienter som förlorat terapisvar med infliximab kan återfå effekt vid byte till adalimumab.
- patienter som behandlades periodvis med infliximab vid Crohns sjukdom hade högre förekomst av antikroppar mot läkemedlet än de som behandlades regelbundet.

Biverkningar enligt originalrapporten

De flesta rapporterade biverkningarna² var milda och inkluderade infusionsreaktioner, huvudvärk, illamående, feber, trötthet, ledvärk och infektioner.

Studierna var för korta för att bedöma eventuella biverkningar på lång sikt.

Hälsoekonomi enligt originalrapporten

Granskningen av åtta inkluderade hälsoekonomiska studier gav inga slutsatser om kostnadseffektivitet för TNFalfa-hämmare när konventionell behandling inte ger effekt. Därför utfördes en kostnadsnyttoanalys³ av behandling vid Crohns sjukdom från ett kanadensiskt sjukvårdsperspektiv med en uppföljningstid på 5 år.

Behandling av en patient med adalimumab eller infliximab vid Crohns sjukdom beräknas öka sjukvårdskostnaderna jämfört med konventionell behandling. Den förväntade kostnaden för ett kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)⁴ beräknas bli hög (193 000 respektive 222 000 kanadensiska dollar, motsvarande 1 290 000 till 1 490 000 kronor).

Analysen visar att adalimumab kan vara en kostnadseffektiv behandling vid Crohns sjukdom om sjukvårdshuvudmannen är villig att betala cirka 208 000 kanadensiska dollar per kvalitetsjusterat levnadsår (cirka 1 390 000 kronor). För ulcerös kolit bedöms att betalningsviljan behöver vara ännu högre (370 000 kanadensiska dollar per QALY).

¹ En randomiserad kontrollerad studie med 43 patienter jämförde effekten av etanercept jämfört med placebo vid Crohns sjukdom.

² Biverkningar redovisas i originalrapporten Kapitel 4, sidorna 29-30 samt sidan 38.

³ En hälsoekonomisk analys som beräknar kostnaden per uppnådd nyttoeffekt för en viss behandling, i detta fall kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Möjliggör jämförelser mellan behandlingsmetoder för viss sjukdom.

⁴ Quality-Adjusted Life Years, QALY innebär att den tid en individ befinner sig i ett visst hälsotillstånd viktas motsvarande den hälsorelaterade livskvalitet som är förknippad med det aktuella tillståndet. Full hälsa sätts till värdet 1 och död antas värdet 0. Ett kvalitetsjusterat levnadsår (= 1,0) definieras som 1 år i full hälsa.

Slutsatser enligt originalrapporten

- Vid Crohns sjukdom ger både infliximab och adalimumab signifikant bättre sjukdomslindring än placebo. Behandling minskar även behovet av kirurgiska ingrepp och sjukhusvård.
- Vid ulcerös kolit ger infliximab signifikant bättre sjukdomslindring än placebo.
- Det saknas övertygande kunskapsunderlag för att bedöma om etanercept har effekt vid behandling av Crohns sjukdom.
- Kostnaderna för behandling med infliximab och adalimumab vid Crohns sjukdom och ulcerös kolit är höga. Behandling förutsätter en hög betalningsvilja hos sjukvårdshuvudmannen.

- Risk, nytta och kostnader bör värderas innan behandling med TNFalfa-hämmare påbörjas. Det saknas vetenskaplig dokumentation på lång sikt avseende klinisk effekt, biverkningar och kostnadseffektivitet.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter (AMSTAR). Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Rapporten saknar information om ingående studier utförts med stöd från läkemedelsindustrin.

Om inflammatorisk tarmsjukdom

Ulcerös kolit och Crohns sjukdom är de två vanligaste inflammatoriska tarmsjukdomarna och drabbar cirka 2 000 personer varje år i Sverige. Omkring 40 000–45 000 patienter i Sverige lever med inflammatorisk tarmsjukdom. Uppskattningsvis har cirka 10–20 procent av dessa svårare former av sjukdomarna. Sjukdomarna kan drabba alla åldrar men debuterar vanligen mellan 18 och 30 års ålder. Crohns sjukdom är något vanligare hos kvinnor medan ulcerös kolit drabbar båda könen i samma utsträckning. Orsaken till sjukdomarna är okänd men man tror att en kombination av samspelet mellan genetisk predisposition och miljön i tarmen, t ex tarmfloran, spelar en viktig roll.

Det mest framträdande symtomet är diarré. Vid ulcerös kolit är diarréerna oftast blodiga medan magsmärtor är vanligare vid Crohns sjukdom. Ulcerös kolit är begränsad till tjocktarmen medan Crohns sjukdom kan drabba hela mag-tarmkanalen. Vid svårare former av framför allt Crohns sjukdom är vikt-nedgång ofta ett framträdande symtom. Diagnosen ställs framför allt genom typisk anamnes/sjukdomshistoria och undersökningsfynd vid endoskopisk undersökning av tarmen. Typisk bild vid endoskopi är rodnad, svullen och sårig slemhinna. Hos en del patienter förekommer symtom från andra organsystem som gallgångsinflammation, led- och hudbesvär.

Konventionell medicinsk behandling vid inflammatorisk tarmsjukdom

Man brukar skilja på behandling som man sätter in för att bryta ett skov (akutbehandling eller remissions-inducerande behandling) och behandling för att hindra nya besvär (underhållsbehandling eller remissionsbevarande behandling).

Basbehandlingen vid ulcerös kolit är 5-aminosalicylsyra (5-ASA), t ex mesalazin. Den används både som akut- och underhållsbehandling. Vid svårare former av ulcerös kolit används ofta steroider som akutbehandling. För att undvika långtidsbiverkningar strävar man efter att trappa ner och avsluta steroidbehandlingen inom ett par månader. Om patienten skulle få täta återfall inleds ofta behandling med så kallade immunmodulerande läkemedel som hämmar kroppens immunförsvar, t ex azatioprin eller merkaptopurin. Däremot har de ingen plats i den akuta behandlingen då full effekt oftast uppnås först efter 2 till 3 månader.

Vid Crohns sjukdom brukar behandlingen inledas med steroider. Vid de flesta former av sjukdomen används immunmodulerande läkemedel tidigare än vid ulcerös kolit. 5-ASA-preparat används men det vetenskapliga underlaget är inte alls lika starkt som vid ulcerös kolit. Antibiotika har tidigare använts mycket men den huvudsakliga användningen är numera vid infektiösa komplikationer, t ex abscesser och fistlar i kombination med kirurgi.

TNFalfa-hämmare vid inflammatorisk tarmsjukdom

Vid Crohns sjukdom och ulcerös kolit frisätts olika substanser från tarmslemhinnan som sätter igång inflammatoriska reaktioner vilka ökar symtomen. En av dessa är Tumor Necrosis Factor alfa (TNF). TNFalfa-hämmande läkemedel är antikroppar som blockerar TNFalfa och bromsar inflammationen. Antikropparna är framställda med bioteknik och man brukar kalla denna typ av behandling för biologisk behandling.

I Sverige finns fyra olika TNF α -hämmande läkemedel registrerade, infliximab (Remicade[®]), adalimumab (Humira[®]) etanercept (Enbrel[®]) samt certolizumabpe-gol (Cimzia[®]). Av dessa är infliximab och adalimumab godkända för behandling av Crohns sjukdom. Endast infliximab är godkänt för behandling av ulcerös kolit. Läkemedlen används både för att bryta ett skov (akutbehandling) och för att förhindra att patienten återfår symtom (underhållsbehandling).

Ungefär två tredjedelar av behandlade patienter brukar få minskad sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är vanligen väl tolererade men de har biverkningar. De svåraste är allvarliga infektioner och ibland även ovanliga och opportunistiska infektioner som t ex aktivering av latent tuberkulos, pneumocystis carinii och listeriainfektion. En farhåga har varit om preparaten ökar risken för utveckling av maligniteter men det har inte framkommit några säkra hållpunkter för detta. Dock har antalet lymfom varit fler i den grupp som behandlats med anti-TNF-preparat jämfört med placebo men frekvensen har varit låg.

Mått på sjukdomsaktivitet vid inflammatorisk tarmsjukdom

För att mäta sjukdomsaktiviteten hos vuxna med Crohns sjukdom används ofta en internationellt erkänd bedömningskala, Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Den bedömer hälsotillståndet utifrån åtta faktorer, bl a antalet dagliga lösa avföringar, daglig smärta och dagligt välbefinnande. Poängvärden på 150 eller lägre räknas som inaktiv sjukdom medan värden mellan 220 och 450 indikerar måttlig till svår sjukdom. CDAI-skalan används ofta i kliniska studier som utvärderar behandling av Crohns sjukdom. Felkällor finns då dessa symtom inte alltid är kopplade till tarminflammation.

Vid ulcerös kolit används andra bedömningsskalor, bl a Mayo score. Den består av fyra olika delar; avföringsfrekvens, blod i avföring, slemhinneutseende vid endoskopi och läkarens bedömning av sjukdomsaktivitet. Noll poäng räknas som inaktiv sjukdom och tolv poäng betecknar svår sjukdom.

Lästips

Riktlinjer European Crohn's & Colitis Organisation.

Tema kronisk tarminflammation. Läkartidningen
2009;106:2972-3015.

Monografi Remicade (infliximab). Läkemedelsverket
2000;11(2). ISSN 1101-7104.

Monografi Remicade – ny indikation. Läkemedelsverket
2007;18(3). ISSN 1101-7104.

Monografi Humira (adalimumab) – ny indikation.
Läkemedelsverket 2007;18(5). ISSN 1101-7104.

Läkemedelsboken.

Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris
GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab,
azathioprine, or combination therapy for Crohn's
disease. N Engl J Med 2010;362:1383-95.

Europeiska läkemedelsmyndigheten.

Projektgrupp**Sakkunnig**

Mari Thörn, överläkare, gastrosektionen specialmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Granskare

Stefan Lindgren, professor, överläkare, Sektionen för gastroenterologi, Akutcentrum, Skånes Universitets-sjukhus Malmö samt Lunds universitet, Institutionen för kliniska vetenskaper, Malmö

Projektledare

Mikael Nilsson, SBU

Hälsoekonom

Anders Norlund, SBU

Kommenterad rapport

Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, Giacomini M, Robertson D, Campbell K, Hopkins R, Goeree R. Anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease: Clinical- and cost-effectiveness analyses [Technology report number 120]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

SBU Kommenterar publicerad: 2010-05-18

Originalrapporten publicerad: Juli 2009

Rapporten kan hittas på www.sbu.se/tnf.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU

Programsamordnare:

Susanne Vilhelmsdotter Allander, SBU

Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering

Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17

Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60

E-post: info@sbu.se • www.sbu.se