

# TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 32-2008

Medisinsk metodevurdering



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** Inflammatorisk tarmsykdom, som omfatter ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, krever langvarig oppfølging og behandling. Sykdomsbyrdene og helseutgiftene er betydelige. Det er utviklet biologiske legemidler som blokkerer spesifikke molekytlære trinn som er viktige i sykdomsutviklingen. Tumornekrosefaktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) er et proinflammatorisk cytokin med en sentral rolle i den inflammatoriske prosess ved inflammatorisk tarmsykdom. Denne rapporten omhandler TNF $\alpha$ -hemmerne infliximab (Remicade<sup>®</sup>), adalimumab (Humira<sup>®</sup>), etanercept (Enbrel<sup>®</sup>) og certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>). **Metode:** Vi har systematisk gjennomgått og kritisk vurdert kunnskapsgrunnlaget for effekt og sikkerhet ved bruk av TNF $\alpha$ -hemmere. Vi har også foretatt en helseøkonomisk vurdering. Kunnskapsgrunnlaget er funnet ved systematiske litteratursøk i Cochrane Library, Medline, Embase PubMed og NHS Economics Evaluations Database. Vi har basert oss på systematiske oversikter, men har supplert med nyere randomiserte kontrollerte studier. **Resultat:** For vurdering av effekt og sikkerhet ble totalt 15 publikasjoner inkludert i rapporten, hvorav fem er systematiske

*(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavs plass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-235-0 ISSN 1890-1298

nr 32-2008

||| kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)* oversikter og åtte randomiserte kontrollerte studier (10 publikasjoner). To systematiske oversikter omhandler ulcerøs kolitt, mens de resterende publikasjonene omhandler Crohns sykdom. Det ble i tillegg inkludert fire helseøkonomiske studier. **Konklusjon:** Infliximab gir sykdomsforbedring ved behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Adalimumab og certolizumab har dokumentert effekt ved behandling av Crohns sykdom, mens studier på ulcerøs kolitt mangler. Det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om sikkerhet ved langtidsbehandling med TNF $\alpha$ -hemmere både for ulcerøs kolitt og for Crohns sykdom.

Basert på resultater fra utlandet synes infliximab ikke å være kostnadseffektiv som kontinuerlig behandling for pasienter med Crohns sykdom. Unntaket kan være pasienter med god og langvarig respons. Det er manglende data for ulcerøs kolitt og for de andre TNF $\alpha$ -hemmerne.

<b>Tittel</b>	TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom
<b>Institusjon</b>	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
<b>Ansvarlig</b>	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
<b>Forfattere</b>	Ringerike, Tove, <i>forsker, dr.philos</i> (prosjektleder) Elvsaaas, Ida-Kristin Ørjasæter, <i>forsker</i> Coll, Peter, <i>seksjonsoverlege</i> Jahnsen, Jørgen, <i>avdelingsoverlege, dr.med</i> Lundin, Knut E. A., <i>overlege, dr.med</i> Movik, Espen, <i>helseøkonom</i> Gjertsen, Marianne Klemp, <i>forskningsleder, dr.med</i>
<b>ISBN</b>	978-82-8121-235-0
<b>ISSN</b>	1890-1298
<b>Rapport</b>	Nr 32 – 2008
<b>Prosjektnummer</b>	368
<b>Rapporttype</b>	Medisinsk metodevurdering
<b>Antall sider</b>	72 (112 med vedlegg)
<b>Oppdragsgiver</b>	Regionale helseforetak, Sosial- og helsedirektoratet
<b>Sitering</b>	Ringerike T, Elvsaaas I-K Ø, Coll P, Jahnsen J, Lundin KEA, Movik E, , Gjertsen MK. TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom. Rapport Nr 32-2008. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2008.

**Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten** fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Sosial- og helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, desember 2008

# 1-side oppsummering

**Bakgrunn:** Pasienter med de inflammatoriske tarmsykdommene ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har behov for livslang oppfølging og behandling. Tradisjonell behandling har varierende effekt og kan gi alvorlige bivirkninger. Det er utviklet biologiske legemidler som blokkerer spesifikke molekulære trinn som er viktige i sykdomsutviklingen. Tumornekrosefaktor-alfa (TNF $\alpha$ ) er et proinflammatorisk cytokin med en sentral rolle i den inflammatoriske prosess ved inflammatorisk tarmsykdom. Et legemiddel som hemmer dette cytokinet kan derfor være til nytte for pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Denne rapporten omhandler TNF $\alpha$ -hemmerne infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) og certolizumab pegol (Cimzia®).

**Metode:** Vi har systematisk gjennomgått og kritisk vurdert kunnskapsgrunnlaget for effekt og sikkerhet ved bruk av TNF $\alpha$ -hemmere. Vi har også foretatt en helseøkonomisk vurdering. Kunnskapsgrunnlaget er funnet ved systematiske litteratursøk i Cohrane Library, Medline, Embase PubMed og NHS Economics Evaluations Database. For vurdering av effekt og sikkerhet har vi basert oss på systematiske oversikter. For å få med de siste resultatene har vi supplert med nyere randomiserte kontrollerte studier publisert etter at de systematiske oversiktene gjorde sine litteratursøk.

**Resultater:** Hos pasienter med ulcerøs kolitt var infliximab mer effektiv enn placebo for å oppnå sykdomsforbedring. Respons og remisjon er målt etter behandling opp til 54 uker. Infliximab gir større andel pasienter med endoskopisk remisjon enn placebo. Ingen av de andre TNF $\alpha$ -hemmerne vurdert i denne rapporten er prøvd ut på ulcerøs kolitt.

Hos pasienter med Crohns sykdom var infliximab, adalimumab og certolizumab mer effektive enn placebo som induksjonsbehandling (1-3 administreringer av legemiddel eller placebo). Det er også vist at hos de pasienter som responderer på induksjonsbehandling så er vedlikeholdsbehandling med infliximab, adalimumab og certolizumab bedre enn placebo i å opprettholde responsen. Infliximab er vist å være bedre enn placebo for å oppnå lukking av fistler. Datagrunnlaget for etanercept ved Crohns sykdom er svært begrenset. Det gir ikke holdepunkter for å hevde at etanercept har effekt ved behandling av Crohns sykdom.

I et systematisk litteratursøk fant vi fire økonomiske evalueringer. Alle studiene var fra utlandet og omhandlet infliximabbehandling av pasienter med Crohns sykdom.

**Konklusjon:** Infliximab gir sykdomsforbedring ved behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Adalimumab og certolizumab har dokumentert effekt ved behandling av Crohns sykdom, mens studier på ulcerøs kolitt mangler. Det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om sikkerhet ved langtidsbehandling med TNF $\alpha$ -hemmere både for ulcerøs kolitt og for Crohns sykdom.

Basert på resultater fra utlandet synes infliximab ikke å være kostnadseffektiv som kontinuerlig behandling for pasienter med Crohns sykdom. Unntaket kan være pasienter med god og langvarig respons. Det er manglende data for ulcerøs kolitt og for de andre TNF $\alpha$ -hemmerne.

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

Inflammatorisk tarmsykdom, som omfatter ulcerøs kolitt og Crohns sykdom, krever langvarig oppfølging og behandling. Sykdomsbyrdene og helseutgiftene er betydelige.

Ulcerøs kolitt kjennetegnes av episoder med betennelse i tykktarmens slimhinne. I nesten alle tilfeller er endetarmen affisert, mens det er varierende hvor mye av tykktarmen som er betent. Crohns sykdom kjennetegnes av at betennelsen kan gå gjennom alle lag i tarmveggen. Sykdommen kan opptre hvor som helst i fordøyelseskana-len, men i de fleste tilfeller er det siste del av tynntarmen og tilstøtende del av tykktarmen som er affisert. Siden betennelsen går tvers gjennom tarmveggen kan det dannes dype fissurer og fistler. Fistler er ganger mellom ulike tarmavsnitt, mellom tarm og andre organer eller fra tarm til hud.

Årsaken til ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er ikke kjent, men inflammasjon i tarmslimhinnen er sentralt i pato-genesen.

Medikamentell behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har tradisjonelt omfattet sulfasalazin, 5-aminosalisylsyrepreparater, kortikosteroider og immunhemmende stoffer som azathioprin, 6-mercaptopurin eller metotreksat. For noen er behandling med disse legemidlene uten effekt mens andre opplever alvorlige bivirk-ninger. Nye medikamenter har derfor vært etterlengtet.

Denne rapporten omhandler nye biologiske legemidler som brukes ved behandlingen av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Biologiske legemidler er målrettede medikamenter som spesifikt blokkerer molekylære steg som er viktige i sykdomsutviklingen. Vi har i denne rapporten vurdert effekt og sikkerhet av fire TNF $\alpha$ -hemmere for behandling av inflammatorisk tarmsykdom. De fire TNF $\alpha$ -hemmerne er infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) og certolizumab pegol (Cimzia®). De tre førstnevnte finnes i det norske mar-kedet, men etanercept er ikke godkjent til bruk hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Den siste, certo-lizumab, er ikke godkjent.

---

## FORMÅL

---

Formålet med denne rapporten er å systematisk samle, kritisk vurdere og oppsummere kunnskapsgrunnlaget for bruk av TNF $\alpha$ -hemmere ved behandling av inflammatorisk tarmsykdom. Effekt og sikkerhetssesultatene skal danne et grunnlag for utforming av retningslinjer for bruk av TNF $\alpha$ -hemmere. I tillegg undersøkte vi kostnads- og nytteanalyser knyttet til bruk av TNF $\alpha$ -hemmerne.

---

## METODE

---

Arbeidet med denne rapporten ble utført av en prosjektgruppe der Kunnskapssenteret og spesialister på fordøyel-sessykdommer deltok.

Litteraturen ble identifisert gjennom systematiske litteratursøk i databasene Cochrane Library, Medline, Embase, PubMed og NHS Economics Evaluations Database i desember 2006 og februar 2007. Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle legemidlene i Norge, ble bedt om å sende inn relevant litteratur som vi ikke fant med

vårt litteratursøk. Arbeidsgruppen ble også bedt om å gi innspill på relevante artikler som ikke ble identifisert i litteratursøket.

Vi inkluderte systematiske oversikter samt randomiserte kontrollerte studier publisert etter at søket i de systematiske oversiktene var utført. Bruk av allerede utførte systematiske oversikter hindrer dobbeltarbeid, mens supplerende med nyere studier gjør at også den seneste kunnskapen blir ivarettatt. Artikler inkludert i kunnskapsgrunnlaget for effekt og sikkerhet, samt for den helseøkonomiske vurderingen, ble oppsummert i tabellform og som beskrivende sammendrag.

---

## RESULTATER

---

For vurdering av effekt og sikkerhet ble totalt 15 publikasjoner inkludert i rapporten, hvorav fem er systematiske oversikter og åtte randomiserte kontrollerte studier (10 publikasjoner). To systematiske oversikter omhandler ulcerøs kolitt, mens de resterende publikasjonene omhandler Crohns sykdom. Det ble i tillegg inkludert fire helseøkonomiske studier.

De systematiske oversiktene som omhandlet pasienter med ulcerøs kolitt hadde kun identifisert studier hvor de brukte infliximab som TNF $\alpha$ -hemmer. De systematiske oversiktene inkluderte syv randomiserte kontrollerte studier med pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, selv om ikke alle endepunkter er undersøkt i alle studiene. Korttidsrespons, frem til 8 uker, ble oppnådd hos 65 % av pasientene som fikk infliximab og 33 % av pasientene som fikk placebo. Respons på lang sikt ble oppnådd hos omtrent 50 % av pasientene som fikk infliximab og omtrent 25 % av pasientene som fikk placebo. Også andelen pasienter som nådde klinisk remisjon, både på kort og lang sikt, var større blant de som fikk infliximab enn for de som fikk placebo. Videre viser resultatene at behandling med infliximab gir større andel pasienter med endoskopisk remisjon enn placebo. To av de syv studiene sammenlignet infliximab med steroidbehandling. Studiene var små, slik at det er vanskelig å si om det er forskjell i respons og remisjonsrater.

For Crohns sykdom rapporterer vi fra studier med de fire ulike TNF $\alpha$ -hemmerne infliximab, adalimumab, etanercept og certolizumab. Vi identifiserte systematiske oversikter kun for infliximab og etanercept. Nyere studier ble funnet for infliximab, adalimumab og certolizumab. Resultatene viste at i underkant av 60 % av pasientene med moderat til alvorlig Crohns sykdom hadde respons på en infusjon av infliximab etter 2 uker, målt som reduksjon i Crohn's disease activity index (CDAI) på 70 eller mer, når infliximab ble gitt åpent til alle pasienter. Ved vedlikeholdsbehandling med infliximab eller placebo tok det signifikant lenger tid til tap av initial respons for de som fikk aktiv vedlikeholdsbehandling (infliximab 5 eller 10 mg/kg) enn for de som fikk placebo. Denne forskjellen mellom vedlikeholdsbehandling med infliximab og placebo etter en initial respons var også til stede for klinisk remisjon (CDAI <150). Ved uke 30 var omtrent 40 % av pasientene som hadde fått videre behandling med infliximab i remisjon sammenlignet med ca 20 % av de som fikk videre behandling med placebo.

Ved behandling med adalimumab viste resultatene at i underkant av 60 % av pasientene med moderat til alvorlig Crohns sykdom responderte på to injeksjoner med adalimumab (ved uke 0 og 2) målt etter 4 uker. Respons var definert som reduksjon i CDAI på 70 eller mer. Andelen som responderte var lik når adalimumab ble gitt åpent eller blindet (placebo ga 37 % respondere). Ved blindet vedlikeholdsbehandling med adalimumab hver eller hver annen uke eller placebo fra uke 4 var henholdsvis 40 %, 47 % og 17 %, av pasientene i remisjon ved uke 26 (CDAI <150).

Data fra studier om certolizumab i behandlingen av moderat til alvorlig Crohns sykdom har vist at sannsynligheten for å oppnå respons er større med certolizumab enn med placebo både på kort og lang sikt. Hos pasienter med CRP >10 mg/L ved start av studien hadde 37 % i certolizumabgruppen og 26 % i placebogruppen reduksjon i CDAI på >100 ved uke 6. Det er også vist at vedlikeholdsbehandling med certolizumab er bedre enn placebo

for å opprettholde en initial respons. Hos respondere som ble randomisert til videre behandling med certolizumab eller placebo var det ved uke 26, 48 % i certolizumabgruppen og 29 % i placebogruppen som var i remisjon.

Datagrunnlaget for etanercept ved Crohns sykdom begrenser seg her til 43 pasienter. Det er ikke holdepunkter for å hevde at etanercept har effekt ved behandling av Crohns sykdom.

Studiene viste i tillegg at behandling med infliximab, adalimumab og certolizumab ga en signifikant bedret livskvalitet hos pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom. Livskvalitet ble målt som endring i poeng ved hjelp av spørreskjemaet Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

I de inkluderte studiene er det ikke rapportert om signifikante forskjeller i uheldige hendelser mellom behandlingsgruppe og kontrollgruppe, verken for ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom. Studiene har imidlertid for kort oppfølgingsstid til at vi kan trekke konklusjoner om langtidssikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere.

Vi fant ingen studier som sammenlignet ulike TNF $\alpha$ -hemmere. Vi fant en studie som undersøkte effekt av adalimumab hos pasienter som tidligere hadde hatt effekt av infliximab og som har mistet effekten eller ikke tolererte behandlingen. Etter 2 injeksjoner ved uke 0 og 2 hadde 52 % av pasientene behandlet med adalimumab og 34 % av pasientene som fikk placebo respons målt som 70 eller mer nedgang i CDAI ved uke 4.

TNF $\alpha$ -hemmere er vesentlig dyrere enn andre legemidler som brukes i behandlingen av inflammatorisk tarm-sykdom og vi ønsket derfor å undersøke om de økte kostnadene sto i et rimelig forhold til forventet bedring i helseeffekt knyttet til bruken av de nye preparatene. I et systematisk litteratursøk fant vi fire økonomiske evalueringer av infliximab for Crohns sykdom. På bakgrunn av disse fire studiene fra utlandet synes infliximab generelt ikke å være kostnadseffektiv som kontinuerlig behandling for pasienter med fistulerende eller aktiv, refraktær Crohns sykdom. Unntaket kan være pasienter med god og langvarig respons. Grunnet manglende data om livskvalitet hos pasienter med Crohns sykdom og begrenset overførbarhet til norske forhold bør resultatene tolkes med forsiktighet. Vi fant ingen økonomiske evalueringer som omhandlet de andre TNF $\alpha$ -hemmerne eller for ulcerøs kolitt.

---

## KONKLUSJON

---

Infliximab gir sykdomsforbedring ved behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Adalimumab og certolizumab har dokumentert effekt ved behandling av Crohns sykdom, mens studier på ulcerøs kolitt mangler. Det er for lite data tilgjengelig til å trekke konklusjoner om sikkerhet ved langtidsbehandling med TNF $\alpha$ -hemmere både for ulcerøs kolitt og for Crohns sykdom.

Basert på resultater fra utlandet synes infliximab ikke å være kostnadseffektiv som kontinuerlig behandling for pasienter med Crohns sykdom. Unntaket kan være pasienter med god og langvarig respons. Det er manglende data for ulcerøs kolitt og for de andre TNF $\alpha$ -hemmerne.

## Key messages

### TNF $\alpha$ -inhibitors in inflammatory bowel disease

**Background:** Patients with the inflammatory bowel diseases ulcerative colitis and Crohn's disease need lifelong treatment and care. Effect of traditional treatments is varied and may cause serious adverse events. Biological drugs aimed at blocking specific molecular steps in the inflammatory process have been developed. Tumor necrosis factor (TNF) $\alpha$  is a proinflammatory cytokine with a role in the inflammatory process associated with inflammatory bowel disease. Hence, a drug blocking this cytokine might be useful for patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. This report includes knowledge of the TNF $\alpha$ -inhibitors infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) and certolizumab pegol (Cimzia®).

**Method:** We systematically reviewed and critically appraised available documentation on effect and safety of TNF $\alpha$ -inhibitors. In addition, we have reviewed health economic studies. We identified documentation by a systematic search in Cochrane Library, Medline, Embase, PubMed and NHS Economics Evaluation Database. Our evaluation on efficacy and safety was based on systematic reviews. However, to make sure that all available data was included, we searched for randomized controlled trials published after the literature search in the systematic reviews was performed.

**Results:** In patients with ulcerative colitis, infliximab was more effective than placebo in achieving improvement of the disease. Data on response and remission are available up to 54 weeks. Infliximab gives a higher proportion of patients with endoscopic remission compared to placebo. None of the other TNF $\alpha$ -inhibitors were tested in patients with ulcerative colitis.

In patients with Crohn's disease, infliximab, adalimumab and certolizumab were more effective than placebo in achieving response after induction treatment (1-3 administrations of drug or placebo). Based on patients responding to induction treatment, it has been shown that maintenance treatment with infliximab, adalimumab and certolizumab is more effective than placebo in maintaining the initial response. Infliximab have been showed to be more effective than placebo in achieving fistula closure. Data on etanercept in treatment of Crohn's disease is limited. There is no basis to claim that etanercept has effect in treatment of Crohn's disease.

We identified four economic evaluations in a systematic literature search. All studies were from countries outside Norway and dealt with infliximab treatment of patients with Crohn's disease.

**Conclusion:** Infliximab is effective in treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. Adalimumab and certolizumab have documented effect in treatment of Crohn's disease, while studies on patients with ulcerative colitis are lacking. There is too limited data available to conclude regarding safety of long-term treatment with TNF $\alpha$ -inhibitors for both ulcerative colitis and Crohn's disease.

Based on results from countries outside Norway, infliximab does not seem to be cost-effective as continuous treatment for patients with Crohn's disease. There might be an exception in the case of patients exhibiting good and long-lasting response. No relevant economic studies were found for ulcerative colitis or for the other TNF $\alpha$ -inhibitors.



# Executive summary

## TNF $\alpha$ -inhibitors in inflammatory bowel disease

---

### BACKGROUND

---

The inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease, need long-term treatment and care. The burden of these illnesses and the economic expenses are considerable.

The hallmark of ulcerative colitis is episodes of inflammation of the mucous membrane in the colon. In most cases the rectum is affected, while the degree of inflammation in the rest of the colon varies. In Crohn's disease the inflammation passes through all layers of the intestine wall. Any part of the intestine system may be affected, but in most cases the last part of the small intestine and adjacent part of the colon is affected. As the inflammation passes through the intestine wall, fissures and fistulae may occur. Fistulae are abnormal passageways between different segments of the intestine, between the intestine and other organs or from the intestine to the skin.

The cause of ulcerative colitis and Crohn's disease is not known, but inflammation of the intestine mucosa is central in the pathogenesis.

Medical treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease has traditionally included sulfasalazin, 5-aminosalicylates, corticosteroids and immunosuppressive drugs like azathioprine, 6-mercaptopurine or methotrexate. Some patients do not get the desired effect of these drugs, while others experience serious adverse events. Hence, new treatment alternatives have been longed-for.

Biological treatments aimed at blocking specific molecular steps in the inflammatory process have been developed. Tumour necrosis factor (TNF) $\alpha$  is a proinflammatory cytokine with a role in the inflammatory process associated with inflammatory bowel disease. Hence a drug blocking this cytokine might be useful for patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. This report includes information of the TNF $\alpha$ -inhibitors infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) and certolizumab pegol (Cimzia®). The first three are available in Norway, but etanercept is not approved for treatment of inflammatory bowel disease. Certolizumab is not approved for any indication.

---

### AIM

---

The aim of this report was to systematically collect, critically appraise and sum up data regarding the use of TNF $\alpha$ -inhibitors in treatment of inflammatory bowel disease. Effect and safety data will form part of the basis for Norwegian guidelines for the use of TNF $\alpha$ -inhibitors. In addition, we examined analysis of cost-benefit regarding the use of TNF $\alpha$ -inhibitors in inflammatory bowel disease.

---

### METHOD

---

Employees at the Norwegian Knowledge Centre for the health services and selected gastroenterologists undertook this report.

The literature was identified by a systematic search in Cochrane Library, Medline, Embase, PubMed and NHS Economic Evaluations Database in December 2006 and February 2007. To make sure that we did not miss any

relevant publications, the drug companies holding marketing authorizations for the TNF $\alpha$ -inhibitors in Norway were asked to supplement with further relevant publications according to the specified inclusion criteria. The specialists were also encouraged to supplement relevant publications.

We included systematic reviews and randomized controlled trials published after the searches in the systematic reviews. Use of systematic reviews stop us from doing work already performed by others, while supplementing with new randomized controlled trials make sure that also the most recent knowledge is included.

---

## RESULTS

---

For evaluation of efficacy and safety, a total of 15 publications are included in this report, 5 systematic reviews and 8 randomized controlled trials (10 publications). Two systematic reviews relates to ulcerative colitis, while the remaining publications relates to Crohn's disease. We also included 4 health economic publications.

The systematic review regarding ulcerative colitis had only identified studies which used infliximab as TNF $\alpha$ -inhibitor. The systematic reviews included 7 randomized controlled trials, dealing with patients with moderate to severe ulcerative colitis, even if not all outcomes were included in all trials. Short-term response, up to week 8, was achieved in 65 % of patients treated with infliximab and 33 % of patients treated with placebo. Long-term response was achieved in 50 % of patients treated with infliximab and approximately 25 % of patients treated with placebo. The proportion of patients achieving remission was also larger in patients given infliximab compared to those given placebo. Results further indicate that infliximab give a larger proportion of patients with endoscopic remission than placebo. Two of the studies included in the systematic reviews compared infliximab to steroidtreatment. The studies were small; making it hard to distinguish whether or not there is a difference in response and remissionrates between treatments.

For Crohn's disease we included studies with all four TNF $\alpha$ -inhibitors, infliximab, adalimumab, etanercept and certolizumab. We identified systematic reviews only for infliximab and etanercept. New randomized controlled studies were identified for infliximab, adalimumab and certolizumab. When infliximab was given as open-label treatment to patients with moderate to severe Crohn's disease nearly 60 % of patients has a response after two weeks. Response was defined as reduction of 70 or more on the Crohn's disease activity index (CDAI). Upon maintenance treatment with infliximab or placebo, those patients receiving infliximab 5 mg/kg or 10 mg/kg had significantly longer time to loss of initial response. There difference between maintenance treatment with infliximab or placebo was also present for remission (CDAI <150). At week 30 approximately 40 % of patients given infliximab were in remission compared to approximately 20 % of patients given placebo.

Treatment with adalimumab at week 0 and 2 gave response at week 4 in nearly 60 % of patients with moderate to severe Crohn's disease. Response was defined as reduction of 70 or more on CDAI. Resoponse was consistent across trials wether adalimumab was given as open-label or blinded treatment (placebo gave 37 % responders). Upon blinded maintenance treatment after week 4 with adalimuamb every week, every other week or placebo, 40 %, 47 % and 17 % of patients repectively were in remission (CDAI<150) at week 26.

Data from studies on certolizumab in the treatment of moderate to severe Crohn's disease have shown that the probability of achieving response is greater with certolizumab than with placebo, both on short-term and long-term. For patients with CRP >10 mg/L at the beginning of the study, 37 % of certolizumabreated and 26 % of placebo-treated patients had a reduction of >100 on CDAI at week 6. Data also indicate that maintenance treatment with certolizumab is better than placebo in maintaining an initial response. For randomized responders further treatment with certolizumab or placebo gave 48 % and 29 % respectively in remission at week 26.

Data on etanercept in treatment of Crohn's disease is limited to 43 patients. There is no basis to claim that etanercept has effect in treatment of Crohn's disease.

In addition, the studies showed that treatment with infliximab, adalimumab and certolizumab gave a significantly improved quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease. Quality of life was determined as change in score in the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

Neither of the included studies report significant differences in adverse events between TNF $\alpha$ -inhibitors and placebo independently of whether the patient population had ulcerative colitis or Crohn's disease. However, the study durations are too short to conclude on long-term safety.

We did not identify any studies that compared different TNF $\alpha$ -inhibitors. We did identify one study which examined the effect of adalimumab on patients previously treated with infliximab. They had either lost response to infliximab or not being able to tolerate the treatment. After two injections at week 0 and 2, 52 % of the patients treated with adalimumab and 34 % treated with placebo had response defined as decrease in CDAI >70 at week 4.

TNF $\alpha$ -inhibitors are more expensive than other drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. We wanted to examine whether the costs were reasonable in relation to an expected health improvement of these new drugs. In a systematic search for literature, we identified four economic evaluations of infliximab in the treatment of Crohn's disease. Based on these four studies performed outside Norway it appears that infliximab, in general is not cost-effective as continuous treatment of patients with fistulating or active, refractory Crohn's disease. There might be an exception with respect to patients with a good and long-lasting response. Due to the lack of data regarding quality of life in patients with Crohn's disease and limited transferability to a Norwegian setting, the results should be interpreted with caution. We did not identify any economic evaluations relating to the other TNF $\alpha$ -inhibitors or to ulcerative colitis.

---

## CONCLUSION

---

Infliximab is effective in treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. Adalimumab and certolizumab have documented effect in treatment of Crohn's disease, while studies on patients with ulcerative colitis are lacking. There is too limited data available to conclude regarding safety of long-term treatment with TNF $\alpha$ -inhibitors for both ulcerative colitis and Crohn's disease.

Based on results from countries outside Norway, infliximab does not seem to be cost-effective as continuous treatment for patients with Crohn's disease. There might be an exception in the case of patients exhibiting good and long-lasting response. No relevant economic studies were found for ulcerative colitis or for the other TNF $\alpha$ -inhibitors.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>INNHold</b>	<b>10</b>
<b>FORORD</b>	<b>12</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>13</b>
<b>ORDLISTE</b>	<b>14</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>16</b>
Inflammatorisk tarmsykdom	16
Diagnostikk av inflammatorisk tarmsykdom	17
Behandling av inflammatorisk tarmsykdom	18
Biologiske legemidler i behandling av inflammatorisk tarmsykdom	20
Kliniske endepunkt	20
<b>METODE</b>	<b>22</b>
Identifisering av litteratur	22
Litteratursøk	23
Vurdering av relevans og kvalitet	23
Analyse av data – effekt og sikkerhet	24
<b>RESULTATER</b>	<b>25</b>
Litteratursøk	25
Ulcerøs kolitt	26
Crohns sykdom	30
Infliximab (Remicade®) ved Crohns sykdom	31
Etanercept (Enbrel®) ved Crohns sykdom	36
Adalimumab (Humira®) ved Crohns sykdom	37
Certolizumab pegol (Cimzia®) ved Crohns sykdom	40
<b>DISKUSJON</b>	<b>44</b>
Dokumentasjonsgrunnlaget	44
Pasienter med ulcerøs kolitt	46
Pasienter med Crohns sykdom	46
Behov for tilleggsmedisinering	48

Sikkerhet	48
<b>KONKLUSJON</b>	<b>50</b>
Behov for videre forskning	50
<b>HELSEØKONOMISKE VURDERINGER</b>	<b>51</b>
Innledning	51
Økonomiske evalueringer av TNF-hemmere for inflammatorisk tarmsykdom	53
Diskusjon	61
Konklusjon	63
<b>NORSKE FORHOLD</b>	<b>64</b>
Behandling med TNF $\alpha$ -hemmere ved norske sykehus	64
Metode	64
Resultater	64
Diskusjon	65
Konklusjon	65
<b>REFERANSER</b>	<b>66</b>
<b>VEDLEGG</b>	<b>73</b>
Vedlegg 1 – Søkestrategi	73
Vedlegg 2 – Skjema for vurdering av relevans	82
Vedlegg 3 – Sjekkliste for vurdering av studiekvalitet	83
Vedlegg 4 – Rangering av studiekvalitet	86
vedlegg 5 – Kort beskrivelse av inkluderte studier	87
Vedlegg 6 – Spørreskjema om norske forhold	95
Vedlegg 7 – CDAI spørreskjema	97
Vedlegg 8 – Evidenstabeller for inkluderte RCT	98
Vedlegg 9 - Ekskluderte studier	112

---

# Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i mai 2006 forespørsel fra Anne Karin Lindahl på vegne av fagdirektørene ved de regionale helseforetakene om å utføre en kunnskapsoppsummering, inklusivt kostnads- og nytteanalyser om bruk av tumornekrosefaktor alfa (TNF $\alpha$ ) hemmere ved behandling av inflammatorisk tarmsykdom.

Kunnskapssenteret nedsatte en ekstern utredningsgruppe for å gjennomføre en medisinsk metodevurdering basert på internasjonal primær- og sekundærlitteratur.

Utredningsgruppen har bestått av:

Seksjonsoverlege Peter Coll, Haukeland Universitetssjukehus HF

Avd. overlege dr.med. Jørgen Jahnsen, Aker universitetssykehus HF

Overlege dr.med. Knut E. A. Lundin, Rikshospitalet – Radiumhospitalet HF

Prosjektet har vært ledet av forsker Ida-Kristin Ørjasæter Elvsaa og forsker, dr.philos. Tove Ringerike. Litteratursøket ble utført av forskningsbibliotekar Irene Wiik Langengen. Helseøkonom Espen Movik har skrevet kapittelet om helseøkonomiske vurderinger. Forskningsleder, dr.med. Marianne Klemp Gjertsen har bidratt med veiledning. Alle er ansatt ved Kunnskapssenteret.

Rapporten har vært fagfellevurdert internt i Kunnskapssenteret av Helene Arentz-Hansen og Louise Forsetlund. Rapporten har også vært fagfellevurdert eksternt av Ingrid Prydz Berset og Jan-Magnus Kvamme.

Medlemmene i utredningsgruppen har avgitt habilitetserklæring om at de ikke har kommersielle interesser eller bindinger som kan influere på en objektiv vurdering av kunnskapsgrunnlaget. Det er redegjort for økonomiske og faglige forhold, samt oppgaver eller verv som er av relevans for prosjektet.

Gro Jamtvedt  
*Avdelingsdirektør*

Marianne Klemp Gjertsen  
*Forskningsleder*

Tove Ringerike  
*Forsker, prosjektleder*

---

# Problemstilling

Mandatet for prosjektet var å oppsummere kunnskapsgrunnlaget for behandling av inflammatorisk tarmsykdom hos voksne og barn med TNF $\alpha$ -hemmere. I tillegg skulle kostnads- og nytteanalyser om behandlingen oppsummeres.

Problemstillingen gruppen har arbeidet med er:

Å vurdere effekt og sikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere brukt ved behandling av inflammatorisk tarmsykdom hos voksne og barn. I dette inngår spørsmål om følgende:

- effekt av behandling med TNF $\alpha$ -hemmere sammenlignet med placebo eller annen medisinsk behandling målt som reduksjon i ulike kliniske parametere og bedring i livskvalitet
- hvor stor andel av pasientene som responderer
- medikamentoverlevelse
- hvilke bivirkninger som er registrert
- hvor stor andel av pasientene som har opplevd bivirkninger
- hvor stort frafallet i studiene er
- effekt av behandling med TNF $\alpha$ -hemmere hos barn

I den helseøkonomiske delen er det søkt å gi svar på om behandling med TNF $\alpha$ -hemmere gir utslag på:

- direkte kostnader som sykehusinnleggelse, utgifter til undersøkelser av pasientene, antall kirurgiske inngrep og ulike komplikasjoner knyttet til sykdommen
- indirekte kostnader som sykefravær og uføretrygd
- kvalitetsjusterte leveår (QALYs)

Formålet med rapporten er å etablere et kunnskapsgrunnlag for utforming av retningslinjer for anvendelse av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom.

---

# Ordliste

Det brukes en del ord og forkortelser i denne rapporten som kan være ukjente for mange lesere. Vi har derfor laget denne oversikten over forkortelser, samt en ordliste med forklaring på noen av de mest brukte forkortelsene.

ACCENT	A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen
ACCENT II	A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen in patients with fistulizing Crohn's disease
ACT 1 og 2	Active ulcerative colitis trial
CAD	Canadiske dollar
CDAI	Crohn's Disease Activity Index (vedlegg 7)
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopy Index of Severity
CHARM	The Crohn's trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance
CLASSIC	Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as Induction therapy in Crohn's disease
CRP	C-reaktivt protein
GAIN	Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders
GBP	Britiske pund
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ITT	Intention to treat
NNT	Number Needed to Treat (number needed to be treated to benefit)
NOK	Norske kroner
OR	Odds ratio. Sannsynligheten for at noe hender dividert med sannsynligheten for at det ikke hender. OR >1 betyr at behandlingen estimerer å øke oddsen for noe
PRECISE 1 og 2	The Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy
QALY	Quality-adjusted life-year
RCT	Randomised controlled trial (randomisert kontrollert studie)
RR	Relativ risiko. Sannsynligheten for at noe skjer i en eksposisjonsgruppe dividert med sannsynligheten for at det skjer i en gruppe med en annen eksposisjon. RR>1 betyr at behandlingen øker risikoen for at noe skjer
TNF	Tumor nekrose faktor
USD	Amerikanske dollar



### **Crohn's Disease Activity Index (CDAI)**

CDAI er et mål på sykdomsaktivitet ved Crohns sykdom. Indeksen ble utviklet av en gruppe gastroenterologer for å måle eventuell respons på en gitt behandling. CDAI beregnes på grunnlag av 8 forskjellige variabler, både kliniske og subjektive (se vedlegg 7). De ulike variablene vektes ut fra antatt betydning for sykdomsaktivitet og man får en total poengsum som kan variere fra 0 til over 600. Det er ikke mulig å definere en øvre grense fordi variablene er individbaserte. Verdier på 150 eller lavere regnes som inaktiv sykdom, mens verdier over 220 indikerer moderat til alvorlig sykdom. Indeksen er vanlig å bruke i kliniske studier som evaluerer behandling av Crohns sykdom.

### **Aktivitesindekser for ulcerøs kolitt**

Det finnes en rekke forskjellige indekser som er blitt benyttet til å uttrykke sykdomsaktiviteten ved ulcerøs kolitt. Kun kliniske variabler inngår i noen, mens andre beregnes på grunnlag av både kliniske parametere og funn ved endoskopi. Dessverre er langt de fleste av disse indeksene ikke tilfredsstillende validert.

### **Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)**

CDEIS er en skala som brukes for å vurdere endoskopiske forandringer i tarmen (rektum, sigmoidium og venstre side av tykktarmen (opp til miltfleksuren), transversum, høyre side av tykktarm og ileum). Hvert tarmsegment blir vurdert med hensyn til tilstedeværelse av ni forskjellige typer slimhinnelesjoner. En 10 cm visuell analog skala blir brukt. Lav verdi indikerer lite endoskopisk aktivitet.

### **Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)**

IBDQ er et spørreskjema for å måle livskvalitet hos personer med inflammatorisk tarmsykdom. Skjemaet har 32 spørsmål om dagliglivsaktiviteter, tarmfunksjon, sosial omgang, samhandling og emosjonell status. Responsen graderes med en syv-punkts Likertskala, der 1 betyr verst og 7 betyr best. Jo høyere poengsum, jo bedre livskvalitet. Pasienter som er i remisjon har vanligvis mellom 170 og 190 poeng. Skjemaet er gruppert i fire områder: tarm (f. eks løse avføringer og magesmerter), systemisk (f. eks utmattelse og endret søvnmønster), sosialt (f. eks jobbdeltakelse og behov for å avlyse sosiale gjøremål) og emosjonelt (f. eks sinne, depresjon og irritabilitet).

### **Fistler**

En fistel er en unaturlig gang eller kanal mellom ulike tarmavsnitt, tarm og hud, skjede eller hulrom i kroppen, som for eksempel urinblære, eller den kan ende blindt i omliggende vev. Sekret og tarminnhold siver fra tarmen gjennom fistelen til dens utløp eller ende.

### **Induksjonsbehandling**

Induksjonsbehandling er betegnelsen på en innledende og tidsbegrenset behandlingsperiode. Lege middel gis ofte i høyere konsentrasjon eller i hyppigere intervaller enn senere i behandlingen. Hensikten er å så raskt som mulig få sykdommen under kontroll.

### **Vedlikeholdsbehandling**

Vedlikeholdsbehandling er behandling som skal opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall.

---

# Innledning

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i oppgave å utarbeide en medisinsk metodevurdering for bruk av TNF $\alpha$ -hemmere. Denne rapporten omhandler bruk av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom. Det er også utarbeidet rapporter om bruk av TNF $\alpha$ -hemmere ved revmatiske sykdommer og ved hudsykdommer.

---

## INFLAMMATORISK TARMSYKDOM

---

Med inflammatorisk tarmsykdom mener man i all hovedsak ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. I noen tilfeller kan det være vanskelig å klassifisere den enkelte pasient. Sjeldnere tilstander som har visse likhetstrekk med inflammatorisk tarmsykdom og betennelsestilstander som ikke er sårdannende (mikroskopisk kolitt) omtales ikke her. I Norge har ca. 0,5 % (1) av befolkningen inflammatorisk tarmsykdom. Kliniske og diagnostiske aspekter av inflammatorisk tarmsykdom er nylig diskutert i en omfattende oversiktsartikkel av Baumgart og Sandborn (2). Vi gir her en innledning om ulcerøs kolitt og Crohns sykdom og en kort introduksjon til hvordan disse diagnostiseres og behandles i Norge i dag.

### Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt karakteriseres av episoder med inflammasjon i tykktarmens slimhinne. Sykdommen affiserer nesten uten unntak endetarmen (rektum) og i varierende grad tykktarmen (kolon) i proksimal retning. Sykdommen presenterer seg oftest med hyppig, blodig og slimet avføring. Utbredelse av sykdommen har vanligvis betydning for alvorlighetsgraden. Ut fra den kliniske tilstand kan ulcerøs kolitt klassifiseres i fire grader av sykdomsaktivitet: 1) remisjon (<3 avføringer i døgnet uten synlig blod eller puss og ingen allmennsymptomer), 2) lett sykdomsaktivitet (3-4 avføringer i døgnet som av og til er tilbandet med blod og/eller puss, og ingen systemsymptomer som feber og vekttap), 3) moderat sykdomsaktivitet (> 4 avføringer i døgnet med synlig blod og/eller puss og lette systemsymptomer og 4) alvorlig kolitt (> 6 blodige avføringer i døgnet ledsaget av feber, takykardi og/eller anemi). Med fulminant kolitt mener man et bilde med utbredt hissig betennelse, nedsatt motorikk i tarmen, antallet tømminger kan gå ned og det er stor fare for perforasjon av tarmen. Dette er en sjelden, men fryktet tilstand, og rask kolektomi kan bli nødvendig på vital indikasjon.

I en norsk populasjonsbasert undersøkelse (3) hvor et stort antall pasienter med ulcerøs kolitt er fulgt over tid ble mindre enn 10 % av pasientene operert i løpet av de første ti årene etter sykdomsdebut. Av disse ble langt de fleste kolektomert i løpet av de første to årene.

## Crohns sykdom

Crohns sykdom kan affisere hele fordøyelseskanalen. Den er karakterisert av transmural betennelse, det vil si at betennelsen går gjennom alle tarmens vegglag. Den dype betennelsen gir oftest utstan- sete, dype sår i slimhinnen. Denne betennelsen gir ofte fibrose av tarmveggen med stenose av tarmen, eller dype ganger kalt fistler. Fistlene kan gå mellom tarmsegmenter, eller til naboorganer som urin- blære, vagina eller gjennom huden.

Crohns sykdom gir et mer variabelt sykdomsbilde enn ulcerøs kolitt. Tretthet, langvarig diaré med magesmerter, blødning, feber og vekttap er ofte typisk. Diaré er ikke obligatorisk. Dårlig vekst ses ofte hos barn, og kan være første tegn til sykdommen. Noen pasienter har et sykdomsbilde dominert av abscesser og fistler. Sykdomstegn ved abscesser og fistler er avhengig av hvor de sitter og hvilke organer de affiserer.

Komplikasjonene ved Crohns sykdom kan være uttalte. Obstruksjon av tarm, blødning, fistler og abscesser ses ofte. Det naturlige forløpet er vanligvis preget av perioder med aktiv sykdom med mye symptomer og perioder med mindre symptomer. Enkelte pasienter er imidlertid hardt rammet og kre- ver stor innsats fra helsevesenet. Det er angitt at opp mot 80 % av pasientene med Crohns sykdom har behov for en eller flere operasjoner (4), men i en nylig publisert norsk populasjonsbasert studie var det knapt 40 % av pasientene som fikk kirurgisk behandling i løpet av de første ti årene etter at diagnosen ble stilt (5).

## Immunologisk basis for inflammatorisk tarmsykdom

Både ulcerøs kolitt og Crohns sykdom kjennetegnes ved inflammasjon i tarmslimhinnen. Tarmene er kledd av et enkelt lag med epitelceller som skiller immunsystemet fra en livlig bakterievekst. Den normale tarmfloraen er viktig for å beskytte tarmen mot kolonisering av patogene bakterier, og for fermentering av tungt fordøyelige produkter i maten. Barrieren er avhengig av et intakt epitellag med overliggende slim, antibakterielle egenskaper ved epitellaget og normal peristaltikk. I slimhinnen er det i tillegg en rekke egenskaper ved det medfødte og det ervervete immunsystemet som sikrer rask respons mot translokasjon av bakterier – både de stedegne og de patogene. En lang rekke studier har gitt et bilde av to mulige forklaringer på inflammatorisk tarmsykdom (6;7); enten at det skyldes en feilregulert immunreaksjon mot vanlige bakterier i tarmen eller at det skyldes en riktig immunreaksjon mot bakterier som på grunn av feil ved barrierefunksjonen aktiverer immunsystemet.

Man har lenge trodd at Crohns sykdom og ulcerøs kolitt er relativt ulike når det gjelder profilen til det aktiverte immunsystemet i tarmen. De siste års forskning har langt på vei bekreftet at det er viktige ulikheter i cytokinprofilene mellom Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Crohns sykdom kjennetegnes av økt mengde IL-12/IL-23 og IFN- $\gamma$ /IL-17, mens ulcerøs kolitt kjennetegnes av økt mengde IL13 (7;8). Mange faktorer er imidlertid like for de to sykdommene, deriblant uttrykk av TNF- $\alpha$ , og det er rele- vant for bruken av antistoffer mot TNF- $\alpha$  ved inflammatorisk tarmsykdom.

---

## DIAGNOSTIKK AV INFLAMMATORISK TARMSYKDOM

---

### Endoskopi

Inflammatorisk tarmsykdom diagnostiseres nesten alltid ved hjelp av endoskopisk undersøkelse av mage-tarm kanalen. Ved koloskopi kan slimhinnen i tykktarmen og nederste del av tynntarmen inspi- seres. Det kan samtidig tas biopsier for å understøtte diagnosen. Enteroskopi dvs. inspeksjon av hele tynntarmen er også mulig, men undersøkelsen er ressurskrevende og smertefull, og det nødvendige

utstyret finnes på få sykehus. Anvendelse av kapselenteroskopi er blitt stadig mer utbredt. Pasienten svelger en liten kapsel som inneholder et kamera som fotograferer tarmens innside under passasjen. Endoskopi har en sentral plass i oppfølging av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. Komplikasjoner som oppstår kan påvises og behandles i forbindelse med undersøkelsen. Endoskopi er en invasiv undersøkelse med risiko for komplikasjoner, og den skal derfor kun utføres når det er en klar indikasjon. I tillegg medfører endoskopi ofte en del ubehag for pasientene.

### **Radiologisk undersøkelse**

Tynntarmen er tradisjonelt blitt undersøkt med røntgenundersøkelse med kontrast. CT- eller MR-tynntarm med luminal kontrast er nå etablert som nye bildediagnostiske metoder. MR har den fordel at den ikke medfører stråling.

### **Calprotektin i avføring**

Calprotektin er et kalsiumbindende protein som finnes hovedsakelig i cytosol i nøytrofile granulocytter og makrofager. Det har antimikrobiell aktivitet og er meget resistent mot enzymatisk nedbrytning. Ved inflammasjon i tarmveggen vil granulocytene vandre ut i tarmlumen, og forhøyede verdier av calprotektin kan måles i avføringen. Calprotektin er derfor en god markør for inflammasjon i tarmveggen, og kan brukes som et objektivt mål for aktivitet ved inflammatorisk tarmsykdom.

### **C-reaktivt protein (CRP)**

C-reaktivt protein (CRP) er et av flere plasmaproteiner som inngår i en akutfaserespons og er en viktig faktor i kroppens medfødte immunforsvar. Dette innebærer blant annet at nivået i serum stiger ved betennelse eller inflammasjon i kroppen. CRP benyttes derfor som en parameter for sykdomsaktivitet ved inflammatorisk tarmsykdom. CRP kan imidlertid være normal på tross av betydelig inflammasjon i tarmslimhinnen.

---

## **BEHANDLING AV INFLAMMATORISK TARMSYKDOM**

---

### **Medisinsk behandling av ulcerøs kolitt**

Ulcerøs kolitt kan ikke helbredes med medisiner. Den medikamentelle behandlingen har som mål å gi rask symptomlindring og kontroll av den inflammatoriske prosessen. Deretter gis vedlikeholdsbehandling for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall.

Vanlig behandling inkluderer 5-aminosalisylsyre (5-ASA, mesalazin), kortikosteroider og immunhemmende legemidler. Sulfasalazin (SASP) eller et 5-ASA-preparat er førstevalget i behandlingen av ulcerøs kolitt med mild til moderat sykdomsaktivitet. Generelt har 5-ASA preparater få og relativt uskyldige bivirkninger. Det er vist at SASP og 5-ASA-preparater forebygger tilbakefall av ulcerøs kolitt, og disse medikamentene brukes derfor som vedlikeholdsbehandling over mange år, kanskje livslangt (9;10). I tillegg ser det at til de har en forebyggende effekt på utvikling av coloncancer, som denne pasientgruppen er noe mer utsatt for (11).

Kortikosteroider blir brukt i behandlingen av ulcerøs kolitt ved mer uttalt og alvorlig sykdomsaktivitet, eller når behandlingen med SASP eller 5-ASA preparat ikke fører frem (12). Et stort flertall av pasientene som får denne behandlingen opplever rask bedring av tarmsymptomene. Imidlertid er det mange bivirkninger knyttet til kortikosteroider, særlig ved bruk over lengre tid.

Immunhemmende legemidler som azathioprin og dens aktive metabolitt 6-mercaptopurin (6-MP) brukes også i behandlingen av ulcerøs kolitt. Det tolereres godt av de fleste pasientene. Det tar imidlertid litt tid før det oppnås full effekt av disse medikamentene. Azathioprin forebygger tilbakefall av

ulcerøs kolitt samtidig som det reduserer behovet for kortikosteroider, og benyttes derfor som vedlikeholdsbehandling (13;14). Metotreksat er også i forsøkt ved ulcerøs kolitt, men effekten er ikke sikkert dokumentert (15). Behandlingen strekker seg vanligvis over flere år.

### **Medisinsk behandling av Crohns sykdom**

Medisinsk behandling av Crohns sykdom helbreder ikke sykdommen. Ved aktiv sykdom gis behandling som demper inflammasjonen. Ettersom sykdommen har et kronisk tilbakevendende forløp gis ofte i tillegg behandling som skal forebygge tilbakefall (vedlikeholdsbehandling).

Vanlig behandling inkluderer 5-aminosalisylsyre (5-ASA), immunhemmende legemidler og kortikosteroider. Mange pasienter med Crohns sykdom får i dag behandling med sulfasalazin (SASP) eller 5-ASA-preparater selv om effekten av disse medikamentene ikke er dokumentert ved Crohns sykdom (16). Dette gjelder både ved aktiv sykdom og som vedlikeholdsbehandling.

Kortikosteroider har i mange år vært hjørnesteinen i behandlingen av aktiv Crohns sykdom. Et stort flertall av pasientene som får denne behandlingen opplever rask bedring av tarmsymptomene (17). Imidlertid er det mange bivirkninger knyttet til kortikosteroider, særlig ved bruk over lengre tid. Som hovedregel bør dosen være så lav som mulig. Kortikosteroider brukes ved aktiv sykdom, og har ingen plass som vedlikeholdsbehandling (17;18).

Immunhemmende legemidler som azathioprin og 6-MP brukes i økende grad i behandlingen av Crohns sykdom, og det tolereres godt av de fleste pasientene. Det tar imidlertid litt tid før det oppnås full effekt av disse medikamentene. Azathioprin er vist å forebygge tilbakefall av Crohns sykdom samtidig som det reduserer behovet for kortikosteroider og benyttes derfor som vedlikeholdsbehandling (19). Behandlingen strekker seg vanligvis over flere år.

Metotreksat er et annet immunhemmende medikament som har effekt ved aktiv Crohns sykdom (20;21). Sikker effekt er bare dokumentert ved intramuskulær- eller subkutan injeksjon en gang i uken, men peroral bruk er vanlig. Vanligvis benyttes metotreksat hos de pasientene som ikke tolerer azathioprin. For å redusere bivirkninger anbefales samtidig tilskudd med vitaminet folinsyre.

### **Kirurgi**

Kirurgisk behandling kan være nødvendig ved ulcerøs kolitt, og må vurderes når medisinsk behandling ikke gir tilfredsstillende sykdomskontroll og symptomlindring. Ved fulminant steroidrefraktær kolitt vil kolektomi ofte være førstevalg. Sjeldne komplikasjoner som perforasjon, betydelige blødninger eller blodforgiftning krever nesten alltid operasjon.

Kirurgisk behandling av Crohns sykdom kan være nødvendig når det oppstår komplikasjoner eller når det ikke er mulig å oppnå tilfredsstillende sykdomskontroll med medisinsk behandling. Den vanligste komplikasjonen som fører til operasjon er strikturdannelse med vedvarende symptomer. Generelt tilstreber man å fjerne så lite tarm som mulig. Av og til benyttes også kirurgiske teknikker med korreksjon av forsnevninger uten fjerning av tarm. Vanligvis bevares kontinuiteten i fordøyelseskana-len etter at et tarmavsnitt er blitt fjernet, men det hender at pasienter som blir operert for Crohns sykdom må få en stomi. Fistler vil også ofte kreve kirurgisk behandling. Et stort antall av pasienter med Crohns sykdom vil sannsynligvis trenge kirurgisk behandling i løpet av livet, og anslaget varierer fra 50 til 80 % (22).

---

## BIOLOGISKE LEGEMIDLER I BEHANDLING AV INFLAMMATORISK TARMYSKDOM

---

Selv om årsakene til inflammatorisk tarmsykdom fortsatt er relativt ukjente har trolig forstyrrelser i immunsystemet en sentral rolle i patogenesen. Økende forståelse for disse mekanismene har i den senere tid bidratt til at nye angrepspunkt i den medikamentelle behandlingen er blitt avdekket.

Konvensjonelle immunhemmende medisiner som kortikosteroider, azathioprin og metotreksat angriper en rekke betennelsesprosesser og andre fysiologiske mekanismer i kroppen. De siste årene er det utviklet en rekke legemidler basert på såkalte monoklonale antistoffer. Disse preparatene har fått utbredelse blant annet innen behandling av immunsykdommer og kreft. Antistoffer er naturlige produkter av immunapparatets B-celler, og utmerker seg ved at det enkelte antistoff svært presist er rettet mot en "antigen epitope". Det betyr at det enkelte antistoff gjenkjenner et enkelt protein og ikke andre mulige mål. Det enkelte antistoff er oftest fremstilt ved at man lager celler kulturer av B-celler, og isolerer enkeltgener fra slike kulturer. Ved hjelp av moderne immunologiske og bioteknologiske metoder kan man så syntetisere store mengder av slike monoklonale antistoffer til bruk innen forskning og terapi. Denne rapporten tar for seg en gruppe av slike biologiske legemidler, antistoffer rettet mot det proinflammatoriske cytokinet TNF $\alpha$ . Legemiddelindustrien arbeider aktivt med å utvikle preparater rettet mot andre spesifikke elementer i betennelsesprosessen (cytokiner, chemokiner, cellemarkører, interleukiner), men det faller utenfor mandatet for denne rapporten å diskutere disse. Ingen av disse nye medisinene er til nå godkjent for bruk ved inflammatorisk tarmsykdom.

---

## KLINISKE ENDEPUNKT

---

Alvorlighetsgrad og livskvalitet ved inflammatorisk tarmsykdom bedømmes med ulike instrumenter og metoder. Endepunktene vi har valgt å rapportere i denne rapporten inkluderer sykdomsaktivitet, slimhinnetilheling, inflammasjonsmarkøren calprotektin i avføring og C-reaktivt protein (CRP). I tillegg ønsket vi å vurdere effekt av TNF $\alpha$ -hemmere på lukking av fistler og på antall kirurgiske inngrep. Også vekstpåvirkning hos barn ble inkludert som endepunkt, samt bivirkninger og frafall i studiene.

### Sykdomsaktivitet og helse relatert livskvalitet

Det finnes mange spørreskjema/indekser for å forsøke å sette mål på legens, pasientens og/eller begges inntrykk av sykdomsaktiviteten og innvirkning på pasienten. Spørreskjemaene kan være generelle eller utviklet for bestemte pasientgrupper.

I studier av Crohns sykdom er det vanlig å bruke registreringsskjemaet Crohn's Disease Activity Index (CDAI) for å måle sykdomsaktivitet (se vedlegg 7). Den inneholder subjektive parametre som allmenntilstand og grad av magesmerter. De ulike registreringene vektet og summeres. Sykdommen regnes som moderat til alvorlig når CDAI er over 220. De fleste studier definerer respons på behandlingen som en reduksjon i CDAI på mer enn 70, men det er også studier som krever reduksjon på mer enn 100. Det er vanlig å si at pasienten er i remisjon når CDAI er under 150. Andre og enklere skjemaer, som Harvey-Bradshaw index (HBI) og pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) blir også benyttet. Det er meget godt samsvar mellom CDAI og HBI (23).

For ulcerøs kolitt benyttes flere ulike skjema, som for eksempel Truelove and Witts activity score (TW), ulcerative colitis symptom score (UCSS) og Mayo scoringssystem, men få av dem er tilfredsstillende validert. Felles for disse er at de ofte inkluderer spørsmål om avføringsfrekvens, blødning fra endetarmen, endoskopifunn og legens totalvurdering.

For å undersøke livskvalitet benyttes andre skjema. Et som ofte brukes er Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ). Det inkluderer sosiale og emosjonelle elementer i tillegg til symptomer relatert til selve tarmsykdommens aktivitet. Det er god korrelasjon mellom CDAI og IBDQ, hvor  $CDAI < 150$  tilsvarer  $IBDQ > 170$ .

### **Slimhinnetilheling**

Ved endoskopi kan slimhinnen i tykktarmen og nederst del av tynntarmen inspiseres for sykelige forandringer. Det gjøres en vurdering av hvor stor andel av tarmen som er angrepet av sykdom. Tilheling av områder som tidligere har vært betente kan brukes som mål på effekt av behandling.

### **Calprotektin i avføring**

Calprotektin er en god markør for inflammasjon i tarmen og kan brukes som et objektivt mål for inflammatorisk aktivitet ved inflammatorisk tarmsykdom.

### **C-reaktivt protein (CRP)**

CRP er en viktig faktor i kroppens medfødte immunforsvar, og benyttes som parameter for infeksjon. Dessverre har CRP en lav sensitivitet og spesifisitet for inflammasjon i tarmslimhinnen.

### **Fistler**

Utvikling av fistler er en vanlig komplikasjon ved Crohns sykdom. Fistlene lukkes sjelden spontant. Lukking av fistler og/eller opphør av sekresjon fra disse kan derfor brukes som et objektivt mål på effekt av behandling.

### **Kirurgi**

Et stort antall av pasienter med Crohns sykdom vil trenge kirurgisk behandling i løpet av livet. Kirurgisk behandling kan også være aktuelt ved ulcerøs kolitt. Bedre sykdomskontroll og redusert sykdomsaktivitet gir færre kirurgiske inngrep. Av den grunn kan antall kirurgiske inngrep brukes som et objektivt mål på effekt av behandling.

### **Vekstpåvirkning hos barn**

Det antas at vekstforstyrrelser er minst dobbelt så vanlig hos pasienter med Crohns sykdom som hos pasienter med ulcerøs kolitt. Crohns sykdom påvirker den normale vekstutviklingen hos mellom 15 og 40 % av affiserte barn (24). Vekstforstyrrelser kan være et mål på alvorlighetsgraden av sykdommen, og kan også brukes som mål på om behandlingen har vært vellykket.

### **Bivirkninger (sikkerhet) og frafall**

Frafall i studiene forteller noe om effekt og bivirkninger ved et medikament. Pasienter som opplever plagsomme bivirkninger kan velge å gå ut av studien.

---

# Metode

Rapporten baserer seg på publiserte systematiske oversikter om TNF $\alpha$ -hemmere, supplert med randomiserte kontrollerte studier publisert etter at de systematiske oversiktene avsluttet sine litteratursøk. Prosjektplanen for rapporten ble godkjent av Kunnskapssenterets ledergruppe. Legemiddelfirmaene som markedsfører TNF $\alpha$ -hemmere i Norge fikk mulighet til å gi tilbakemeldinger til prosjektplanen. Vi mottok kommentarer til prosjektplanen og supplerende litteratur. Arbeidet med kunnskapsoppsummeringen ble koordinert i en prosjektgruppe der Kunnskapssenteret og spesialister i fordøyelsessykdommer deltok.

---

## IDENTIFISERING AV LITTERATUR

---

Utredningsgruppens mandat var å foreta en systematisk gjennomgang av litteratur om effekt og sikkerhet ved behandling av inflammatorisk tarmsykdom med TNF $\alpha$ -hemmere. Gruppen la til grunn mandatet i arbeidet med utarbeiding av litteratursøk. Vi søkte etter publisert litteratur som oppfylte følgende kriterier:

*Populasjon:*

Pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom

*Intervensjon:*

Behandling med TNF $\alpha$ -hemmere: (infliximab (Remicade®), etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) eller certolizumab pegol (Cimzia®))

*Sammenligning:*

Placebo og/eller tradisjonell behandling

*Studiedesign:*

- Systematiske oversikter
- Randomiserte kontrollerte studier
- Publikasjoner som direkte fulgte opp pasientene fra de randomiserte, kontrollerte studiene
- Helseøkonomiske studier

*Endepunkt:*

Sykdomsaktivitetsindekser som Crohns disease activity index (CDAI), Harvey-Bradshaw index o.a

Endoskopi (slimhinnetilheling, forverring, komplikasjoner)

Calprotektin i avføring



CRP

Lukking av fistler

Antall kirurgiske inngrep

Helserelatert livskvalitet

Bivirkninger

Frafall

Vekstpåvirkning hos barn

*Språk:*

Engelsk og skandinavisk. Artikler på andre språk, men med engelsk sammendrag.

---

## LITTERATURSØK

---

Vi utførte systematiske litteratursøk for å identifisere systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier i følgende databaser:

- Cochrane Library
- Medline (Ovid)
- Embase (Ovid)

Søkene etter systematiske oversikter ble utført den 19. desember 2006 og søkene etter randomiserte kontrollerte studier ble utført den 28. februar 2007. Søkefilter for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte studier ble brukt ved søk i Medline og Embase. Emneord og tekstord i litteratursøket ble satt sammen av en bibliotekar etter diskusjon med prosjektleder og en representant fra utredningsgruppen. Søkestrategien er beskrevet i vedlegg 1.

Vi gjennomførte også søk etter litteratur om kostnads- og nytteanalyser ved bruk av TNF $\alpha$ -hemmere i behandlingen av inflammatorisk tarmsykdom, samt eventuelle livskvalitets- og "cost of illness" (sykdomsbyrde) studier som fokuserte på sykdommene. Søkestrategi er beskrevet i vedlegg 1. Det ble søkt i følgende databaser:

- PubMed
- NHS Economics Evaluations Database (Centre for Reviews and Dissemination, University of York)

Legemiddelfirmaene som markedsfører de aktuelle medikamentene i Norge ble bedt om å sende inn relevant litteratur som vi ikke hadde funnet ved vårt litteratursøk. Aktuell litteratur måtte være publisert og offentlig tilgjengelig. Faggruppen bidro også med supplerende litteratur.

---

## VURDERING AV RELEVANS OG KVALITET

---

To personer ved Kunnskapssenteret gjennomgikk alle titler og sammendrag til referansene som ble funnet ved litteratursøket etter systematiske oversikter. Oversikter som kunne være relevante i forhold til kriterier for inklusjon ble bestilt i fulltekst. Medlemmene i utredningsgruppen vurderte uavhengig av hverandre de systematiske oversiktene i fulltekst med tanke på relevans. Til hjelp i dette arbeidet benyttet vi et skjema for vurdering av relevans (vedlegg 2). Uenighet ble avklart ved diskusjon i utredningsgruppen. To personer fra Kunnskapssenteret vurderte alle inkluderte, relevante systematiske oversikter med hensyn til kvalitet ved hjelp av sjekkliste for kvalitetsvurdering (vedlegg 3a). Studiekvaliteten ble definert som høy, middels eller lav (vedlegg 4).

Resultatet fra søket etter randomiserte kontrollerte studier ble gjennomgått og kvalitetsvurdert (vedlegg 3b) av to personer fra Kunnskapssenteret. Vurderingene ble utført individuelt. Uenighet ble avklart ved diskusjon med forskningsleder. Utredningsgruppen ble informert om resultatene fra vurderingen og hadde mulighet til å komme

med innspill. Studier som ble tilsendt fra legemiddelfirmaene ble også gjennomgått og kvalitetsvurdert. Randomiserte kontrollerte studier (RCT) som etter en tid gikk over til å bli ikke-randomiserte åpne studier, ble kun kvalitetsvurdert for RCT-delen.

Litteratur som er relevant for den helseøkonomiske vurderingen ble gjennomgått og kvalitetsvurdert av en helseøkonom. Sjekkliste for kritisk vurdering av økonomiske evalueringer ble benyttet (vedlegg 3c).

---

## **ANALYSE AV DATA – EFFEKT OG SIKKERHET**

---

Vi har oppsummert resultatene for de forhåndsdefinerte endepunktene beskrevet under identifisering av litteratur. Dersom studiene har rapportert ytterligere endepunkter har vi ikke rapportert disse. Vi har først og fremst hentet resultater fra de systematiske oversiktene. I de tilfeller hvor det er kommet ytterligere ny dokumentasjon, så er det beskrevet i sammenheng med resultatene fra de systematiske oversiktene. Vi har ikke utført nye analyser.

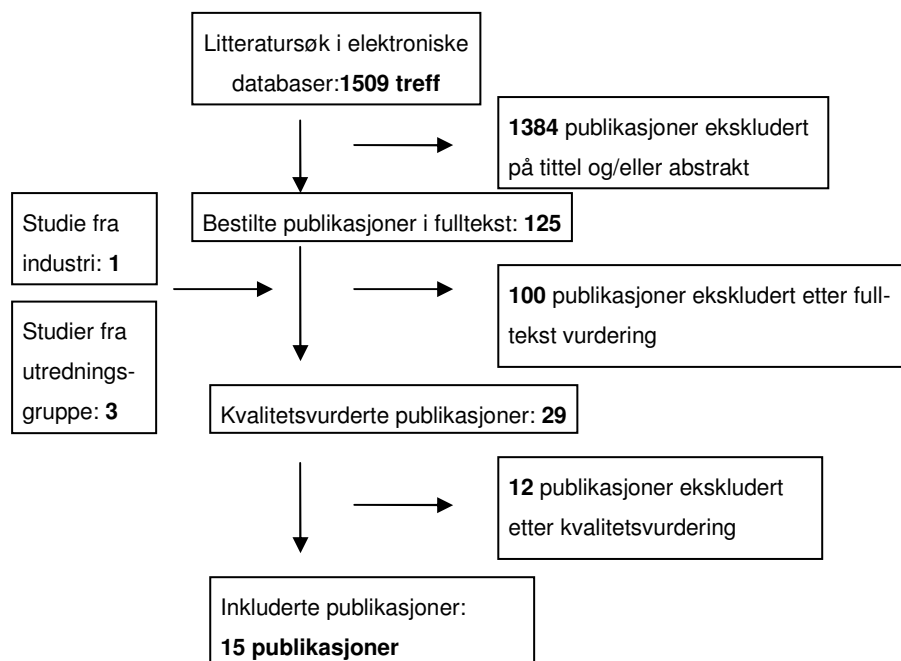
En kort beskrivelse av de randomiserte kontrollerte studiene som ble inkludert i de systematiske oversiktene samt tabell over enkeltresultatene finnes i vedlegg 5. De inkluderte studiene som ble identifisert i etterkant av de systematiske oversiktsartiklene er kort beskrevet i rapporten. Enkeltresultatene fra disse er presentert i evidens-tabeller i vedlegg 8. For at det skal være lettere å få oversikt over resultater fra samtlige inkluderte randomiserte kontrollerte studier er også resultater fra studiene funnet i suppleringsøket lagt inn i tabellform i vedlegg 5.

# Resultater

Vår rapport om effekt og sikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom bygger på vurdering av litteratur om TNF $\alpha$ -hemmere. Vi inkluderte systematiske oversikter samt randomiserte kontrollerte studier publisert etter at søket i de systematiske oversiktene var utført. Resultatet fra de helseøkonomiske evalueringene beskrives i et eget kapittel.

Infliximab er den eneste TNF $\alpha$ -hemmeren som både er godkjent for behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i Norge pr juni 2008. Adalimumab er godkjent for behandling av Crohns sykdom. Flere TNF $\alpha$ -hemmere er imidlertid prøvd ut, hovedsakelig hos pasienter med Crohns sykdom. Vi har i det følgende valgt å gjengi resultatene fra de TNF $\alpha$ -hemmerne som er prøvd ut i kliniske studier, uavhengig om de har markedsføringstillatelse for inflammatorisk tarmsykdom eller ikke. Vi har imidlertid valgt å utelate onercept (utviklet av Serono) og CDP 571 (utviklet av Biogen Inc og Celltech Group), da kliniske studier ikke har vist tilfredsstillende effekt. De finnes heller ikke markedsført i Norge for andre indikasjoner.

## LITTERATURSØK



Figur 1. Flyttdiagram over identifisert litteratur. Eksklusjonsliste finnes i vedlegg 9.

Vi identifiserte 276 oversiktsartikler og 1233 primærstudier (figur 1). Hundre og tjuetjue referanser ble vurdert i fulltekst og 15 publikasjoner av middels og høy kvalitet oppfylte inklusjonskriteriene. De inkluderte studiene besto av fem systematiske oversikter, åtte randomiserte kontrollerte studier (10 publikasjoner).

---

## ULCERØS KOLITT

---

Vi fant to systematiske oversikter (SR) som inkluderte randomiserte kontrollerte studier om effekt og sikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere hos pasienter med ulcerøs kolitt (25;26). Vi fant ingen nye randomiserte kontrollerte studier (RCT) i suppleringsøket.

Ingen av de systematiske oversiktene hadde identifisert publikasjoner som sammenlignet effekten av ulike TNF $\alpha$ -hemmere. To av de randomiserte studiene omtalt i de systematiske oversiktene benyttet aktiv sammenlikningspreparat men ble utført slik at både lege og pasient visste hvilken behandling som ble gitt den enkelte. Studiene er tatt med i fremstillingen fordi de var inkludert i de systematiske oversiktene, selv om åpne studier har lavere metodisk kvalitet enn blindede studier.

### Infliximab (Remicade®) ved ulcerøs kolitt

Vi inkluderte to systematiske oversikter som omhandlet behandling med infliximab hos pasienter med ulcerøs kolitt (25;26) som rapporterte på ulike endepunter. Lawson og kolleger (25) og Gisbert og kolleger (26) inkluderte de samme 7 randomiserte kontrollerte studiene (27-33), hvorav 2 hadde åpent design (32;33). I alle disse studiene var infliximab benyttet som TNF $\alpha$ -hemmer. Studiene inkluderte voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt. Datagrunnlaget baserer seg på 33 pasienter i åpne studier mot annen aktiv behandling og 827 pasienter i placebokontrollerte studier. Gisbert og kolleger hadde i tillegg beskrevet data fra ikke-kontrollerte studier. Studier uten relevant kontrollgruppe har lav metodisk kvalitet. Vår kunnskapsoppsummering tar utgangspunkt kun i de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene hvor TNF $\alpha$ -hemmere ble sammenlignet med placebo eller andre legemidler hos pasienter med ulcerøs kolitt.

**Tabell 1. Randomiserte kontrollerte studier inkludert i de systematiske oversiktene**

Systematiske oversikter	Primærstudier inkludert i systematiske oversikter	TNF $\alpha$ -hemmer undersøkt
Lawson et al. 2006 (25)	Järnerot og medarbeidere, 2005 (27)	infliximab
	Probert og medarbeidere, 2003 (28)	infliximab
	Rutgeerts og medarbeidere (ACT 1 og 2), 2005 (29)	infliximab
	Sands og medarbeidere, 2001 (30)	infliximab
	Armuzzi og medarbeidere, 2004 (åpen studie) (32)	infliximab
Gisbert et al. 2007 (26)	Ochsenkuhn og medarbeidere, 2004 (åpen studie) (33)	infliximab
	Inkluderer de samme randomiserte kontrollerte studiene som Lawson et al.	

### Infliximab sammenlignet med placebo eller annen aktiv behandling – beskrivelse av de systematiske oversiktene

#### *Lawson et al., 2006*

Lawson og kolleger inkluderte totalt syv randomiserte kontrollerte studier, hvorav to hadde åpent design (tab. 1). Det primære målet med den systematiske oversikten var å evaluere effekt av TNF $\alpha$ -hemmere på induksjon av remisjon (prosent av randomiserte pasienter) hos pasienter med ulcerøs kolitt. De sekundære målene var klinisk,

histologisk eller endoskopisk forbedring (definert av forfatterne i enkeltstudiene), forbedring i livskvalitet (målt med et validert livskvalitetsverktøy) og å kartlegge uønskede hendelser assosiert med behandling med TNF $\alpha$ -hemmere hos pasienter med ulcerøs kolitt. Studiene ble identifisert etter et systematisk søk etterfulgt av en kontroll opp mot definerte inklusjonskriterier. Studiekvalitet ble vurdert ut fra validerte scoringssystem. Detaljer om de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene finnes i vedlegg 5.

### *Gisbert et al., 2007*

Gisbert og kolleger inkluderte de samme syv randomiserte kontrollerte studiene som Lawson og kolleger (tab. 1). I tillegg inkluderte de 27 ukontrollerte studier på voksne og barn med ulcerøs kolitt. Detaljer og resultater fra disse omtales ikke i vår kunnskapsoppsummering. Det primære målet i den systematiske oversikten var å systematisk gjennomgå data om effekt av infliximab (prosent remisjon og respons) i behandling av ulcerøs kolitt. De ville gjøre metaanalyser av effekt i randomiserte kliniske studier som sammenlignet effekt av infliximab mot placebo eller steroider. Det sekundære målet var å utføre en metaanalyse på toleranse av infliximab i kontrollerte studier på pasienter med ulcerøs kolitt. Studiene ble identifisert etter et systematisk søk etterfulgt av en kontroll opp mot definerte inklusjonskriterier. Studiekvalitet ble vurdert ut fra et validert scoringssystem. Detaljer om de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene finnes i vedlegg 5.

**Tabell 2. Inkluderte systematiske oversiktsartikler om infliximab ved ulcerøs kolitt**

Publikasjon	Inklusjon	Mål	Resultat – effekt av TNF $\alpha$ -hemmere	Kvalitet
Lawson et al. 2006	5 blindede RCT  2 åpne RCT  Aktiv ulcerøs kolitt	- effekt av TNF $\alpha$ -hemmere på induksjon av remisjon - klinisk, histologisk, endoskopisk forbedring - livskvalitet - uønskede hendelser	- infliximab er effektiv til å redusere klinisk remisjon ved uke 8 - de to store studiene viste at infliximab var effektiv for slimhinnetilheling, to mindre studier viste ingen forskjell fra placebo - infliximab er effektiv i induksjon av klinisk respons - kolektomi - QoL  Også data fra enkeltstudier mot aktiv comparator	Høy
Gisbert et al. 2007	5 blindede RCT  2 åpne RCT  Ulcerøs kolitt	- effekt av infliximab hos pasienter med ulcerøs kolitt - toleranse av infliximab hos pasienter med ulcerøs kolitt	- infliximab er bedre enn placebo i induksjon av kort og langtids remisjon og kort og langtids respons - infliximab gir flere bivirkninger enn placebo	Medium

### **Effekt av infliximab – resultater fra de systematiske oversiktene**

Det var bare Gisbert og kolleger som hadde undersøkt respons og remisjon på både kort og lang sikt. Vi la derfor denne systematiske oversikten til grunn for disse endepunktene. I det øvrige har vi valgt å benytte den systematiske oversikten til Lawson og kolleger.

I hovedsak presenterer Lawson og medarbeidere (25) sine resultater i form at relativ risiko (RR), mens Gisbert og medarbeidere (26) benytter odds ratio (OR). 95 % konfidensintervall (KI) oppgis i parentes bak estimatet. For å få en enhetlig fremstilling av resultatene på tvers av endepunkter har vi regnet om OR til RR (RevMan 5 software).

**Effekt på klinisk remisjon – kort sikt.** Gisbert og medarbeidere inkluderer kun data fra ACT 1 og ACT 2 studiene (29) (ved uke 8) og angir at korttidsremisjon oppnås av 33 % (KI 29 - 37) hos infliximabbehandlede pasienter og 10 % (KI 6,4 - 14) hos placebobehandlede pasienter, noe som gir OR på 4,56 (KI 1,98 - 10,52) og NNT 4 (KI 3 - 6). Gisbert og medarbeidere har gjort subgruppeanalyse for hver av infliximabgruppene og får OR på 5,28 (KI 2,30 - 12,09) for infliximab 5 mg/kg og OR på 3,90 (KI 1,70 - 8,93) for infliximab 10 mg/kg. Samtlige analyser viser bedre effekt av infliximab enn av placebo ( $p < 0,001$ ).

**Tabell 3. Infliximab ved UC, effekt på klinisk remisjon - kort sikt**

Oversiktsartikkel	Infliximab 5 og 10 mg/kg	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg
Gisbert et al, 2007	OR 4,56 (1,98 - 10,52) random	OR 5,28 (2,30 - 12,09) random	OR 3,90 (1,70 - 8,93) random
Vår omregning til RR	RR 3,40 (1,51 – 7,67) M-H random	RR 3,74 (1,66 – 8,45) M-H random	RR 3,05 (1,37 – 6,77 ) M-H random

**Effekt på klinisk remisjon – lang sikt.** Gisbert og kolleger har brukt data fra begge ACT studiene (29) for å beregne lang tids remisjon. Totalt sett ble remisjon på lang sikt oppnådd av 33 % (KI 29 - 37) av pasientene som fikk infliximab og 14 % (KI 9 - 18) av pasientene som fikk placebo. Dette gir en OR på 2,72 (KI 1,92 - 3,86) i favør av infliximab ( $P < 0,001$ ). NNT ble 5 (KI 4 - 7). Subgruppeanalysene viste at begge dosene også hver for seg ga signifikant bedre effekt enn placebo.

Vi har oppdaget små inkonsekvenser i data de har slått sammen<sup>1</sup>. Det er kun små forskjeller mellom de tallene de har brukt og reelle verdier, slik at det trolig ikke endrer beregningene i stor grad.

**Tabell 4. Infliximab ved UC, effekt på klinisk remisjon - lang sikt**

Oversiktsartikkel	Infliximab 5 og 10 mg/kg	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg
Gisbert et al, 2007	OR 2,72 (1,92 - 3,86)	OR 2,61 (1,69 - 4,03)	OR 3,22 (2,13 - 4,87)
Vår omregning til RR	RR 2,41 (1,71 – 3,39 ) M-H random	RR 2,19 (1,51 – 3,17 ) M-H random	RR 2,59 (1,61 – 4,17) M-H random

**Effekt på klinisk respons – kort sikt.** Gisbert og medarbeidere inkluderte data fra ACT 1 og 2 rapportert ved 8 uker (29), data fra Probert og medarbeidere ved uke 6 (28) og Sands og medarbeidere ved uke 2 (30). Korttidsrespons var 65 % (KI 61 - 69) for infliximab og 33 % (KI 27 - 38) for placebo. Dette ga OR på 3,60 (KI 2,67 - 4,58) ( $p < 0,001$ ) og NNT 3 (KI 3 - 4) når man ikke differensierer mellom infliximab 5 og 10 mg/kg. Det ble videre gjort subgruppeanalyser på hver av konsentrasjonene med infliximab sammenlignet med av placebo, som viste at begge dosene var like effektive. Alle 4 studiene ble inkludert i analyse for 5 mg/kg, mens Probert og kolleger ikke hadde benyttet 10 mg/kg og derfor ikke kunne inkluderes i den analysen. Analysene viser også at det i all hovedsak er ACT studiene som står for samlet resultat, da de er absolutt størst/har flest utfall.

**Tabell 5. Infliximab ved UC, effekt på klinisk respons - kort sikt**

Oversiktsartikkel	Infliximab 5 og 10 mg/kg	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg
Gisbert et al, 2007	OR 3,60 (2,67, 4,58)	OR 3,64 (2,59-5,11)	OR 3,61 (2,54-5,15)
Vår omregning til RR	RR 1,96 (1,63 – 2,36) M-H fixed	RR 1,98 (1,63 – 2,40) M-H fixed	RR 1,97 (1,61 – 2,41) M-H fixed

**Effekt på klinisk respons – lang sikt.** For å vurdere effekt over lenger tid ble data fra ACT 1 og 2 (29) samt data fra Järnerot og medarbeidere på studiedag 90 (27) sammenstilt av Gisbert og kolleger. De rapporterer at samlet respons på lang sikt var 53 % (KI 49 - 58) for infliximab og 24 % (KI 19 - 29) for placebo. Det gir OR på 3,40 (KI 2,52 - 4,59) ( $p < 0,001$ ). NNT med infliximab for å oppnå langtidsrespons var 3 (KI 3 - 4).

Vi oppdaget inkonsekvenser i data de rapporterer<sup>2</sup>. Vi har regnet om til RR basert på deres tall, men i tillegg laget et korrigert beregning.

<sup>1</sup> De har i fellesanalysen ikke vært konsekvente ved valg av remisjonstall for ACT 1 studien. De har benyttet tall for infliximab ved uke 30 og ved uke 54 for placebo (20 i remisjon, mot 19 ved uke 30). Ved subgruppeanalysene for infliximab 5 mg/kg gjentar dette seg. Ved subgruppeanalyse for 10 mg/kg har de benyttet resultat fra uke 54 for ACT 1 og uke 30 fra ACT 2 (ved uke 30 var 45/122 i remisjon i ACT 1, mot 42/122 ved uke 54). Vi har gjort det samme i vår omregning.

**Tabell 6. Infliximab ved UC, effekt på klinisk respons - lang sikt**

Oversiktsartikkel	Infliximab 5 og 10 mg/kg	Infliximab 5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg
Gisbert et al, 2007	OR 3,40 (2,52 - 4,59)	OR 2,92 (2,05 - 4,16)	OR 3,59 (2,52 - 5,10)
Vår omregning til RR	RR 2,27 (1,80 - 2,86) M-H fixed	RR 2,03 (1,58 - 2,60) M-H fixed	RR 2,26 (1,77 - 2,87) M-H fixed
Korrigerte analyser	RR 2,14 (1,70 - 2,70) M-H fixed		RR 2,27 (1,76 - 2,94) M-H Fixed

**Effekt på helse relatert livskvalitet.** Lawson og kolleger rapporterer at det kun er en studie som har sett på livskvalitet. Det er Probert og kolleger (28) som inkluderte totalt 43 pasienter. De benyttet IBDQ og EuroQol. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene (5 mg/kg infliximab og placebo).

**Effekt på endoskopisk remisjon/slimhinnetilheling.** Lawson og kolleger slår sammen data fra ACT 1 og ACT 2 studiene (29) og fant at 60,7 % av infliximabbehandlede pasienter og 32,4 % av placebobehandlede pasienter oppnådde endoskopisk remisjon ved uke 8. Dette tilsvarer en RR på 1,88 (KI 1,54 – 2,28) og NNT på 4 ved fiksert modell. De oppgir også at det stemmer overens med data fra Järnerot og kolleger (27) ved 3 måneder, RR 2,63 (KI 0,59 – 1,64) og Probert og medarbeidere ved uke 6, RR 0,87 (KI 0,33 – 2,27), men Lawson og kolleger har valgt å ikke inkludere disse i metaanalysen da de er ulike i design og endepunkter i forhold til ACT-studiene.

**Effekt på behov for kirurgisk behandling.** For ulcerøs kolitt har vi valgt å undersøke effekt på kolektomirate. Lawson og kolleger rapporterer her data fra Järnerot og kolleger sin 90 dagers studie med 45 pasienter, hvor det var en signifikant reduksjon i kolektomiraten hos pasienter som fikk infliximab. RR var 0,44 (KI 0,22 – 0,87).

**Effekt på CRP eller calprotectin i avføring.** Dette var ikke rapportert i de systematiske oversiktene.

### Bivirkninger/uønskede hendelser

Gisbert og kolleger har gjort en metaanalyse av data fra ACT 1, ACT 2 og studiene til Järnerot og kolleger og til Sands og medarbeidere. De fant at det var flere uønskede hendelser blant de pasientene som får infliximab enn hos de som får placebo. OR er 1,52 (KI 1,03 – 2,24). Lawson og kolleger gjør ingen analyser, men oppsummerer i teksten hvilke sikkerhetsaspekter som har vært rapportert i de inkluderte studiene. I hovedsak oppsummerer de at de kortvarige studiene (27;28;30;33) med oppfølging 8 til 13 uker ikke rapporterte om alvorlige bivirkninger eller infusjonsreaksjoner. I de mer langvarige studiene, ACT 1 og ACT 2 (29) rapporteres det at andelen pasienter med uønskede hendelser generelt var lik i de to behandlingsgruppene og i placebogruppen.

### Effekt av infliximab mot annen aktiv behandling

Av de systematiske oversiktene er det kun Lawson og kolleger som har behandlet temaet om infliximab sammenlignet med annen aktiv behandling. To studier med åpent design var identifisert men ikke slått sammen i en metaanalyse. Data for infliximab sammenlignet med prednisolon kommer fra studien til Ochsenkuhn og kolleger som inkluderte 13 pasienter. Det var ingen forskjell i klinisk remisjon (RR 0,70 (KI 0,28 - 1,77)), endoskopisk remisjon (RR 0,88 (KI 0,31 - 2,44)) eller behandlingssuksess (RR 0,97 (KI 0,61 - 1,55)) mellom de to behandlingssarmene. Data for infliximab mot intravenøs metylprednisolon kommer fra studien til Armuzzi og kolleger

<sup>2</sup> De har i fellesanalysen brukt responstall for placebo ved uke 54, og responstall ved uke 30 for infliximab for ACT 1. Ved subgruppeanalysene benyttes uke 54. Det vil si at de har regnet at de har 125 i stedet for 109 i respons i aktiv gruppe. Dette gjør differansen i effekt mellom infliximab og placebo større enn korrekt for denne studien. Ved omregning til RR har vi også benyttet at det var 125 pasienter. Vi har gjort en korrigert analyse. I tillegg har data fra Järnerot og kolleger blitt inkludert i analysen for infliximab 10 mg/kg selv om denne konsentrasjonen ikke var benyttet i studien. Vi har også gjort en korrigert analyse her.

som inkluderte 20 pasienter. Alle pasienter oppnådde remisjon, både de som ble behandlet med infliximab og de som ble behandlet med metylprednisolon.

## CROHNS SYKDOM

Vi inkluderte tre systematiske oversikter (SR) (22;34;35) med totalt 11 randomiserte kontrollerte studier (RCT) (36-46) om effekt og sikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere hos pasienter med Crohns sykdom (tab. 7). I tillegg fant vi ti relevante publikasjoner (åtte RCT) (47-56), som omhandlet behandling av Crohns sykdom med ulike TNF $\alpha$ -hemmere som ikke var inkludert og/eller vurdert i de systematiske oversiktene (tab. 8). Ingen av de systematiske oversiktene eller randomiserte kontrollerte studiene sammenlignet effekten av ulike TNF $\alpha$ -hemmere.

**Tabell 7. Randomiserte kontrollerte studier inkludert i de systematiske oversiktene**

Systematiske oversikter	Primærstudier inkludert i systematiske oversikter	TNF $\alpha$ -hemmer undersøkt
Akobeng og Zachos, 2003 (34)	Sandborn og medarbeidere, 2001 (36)	etanercept
	Targan og medarbeidere, 1997 (37) D'Haens og medarbeidere, 1999 (31) subgruppeanalyse	infliximab infliximab
Clark og medarbeidere, 2003 (22)	Sandborn og medarbeidere, 2001 (38)	CDP 571 *
	Stack og medarbeidere, 1997 (39)	CDP 571 *
Koelewijn og medarbeidere, 2006 (35)	Hanauer og medarbeidere (ACCENT I), 2002 (40)	infliximab
	Present og medarbeidere, 1999 (41)	infliximab
	Rutgeerts og medarbeidere, 1999 (42)	infliximab
	Targan og medarbeidere, 1997 (37)	infliximab
Koelewijn og medarbeidere, 2006 (35)	Feagan og medarbeidere, 2003 (43)	infliximab
	Lichtenstein og medarbeidere, 2002 (44)	infliximab
	Lichtenstein og medarbeidere, 2005 (46)	infliximab
	Rutgeerts og medarbeidere, 2004 (45)	infliximab

• CDP 571 er utelatt fra den videre presentasjonen fordi produsenten har stanset videre utprøvinger av medikamentet

**Tabell 8: Nyere studier identifisert i suppleringsøk**

Primærstudier fra suppleringsøk	TNF $\alpha$ -hemmer undersøkt	Design	Populasjon
Lemann og medarbeidere, 2006 (47)	Infliximab	RCT	Voksne
Sands og medarbeidere, 2004 (48)	Infliximab	RCT	Voksne, ACCENT II
Sands og medarbeidere, 2004 (49)	Infliximab	Deskriptiv	Voksne, ACCENT II
Sands og medarbeidere, 2006 (50)	Infliximab	Deskriptiv	Voksne, ACCENT II
Hanauer og medarbeidere, 2006 (51)	Adalimumab	RCT	Voksne, CLASSIC-I
Colombel og medarbeidere, 2007(52)	Adalimumab	RCT	Voksne, CHARM
Sandborn og medarbeidere, 2007 (53)	Adalimumab	RCT	Voksne, GAIN
Schreiber og medarbeidere, 2005 (54)	Certolizumab pegol	RCT	Voksne
Sandborn og medarbeidere, 2007 (55)	Certolizumab pegol	RCT	Voksne, PRECISE 1
Schreiber og medarbeidere, 2007 (56)	Certolizumab pegol	RCT	Voksne, PRECISE 2

Resultatene fra de inkluderte systematiske oversiktene og resultatene fra de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene er oppsummert både i tabell og i tekst (vedlegg 5 og kommende kapitler).

Alle pasientene inkludert i studiene hadde CDAI mellom 200 og 450. Alle pasientene fortsatte med konvensjonell behandling når behandling med TNF $\alpha$ -hemmere ble igangsatt, såfremt dosene hadde vært stabile over en gitt periode. Bruk av enkelte medikamenter, som antibiotika for annet enn Crohns sykdom, andre TNF $\alpha$ -hemmere enn utprøvningslegemiddelet, cyclosporin eller bruk av parenteral næring førte til eksklusjon fra studiedeltakelse.



## INFLIXIMAB (REMICADE®) VED CROHNS SYKDOM

To systematiske oversikter (22;35), med til sammen åtte randomiserte kontrollerte studier (37;40-46) som undersøkte effekt og bivirkninger ved behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom med infliximab, ble inkludert i kunnskapsgrunnet. I tillegg ble fire publikasjoner (to studier) fra suppleringsøket inkludert (47-50). Flere av publikasjonene inkluderte de samme pasientene (se tabell 7 og 8 for detaljer). Publikasjonene som sammenlignet infliximab med placebo omhandlet totalt 1172 pasienter.

Vi presenterer først en kort beskrivelse av fokus for hver av de systematiske oversiktene som er inkludert, etterfulgt av en kort beskrivelse av inkluderte studier publisert etter at de systematiske oversiktene var publisert. Etter dette kommer en presentasjon av samlede resultater arrangert etter ulike utfallsmål.

### Infliximab sammenlignet med placebo

#### *Kort beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter*

##### *Clark et al., 2003*

Clark og medarbeidere (22) inkluderte fire randomiserte kontrollerte studier (37;40-42) i sin systematiske oversikt. Alle omhandlet behandling av Crohns sykdom med infliximab. Målet med oversikten var å vurdere hvor effektiv infliximab er som andre- eller tredjelinje behandling hos pasienter med alvorlig Crohns sykdom som ikke har respondert på konvensjonell behandling. De undersøkte også hvor effektiv infliximab er i å redusere antall væskende fistler hos voksne med alvorlig Crohns sykdom som ikke har respondert på konvensjonell behandling. I tillegg undersøkte de bivirkninger og sikkerhet ved bruk av infliximab og kostnadseffektivitet ved infliximab sammenlignet med standard behandling.

##### *Koelewijn et al., 2006*

Målet med Koelewijn og medarbeideres (35) systematiske oversikt var å vurdere kostnadseffektivitet ved behandling med infliximab hos pasienter med Crohns sykdom. Dette ble gjort ved å summere all tilgjengelig kunnskap om infliximabs effekt på helserelatert livskvalitet, medisinske utgifter og bruk av ressurser. Oversikten rapporterte fra fire randomiserte kontrollerte studier (43-46). Flere av studiene analyserte de samme pasientene

**Tabell 9. Inkluderte systematiske oversiktsartikler om infliximab ved CD**

Publikasjon	Inklusjon	Mål	Resultat	Kvalitet
<b>Clark et al., 2003</b> <b>Health technology assessment, NCCHTA</b>	4 RCT  Alvorlig aktiv CD	Vurdere effekt av ifx hos voksne med alvorlig CD som ikke har respondert på konvensjonell behandling: - som andre- eller tredjelinjebehandling - effekt på lukking av fistler - frekvens og alvorlighetsgrad av uheldige hendelser (sikkerhet) - kostnadseffektivitet sammenlignet med standard behandling	En infusjon med ifx ga klinisk respons ved 4 uker målt som reduksjon i CDAI $\geq 70$ hos 65 % av pasientene (NNT =3) og klinisk remisjon ca 30 % (NNT =4). Andelen med klinisk respons ved uke 12 sank til 41 %. Preliminære data for vedlikeholdsbehandling med ifx antydte en positiv behandlingseffekt.  Tre-dose behandling med ifx var effektiv for lukking av fistler hos 46 % av pasientene vs 13 % i placebogruppen (NNT =4). Effekten varte i median 3 mnd.	Høy
<b>Koelewijn et al., 2006</b>	4 RCT og 2 kohorter  Moderat og aktiv CD, luminal eller fistulerende	Å kritisk vurdere kostnads- og nytteverdien av ifx hos pasienter med CD med hensyn til effekten på livskvalitet, medisinske kostnader og ressursbruk.	Signifikant bedring av livskvalitet ved behandling av CD med ifx. Effekten var signifikant i flere korttidsstudier og i en langtidsstudie.  Alle studiene fant reduksjon i antall operasjoner og antall sykehusinnleggelses ved behandling av CD med ifx.	Høy

SR=systematisk oversikt, RCT=randomisert kontrollert studie, CD = Crohns sykdom, ifx = infliximab

## Kort beskrivelse av inkluderte randomiserte kontrollerte studier

### ACCENT II-studien (Sands 2004, Sands 2004, Sands 2006)

Studien ACCENT II (A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen in patients with fistulizing Crohn's disease) (48) er en multisenter, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie. Studien inkluderte 306 pasienter med fistulerende Crohns sykdom. De fikk en initial infusjon med infliximab 5 mg/kg kroppsvekt ved uke 0, 2 og 6. Ved uke 14 ble 24 pasienter ekskludert på grunn av uønskede hendelser (9), at de trakk samtykke til å delta (6), noncompliance (3) eller manglende effekt (6). De resterende 282 ble stratifisert avhengig av respons (195 pasienter) eller ikke (87 pasienter) og randomisert til å få infliximab (5 mg/kg) eller placebo i ukene 14, 22, 30, 38 og 46. Oppfølgingstiden var totalt 54 uker. Pasientene var fra 18 år og oppover. Primærmålet i studien var å registrere tid til opphør av respons hos de pasientene som hadde respons ved uke 14. Det er også gjennomført subgruppeanalyser av denne populasjonen, 25 kvinner med rektovaginale fistler ble fulgt opp (49) og det ble undersøkt om infusjoner med infliximab førte til dannelse av flere abscesser ved fistellukking sammenlignet med placebo (50).

### Lemann et al., 2006

Lemann og medarbeidere (47) undersøkte effekt av korttidsbehandling med infliximab på klinisk remisjon hos pasienter med Crohns sykdom som var avhengige av steroider. De sammenlignet med placebo. Alle pasientene ble i tillegg gitt en stabil dose med azathioprin (AZA) eller 6-mercaptopurin (6-MP) i løpet av de 52 ukene studien varte. Både pasienter som allerede ble behandlet med AZA/6-MP og naive pasienter kunne inkluderes i studien. Infliximab ble gitt i dose på 5 mg/kg kroppsvekt i uke 0, 2 og 6. Placebo ble gitt de samme ukene.

**Tabell 10. Inkluderte randomiserte kontrollerte studier om infliximab ved CD**

Studie	Deltakere	Oppfølgingsvarighet	Intervensjon	Endepunkt	Resultat	Kvalitet
Sands et al., 2004 (48) ACCENT II,	N=306 initial behandling med ifx, 282 randomisert	Uke 54	Innledende behandling: ifx 5 mg/kg, uke 0, 2 og 6  Fra uke 14: a) 5 mg/kg (n=96) b) placebo (n=99) i ukene 14, 22, 30, 38 og 46	Primære endepunkt: - Tid til responsoppør - Lukking av fistler	195/306 (64%) pas hadde klinisk respons ved uke 14. Median tid til <b>responsoppør</b> for disse pas: ifx 40 uker, placebo 14 uker (p<0,001).  <b>Lukking av fistler</b> (hos pasienter med respons uke 14), uke 54: ifx 36 % , placebo 19 % (p=0,009)	Høy
Lemann et al., 2006 (47)	N=115 luminal steroid-avhengig CD	Uke 52	a) ifx 5 mg/kg (n=57) b) placebo (n=58) i uke 0, 2 og 6  Alle pas fikk AZA/6-MP	Primære mål: - klinisk remisjon (CDAI <150) uke 24  Sekundære mål: - klinisk remisjon uke 12 - steroidresistensrate og kumulativ dose prednisolon - Slimhinne-tilheling fra beg av stud til uke 52 - bivirkninger	<b>Remisjon</b> (CDAI < 150): Uke 24: gr a) 57 %, b) 29 %, p=0,003  Uke 12: a) 75 %, b)38 %, p<0,001 Uke 52: a) 40 %, b)22 %, p=0,04  <b>Steroider:</b> færre steroidresistente og lavere kumulativ dose med prednisolon i ifx.gr.  <b>Slimhinnetilheling</b> –median nedgang i CDEIS uke 24:ifx (n=11) 6.9 mot 1,2 placebo (n=9) (p=0,05)  <b>Bivirkninger:</b> ingen forskjell i fordeling av uheldige hendelser mellom gr	Høy

## Effekt av infliximab

**Klinisk respons og remisjon.** I henhold til den systematiske oversikten skrevet av Clark og kolleger (22) baserer effektdata for infliximab seg i hovedsak på de 4 studiene de har inkludert (se tabell 7). Studien til Targan og kolleger (37) sammenlignet en enkelt infusjon med infliximab, 5, 10 eller 20 mg/kg kroppsvekt med placebo. De inkluderte totalt 108 pasienter. Etter fire uker hadde henholdsvis 81,5 %, 50 %, 64,3 % og 16 % respons, målt som reduksjon i CDAI  $\geq$  70. Samtlige infliximabgrupper hadde signifikant flere pasienter med respons enn placebogruppen,  $p < 0,05$  for alle sammenligninger. Tilsvarende tall for remisjon, målt som CDAI  $<$  150, var 48,1 %, 25 %, 25 % og 4 %. Kun gruppen med infliximab 5 mg/kg hadde signifikant flere i remisjon enn placebogruppen,  $p < 0,001$

De pasientene i studien til Targan og kolleger som ikke hadde respons ved uke 4 gikk over i en åpen studie hvor de fikk infusjon med 10 mg/kg infliximab og ble fulgt i ytterligere 12 uker. Rutgeerts og kollegaer (42) inkluderte de pasientene fra studien til Targan og kolleger som hadde respons ved uke 8 (etter blindet eller åpen behandling). Av 80 mulige, ble 73 pasienter randomisert til dobbel-blind behandling med infliximab 10 mg/kg eller placebo ved uke 12, 20, 28 og 36, med oppfølging til uke 48. Ved uke 36 var det statistisk signifikant forskjell i respons mellom gruppene som fikk infliximab og placebo, 72,2 % mot 44,1 % ( $p = 0,018$ ). Ved uke 44 var ikke forskjellen lenger statistisk signifikant, 62 % mot 37 % ( $p = 0,16$ ). For remisjon var forskjellen mellom gruppene signifikant bare ved uke 28 og uke 44

Clark og kolleger presenterte også preliminare data fra ACCENT I studien som antydte at vedlikeholdsbehandling med infliximab ga bedre klinisk respons og remisjon ved uke 10 og 30 enn en enkelt infusjon med infliximab etterfulgt av placeboinfusjoner. Denne studien var ikke avsluttet da oversikten fra Clark og medarbeidere ble publisert. Studien er nå publisert (40). Alle inkluderte pasienter fikk infliximab 5 mg/kg ved uke 0 og de som hadde respons ved uke 2 ble deretter randomisert til 3 grupper, infliximab 5 mg/kg ved uke 2 og 6 etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med infliximab 5 eller 10 mg/kg hver 8. uke til og med uke 46, eller kun placebo. De endelige resultatene var i overenskomst med de preliminare dataene rapportert i den systematiske oversikten. Begge gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling med infliximab hadde høyere andel pasienter med respons og remisjon enn gruppen som hadde fått vedlikeholdsbehandling med placebo. Det var ingen forskjell mellom vedlikeholdsbehandling med infliximab 5 mg/kg og 10 mg/kg. Ved uke 10 var odds ratio (OR) for remisjon 2 (KI 1,3 – 3,2) og ved uke 30 var OR 2,7 (KI 1,6 – 4,6) for infliximab sammenlignet med placebo og resultatene holdt seg til uke 54.

Lemann og medarbeidere sin studie ble publisert etter de systematiske oversiktene. De viser at korttidsbehandling med 3 infusjoner av infliximab ga flere pasienter med CDAI  $<$  150 enn placebo ved uke 12, 24 og 52 ( $p > 0,05$ , tab. 10). Dette ble gjort hos pasienter som samtidig fikk behandling med azathioprin eller 6-MP.

Data for responsvarighet, finnes i ACCENT I studien. De rapporterte at pasienter som fikk oppfølgingsbehandling med infliximab hadde signifikant lenger tid til tap av respons enn pasienter som fikk placebo ( $p = 0,0002$ ). Median tid til tap av respons var 46 uker i gruppene med vedlikeholdsbehandling med infliximab, mens den var 19 uker i placebogruppen.

**Helserelatert livskvalitet.** Koelewyn og medarbeidere (35) inkluderte to randomiserte kontrollerte studier om livskvalitet (43;44) (tab. 11) som konkluderte med at behandling med infliximab økte livskvaliteten både på kort og på lang sikt. Reduksjon i CDAI førte til økt score på spørreskjemaet om livskvalitet (IBDQ). I tabellen under er det for studien av Lichtenstein og medarbeidere bare presentert data fra subgruppen som fikk infliximab 5 mg/kg. Forfatterne av den systematiske oversikten har gjort dette fordi det er denne dosen som forskrives i klinisk praksis.

**Tabell 11: Livskvalitet hos pasienter med CD behandlet med infliximab eller placebo**

	Crohn's Disease Activity Index (CDAI)		Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)	
	Uke 0	Uke 54	Uke 0	Uke 54
Feagan et al., 2003				
Singel dose	298 ± 50	254 ± 132	129 ± 27	138 ± 41
Vedlikehold	309 ± 52	201 ± 122*	130 ± 25	152 ± 43**
Lichtenstein et al., 2002				
Placebo	288 ± 54	271 ± 82	128 ± 29	133 ± 28
Infliximab	312 ± 56	166 ± 76**	122 ± 29	168 ± 36**

\* p<0,05, \*\* p<0,001

Tabellen er henet fra Koelewijn og medarbeidere (35)

**Sykehusinnleggelser og operasjoner.** Koelewijn og medarbeidere (35) inkluderte to randomiserte kontrollerte studier om ressursbruk (45;46) (tab. 12). Begge konkluderte med at antall sykehusinnleggelser og operasjoner gikk ned ved behandling med infliximab. I studien av Lichtenstein og medarbeidere (46) ble resultatene presentert både for alle pasientene i studien og for responderne i studien.

**Tabell 12: Antall sykehusinnleggelser og operasjoner hos pasienter med CD behandlet med infliximab eller placebo**

		Sykehusinnleggelser <sup>a</sup>		Inneliggende dager		Operasjoner <sup>a</sup>	
		Kontroll	Intervensjon	Kontroll	Intervensjon	Kontroll	Intervensjon
Lichtenstein et al., 2005	Alle pasienter	31	14*	2,4	0,8	118	60†
	Respondere	31	11*	2,5	0,5*	126	65*
Rutgeerts et al., 2004		38	23*	-	-	7,5	2,6*

CD=Crohns sykdom, \* p<0,05, † p<0,01. a: gjennomsnitt per 100 pasienter

Tabellen er henet fra Koelewijn og medarbeidere (35)

**Effekt på endoskopisk remisjon/slimhinnetilheling.** Clark og medarbeidere (22) refererte til studien utført av Targan og medarbeidere (37) hvor 30 av de 108 inkluderte pasientene ble evaluert ved hjelp av Crohn's Disease Endoscopy Index Severity (CDEIS). En signifikant nedgang i gjennomsnitt CDEIS fra baseline til uke 4 ble sett i de tre infliximabgruppene 5mg/kg (n=7), 10 mg/kg (n=7), 20 mg/kg (n=20), men ikke i placebogruppen (n=8). Resultatene fra endoskopisubstudien i ACCENT I var ikke klar da Clark og medarbeidere publiserte sin systematiske oversikt. Resultatene viser andelen med bedring i CDEIS var signifikant større hos de som hadde fått vedlikeholdsbehandling med infliximab sammenlignet med de som hadde fått en dose etterfulgt av placebo (uke 54, 93 % mot 54 %, p=0,026). Tilsvarende tall for total slimhinnetilheling var 50 % mot 7 %, p=0,007 (57). Nyere data fra studien utført av Lemann og kolleger (47), som ga to infusjoner med infliximab 5 mg/kg eller placebo, har også vist forskjell i nedgang på CDEIS fra baseline til uke 24 (tab.10).

**Lukking av fistler.** Clark og medarbeidere (22) refererte til studien utført av Present og medarbeidere (41) for å si noe om lukking av fistler etter en begrenset innledende behandlingsperiode. Present og medarbeidere fant at tre infusjoner med infliximab (5 eller 10 mg/kg, uke 0, 2 og 6) var bedre enn placebo for å få lukking av væskende fistler hos pasienter med fistulerende Crohns sykdom. 46 % av pasientene som fikk infliximab fikk lukket alle fistlene, mens 62 % fikk lukket minst 50 % av fistlene (tab. 13). Dette er signifikant flere enn blant de som fikk placebo. De fleste pasientene som hadde effekt av infliximab, fikk effekt allerede to uker etter første infusjon. De pasientene som fikk placebo og som fikk lukket minst 50 % av fistlene, oppnådde effekt etter en mediantid på 6 uker. Varighet av effekten varierte, men mediantiden var ca tre måneder for alle grupper (tab. 14)

For vurdering av gjentatte behandlinger med infliximab henviste Clark og medarbeidere til ACCENT II studien som var pågående da de gjorde sin systematiske oversikt. ACCENT II (48), som nå er publisert, undersøkte vedlikeholdsbehandling med infliximab hos pasienter med fistulerende Crohns sykdom. Studien startet med en innledende fase hvor alle fikk induksjonsbehandling med tre infusjoner med infliximab 5 mg/kg i uke 0, 2 og 6. Ved uke 14 ble pasientene definert som respondere eller nonrespondere og begge gruppene ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med infliximab eller placebo. Respons ble definert som 50 % nedgang i antall fistler med sekresjon ved uke 10 og 14. Totalt 64 % av pasientene var respondere ved uke 14, samt at 48 % av pasientene hadde totalt fravær av fistler med sekresjon. Dette stemmer overens med funnene i den dobbel-blinde studien til Present og medarbeidere (41).

For de randomiserte responderne ble det vist at median tid til tap av respons var 14 uker etter randomisering for de som fikk placebo noe som tilsvarer funnene hos Present og medarbeidere. Derimot var median tid til tap av respons mer enn 40 uker for de som fikk infliximab. Ved uke 54 var det 23 % av pasientene med placebo og 46 % av de med infliximab oppfølging som fremdeles hadde respons.

Også de som ikke hadde respons ved uke 14 ble randomisert. Randomisering av nonrespondere ble gjort for å undersøke om ytterligere behandling med infliximab ville medføre at de ville oppnå respons i form av nedgang på 50 % i antall fistler med sekresjon dersom de fikk ytterligere behandling. Resultatet viste at det ikke var forskjell mellom nonrespondergruppene i andel pasienter som senere fikk respons, 7 av 44 (16 %) pasienter behandlet med placebo og 9 av 43 (21 %) behandlet med infliximab.

**Tabell 13. Antall pasienter (%) med reduksjon i antall fistler ved to etterfølgende studiebesøk hos pasienter med CD behandlet med infliximab eller placebo**

Endring i antall væskende fistler	Placebo (n = 31)	Ifx 5 mg/kg (n=31)	Ifx 10 mg/kg (n=32)	Alle som fikk ifx (n=63)
≥ 50 % reduksjon i antall væskende fistler	8 (25,8 %)	21 (67,7 %)*	18 (56,3 %)†	39 (61,9 %)*
100 % reduksjon i antall væskende fistler	4 (12,9 %)	17 (54,8 %)¥	12 (37,5 %)†	29 (46,0 %)¥

Ifx = infliximab, \* = 0,002 vs placebo, † = ≤ 0,05 vs placebo, ¥ = ≤ 0,001 vs placebo

Studien er utført av Present og medarbeidere og gjengitt hos Clark og medarbeidere (22)

**Tabell 14. Median tid til responsstart og varighet av respons i dager for minst 50 % fistellukking hos pasienter med CD behandlet med infliximab eller placebo**

	Placebo (n = 8)	Ifx 5 mg/kg (n = 21)	Ifx 10 mg/kg (n = 18)	Alle som fikk ifx (n = 39)
Responsstart	42 (15 – 72)	14 (14 – 42)	14 (14 – 42)	14 (14 – 42)
Responsvarighet	86 (56 – 104)	84 (31 – 113)	99 (86 – 113)	86 (57 – 113)

Ifx = infliximab

Studien er utført av Present og medarbeidere og gjengitt hos Clark og medarbeidere (22)

### Sikkerhet/bivirkninger og frafall

Clark og medarbeidere (22) rapporterte bivirkninger fra sine inkluderte studier holdt opp mot den totale sikkerhetsanalysen utført av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA). Totalt sett rapporterte Clark og medarbeidere at insidens av uønskede hendelser var 65 - 95 % blant infliximabbehandlede pasienter og 65 - 97 % blant placebobehandlede pasienter i de inkluderte studiene. De rapporterte videre at i de tre studiene som var fullført var det 14 alvorlige bivirkninger blant de infliximabbehandlede og 7 hos de placebobehandlede. De har også oppgitt at EMA i sin totale sikkerhetsanalyse angir at andel alvorlige og sannsynlig relaterte bivirkninger skjedde hos 3,6 % av infliximabbehandlede og 2,6 % av placebobehandlede pasienter.

På tvers av studier er de vanligste rapporterte bivirkningene hodepine, infeksjon i øvre luftveier, brystmerter, kortpustethet, kvalme, magesmerter, kløe og utmattelse. For pasienter med fistler er også abscesser en hyppig bivirkning. Noen uønskede hendelser har fått spesielt fokus. Dette er for eksempel infusjonsreaksjoner, infeksjoner, malignitet og antistoffer rettet mot infliximab. Akutte infusjonsreaksjoner oppstår i løpet av de første 2 timene etter infusjonen, og er rapportert hos 6 % placebo- og 16 % infliximabbehandlede pasienter i EMEAs sikkerhetsanalyse. Clark og medarbeidere har beskrevet at datagrunnlaget for å avgjøre om infliximab øker sannsynligheten av lymfoproliferative sykdommer er for begrenset. Clark og medarbeidere henviser til EMEA sin sikkerhetsanalyse for infliximab som indikerer at 26 % av infliximabbehandlede pasienter og 16 % av placebo-behandlede pasienter får infeksjoner. Det er rapportert reaktivering og nye tilfeller av tuberkulose. Forfatterne skriver at tilfeller av opportunistiske infeksjoner ikke kan utelukkes.

Clark og medarbeidere har ikke analysert spesifikt på frafall i sine inkluderte studier.

---

## ETANERCEPT (ENBREL®) VED CROHNS SYKDOM

---

Vi fant én systematisk oversikt (34) med én randomisert kontrollert studie (36) som undersøkte effekt og bivirkninger ved behandling av moderat til alvorlig Crohn's sykdom med etanercept. Vi fant ingen randomiserte kontrollerte studier om effekt av etanercept i suppleringsøket. Den identifiserte studien inkluderte totalt 43 pasienter. Studien sammenlignet etanercept med placebo.

### **Etanercept sammenlignet med placebo**

#### *Kort beskrivelse av inkluderte systematiske oversikter*

##### **Akobeng og Zachos 2003**

Akobeng og Zachos (34) inkluderte fire randomiserte kontrollerte studier i sin systematiske oversikt om effekt av TNF $\alpha$ -hemmere. Én av disse omhandlet effekt og sikkerhet av etanercept (Sandborn og medarbeidere, 2001). Det primære målet i den systematiske oversikten var å finne hvor mange pasienter som oppnådde klinisk remisjon (CDAI-score < 150). Oversiktens sekundære mål var å finne antall pasienter som viste klinisk respons (fall i CDAI-score  $\geq$ 70) samt bivirkninger. Et validert måleinstrument ble brukt for å vurdere de inkluderte studienes metodiske kvalitet.

**Tabell 15. Inkluderte systematiske oversiktsartikler om effekt og sikkerhet av etanercept**

Publikasjon	Inklusjon	Mål	Resultat	Design Kvalitet
<b>Akobeng &amp; Zachos, 2003 Cochrane col-laboration</b>	1 RCT (om etanercept)  Aktiv Crohns sykdom (CD)	- evaluere effekten av TNF $\alpha$ -hemmere på respons og remisjon av aktiv CD - bivirkninger	Ikke grunnlag for å støtte bruken av etanercept i behandling av CD.	SR  Høy

CD=Crohns sykdom

### **Effekt av etanercept**

**Klinisk respons og klinisk remisjon – kort sikt.** Akobeng og Zachos rapporterte data fra studien til Sandborn og medarbeidere (36). Studien inkluderte 43 pasienter som fikk etanercept 2 ganger i uken i 8 uker, (samme dosering som benyttes for reumatoid artritt) eller placebo. Subkutan administrasjon ble benyttet. Andelen pasienter

med klinisk respons var lik i begge grupper ved uke 4, RR var 0,9 (0,4 – 1,8) for etanercept versus placebo. Andelen i klinisk remisjon ved uke 4 var også lik, RR var 0,4 (0,1 – 2,1) for etanercept versus placebo. Det var heller ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene vedrørende respons eller remisjon ved uke 8.

### **Sikkerhet/bivirkninger og frafall**

Andelen pasienter som rapporterte uønskede hendelser var lik i etanercept- og placebogruppen. Rapporterte bivirkninger var hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet, magesmerter, kraftløshet/asteni og hudreaksjoner. Frafall ble ikke rapportert av Akobeng og Zachos (34).

---

## **ADALIMUMAB (HUMIRA®) VED CROHNS SYKDOM**

---

Vi fant ingen systematiske oversikter som undersøkte effekt og bivirkninger av adalimumab ved behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Vi identifiserte imidlertid to randomiserte kontrollerte studier om behandling av Crohns sykdom med adalimumab i suppleringsøket. I tillegg ble det identifisert en ny studie om adalimumab etter at suppleringsøket var utført (håndøk) (51-53) (tab. 8). Studiene inkluderte totalt 1402 pasienter. I studiene ble ulike doser adalimumab sammenlignet med placebo.

### **Adalimumab sammenlignet med placebo**

#### ***Kort beskrivelse av inkluderte randomiserte kontrollerte studier***

##### ***Hanauer et al., 2006 (CLASSIC I-studien)***

Hanauer og medarbeidere (51) undersøkte effekten av adalimumab på moderat til alvorlig Crohns sykdom. Ingen av pasientene var tidligere behandlet med TNF $\alpha$ -hemmere. Pasientene ble randomisert til subkutane injeksjoner i uke 0 og 2 med adalimumab, henholdsvis 40 mg/20 mg, 80 mg/40 mg og 160 mg/80 mg, eller placebo. De definerte respons som reduksjon på 70 eller 100 i CDAI og remisjon som CDAI < 150. Primærendepunktet i studien var å vise en signifikant forskjell i klinisk remisjon mellom adalimumab i dosene 80 mg/40 mg og 160 mg/80 mg sammenlignet med placebo etter fire uker. Hos pasienter med fistler ble også effekt på lukking av fistler ble undersøkt.

##### ***Colombel et al., 2007 (CHARM-studien)***

Colombel og medarbeidere (52) undersøkte effekt og sikkerhet av vedlikeholdsbehandling med adalimumab hos pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom. De fikk 80 mg adalimumab ved behandlingsstart uke 0, og 40 mg adalimumab i uke 2. Etter fire uker ble deltakerne randomisert til enten 40 mg adalimumab annenhver uke, 40 mg adalimumab ukentlig eller placebo. 76 av 854 (ca 9 %) deltakere trakk seg fra studien før randomisering, i hovedsak på grunn av bivirkninger, manglende respons og brudd på krav i studieprotokollen. Studiens primære mål var å undersøke virkningen av to ulike doseringsregimer for adalimumab med hensyn på andel i klinisk remisjon ved uke 26 og 56 hos pasienter som hadde respons på innledende behandling. Respons ble regnet som reduksjon på minst 70 i CDAI og remisjon som CDAI < 150. Studien hadde flere sekundære endepunkt som skulle være gjeldende for alle randomiserte pasienter. Studien inkluderte både pasienter som hadde fått behandling med infliximab tidligere og pasienter som ikke hadde fått behandling med infliximab tidligere. Ved randomisering ble pasientene blant annet stratifisert i forhold til tidligere eksponering for TNF $\alpha$ -hemmere og responderstatus. Ved tap av respons eller vedvarende ikke respons etter uke 12 kunne pasientene gå over til åpen behandling med adalimumab.

### Sandborn et al., 2007 (GAIN-studien)

Sandborn og medarbeidere (53) undersøkte effekten av adalimumab på Crohns sykdom hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med infliximab, men som måtte slutte på grunn av uønskede hendelser eller som hadde mistet effekten av infliximab. Studien inkluderte pasienter med moderat til alvorlig sykdom (CDAI på 220 til 400). Pasientene ble randomisert til to grupper. I den ene gruppen fikk pasientene 160 mg og 80 mg adalimumab i henholdsvis uke 0 og 2. I den andre gruppen fikk pasientene placebo. Primært endepunkt i studien var andel pasienter med klinisk remisjon definert som CDAI <150 ved uke 4. Sekundære endepunkt inkluderte klinisk respons både som nedgang på 70 og 100 i CDAI, livskvalitet (IBDQ), C-reaktivt protein og lukking av fistler.

**Tabell 16. Inkluderte randomiserte kontrollerte studier om adalimumab ved CD**

Studie	Deltakere	Observasjonsperiode	Intervensjon	Effekt mål	Resultat	Kvalitet
Hanauer et al, 2006 CLASSIC I	N=299 moderat til alvorlig CD, ikke tidligere brukt TNF $\alpha$ -hemmere,	4 uker	2 ukers screening, deretter: a) placebo uke 0 og 2 (n=74) b) 40 mg uke 0 og 20 mg uke 2 (n=74) c) 80 mg uke 0 og 40 mg uke 2 (n=75) d) 160 mg uke 0 og 80 mg uke 2 (n=76)	Primært endepunkt: - klinisk remisjon ved uke 4  Sekundære endepunkt: - Klinisk respons - IBDQ - CRP - fistellukking	Klinisk remisjon gr a) placebo: 12 % b) 18 % (p=0,36), c) 24 % (p=0,06), d) 36 % (p=0,001)  Klinisk respons a) placebo: 37 % b) 54 % (p<0,05) c) 59 % (p=0,003) d) 59 % (p=0,01)	Høy
Colombel et al, 2007 CHARM	N=854 76 pas trakk seg før uke 4. Moderat til alvorlig CD	56 uker	2 ukers screening periode, så open label 80 mg adalimumab subkutan ved uke 0, fulgt av en dose på 40 mg i uke 2.  Randomisering uke 4 a) 40 mg annenhver uke (n=172) b) 40 mg ukentlig (n=157) c) placebo (n=170)	Primært endepunkt: - klinisk remisjon ved uke 26 og 56 hos respondere ved uke 4  Sekundære endepunkt: (alle randomiserte) - Klinisk respons - CRP - Lukking av fistler - IBDQ	Remisjon, uke 4 respondere <b>Uke 26:</b> gr a) 40 %, b) 47 %, c) 17 %, p<0,001. <b>Uke 56:</b> gr a) 36 %, b) 41 %, c) 12 %, p<0,001  499/854 (58 %) hadde respons ved uke 4. Artikkelen oppgir kun resultat fra disse	Middels til høy
Sandborn et al, 2007 GAIN	N=325 Moderat til alvorlig CD  Pasienter hadde tidligere hatt effekt av infliximab og så mistet effekten.	4 uker	2 ukers screening, deretter: a) 160 mg uke 0 og 80 mg uke 2 (n=159) b) placebo uke 0 og 2 (n=166)	Primært endepunkt: - klinisk remisjon ved uke 4  Sekundære endepunkt: - klinisk respons - IBDQ - CRP - fistellukking	21 % i gr a mot 7 % i gr b oppnådde klinisk remisjon ved uke 4 (p<0,001)  Klinisk respons (70 poeng nedgang i CDAI, uke 4) a) 52 % b) 34 % i (p=0,001) (100 poeng nedgang i CDAI, uke 4) a) 38 % b) 25 %	Høy

CLASSIC I = Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as Induction therapy in Crohn's disease, CARM = the Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance, GAIN = Gauging Adalimumab Efficacy in Infliximab Nonresponders, CD = Crohns sykdom, IBDQ = the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

### Effekt av adalimumab

**Klinisk respons og remisjon.** I to studier er det undersøkt remisjon etter 4 uker. Begge viser at adalimumab gir flere pasienter i remisjon enn placebo. CLASSIC I (51) viste at 160 mg adalimumab gitt som subkutan dose i uke 0 og som 80 mg dose i uke 2, var signifikant mer effektiv enn placebo for å oppnå klinisk remisjon etter fire uker (36 % vs 12 %, p=0,001). Også i GAIN-studien (53), på pasienter som ikke lenger hadde effekt av infliximab, var adalimumab (160 mg uke 0 og 80 mg uke 2) signifikant mer effektiv enn placebo for å indusere klinisk remisjon etter fire uker (21 % vs 7 %, p<0,001).

I CHARM (52) ble remisjon undersøkt utover 4 uker. De fant at en større andel av deltakerne som fikk adalimumab (enten 40 mg annenhver uke eller 40 mg hver uke) var i klinisk remisjon enn de som fikk placebo, både ved uke 26 (40 %, 47 % og 17 %, p<0,001) og uke 56 (36 %, 41 % og 12 %, p<0,001). Det var ingen signifikant forskjell i effekt mellom de som fikk ukentlige injeksjoner og de som fikk injeksjoner annenhver uke.



Tilsvarende er det funnet at adalimumab er bedre enn placebo i å indusere respons målt som reduksjon på minst 70 i CDAI etter 4 uker med behandling. Dette gjelder både for pasienter som ikke tidligere har benyttet TNF $\alpha$ -hemmere og de som har mistet effekten av infliximabbehandling.

Andelen som responderer på åpen adalimumabbehandling ser ut til å være noe høyere enn andelen som responderer i studiene med blindet behandling. Detaljer er angitt i tabell 16.

**Lukking av fistler.** Resultatene for lukking av fistler baserer seg på kun en liten andel pasienter i hver av studiene (subgruppeanalyser). I CLASSIC I (51) hadde 11 % (32 av 299) av pasientene åpne fistler. Pasientene ble tilfeldig fordelt i de ulike behandlingsgruppene. Forskerne fant ved uke 4 ingen forskjell mellom adalimumab og placebo i forbedring, målt som andel pasienter med minst 50 % reduksjon i antall væskende fistler (placebo 33 %, 40/20 mg 75 %, 80/40 mg 20 %, 160/80 mg 8 %). De fant heller ikke forskjell i remisjon, målt som lukking av samtlige fistler (placebo 17 %, 40/20 mg 75 %, 80/40 mg 0 %, 160/80 mg 0 %).

I GAIN-studien (53) på pasienter som hadde mistet respons eller ikke lenger tolererte infliximab hadde 14 % av de randomiserte pasientene væskende fistler. Forbedring (placebo 20 % vs adalimumab 15 %) og remisjon (placebo 8 % vs adalimumab 5 %) av fistler var heller ikke her signifikant forskjellig ved uke 4. Dette er i samsvar med data fra CLASSIC I på pasienter som ikke tidligere hadde vært behandlet med TNF $\alpha$ -hemmere,

I CHARM (52) var det 15 % av alle pasienter som hadde fistler. Det var flere i gruppene som fikk adalimumab som fikk lukket alle fistler enn hos de som fikk placebo, både ved uke 26 og uke 56 (30 % vs 13 % ( $p=0,043$ ) og 33 % vs 13 % ( $p=0,016$ )). Hos alle pasientene med fullstendig fistellukking ved uke 26, var fistlene fortsatt lukket ved uke 56.

**C-reaktivt protein (CRP).** I CLASSIC I (51) fant man at alle gruppene som fikk adalimumab hadde signifikant lavere CRP-konsentrasjoner enn de som fikk placebo. Forskjellen var signifikant allerede fra uke 1. I CHARM (52) fant man at adalimumab induserte klinisk remisjon uavhengig av CRP-konsentrasjonene ved start av studien. I GAIN (53) fant man noe høyere CRP-konsentrasjoner i adalimumabgruppen enn i placebogruppen ved start av studien. Til tross for dette var median CRP-konsentrasjon i uke 4 lavere i gruppen som fikk adalimumab enn i gruppen som fikk placebo.

**Helserelatert livskvalitet.** Ved studieslutt i uke 4 i CLASSIC I (51) ble det rapportert at pasienter som fikk adalimumab hadde høyere IBDQ-score enn pasienter som fikk placebo ( $p<0,05$ ). Tilsvarende ble rapportert i GAIN (53) som fant at gjennomsnittlig livskvalitet (målt ved hjelp av IBDQ) ved uke 4 var på 150 poeng i adalimumabgruppen og 139 poeng i placebogruppen ( $p<0,001$ ). Også i CHARM (52) observerte de at gjennomsnittlig IBDQ-score økte hos pasienter som fikk adalimumab sammenlignet med de som fikk placebo (gjennomsnittstall ikke oppgitt).

**Slimhinnetilheling, calprotektin i avføring** samt reduksjon i **antall kirurgiske inngrep** var ikke endepunkt i de inkluderte studiene om adalimumab.

### **Sikkerhet/bivirkninger og frafall**

I den åpne delen (de 4 første ukene med induksjonsbehandling) av CHARM-studien (52) opplevde 59,4 % av pasientene bivirkninger. En pasient døde etter innrulling til studien. Årsaken til dødsfallet var lungeemboli og ble vurdert av forskerne som ikke relatert til adalimumab. For den randomiserte delen av CHARM er det rapportert at bivirkningsbilde og frekvens var tilsvarende i adalimumab- og placebogruppene. I de to andre studiene som kun varte i 4 uker fant man i CLASSIC I (51) at andel bivirkninger var tilsvarende i alle grupper, (ca 70 %), mens GAIN-studien (53) rapporterte om 73 % bivirkninger i placebogruppen og 57 % i adalimumabgruppen. Registrerte bivirkninger har vært magesmerter, kvalme, hodepine, infeksjoner og forverring av Crohns sykdom. I

en av studiene forekom injeksjonsreaksjoner i større grad i gruppene som fikk adalimumab enn i gruppen som fikk placebo (51).

I CHARM (52) var frafallet av randomiserte respondere på 61,8 % og på 78,1 % for randomiserte nonrespondere. Frafall på grunn av bivirkninger var høyere blant de som fikk placebo (13,4 %) enn blant de som fikk adalimumab (6,9 % i gruppen som fikk 40 mg annenhver uke og 4,7 % i gruppen som fikk 40 mg adalimumab hver uke). Den hyppigst rapporterte bivirkningsårsaken til at pasientene valgte å trekke seg fra studien var oppbluss av Crohns sykdom, med størst andel i placebogruppen. Denne bivirkningen kan også regnes som mangel på effekt av det utprøvde medikamentet. I de to kortvarige studiene var frafallet lavere. I CLASSIC I (51) trakk fire personer seg fra studien på grunn av bivirkninger (en i 40 mg/20 mg gruppen, en i 80 mg/40 mg gruppen og to i placebogruppen). Det totale frafallet i studien var på 15 personer (5 %). I GAIN (53) var det totale frafallet i studien på 14. Fire personer i placebogruppen og to personer i adalimumabgruppen trakk seg på grunn av bivirkninger.

---

## CERTOLIZUMAB PEGOL (CIMZIA®) VED CROHNS SYKDOM

---

Vi fant ingen systematiske oversikter som undersøkte effekt og bivirkninger av certolizumab pegol (CDP 870) ved behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom. Vi identifiserte imidlertid to randomiserte kontrollerte studier om behandling av Crohns sykdom med certolizumab i suppleringsøket (54;58). I tillegg ble det identifisert to nye studier etter at suppleringsøket var utført (hånd søk)(55;56) (tab. 8). Studiene inkluderte totalt 1474 pasienter. I studiene ble ulike doser certolizumab pegol sammenlignet med placebo. En av de identifiserte studiene omhandlet intravenøs administrasjon av certolizumab hos 92 pasienter (Winter og medarbeidere (58)). Senere studier har benyttet subkutan administrasjonsmåte og det er også dette som ligger til grunn i søknad om godkjenning. Vi har derfor valgt å kun omtale studier med subkutan administrasjonsvei.

### Certolizumab pegol sammenlignet med placebo

#### *Kort beskrivelse av inkluderte randomiserte kontrollerte studier*

##### *Schreiber et al., 2005*

Schreiber og medarbeidere (54) undersøkte effekt og sikkerhet av subkutane injeksjoner med certolizumab pegol hos 292 pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CDAI 220 til 450). Ingen av de inkluderte pasientene hadde tidligere brukt andre TNF $\alpha$ -hemmere. Alle ble screenet for tuberkulose før inklusjon og ved avslutningen av studien. Tilleggsmedikasjon var tillatt underveis i studien forutsatt stabile doser. Pasientene ble stratifisert til en av to grupper avhengig av om de samtidig gikk på steroider, andre immunhemmende medikamenter eller medikamenter mot infeksjoner. Pasientene ble randomisert til 100 mg, 200 mg eller 400 mg certolizumab eller placebo subkutan ved uke 0, 4 og 8. Klinisk respons ble definert som reduksjon i CDAI på  $\geq 100$ , og klinisk remisjon som CDAI  $\leq 150$ . Primært endepunkt i studien var prosent av pasientene med klinisk respons i uke 12. Sekundære endepunkt var definert som andel pasienter som hadde klinisk respons ved ukene 2, 4, 6, 8 og 10, samt andel pasienter i remisjon i ukene 2, 4, 6, 8, 10 og 12. Gjennomsnittlig CDAI og gjennomsnittlig IBDQ verdi ble beregnet i ukene 0, 2, 4, 6, 8, 10 og 12. CRP-konsentrasjoner ble målt ved alle møtetidspunktene og deskriptivt analysert.

### **Sandborn et al., 2007 (PRECISE 1-studien)**

Sandborn og kolleger (55) gjennomførte en studie på 662 pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom (CDAI mellom 220 og 450). Pasientene kunne bruke tilleggsmedisiner forutsatt stabile doser gjennom studien. Pasienter som hadde brukt TNF $\alpha$ -hemmere i de siste 3 måneder, eller som tidligere hadde hatt hypersensitivitetsreaksjoner eller ikke respons på TNF $\alpha$ -hemmere, ble ekskludert i studien. Inkluderte pasienter ble stratifisert på bakgrunn av om de hadde CRP nivå  $\geq 10$  mg/L, samtidig bruk av glukokortikosteroider og andre immunhemmende legemidler. Pasientene ble randomisert til subkutane injeksjoner med 400 mg certolizumab eller placebo ved uke 0, 2 og 4, etterfulgt av injeksjon hver 4. uke frem til uke 24. Primært endepunkt var reduksjon i CDAI på  $\geq 100$  ved uke 6 og ved både uke 6 og 26 hos pasienter med baseline CRP nivå  $\geq 10$  mg/L. Sekundære endepunkter var remisjon (CDAI  $\leq 150$ ) ved uke 6 og ved både uke 6 og 26 hos pasienter med baseline CRP nivå  $\geq 10$  mg/L, og nedgang i CDAI på  $\geq 100$  ved uke 6 og ved både uke 6 og 26 hos alle pasientene uavhengig av CRP nivå.

### **Schreiber et al., 2007 (PRECISE 2-studien)**

Schreiber og medarbeidere (56) undersøkte effekt av vedlikeholdsbehandling med certolizumab. 668 pasienter fikk åpen induksjonsbehandling med 400 mg certolizumab subkutant ved uke 0, 2 og 4. Ved uke 6 ble de pasientene som oppnådde en reduksjon på  $\geq 100$  i CDAI randomisert til videre behandling med 400 mg certolizumab eller placebo hver 4. uke fra uke 8 frem til uke 24. Pasientene ble stratifisert på bakgrunn av om de hadde CRP nivå  $\geq 10$  mg/L eller ikke, samtidig bruk av glukokortikosteroider og andre immunhemmende legemidler. Det var tillatt med stabile doser av tilleggsmedisin etter gitte kriterier. Primært endepunkt var nedgang på  $\geq 100$  i CDAI ved uke 26 hos pasienter med baseline CRP nivå  $\geq 10$  mg/L. Sekundære endepunkter var remisjon (CDAI  $\leq 150$ ) ved uke 26 hos pasienter med baseline CRP nivå  $\geq 10$  mg/L, og nedgang på  $\geq 100$  på CDAI ved uke 26 hos alle pasientene.

**Tabell 17. Inkluderte randomiserte kontrollerte studier om certolizumab (CDP 870) ved CD**

Studie	Deltakere	Observasjonsperiode	Intervensjon	Effekt mål	Resultat	Kvalitet
Schreiber et al., 2005 (54)	N=292 Moderat til alvorlig sykdom CDAI 220-450	12 uker + 8 ukers ekstra sikkerhetsoppfølging	Subkutane injeksjoner uke 0, 4 og 8: - 100 mg CDP 870 (n=74) - 200 mg CDP 870 (n=72) - 400 mg CDP 870 (n=72) - placebo (n=73)	Primærendepunkt: Andel pasienter med klinisk respons eller i remisjon ved uke 12 i ITT-populasjonen	Ingen forskjell mellom gruppene som fikk CDP 870 og gruppen som fikk placebo ved uke 12 mht klinisk respons og remisjon	Høy
Sandborn et al., 2007 PRECISE 1 (55)	N=662 Moderat til alvorlig sykdom CDAI 220-450	26 uker	Subkutane injeksjoner ved uke 0, 2, 4, så hver 4. uke til uke 24 Certolizumab 400 mg (n=331) eller placebo (n=329)	1a) Nedgang $\geq 100$ poeng i CDAI ved uke 6 og 1b) ved både uke 6 og 26 hos pasienter med baseline CRP nivå $\geq 10$ mg/L.  2a) Remisjon ved uke 6 og 2b) ved både uke 6 og 26 (pasienter m/CRP $\geq 10$ mg/L), og 2c) nedgang $\geq 100$ i CDAI ved uke 6 og 2d) ved både uke 6 og 26 hos alle pasienter.	1a) 37 % i certolizumabgruppen og 26 % i placebogruppen (p=0,04) 1b) 22 % i certolizumabgruppen og 12 % i placebogruppen (p=0,05)  2a) og 2b) Ingen signifikant forskjell mellom certolizumab og placebo 2c) 35 % i certolizumabgruppen og 27 % i placebogruppen (p=0,02) 2d) 23 % i certolizumabgruppen og 16 % i placebogruppen (p=0,02)	Høy
Schreiber et al., 2007 PRECISE 2 (56)	N=668 i induksjonsfasen N=428 i randomisert fase	26 uker	Open label 400 mg certolizumab ved uke 0, 2 og 4.  Respondere randomisert ved uke 6 til videre behandling hver 4. uke fra uke 8 til uke 24 Certolizumab 400 mg (n=216) eller placebo (n=212)	1) Nedgang $\geq 100$ i CDAI ved uke 26 hos pasienter med baseline CRP nivå $\geq 10$ mg/L.  2a) Remisjon ved uke 26 (pasienter m/CRP $\geq 10$ mg/L), 2b) nedgang $\geq 100$ i CDAI ved 26 (alle pasienter) og 2c) remisjon ved uke 26 (alle pasienter)	1) 62 % i certolizumabgruppen og 34 % i placebogruppen (p<0,001)  2a) 42 % i certolizumabgruppen og 26 % i placebogruppen (p=0,01) 2b) 63 % i certolizumabgruppen og 36 % i placebogruppen (p<0,001) 2c) 48 % i certolizumabgruppen og 29 % i placebogruppen (p<0,001)	Høy

## Effekt av certolizumab

**Klinisk respons og remisjon.** Schreiber og medarbeidere (54) fant at alle doser med certolizumab (100 mg: 29,7 % (p=0,033), 200 mg: 30,6 % (p=0,026), 400 mg: 33,3 % (p=0,010)) ga signifikant bedre klinisk respons enn placebo (15,1 %) ved uke 2. Også ved uke 4 (400 og 200 mg), 8 (400 og 100 mg) og uke 10 (400 mg) var forskjellen mellom certolizumab og placebo signifikant. Ved uke 12 som var primært endepunkt var ikke lenger forskjellen statistisk signifikant (100 mg: 36,5 %, 200 mg: 36,1 %, 400 mg: 44,4 %, placebo: 35,6 %). Remisjon ble oppnådd hos en statistisk signifikant større andel av pasienter som fikk certolizumab enn hos pasienter som fikk placebo ved uke 4 (alle grupper) og uke 8 (400 og 100 mg). Forskjellen var ikke statistisk signifikant forskjelling ved uke 12 (100 mg: 27,0 %, 200 mg: 19,4 %, 400 mg: 26,4 %, placebo: 23,3 %).

I PRECISE 1 studien (55) var det ved uke 6 statistisk signifikant forskjell i respons mellom certolizumab og placebo, 35 % av pasientene i certolizumabgruppen og 27 % i placebogruppen hadde en nedgang på minst 100 i CDAI (p=0,02). Det var også en statistisk signifikant forskjell i respons mellom gruppene for andel som hadde nedgang på  $\geq 100$  i CDAI ved både uke 6 og uke 26 (23 % av pasientene som fikk certolizumab og 16 % av pasientene som fikk placebo, p=0,02). Det var derimot ikke statistisk signifikant forskjell på remisjonsraten ved uke 6 eller ved uke 6 og 26 mellom placebogruppen og certolizumabgruppen. Dette gjaldt også når subgruppen med baseline CRP-nivå under 10 mg/L ble analysert separat.

PRECISE 2 studien (56) startet med åpen behandling med certolizumab. De 64 % av pasientene som responderte på den innledende behandlingen ble randomisert til vedlikeholdsbehandling med certolizumab eller placebo. Ved uke 26 hadde 63 % av pasientene som fikk certolizumab  $\geq 100$  nedgang i CDAI mens tilsvarende tall for de som fikk placebo var 36 % (p<0,001). Ved uke 26 var 48 % av responderne som hadde fått vedlikeholdsbehandling med certolizumab i remisjon, mens tilsvarende tall for de som hadde fått vedlikeholdsbehandling med placebo var 29 % (p<0,001).

**CRP-konsentrasjoner.** Schreiber og medarbeidere (54) undersøkte CRP-konsentrasjoner i gruppene som fikk aktiv behandling med certolizumab og gruppen som fikk placebo i løpet av oppfølgingsperioden på 12 uker. Ved uke 2 var gjennomsnitt CRP i alle behandlingsgruppene lavere enn for placebo. Dette holdt seg over tid, men differansen avtok mot uke 12. Statistiske analyser er ikke utført. Tilsvarende funn er referert i PRECISE 1 studien (55). Der ble det også vist at CRP nivå i gjennomsnitt lå lavere i certolizumabgruppen enn i placebogruppen. Dette var gjeldene fra uke 2 til uke 26.

**Helserelatert livskvalitet.** Schreiber og medarbeidere (54) brukte livskvalitetsindeksen IBDQ for å måle endringer i livskvalitet. Alle gruppene som fikk certolizumab fikk en økning på IBDQ til uke 2. Fra uke 2 til 12 hadde pasienter som fikk 400 mg certolizumab større endring fra baseline enn pasienter som fikk placebo (alle tidspunkt, p<0,05).

I PRECISE 1 (55) ble en respons på IBDQ definert som en økning på minst 16 poeng i total score sammenlignet med score i første studieuke. Blant alle pasienter var det 42 % i certolizumab og 33 % i placebogruppen som hadde respons på IBDQ til uke 26 (p=0,01). Gjennomsnittlig økning i IBDQ score var 26,4 $\pm$ 35,1 poeng i certolizumabgruppen og 20,5 $\pm$ 33,1 poeng i placebogruppen (p=0,03).

I PRECISE 2 (56) var definisjonen på respons på IBDQ som i PRECISE 1 studien. Også her hadde flere respons ved uke 26 i gruppen som fikk vedlikeholdsbehandling med certolizumab enn i gruppen som fikk placebo, 60 % vs 43 % (p<0,001).

**Effekt på lukking av fistler.** Vi har ikke identifisert en egen studie på kun pasienter med fistler, så grad av fistellukking ble vurdert basert på subgruppeanalyser i andre studier. Det er ikke rapportert en signifikant forskjell mellom certolizumab og placebo i fistellukking. I PRECISE 1 (55) var det frem til uke 26 14 pasienter av 46 (30 %) i certolizumabgruppen og 19 av 61 (31 %) pasienter i placebogruppen som hadde fått lukket fistler. I

PRECISE 2 (56) var det 15 av 28 (54 %) av pasientene som fikk vedlikeholdsbehandling med certolizumab og 13 av 30 (43 %) av pasientene som fikk placebo som opplevde fistellukking (definert som ingen sekresjon under lett trykk ved to etterfølgende studiekontroller med minst 3 uker i mellom).

### **Sikkerhet/bivirkninger og frafall**

Vanlige rapporterte bivirkninger i studiene på certolizumab var hodepine, forverring av Crohns sykdom, urinveisinfeksjon, magesmerter, leddsmerter, feber, kvalme, svimmelhet og betennelse i nese eller svelg. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomsten av uønskede hendelser, alvorlige uønskede hendelser eller hendelser som medførte at pasientene trakk seg fra studien mellom pasienter behandlet med certolizumab og placebo.

Antall personer som opplevde alvorlige bivirkninger hos Schreiber og medarbeidere (54) var 29 av 299. Frafall på grunn av bivirkninger var 30 personer, fordelt på syv i placebogruppen (9,6 %), ni i gruppen som fikk 100 mg certolizumab (12,2 %), syv i gruppen som fikk 200 mg (9,7 %) og syv i gruppen som fikk 400 mg (9,6 %). Samlet frafall i løpet av de 12 ukene studien varte, var 75 personer (25,7 %).

I PRECISE 1 (55) opplevde 81 % av pasientene behandlet med certolizumab og 79 % av placebobehandlede pasienter en uønsket hendelse. Tilsvarende tall for alvorlige uønskede hendelser var henholdsvis 10 % og 7 %. Uønskede hendelser som medførte at pasienten trakk seg fra studien forekom hos 11 % i certolizumabgruppen og 12 % i placebogruppen. Totalt sett var frafallet på 42,7 %, med antall som fullførte studien fordelt på 61 % i certolizumabgruppen og 53,5 % i placebogruppen.

I vedlikeholdsfasen av PRECISE 2 (56) opplevde 65 % av certolizumabbehandlede pasienter og 67 % av placebobehandlede pasienter en uønsket hendelse. Tilsvarende tall for alvorlige uønskede hendelser var henholdsvis 6 % og 7 %. Det var 8 % i certolizumab og 13 % i placebogruppen som trakk seg fra videre deltakelse i studien på grunn av uønskede hendelser. Totalt sett var frafallet på 39,3 % under vedlikeholdsbehandlingen, med antall som fullførte studien fordelt på 69,9 % i certolizumabgruppen og 51,4 % i placebogruppen.

---

# Diskusjon

Denne rapporten viser at infliximab er effektivt hos en vesentlig andel pasienter med ulcerøs kolitt og at infliximab, adalimumab og certolizumab er effektiv behandling for mange pasienter med Crohns sykdom.

---

## DOKUMENTASJONSGRUNNLAGET

---

### Studiedesign

Rapporten baserer seg i hovedsak på oppsummering av publiserte systematiske oversiktsartikler. Ved denne fremgangsmåten sammenholdes innsamlede data og analyser som allerede er utført. Svakheter er at mulige begrensninger føres videre. Derfor er det viktig å stille høye metodekrav til de systematiske oversiktene som brukes. Utarbeiding av en systematisk oversikt tar tid. Dette medfører at de nyeste studiene ofte ikke er inkludert. For å sikre at vi også fikk med den nyeste kunnskapen om bruk av TNF $\alpha$ -hemmere gjorde vi et søk etter studier publisert etter at søket i de systematiske oversiktene var utført.

Fra suppleringssøket har vi basert oss på randomiserte kontrollerte studier. En slik tilnærming medfører en beskyttelse mot systematiske feilkilder som for eksempel at studiegruppene ikke har de samme karakteristika. Ved å utføre studiene slik at verken pasienten eller legen vet hva pasienten behandles med (dobbelblindet behandling) hindrer man at gruppene får ulik oppfølging avhengig av forutinntatte meninger om hvilken behandling som ansees som mest effektiv eller sikker. I enkelte tilfeller vil praktiske hensyn gjøre et blindet design mer ressurskrevende enn ønskelig. Det er vanlig å si at åpne studier har lavere kvalitet, da de har større mulighet for skjevheter. I åpne studier er det viktig med så objektive utfallsmål som mulig. Studier som mangler kontrollgruppe ansees for å ha lavere kvalitet, da det er vanskelig å vite hva som kan tilskrives naturlig variasjon i sykdommen og hva som kan tilskrives behandlingen. Slike studier er ikke vurdert i denne rapporten.

Studiene har i hovedsak undersøkt TNF $\alpha$ -hemmere mot placebo og ikke mot annen aktiv behandling eller mot andre TNF $\alpha$ -hemmerne, selv om det har vært vanlig med bakgrunnsmedisinering. Slik direkte sammenlikning er nødvendig for å finne ut om TNF $\alpha$ -hemmere gir bedre effekt enn annen aktiv behandling. En pågående studie sammenligner forløpet hos pasienter med Crohns sykdom som enten starter med azathioprin, med infliximab eller kombinasjonen av disse to preparatene (SONIC-studien, <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00094458>). Resultater av denne studien er ikke kjent. Direkte sammenlignende studier mellom de ulike TNF $\alpha$ -hemmerne foreligger ikke.

## Størrelse på studiene

Dokumentasjonsgrunnlaget baserer seg på 827 pasienter med ulcerøs kolitt og 3999 voksne pasienter med Crohns sykdom. Totalt sett er et relativt stort antall pasienter inkludert i enkeltstudiene. I noen studier deltok også norske sykehus. Et gjennomgående trekk ved studiene er at det har vært rekruttert få pasienter pr senter. Dette åpner for at de studerte pasienter kan representere et begrenset utvalg av de pasienter vi ser i klinisk praksis. Det er imidlertid ikke mulig å konkludere med at resultatene er bedre eller dårligere enn det man kan forvente i daglig bruk.

Det er utført subgruppeanalyser på utvalgte pasienter eller endepunkt. Endepunktene har vært sekundære endepunkter i studiene. Felles for slike undersøkelser er at det ikke er utført styrkeberegning for å si hvor mange det optimalt burde vært inkludert for å få tilstrekkelig sikkerhet i estimatene. Resultatene kan likevel gi et bilde av mulig nytte av behandlingen.

## Pasientgrunnlaget i studiene

Det finnes i dag flere legemidler og behandlingsstrategier for behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Hvilken behandlingsstrategi den enkelte pasient får avhenger i stor grad av legens kliniske vurdering. Konvensjonell medikamentell behandling omfatter i hovedsak sulfasalazin, 5-ASA-preparater, kortikosteroider og immunhemmende legemidler som azathioprin, 6-merkaptopurin og metotreksat. Ved inklusjon i de fleste studiene skulle pasientene fortsette med den behandlingen de allerede fikk og det var en forutsetning at behandlingen hadde vært stabil over en gitt tid. Bakgrunnsbehandlingen kan være med på å gi placeborespondere, men det er etisk tvilsomt å frata pasienter standardbehandling. Andelen pasienter som fikk slik samtidig behandling varierte fra studie til studie. I studiene som omfattet voksne pasienter med Crohns sykdom var det vanligvis 35-50 % som fikk sulfasalazin eller 5-ASA, 30-50 % som fikk kortikosteroider og 25-40 % som fikk et immunhemmende medikament. Vi har ikke funnet systematiske oversikter som undersøker i hvilken grad slik tilleggsmedisinerer påvirker effekten av TNF $\alpha$ -hemmere. Etter som tilleggsmedisinerer var vanlig, er det vanskelig å si noe om effekt og sikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere brukt alene.

Studiene er i hovedsak utført i Europa og Nord-Amerika. Sykdomsgrad definert som moderat til alvorlig ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom og vanlig bakgrunnsmedisinering er tilsvarende det som benyttes i Norge. På generelt grunnlag ser det dermed ut til at de pasientene som inkluderes i studiene tilsvarer de pasientene som kan være aktuelle for behandling med TNF $\alpha$ -hemmere i Norge. Dette gjør overføringsverdien fra studiene til klinisk hverdag relevant.

Nær alle pasientene inkludert i de studiene vi har referert får TNF $\alpha$ -hemmere som andre eller tredjelinje behandling. Det pågår en diskusjon i fagmiljøet om hva som er det beste tidspunkt å starte med biologiske legemidler (59). Ingen av de studiene vi har inkludert har undersøkt dette. Slike studier kommer (60).

## Endepunkter i studiene

I alle studiene som omfatter Crohns sykdom benyttes CDAI for inklusjon og til å vurdere virkningen av behandlingen. I CDAI vektlegges i stor grad pasientens opplevelse av sykdommen. Som ventet er det derfor godt samsvar mellom CDAI og livskvalitet vurdert ved IBDQ. Derimot er det dårlig samsvar med objektive kriterier på inflammasjon som endoskopisk påviselig slimhineskade og CRP (61) Dette er problematisk ettersom TNF $\alpha$ -hemmerne skal påvirke sykdommen ved å hemme inflammasjonen i tarmen. I ACCENT 1 studien inngikk 99 pasienter i en substudie med endoskopisk oppfølging, men her ble hele 17 % (17/99) ekskludert fordi de hadde normal slimhinne ved behandlingsstart selv om CDAI tydet på aktiv sykdom (62).

Normalisering av tarmen med tilheling av slimhinnen er blitt et oppnåelig mål hos mange pasienter med inflammatorisk tarmsykdom etter at biologisk behandling med TNF $\alpha$ -hemmere er tatt i bruk. Det er grunn til å tro at dette kan føre til endret sykdomsforløp, slik at det ikke oppstår fisteldannelse, strikturer og andre komplikasjoner som nødvendigvis sykehusinnleggelse og operasjon (63).

Bestemmelse av calprotektin verdier i feces er en enkel prøve og en objektiv parameter for å monitorere behandlingsrespons og sykdomsforløp hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom. I en undersøkelse utført ved Aker Universitetssykehus fant man at normalisering av calprotektinnivået i avføringen var en meget sterk indikator på tilheling av slimhinnen (64). Denne testen har inntil nå blitt lite benyttet i kliniske medikamentstudier.

---

## PASIENTER MED ULCERØS KOLITT

---

For pasienter med ulcerøs kolitt fant vi kun studier med infliximab. I all hovedsak baserer effektvurderingene, målt som respons og remisjon, seg på to studier, ACT 1 og ACT 2 (29). Disse hadde totalt 728 pasienter fordelt på infliximab 5 mg/kg, infliximab 10 mg/kg og placebo. Studiene varte i henholdsvis 54 og 30 uker. Det ble gitt innledende behandling med en infusjon ved uke 0, 2 og 6 etterfulgt av en infusjon hver 8. uke. Samtlige analyser for klinisk respons og remisjon, både på kort og lang sikt, viste at infliximab hadde bedre effekt enn placebo. Totalt sett var det ikke markante forskjeller i effekt mellom infliximab 5 mg/kg og 10 mg/kg. Ut fra de andre, mindre studiene inkludert, er det infliximab 5 mg/kg som har fått fotfeste som standard dosering. Dette er i overensstemmelse med vanlig tradisjon om å velge laveste effektive dose.

Data fra ACT 1 og 2 studiene ved uke 8 viste også at infliximab var bedre enn placebo i å indusere slimhinnetilheling. Dette ble støttet av to mindre studier utført av Probert og medarbeidere og Järnerot og medarbeidere (27;28;63). Dette viser at infliximab i tillegg til å lindre symptomer kan gi slimhinnetilheling, så lenge medisinen blir gitt.

For pasienter med ulcerøs kolitt har vi ikke funnet studier som har undersøkt hvor lenge en eventuell effekt vil vedvare etter at man avslutter behandlingen. Vi har heller ikke funnet studier som undersøker effekten av vedlikeholdsbehandling. Basert på data fra ACT-studiene ser det ut til at selv om andel pasienter i remisjon holder seg relativt stabilt gjennom studien, så avtar andelen med respons (også i placebogruppen).

Data på kolektomier ble ikke rapportert fra ACT studiene, men var fokus for studien til Järnerot og medarbeidere fra Sverige. Pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, som ikke hadde respondert på steroidbehandling i 4 dager, ble inkludert og randomisert til enten infliximab eller placebo. Syv av 24 pasienter i infliximabgruppen og 14 av 21 i placebogruppen ble operert med kolektomi innen 3 måneder. Denne forskjellen er statistisk signifikant. Infliximab brukes i dag i behandling av alvorlig ulcerøs kolitt, der man ellers ville vurdere kirurgi med kolektomi. Andre behandlingsalternativer finnes, for eksempel cyclosporin A, men det er ikke utført sammenlignende studier mellom dette medikamentet og infliximab. Cyclosporin A er lite brukt i Norge. Det er ikke funnet studier som sammenlignet infliximab med annen aktiv behandling hos pasienter med ulcerøs kolitt. Infliximab ble sammenlignet med høydose prednisolon hos 13 pasienter i den ene studien (Ochsenkuhn og medarbeidere, 2004) (33) og med metylprednisolon hos 20 pasienter i den andre (Armuzzi og medarbeidere, 2004) (32). Ingen av studiene viste forskjell i klinisk remisjon, endoskopisk remisjon eller behandlingssuksess mellom behandlingene. Det lave antallet inkluderte pasienter gjør at sjansen for å ikke oppdage en reell forskjell er stor.

---

## PASIENTER MED CROHNS SYKDOM

---

For pasienter med Crohns sykdom er flere TNF $\alpha$ -hemmere utprøvd. Infliximab, adalimumab og certolizumab har alle vist signifikant bedre effekt enn placebo, mens de svært begrensede data for etanercept ikke viser noen effekt. Produsenten av etanercept har meddelt at arbeid med etanercept ved inflammatorisk tarmsykdom er stanset.

Det er for infliximab, adalimumab og certolizumab utført studier som har sett på effekt av induksjonsbehandling. Studiene er utført ved å gi en eller noen få behandlinger med TNF $\alpha$ -hemmer eller placebo, for så å vurdere ef-



fekten. Infliximab og adalimumab har i studier vist å gi høyere andel med respons enn placebo. I den inkluderte studien som undersøkte induksjonsbehandling med certolizumab sammenlignet med placebo ble det ikke vist en forskjell mellom gruppene (54). I studien med certolizumab var definisjonen av respons en nedgang på 100 i CDAI mens studiene med infliximab og adalimumab som har nedgang på 70 som definisjon av respons. For samtlige legemidler er det tydelig at ikke alle pasienter responderer på induksjonsbehandling med TNF $\alpha$ -hemmere. Studiene tilsier ca 60 % responderer på aktiv behandling mens 20-35 % har respons på placebo. Det er uklart hvorfor noen responderer på behandlingen, mens andre ikke gjør det. I fremtiden bør man forsøke å kartlegge dette for å kunne gi TNF $\alpha$ -hemmere bare til dem som har sannsynlig effekt.

En mulig årsak til lav responsrate etter induksjonsbehandling er at behandlingen ikke har vart lenge nok. Noen studier har derfor undersøkt om videre behandling med TNF $\alpha$ -hemmere utover en definert induksjonsperiode vil medføre en senere respons. I ACCENT II ble også de uten respons ved uke 14 randomisert til videre behandling med placebo eller infliximab (48). Det var ingen forskjell i andel pasienter som oppnådde respons. I CHARM ble også pasienter uten respons på adalimumab randomisert til behandling med adalimumab eller placebo. Effekteresultatene for disse er ikke oppgitt i publikasjonen til Colombel og kolleger (52). Basert på dette er det ikke grunnlag for å si om videre behandling av nonrespondere har effekt. I Norge er det etter hvert blitt alminnelig aksept for at TNF $\alpha$ -hemmere bør prøves ut i 3 måneder før en evaluerer effekten. Hos pasienter som ikke opplever klar effekt etter 3 måneder, anbefales det at TNF $\alpha$ -hemmere seponeres. Det samsvarer med dataene fra ACCENT II, hvor man ikke fant noen tilleggseffekt av fortsatt behandling i denne gruppen. Det foreligger foreløpig ikke gode data for når det er forsvarlig eller fornuftig å seponere TNF $\alpha$ -hemmere hos pasienter med langvarig remisjon på behandlingen.

Studier har videre vist at den effekten pasientene har etter induksjonsbehandling ikke er permanent. For å undersøke nytten av vedlikeholdsbehandling har det vært vanlig med åpen induksjonsbehandling for deretter å randomisere responderne. Effekten hos de som fikk vedlikeholdsbehandling med placebo avtok mye raskere enn hos de som fikk aktiv behandling. Dette viser at TNF $\alpha$ -hemmere er effektive i å opprettholde respons og remisjon hos pasienter som har hatt effekt av induksjonsbehandling. Dette er også konklusjonen i en nylig publisert systematisk oversikt fra the Cochrane collaboration (65). De har inkludert de samme studiene som oss, men har i tillegg tatt med data fra CLASSIC II studien (66). Dette er en studie hvor kun pasienter fra CLASSIC I kunne inkluderes.

Det fremkommer også at andel med respons har sunket fra 100 % ved randomiseringstidspunktet til 36 % (ACCENT II), ca 40 % (CHARM) og 63 % (PRECISE 2) ved henholdsvis uke 54, 56 og 26. Selv hos pasienter med aktiv vedlikeholdsbehandling økte median CDAI over tid som tegn på at den effekt som oppnås i starten av behandlingen ikke kan forventes å holde seg for alle pasientene over tid. På bakgrunn av funnene som viser at ikke alle har effekt og at effekt avtar over tid kan det være nyttig å utvikle systemer eller registre for å monitorere behandlingsresultatet. TNF $\alpha$ -hemmere er dyrere enn annen behandling for inflammatorisk tarmsykdom. Samlet gjør dette at det er relevant å utvikle retningslinjer for bruken av TNF $\alpha$ -hemmere i Norge. På den måten kan man sikre en enhetlig praksis for hvem som tilbys behandlingen og når den eventuelt bør avsluttes.

På bakgrunn av at resultater fra de placebokontrollerte studiene som indikerer at effekten av behandlingen avtar over tid er det relevant å undersøke om bytte mellom ulike TNF $\alpha$ -hemmere kan være et behandlingsalternativ. Bytte mellom TNF $\alpha$ -hemmerne kan ha et rasjonale da de forskjellige antistoffene har ulik konstruksjon og bindingsegenskaper. Effekten av adalimumab er undersøkt hos pasienter som tidligere har hatt god respons på behandling med infliximab, men hvor virkningen har opphørt eller infliximab ikke lenger tolereres (GAIN-studien). I denne studien var det 52 % av pasientene som ble behandlet med adalimumab og 34 % av pasientene som fikk placebo som hadde klinisk respons ved uke 4. Resultatene er nærmest de samme som i studier gjort på pasienter naïve til TNF $\alpha$ -hemmere (51). Tilsvarende studie er gjennomført for certolizumab (WELCOME-studien). Produsenten har publisert preliminare data fra uke 6 basert på den åpne induksjonsfasen av studien og angir 61 % med respons og 39 % med remisjon (<http://hugin.info/133973/R/1197747/243836.pdf>). Data for den

randomiserte kontrollerte delen av studien fra uke 6 til 26 er ikke kjent. Det er bred enighet om at man må forsøke å optimalisere behandlingen med TNF $\alpha$ -hemmere ved å øke dosen, korte ned på behandlingsintervallet eller en kombinasjon av disse før en forsøker bytte til en annen TNF $\alpha$ -hemmer. Vi fant ingen studier som undersøkte bytte til en annen TNF $\alpha$ -hemmer hos pasienter som ikke hadde respons på induksjonsbehandling med én type TNF $\alpha$ -hemmere. Trolig vil heller ikke andre TNF $\alpha$ -hemmerne virke ved et slikt bytte, men dette forholdet bør avklares i nye studier.

---

## BEHOV FOR TILLEGGSMEDISINERING

---

Da TNF $\alpha$ -hemmerne ble introdusert på markedet var det generell enighet om at bruken av dem måtte inngå i en større behandlingsplan der andre medikamenter, og da spesielt immunhemmende stoffer som azathioprin og metotreksat, danner en naturlig basis. Det er i hvert fall to hensyn som støtter samtidig bruk av immunhemmende medikamenter. Det ene er at disse legemidlene kan hemme en immunrespons mot TNF $\alpha$ -hemmerne selv. Det andre er at immunhemmende medikamenter kan øke effekten av TNF $\alpha$ -hemmere. Subgruppeanalyser utført i de randomiserte, kontrollerte forsøk som er omtalt i denne rapporten har ikke tydet på at tilleggsmedisinering i signifikant grad øker effekten av TNF $\alpha$ -hemmere, men studiene er ikke vanligvis planlagt for å vurdere en slik mulig effekt. Mot disse ønskede effekter står ulempen ved at man samtidig utsetter pasienten for flere potensielt toksiske medikamenter, der de både kan ha additive men også synergistiske skadelige bivirkninger.

Infliximab, som er et kimært antistoff, inneholder peptidsekvenser fra mus og kan således utløse immunrespons mot artsfremmede epitoper. Adalimumab, som er et humant antistoff, gir ikke respons mot artsfremmede epitoper men kan allikevel gjennom idiotype nettverk gjenkjennes immunologisk av mottakeren. Det er kjent at utvikling av antistoffer mot infliximab er assosiert med allergiske reaksjon mot medikamentet og tap av respons (67). I denne studien, der infliximab ble gitt episodisk, hadde noe under 50 % av pasientene som fikk immunhemmende behandling antistoffer mot infliximab. I gruppen som ikke fikk immunhemmende behandling var denne andelen på 74 %. En viktig innvending mot denne studien er at infliximab ble gitt episodisk, mens dosering etter planlagt skjema er vanlig i våre dager og gir langt mindre tendens til antistoff utvikling (40). Helt nylig har Van Assche og medarbeidere publisert data fra den såkalte IMID studien (68). Her ble 80 pasienter under behandling med immunhemming og infliximab studert. Alle hadde oppnådd remisjon. Seks måneder etter inklusjon i studien ble pasientene randomisert til å enten fortsette med samme medikamentkombinasjon, eller til å slutte med immunhemmende medisiner men fortsette med infliximab. Status etter 2 års behandling, dvs. 18 måneder etter randomisering, viste at det ikke var signifikant forskjell mellom gruppene for det valgte kliniske endepunkt (enten å slutte med infliximab eller endre dose). Men gruppen der man hadde sluttet med immunhemmende medisiner hadde høyere nivå av antistoff mot og lavere serumnivåer av infliximab sammenlignet med gruppen som ikke hadde sluttet med immunhemmende medisiner. Studien er relativt liten og har fått kritikk for at det kliniske endepunktet som ble valgt, har usikker betydning. Vår konklusjon er at sikre anbefalinger på det nåværende tidspunkt ikke kan gis.

---

## SIKKERHET

---

I dokumentasjonsgrunnlaget for denne rapporten er det ikke angitt signifikante forskjeller i sikkerhet mellom gruppene som fikk TNF $\alpha$ -hemmer og de som fikk placebo eller konvensjonell behandling. Alle TNF $\alpha$ -hemmerne er generelt godt tolerert og det meldes om få alvorlige bivirkninger. Enkelte bivirkninger har riktignok fått spesiell oppmerksomhet. Dette gjelder først og fremst infusjonsreaksjoner på grunn av antistoffer mot infliximab, infeksjoner og malignitet.

Vi kan ikke trekke sikre konklusjoner vedrørende langtidsbivirkninger basert på vårt dokumentasjonsgrunnlag. Studiene har varighet opp mot 1 år, noe som er for kort tid til å kunne trekke konklusjoner om hendelser som opptrer etter lang tid, slik som utvikling av malignitet. Langtidsbehandling med TNF $\alpha$ -hemmere kan være aktuelt for mange pasienter med inflammatorisk tarmsykdom, og det er derfor viktig at ulike forhold knyttet til langtidsikkerhet blir avklart. Studiene er også for små til at man kan trekke konklusjoner om sjeldne bivirkninger, som selvsagt også kan være alvorlige. Det har vært fokus på risiko for utvikling av lymfom og annen kreftsykdom. Dette tar som regel mange år, og økt risiko ved behandling med TNF $\alpha$ -hemmer kan ikke utelukkes. Etter pålegg fra FDA er det i USA opprettet et eget register (TREAT) for å fange opp alvorlige hendelser og bivirkninger knyttet til behandling med infliximab. Pr i dag har man data fra 20.000 behandlingsår. Et abstrakt basert på dette rapporterer at det ikke er påvist at pasienter som får behandling med infliximab har økt forekomst av alvorlige infeksjoner og malign sykdom (69). De fleste pasientene med inflammatorisk tarmsykdom har fått eller får behandling med andre immunhemmende legemidler, som også gir økt risiko for infeksjoner og malign sykdom. Det er enighet i fagmiljøet at man bør tilstrebe monoterapi ved behandling over lengre tid (> 6 måneder) med immunhemmende legemidler. Trippelterapi bør helst helt unngås.

Randomiserte kontrollerte studier er ikke nødvendigvis beste design for å vurdere sikkerhet for TNF $\alpha$ -hemmerne. Man må også se på resultater fra større, åpne langtidsstudier og til myndighetenes og legemiddelfirmaenes registrering av bivirkninger over mange år. For behandling med TNF $\alpha$ -hemmere hos pasienter med reumatoid artritt laget Kunnskapssenteret en egen rapport hvor man inkluderte data fra registre og observasjonsstudier. Konklusjonen var at risiko for kreft ikke kunne avklares da studiene var av for kort varighet, men at registre over tid vil kunne brukes til å vurdere kreftrisiko etter hvert som flere pasienter har vært behandlet over lenger tid. Videre konkluderte de med at "samlet sett antyder resultatene fra de inkluderte studiene at behandling med TNF $\alpha$ -hemmere øker sjansen for å utvikle infeksjoner. Spesielt øker sjansen for reaktivering av latent tuberkulose. Imidlertid har rutinemessig screening og behandling av tuberkulose før oppstart av behandling med TNF $\alpha$ -hemmere redusert risikoen betraktelig". Deres vurderinger sammenfaller med vår vurdering for pasienter med inflammatorisk tarmsykdom.

---

# Konklusjon

Vi har inkludert totalt 15 publikasjoner; fem systematiske oversikter og ti primærpublikasjoner (åtte studier), for vurdering av effekt og sikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom.

Studiene viser at TNF $\alpha$ -hemmeren infliximab er mer effektiv enn placebo både i induksjon- og vedlikeholdsbehandling hos pasienter med ulcerøs kolitt. Adalimumab, certolizumab og infliximab er mer effektiv enn placebo i induksjon av respons og remisjon hos pasienter med Crohns sykdom. Studier har ikke vist at videre behandling utover induksjonsperioden hos nonrespondere gir senere effekt. Det er heller ikke avklart om vedlikeholdsbehandling er nødvendig for alle pasienter. Ingen direkte sammenlignede studier som sammenligner de ulike TNF $\alpha$ -hemmere med hverandre er utført. TNF $\alpha$ -hemmere er generelt godt tolerert men langtids sikkerhetsaspekter er fremdeles uavklart.

---

## BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

---

- Direkte sammenlignende studier mellom de ulike TNF $\alpha$ -hemmerne
- Sammenlignende studier av TNF $\alpha$ -hemmere mot annen standard behandling
- Studier for bedre å kunne identifisere de ca 60 % av pasientene som kan forventes å få effekt av behandlingen
- Studier for å klargjøre hva som er mest gunstig tidspunkt for behanlingsoppstart, første- eller andrelinjebehandling
- Studier for å klargjøre hvem som skal ha vedlikeholdsbehandling
- Studier for å klargjøre hvor lang tid vedlikeholdsbehandling skal pågå
- Studier av medikamentenes effekter i langtidsperspektiv (flere år) for å bl.a. avdekke risiko for kreftutvikling

---

# Helseøkonomiske vurderinger

---

## INNLEDNING

---

### Problemstilling

TNF $\alpha$ -hemmere er relativt dyre legemidler sammenlignet med annen medikamentell behandling brukt mot Crohns sykdom og ulcerøs kolitt<sup>3</sup>. Fordi det offentlige gjennom helseforetakene dekker utgiftene til slike legemidler, og foretakene har et begrenset budsjett, er det naturlig å undersøke hvorvidt de økte kostnadene står i et rimelig forhold til helseeffekten knyttet til bruken av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatoriske tarmsykdommer. Med andre ord ønsker vi å finne ut om dette er ”vel anvendte penger”, og om bruken således kan regnes som kostnadseffektivt.

Antall pasienter med inflammatoriske tarmsykdommer i Norge ble i 2006 anslått til å utgjøre mellom 11 000 og 12 000 (70). Kun et mindretall av disse vil være aktuelle for behandling, men akkurat hvor mange har vi ikke tall på. Kostnadene for en pasient på vedlikeholdsbehandling for ulecørs kolitt eller Crohns sykdom (5 mg/kg hver 8. uke) ville beløpe seg på omkring 160 000 kroner per år i apotek utsalgspris for en pasient på 70 kg i henhold til prisopplysninger fra Legemiddelverket<sup>4</sup>.

For å finne ut om dette er tilfelle i Norge, burde vi ideelt sett ha laget en helseøkonomisk modell – en forenkling av virkeligheten – basert på informasjon om pasienter og kostnader i Norge. Fordi prosjektet hadde en relativ kort tidshorison var dette ikke en realistisk framgangsmåte. Vi valgte i stedet å basere analysen på en systematisk gjennomgang av publiserte helseøkonomiske studier på området. I tillegg til å besvare spørsmålet om hvorvidt TNF $\alpha$ -hemmere er kostnadseffektive mot inflammatorisk tarmsykdom, ønsket vi spesifikt å kartlegge konsekvensene for antall kirurgiske inngrep samt for direkte og indirekte kostnader. Før vi presenterer resultatene, redegjør vi kort for inndelingen av kostnader, samt andre helseøkonomiske begreper som blir brukt.

---

<sup>3</sup> Infliximab koster ca. 160 000 kroner per pasient per år (basert på vedlikeholdsbehandling med infliximab 5 mg/kg til en pasient på 70 kg) mens azatioprin og metotrekstat koster i størrelsesorden 2000 – 3000 kroner per pasient per år (vedlikeholdsbehandling av pasient på 70 kg).

<sup>4</sup> I praksis ville prisen være noe lavere da Legemiddelinkjøps samarbeidet innhenter tilbud for TNF-alfa hemmerne på vegne av sykehusene og dermed oppnår rabatter.

## Helseøkonomiske begreper

Ettersom ressurser er begrensede, ikke minst i helsesektoren, må et planlagt tiltak ses i lys av hva man ellers kunne ha foretatt seg med pengene (71). Økonomisk evaluering – prosessen med å sammenstille og sammenligne kostnader og gevinster ved alternative tiltak – kan være til hjelp for beslutningstagere. Beslutningstageres ståsted kan øve innflytelse på i hvilket omfang gevinster og kostnader skal tas med. Ledelsen ved et sykehus behøver for eksempel ikke bekymre seg for mye om deres handlinger får følger for trygdebudsjettet. Ideelt sett bør imidlertid økonomiske evalueringer gjøres ut fra et samfunnsmessig perspektiv, slik at alle konsekvenser, enten de berører pasienten selv, arbeidslivet eller eventuelle omsorgsgivere og pårørende, tas med i betraktning. Dette er spesielt viktig med hensyn til hvilken type kostnader som tas med: *Direkte kostnader* omfatter kun de ressurser som går med i selve behandlingsprosessen, mens *indirekte kostnader* omfatter de ressurser som går tapt som følge av at pasienten er syk og gjennomgår behandling, for eksempel produksjonstap på arbeidsplassen.

Det finnes flere typer økonomiske evalueringer, hvis forskjell ligger i hvordan man velger å måle gevinster. I den mest utbredte formen, kostnad-effekt analyser, måler man disse i medisinske endepunkter (overlevelse etter 5 år, antall leveår vunnet, symptomfri tid, endringer på medisinske skalaer osv.). I cost-benefit analyser (det finnes dessverre ikke noe dekkende uttrykk på norsk<sup>5</sup>) forsøker man å uttrykke gevinsten i kroner og øre, slik at disse eventuelt kan sammenlignes med gevinsten av investeringer på andre områder, også utenfor helsesektoren. I kostnadsminimeringsanalyser forutsetter man at gevinstene ved de sammenlignede tiltak er identiske, og at man derfor kan konsentrere seg om hvilket som er minst ressurskrevende eller ”billigst”.

### *Kvalitetsjusterte leveår*

I mange tilfeller, ikke minst i forbindelse med kroniske sykdommer som inflammatorisk tarmsykdom, er det ønskelig å måle gevinster både som endringer i helserelatert livskvalitet og overlevelse. Dette oppnår man i *cost-utility analyser* (igjen finnes det ikke noen dekkende norsk betegnelse, utility oversettes også med ”nytte”). De gjenstående leveår som en pasient kan forvente med bakgrunn i en helseintervensjon blir justert i forhold til den livskvalitet pasienten vil oppleve i denne perioden. Pasientens livskvalitet verdsettes ut fra en skala fra 0 (død) til 1 (helt frisk), som i teorien skal gjenspeile hennes preferanse for en gitt helsetilstand. Denne kan utledes direkte (for eksempel på en visuell analog skala eller ved at pasienten oppgir preferanser for alternative scenarioer) eller indirekte ved generiske spørreskjemaer som beskriver pasientens helsetilstand ut fra forhåndsgitte kriterier. Helsetilstanden blir så verdsett (på en skala fra 0 til 1) på bakgrunn av undersøkelser som er ment å gjenspeile allmennhetens oppfatning av den. Dersom et tiltak innebærer 12 leveår i en helsetilstand som verdsettes til 0,75, tilsvarer dette 9 gode - eller kvalitetsjusterte - leveår (QALYs).

Dersom kostnader og gevinster som følge av et helsetiltak vil oppstå i en tidsperiode ut over et år, må disse diskonteres, det vil si gjøres om til størrelser som representerer dagens verdi av den fremtidige strømmen av kostnader og gevinster. Bakgrunnen for dette er at fremtidige transaksjoner anses å ha relativt mindre verdi i nåtiden, jo lenger inn i fremtiden de oppstår,

### *Inkrementell kostnadseffektivitet (IKER)*

Fordelen med et endepunkt som QALYs er man kan sammenligne resultater fra tiltak på helt forskjellige områder innenfor – og tildels utenfor – helsetjenesten. I økonomisk teori ser man for seg at dette skal kunne gi opphav til ranking-tabeller, der man først gjennomfører det tiltaket som har lavest kostnad per QALY, deretter tiltaket med nest lavest kostnad per QALY, osv. I praksis må imidlertid beslutninger i helsevesenet tas løpende, og det vil være mange andre forhold som vil spille inn (kapasitet, epidemiologi, politikk). Siden alternative helsetiltak gjerne innebærer bruk av de samme ressursene, er det *forskjellen* i kostnader og gevinster mellom tiltakene som først og fremst er av interesse (72). Derfor blir resultatene fra en økonomisk evaluering ofte uttrykt i form av en

---

<sup>5</sup> Begrepet ”kost-nytte analyse” kan dekke både cost-benefit analysis og cost-utility analysis.

kostnadseffektivitetsbrøk, en såkalt IKER – (eng. ICER, incremental cost-effectiveness ratio). Denne brøken forteller hvor mye man må betale per enhet ekstra gevinst som følge av at man velger et tiltak eller en framgangsmåte (intervensjon) framfor en annen (komparator). I en cost-utility analyse blir dermed denne kostnaden per vunnet QALY.

$$IKER = \frac{Kostnad_{intervensjon} - Kostnad_{komparator}}{Effekt_{intervensjon} - Effekt_{komparator}}$$

Resultatet kan klassifiseres ut fra ett av fire scenarier:

- i) Lavere kostnad, høyere gevinst (negativ IKER) for tiltaket (intervensjon) sammenliknet med et alternativt tiltak (komparator)
- ii) Høyere kostnad, høyere gevinst
- iii) Lavere kostnader, lavere gevinst
- iv) Høyere kostnad, lavere gevinst (en slik strategi anses for å være dominert)

Scenarioene i) og iv) innebærer entydige, men motsatte, konklusjoner. Økonomisk sett er scenario i) er svært attraktivt, mens scenario iv) ikke er det. Scenarioene ii) og iii) fortjener en nærmere undersøkelse. Scenario iii) er ikke særlig relevant her, siden de fleste nye helseintervensjoner innebærer en høyere kostnad enn de som allerede er satt ut i livet. Det mest utbredte scenarioet i økonomiske evalueringer er derfor scenario ii, dvs. at et nytt tiltak ofte gir en helsegevinst, men til en høyere kostnad, sammenliknet med et allerede innført tiltak. Spørsmålet blir da om helsegevinsten er står i forhold til de økte kostnadene.

---

## ØKONOMISKE EVALUERINGER AV TNF-HEMMERE FOR INFLAMMATORISK TARMZYKDOM

---

Fire studier ble inkludert i vår gjennomgang av økonomiske evalueringer. Disse ble funnet gjennom søk i medisinske og helseøkonomiske databaser. Søkestrategi samt inklusjons- og eksklusjonskriterier for de økonomiske studiene er gjengitt i seksjonen for litteratursøk tidligere i denne rapporten. Studiekvaliteten ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for helseøkonomiske studier (se vedlegg 3c). Alle studiene ble vurdert til å være av høy kvalitet, med unntak av Clark et al., som ble nedgradert noe på grunn av dårlig rapportering. Studiene har sitt opphav i land med til dels forskjellig klinisk praksis og kostnadsstruktur, noe som begrenser overførbarheten av studiene til norske forhold. Vi har likevel valgt å uttrykke kostnadene i norske 2006-kroner i tillegg til lokal valuta, for å kunne illustrere deres størrelsesorden.

Det ble ikke funnet studier for ulcerøs kolitt, eller for andre TNF $\alpha$ -hemmere enn infliximab.

**Tabell 19. Inkluderte helseøkonomiske studier**

Studie	Pasientgruppe	Tidshorisont	Intervensjon og komparator	Kostnad per vunnet leveår
Arseneau et al. 2001, USA	Crohns sykdom og symptomatisk perianal fistula	1 år	Tre alternative strategier for administrasjon av infliximab 5 mg/kg (med utgangspunkt i en person på 70 kg) ble sammenliknet med behandling med antibiotika.	Mellom 1,7 og 6,5 millioner NOK avhengig av regime og kilde for livskvalitetsdata.

Studie	Pasientgruppe	Tidshorison	Intervensjon og komparator	Kostnad per vunnet leveår
Clark et al. 2003, Storbritannia (revidert utgave av Schering-Plough's modell)	Aktiv Crohns sykdom og fistulerende Crohns sykdom	Aktiv Crohns sykdom: Ett eller flere år (tre gjentatte Fistuleringer Crohns sykdom: 1 år	Infliximab 5 mg/kg vs placebo	Aktiv Crohns sykdom: NOK 544 000 – 976 000 avhengig av forutsetninger Fistulerende Crohns sykdom: NOK 1,4 – 1,7 millioner avhengig av forutsetninger
Jaieson-Hot et al. 2004, Frankrike	Moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom	Pasientenes gjenstående levetid	To strategier med infliximab 5 mg/kg vs konvensjonell behandling	NOK 554 000 for engangsinfusjon med episodisk reinfusjon NOK 6,8 millioner for vedlikeholds-behandling
Marshall et al. 2002, Canada	Pasienter med aktiv refraktær Crohns sykdom	1 år	Tre strategier med infliximab 5 mg/kg sammenlignet med vanlig behandling ("usual care")	I forhold til vanlig behandling: NOK 1,1-2,6 millioner, avhengig av dosering

## Arsenau et al. 2001

### Om studien

Arsenau et al. (73) fra 2001 var en økonomisk evaluering fra USA som tok for seg innledende behandling med infliximab for pasienter med Crohns sykdom sykdom og symptomatisk perianal fistel (fistulerende Crohns sykdom). Studiens perspektiv var den finansierende tredjeparts<sup>6</sup>.

### Intervensjon og komparator

**Intervensjon:** Tre alternative strategier for administrasjon av infliximab 5 mg/kg (med utgangspunkt i en person på 70 kg) ble vurdert:

- i) Tre infusjoner med infliximab (ved uke 0, 2 og 6) som førstelinjebehandling og kombinasjon av midlene 6-mercaptopurin (6MP) og metronidazol som andrelinjebehandling..
- ii) Tre infusjoner med infliximab (ved uke 0, 2 og 6) samt episodisk reinfusjon som andrelinjebehandling.
- iii) Førstelinjebehandling med 6MP og metronidazol og andrelinjebehandling med infliximab.  
Førstelinjebehandling besto av en kombinasjon av 6-mercaptopurin pluss metronidazol der de som opplevde behandlingssvikt gikk over til tre infusjoner med infliximab med episodisk reinfusjon.

**Komparator:** De tre strategiene over ble sammenlignet med behandling med antibiotika: Kombinasjon av metronidazol fra 1 000 mg til 1 500 mg per dag (over 4 doser) og 6-mercaptopurin 1,5 mg per kg (over 4 doser, forutsatt en personvekt på 70 kg).

### Beskrivelse av anvendte metoder, utfall og kostnader

**Modell:** Studien var basert på en helseøkonomisk beregningsmodell (Markov-modell) som hentet effektdata fra 12 primærstudier publisert i perioden mellom 1996 og 2000. Randomiserte kliniske studier, ukontrollerte eksperimentstudier, kohortstudier og case-control-studier kunne være inkludert som grunnlag Modellen ble anvendt til å simulere kostnader og utfall knyttet til en hypotetisk kohort av pasienter med Crohns sykdom sykdom og symptomatisk perianal fistel i ett år.

<sup>6</sup> I USA kan dette være private forsikringsselskap, eller de offentlige trykksystemene Medicare og Medicaid, som dekker henholdsvis eldre og fattige.



**Utfall:** Studiens forfattere framholdt at det i kliniske fagmiljøer ikke var enighet om hva som er klinisk relevante endepunkter for fistulerende Crohns sykdom. Det kliniske endepunktet som lå til grunn for den økonomiske analysen var "fistula improvement" definert som en fullstendig lukking av fistula eller en symptomatisk forbedring. Utfallsmålet i den økonomiske analysen var kvalitetsjusterte leveår (QALYs), Livskvalitetsmål ble innhentet fra to grupper: En gruppe med 32 Crohns sykdom pasienter samt en gruppe bestående av 20 friske individer.

**Kostnader:** Direkte kostnader omfattet kostnader knyttet til sykehusinnleggelse og polikliniske besøk, inkludert kostnader for laboratorie- og diagnostiske tjenester, legebesøk, kirurgi samt kost og losji ved sykehus. Indirekte kostnader ble ikke beregnet.

**Diskontering:** Kostnader ble diskontert med 3 %, mens gevinster ikke ble diskontert. Siden tidshorisonten til studien bare var ett år kan man stille spørsmål om diskontering i det hele tatt var nødvendig.

### Resultater

I tabell 20 nedenfor vises beregnet helseeffekt i form av vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) over ett år, som følge av de forskjellige strategiene. Det ser ikke ut til å være nevneverdige forskjeller mellom intervensjonene. Resultatene er klassifisert etter kilden for livskvalitetsdata. Gruppen av friske individer har jevnt over verdsatt forventede helseeffekter noe høyere enn pasienter med Crohns sykdom.

**Tabell 20. Vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ved forskjellige infliximab strategier, gruppert etter kilder for verdsetting av helsetilstand i USA (Arseneau et al. 2001).**

Behandling	Vunne QALYs	
	Crohns sykdom pasienter	Friske
6-mercaptopurin og metronidazol	0,76	0,82
3 infliximab infusjoner + 6MP og metronidazol som 2.linje	0,78	0,83
infliximab med episodisk reinfusjon	0,78	0,83
6MP og metronidazol + infliximab som 2. linje	0,77	0,84

En sammenstilling av kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår knyttet til strategiene er gjengitt i tabell 21 under, igjen gruppert etter kilden til livskvalitetsdata. Kostnadene er generelt høye i forhold til gevinstene; dette skyldes liten forskjell i effekt mellom strategiene over kun ett år.

**Tabell 21. Kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår i USA (Arseneau et al. 2001). Resultater i amerikanske dollar (USD, 1999) og norske kroner (NOK, 2006).**

Behandling	Crohns sykdom pasienter		Friske	
	USD 1999	NOK 2006	USD 1999	NOK 2006
3 infliximab infusjoner + 6MP og metronidazol som 2.linje	355 450	3 193 000	355 000	3 193 000
infliximab med episodisk reinfusjon	360 900	3 242 000	722 000	6 484 000
6MP og metronidazol + infliximab som 2. linje	377 000	3 387 000	189 000	1 693 000

Forfatterne konkluderte med at infliximab, som innledende behandling, etter alt å dømme ikke er kostnadseffektivt sammenlignet med antibiotika over ett år. Gjennom sensitivitetsanalyse undersøkte man betydningen for resultatene av endringer i flere variable. De fant at prisen på infliximab øvde størst innflytelse på resultatet, men også at forutsetninger om livskvalitet relatert til fistel-forbedring hadde en viss betydning.

### ***Om studien***

Clark et al. (22) var en systematisk oppsummering av kliniske studier samt en økonomisk evaluering av infliximab for Crohns sykdom sykdom fra Storbritannia fra 2003. Analysen ble utført fra den britiske helsetjenesten NHS sitt perspektiv, på oppdrag fra National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Den økonomiske evalueringen presentert i studien var en bearbejdet versjon av en evaluering innsendt av Schering-Plough.

### ***Intervensjon og komparator***

Infliximab 5 mg/kg (modellert med utgangspunkt i en personvekt på 70 kg) ble sammenlignet med placebo. I modellen for aktiv Crohns sykdom ble behandling med infliximab som enkeltinfusjon eller episodisk reinfusjon sammenlignet med placebo.

### ***Beskrivelse av anvendte metoder, utfall og kostnader***

**Modeller:** To analyser ble presentert: En for aktiv Crohns sykdom sykdom resistent mot konvensjonell behandling og en for fistulerende Crohns sykdom. Begge analyser ble opprinnelig innlevert til NICE av produsenten Schering-Plough. Modellen for aktiv Crohns sykdom ble imidlertid revidert av Clark og medarbejdere, som mente at forutsetningene i den opprinnelige modellen var for svakt fundert. Modellen for fistulerende Crohns sykdom ble gjengitt slik den var utformet av firmaet. Resultatene ble målt som kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår.

#### ***1. Modell for aktiv Crohns sykdom sykdom***

I Schering-Ploughs opprinnelige modell ble det brukt responsdata fra to kliniske studier kombinert med data fra Silversteins kohortstudie med 23-års oppfølging av 174 Crohns sykdom-pasienter i Olmsted County i USA (74) for å modellere kostnader og gevinster knyttet til behandling av Crohns sykdom pasienter over en periode på rundt 40 år.

Viktige forutsetninger i den opprinnelige modellen var:

- i) at pasienter som oppnådde remisjon eller mild helsetilstand som følge av bruk av infliximab hadde samme progresjon som pasienter med "naturlig" remisjon.
- ii) at pasientens forbedring i livskvalitet (utility gains) ble lagt sammen over gjenstående levetid, eller over ca. 40 år.

**Utfall:** Utfallsmålet var kvalitetsjusterte leveår. Livskvalitetsdata ble hentet fra Gregor et al.(75).

**Kostnader:** Direkte kostnader omfattet kostnader forbundet med legemidler og administrering.

Indirekte kostnader ble ikke beregnet.

Resultater fra den opprinnelige modellen oppgitt som kostnader per vunnet leveår var som følger: Enkeltdose GBP 6 700, (NOK 94 000, 2006), episodisk reinfusjon GBP 10 400 (NOK 146 000, 2006) og vedlikeholdsbehandling hver 8. uke GBP 84 400 (NOK 1,2 millioner, 2006, alle britiske pund i 2001 verdier)

Forutsetningene nevnt over ble revidert av Clark et al. som reduserte tidshorizonten til kun å dekke tre gjentatte behandlinger (ett eller flere år). Videre ble pasientenes livskvalitet ved behandlingssvikt satt tilbake til nivået tilhørende den opprinnelige helsetilstanden refraktær CD, i stedet for å følge progresjonen til Olmsted county pasientene.

Effekten på resultatene er gjengitt nedenfor. Kostnadseffektivitet til infliximab i forhold til placebo ble beregnet både for enkeltdose og episodisk behandling. Sistnevnte omfattet tre gjentakelser av behandling for pasienter som innledningsvis hadde respondert men som deretter opplevde tilbakefall.

Diskontering: Kostnader ble diskontert med 6 % og gevinster med 1,5 %, i tråd med NICE sine daværende retningslinjer.

### Resultater

De reviderte resultatene er vist nedenfor, og skiller seg i betydelig grad fra resultatene fra den opprinnelige firmamodellen. Clark et al. presenterte to scenarier, et der alle doserregimer av infliximab ble inkludert og et annet for 5 mg/kg doseregimet. Forfatterne kjørte sensitivitetsanalyser for begge scenarier med hensyn til følgende variable: Varighet av respons (endret fra 80 dager i baseline til 120 dager, livskvalitetsforbedring ved remisjon (endret fra 0,13 til 0,20) og 50 % reduksjon i forventet antall kirurgiske inngrep.

**Tabell 22. Kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår for infliximab i forhold til placebo i England og Wales (Clark et al. 2003). Resultater i britiske pund (GBP, 2003) og norske kroner (NOK, 2006).**

Sensitivitetsanalyser	Enkeltdose		Episodisk behandling	
	GBP 2003	NOK 2006	GBP 2003	NOK 2006
<b>Scenario I (alle infliximab-doser):</b>				
<b>Hovedresultat</b>	135 333	1 828 000	72 261	976 000
Varighet 120 dager i stedet for 80	-	-	48 174	651 000
Utility (livskvalitetsforbedring) 0,20 i stedet for 0,13	-	-	46 969	634 000
50 % kirurgiske inngrep unngått	-	-	60 636	819 000
<b>Scenario II (infliximab 5 mg/kg)</b>				
<b>Hovedresultat</b>	93 244	1 259 000	62 016	837 000
Varighet 120 dager i stedet for 80	-	-	41 344	558 000
Utility (livskvalitetsforbedring) 0,20 i stedet for 0,13	-	-	40 310	544 000
50 % kirurgiske inngrep unngått	-	-	50 090	676 000

**Sensitivitetsanalyse:** Forutsetninger knyttet til tre faktorer ble gjort noe mer optimistiske i sensitivitetsanalyser enn de var i hovedmodellen:

- Varighet på respons: I hovedmodellen ble det forutsatt at gjennomsnittlig responstid var på 80 dager, mens man i sensitivitetsanalysen økte dette til 120.
- Livskvalitetsforbedring: I hovedmodellen ble det forutsatt at livskvalitetsforbedring ved respons var på 0,13 poeng. Dette ble i sensitivitetsanalysen endret til 0,20.
- Kirurgi: Til slutt undersøkte forfatterne effekten av å inkludere en forutsetning om en halvering av antall forventede kirurgiske inngrep.

## 2. Modell for fistulerende Crohns sykdom

Clark et al. beskriver også en modell laget for Schering-Plough om fistulerende Crohns sykdom. Denne modellen er gjengitt uten endringer fra Clark og medarbeidere sin side. Modellen, som sammenlignet infliximab engangsdose med eventuelt gjentakende behandling med "standard behandling", var av en forholdsvis enkel regnearkbasert type med tidshorisont på ett år. Endepunktet i det kliniske underlagsmaterialet var "tid med lukket

fistula”, mens det økonomiske utfallsmålet var kvalitetsjusterte leveår. Å forleng tidshorisonten ville likevel ikke hatt noen særlig stor betydning, ifølge Clark et al., siden kun 13 % av pasientene opplevde lukket fistula i løpet av ett år.

### **Resultater**

Resultatene i denne studien ble uttrykt som kostnader per vunnet leveår (IKER), og varierte fra GBP 102 000 til GBP 123 000 (NOK 1,43 til 1,72 millioner, 2006) for innledende behandling alene og fra GBP 82 000 til GBP 96 000 (NOK 1,15 til 1,35 millioner, 2006) for ”best-case” forutsetninger ved gjentatt behandling. Disse forutsetningene omfattet også reduksjon i kostnader forbundet med kirurgi. IKER-ene er gjennomgående høye, og ifølge Clark et al. sammenlignbare med resultatene fra Arsenau og medarbeidere. Forfatterne var av den oppfatning at infliximab ville være mest kostnadseffektiv ved bruk for en liten gruppe pasienter med symptomatisk fistulerende Crohns sykdom, der ingen alternativ behandling finnes. Denne subgruppen er det imidlertid ikke modellert resultater for.

### **Jaieson-Hot et al. 2004**

#### **Om studien**

Jaieson-Hot et al. (76) var en økonomisk evaluering av infliximab for pasienter med moderat til alvorlig aktiv *ileokolonisk* Crohns sykdom i minst 6 måneder, med en CDAI-score på mellom 220 og 440, og resistent mot konvensjonell behandling (beskrevet som behandling med orale kortikosteroider i 2 måneder eller mer; immuno-suppressive legemidler, mercaptopurin eller azathioprin i 6 måneder eller mer, metotreksat i mer enn 3 måneder).

Analysen fra Frankrike ble laget med utgangspunkt i perspektivet til det franske helsevesen

#### **Intervensjon og komparator**

**Intervensjon:** To strategier ble vurdert:

- i) Engangsinfusjon med infliximab 5 mg/kg samt gjentatt behandling for de som ikke responderte eller som opplevde tilbakefall.
- ii) Vedlikeholdsbehandling med infliximab 5 mg/kg hver 8. uke

**Komparator:** Forfatterne valgte konvensjonell - eller ”vanlig” - behandling (conventional management) som komparator. Denne strategien omfattet et spekter av behandlingsmuligheter, som annen medikamentell behandling og kirurgi.

#### **Beskrivelse av anvendte metoder og utfall**

**Modell:** En helseøkonomisk beregningsmodell ble brukt til å simulere kostnader og utfall til en pasientkohort med alvorlig Crohns sykdom. Modellen fulgte pasientene fra 38 års alder og ut deres gjenstående levetid. Modellen var basert på effektdata fra åtte primærstudier publisert mellom 1980 og 2000, Olmsted County studien (74) samt ekspertvurderinger.

**Utfall:** Utfallemålet var kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Livskvalitetsdata ble hentet fra Gregors canadiske studie (75).

**Kostnader:** Direkte kostnader inkluderte kostnader forbundet med sykehusinnleggelse, poliklinisk behandling (konsultasjoner og laboratorietjenester), legemidler og pasienttransport. Indirekte kostnader ble ikke tatt med i beregningen.

**Diskontering:** Kostnader og gevinster ble diskontert med 5 %.

### *Resultater*

Helseeffektene målt som vunne kvalitetsjusterte leveår er vist nedenfor. Disse er ikke spesifisert med hensyn til hvilken infliximab-strategi som ble valgt.

**Tabell 23. Vunne kvalitetsjusterte leveår ved bruk av infliximab i forhold til "vanlig behandling" over pasientens gjenstående levetid, i Frankrike (Jaieson-Hot et al. 2004)**

Behandling	Vunne QALYs
Infliximab 5 mg/kg	0,76

**Tabell 24. Kostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår i forhold til "vanlig behandling", over pasientens gjenstående levetid, i Frankrike (Jaieson-Hot et al. 2004). Resultater i euro (2004) og norske kroner (NOK, 2006).**

Behandling	euro 2004	NOK 2006
Infliximab, engangsinfusjon med episodisk reinfusjon	63 701	554 000
Infliximab, vedlikeholdsbehandling	784 057	6 820 000

Kostnad for et vunnet leveår (IKER) for engangsinfusjon var moderat, på rundt regnet en halv million NOK, mens vedlikeholdsbehandling neppe kan betraktes som kostnadseffektivt med en IKER på 6,8 millioner kroner. Sensitivitetsanalysen viste at resultatene av modellen var relativt robuste. Resultatene var kun følsomme for endringer i verdien av livskvalitet knyttet til remisjon.

## **Marshall et al. 2002**

### *Om studien*

Marshall et al. (77) var en økonomisk evaluering fra Canada fra 2002. Studien var en systematisk oppsummering og økonomisk evaluering av infliximab for pasienter med aktiv Crohns sykdom som ikke har respondert på konvensjonell behandling. Bruken av infliximab mot fistulerende Crohns sykdom ble ikke berørt. Analysen ble foretatt fra perspektivet til et kanadisk provinsielt helseministerium.

### *Intervensjon og komparator*

Intervensjon: Tre strategier ble evaluert:

- i) Enkelt dose: Intravenøs infusjon av infliximab 5 mg/kg uten vedlikeholdsbehandling eller gjentatt behandling. Pasienter som ikke responderte, eller som opplevde tilbakefall ble gitt "vanlig behandling".
- ii) Gjentatt behandling ("re-treatment"): Intravenøs infusjon av infliximab 5 mg/kg ved uke 0 uten vedlikeholdsbehandling. Gjentatt behandling ble gitt til pasienter som opplevde tilbakefall.
- iii) Vedlikeholdsbehandling: Intravenøs infusjon av infliximab 5 mg/kg ved uke 0. Pasienter som responderte på behandling (fall i CDAI på minst 70 poeng) mottok vedlikeholdsbehandling med infliximab 5 mg/kg

hver 8. uke, begynnende i 12. uke etter innledende behandling. Pasienter som ikke responderte eller som opplevde tilbakefall ble gitt ”vanlig behandling”.

**Komparator:** Vanlig behandling (“usual care”). Det eksisterer ikke et opplagt alternativ til infliximab i behandling av refraktær Crohns sykdom, heter det i studien. Behandlingsalternativene blir tilpasset den enkelte pasient ut fra vedkommendes preferanser, tidligere behandling, respons, legens preferanser og tilgang til behandling. Alternativene omfatter fortsatt poliklinisk behandling med for eksempel annen immunosuppressiv behandling, sykehusinnleggelse (for eksempel behandling med intravenøs kortikosteroider) eller kirurgi. ”Vanlig behandling” er derfor definert som en vektet blanding av disse behandlingsformene, basert på data fra Olmsted County studien fra USA (data fra Canada var ikke tilgjengelige).

#### **Beskrivelse av anvendte metoder, utfall og kostnader**

**Modell:** En helseøkonomisk beregningsmodell ble brukt til å simulere kostnader og helseeffekter over ett år for en hypotetisk kohort av pasienter. Effektdata ble hentet fra 4 randomiserte kliniske studier samt en database over ”vanlig behandling”

**Utfall:** Utfallsmålet var kvalitetsjusterte leveår. Livskvalitetsdata til bruk i beregningen av disse hentet forfatterne fra Gregor et al. (75). I denne studien ble Crohns sykdom pasienter ble bedt om å vurdere sin helsetilstand som enten mild, moderat eller alvorlig.

**Kostnader:** Direkte kostnader omfattet kostnader forbundet med legemidler, polikliniske konsultasjoner, sykehusinnleggelse og kirurgi. Indirekte kostnader ble ikke beregnet.

**Diskontering:** Hverken kostnader eller gevinster ble diskontert fordi tidshorisonten var på kun ett år.

#### **Resultater**

Tabellen under viser relative kostnader og helsegevinster i form av vunne QALY for de forskjellige strategiene. I studien var det kun ”enkeldose”-strategien som er sammenlignet med ”vanlig behandling”. Resultatene for de øvrige strategiene ble presentert ved at en mer langvarig bruk av infliximab ble sammenlignet med en av kortere varighet (gjentatt behandling med enkeltdose, vedlikeholdsbehandling med gjentatt behandling). For lettere å kunne sammenligne med andre studier der ”vanlig behandling” er komparator har vi i tillegg beregnet kostnad per vunnet QALY for de to sistnevnte strategiene sammenlignet med denne strategien. Disse resultatene vises i de to nederste radene i tabellen nedenfor. Dette reduserer forskjellene i resultatene noe, men kostnad per vunnet QALY i forhold til vanlig behandling er ikke desto mindre over 1 million kroner for alle strategier.

**Tabell 25. Relative kostnader og gevinster, samt kostnad per vunnet leveår ved forskjellige infliximab-regimer og vanlig behandling, over 1 år i Canada (Marshall et al. 2002). Resultater i canadiske dollar (CAD, 2001) og norske kroner (NOK, 2006).**

Strategi	Inkrementell kostnad		Vunne QALY	IKER	
	CAD 2001	NOK 2006		CAD 2001	NOK 2006
Vanlig behandling	9 940	62 517	0,628	-	-
Enkeltdose (ift. vanlig behandling)	2 762	17 371	0,015	181 711	1 142 853
Gjentatt behandling (ift. enkeltdose)	1 037	6 522	0,002	471 364	2 964 601
Vedlikeholdsbehandling (ift. gjentatt behandling)	7 858	49 422	0,011	695 398	4 373 648
Gjentatt behandling (ift. vanlig behandling)	3 799	23 893	0,017	218 333	1 373 189
Vedlikeholdsbehandling (ift. vanlig behandling)	11 657	73 316	0,029	406 167	2 554 554

---

## DISKUSJON

---

### *Usikkerhet med hensyn til kostnadseffektivitet*

Det er vanskelig å si noe sikkert med hensyn til kostnadseffektiviteten av TNF-hemmere mot inflammatoriske tarmsykdommer på grunnlag av de økonomiske evalueringene vi fant. For ulcerøs kolitt fant vi ingen studier, og for Crohn var studiene delt mellom indikasjonene fistulerende Crohn (2 analyser) og aktiv, refraktær Crohn (3 analyser). For den første indikasjonen varierte IKER-ene (kostnad per vunnet QALY) mellom NOK 1,4 og 3,4 millioner over 1 år, avhengig av komparator. For den andre indikasjonen gikk IKER-ene fra NOK 554 000 til NOK 2,6 millioner over 1 år (avhengig av doseringsfrekvens og andre forutsetninger), og fra NOK 554 000 til NOK 6,8 millioner der gjenstående levetid ble brukt som tidshorisont. Det hefter en del usikkerhet ved resultatene på grunn av faktorer som lite presise livskvalitets- og kostnadsdata, samt mangel på data om langvarig oppfølging av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom behandlet med infliximab (78;79).

### *Livskvalitetsdata*

Sensitivitetsanalysene i studiene viste at resultatene ofte var følsomme for endringer i livskvalitetsverdier (utility-verdier). Eksempelvis viste analyser (22) (aktiv, refraktær CD) at en betydelig livskvalitetsforbedring (0,2) i Clark et al. 2003 reduserte IKER-en til mellom 500 og 600 000 NOK, Dette kan være en indikasjon på at enkelte grupper kan ha utbytte av behandlingen. Det er usikkert hvorvidt små endringer i helsestatus ved Crohns sykdom sykdom blir reflektert ved livskvalitets-anslagene (utility) i modellene (80) og hvordan utility korrelerer med CDAI. Det er ikke sikkert at livskvalitetsdataene som er anvendt er sensitive nok (81) slik de er brukt i Markov-modellene.

### *Direkte kostnader*

Det er vanskelig å utlede endringer i direkte kostnader fra evalueringene da de enkelte postene, som reduksjon i sykehusinnleggelses, sjelden er spesifisert. Dermed kan vi ikke fastslå hvorvidt midler anvendt på infliximab reduserer omfanget av andre typer behandlingkostnader.

En studie fra Storbritannia som sammenlignet direkte kostnader i 6 måneder før og etter at en pasientgruppe tok i bruk infliximab viste en nettoreduksjon på GBP 137,98 (NOK 1 600, 2006) per pasient. Behandlingskostnader for inflammatorisk tarmsykdom varierer imidlertid sterkt mellom land, til og med innen Skandinavia, viser en flernasjonal studie fra 2006 (82). Denne fulgte en kohort av 1 321 pasienter med inflammatorisk tarmsykdom fra 8 europeiske land samt Israel over en periode på ti år, og samlet inn data om kostnader knyttet til behandling av inflammatorisk tarmsykdom (legekonsultasjoner, polikliniske besøk, laboratorie- og diagnostiske tjenester og sykehusinnleggelse med og uten kirurgiske inngrep). Gjennomsnittlig behandlingkostnader i studien var euro 1 871 (beløp fra 2004, som tilsvarer NOK 16 000 i 2006) per pasient per år for inflammatorisk tarmsykdom, euro 1524 (NOK 13 000, 2006) for ulcerøs kolitt og euro 2 548 (NOK 22 000, 2006) for Crohns sykdom sykdom. Variasjonene i kostnadene landene i mellom ble særlig forklart av forskjeller i innleggingspraksis. Tallene i tabellen nedenfor (tab. 26) viser eksempelvis forskjellene mellom Danmark og Norge. Studien ble gjennomført i tidsrommet 1991-2004, slik at infliximab kun var tilgjengelig i den siste delen av perioden.

På tross av variasjonene viser Odes et al., samt andre studier på sykdomsbyrde, at over halvparten av de direkte kostnadene er relatert til sykehusinnleggelses (82-84). Et annet fellestrekk i studiene synes å være at det er en relativt liten gruppe alvorlig syke pasienter som står for en høy andel av de totale behandlingkostnadene.

**Tabell 26. Behandlingskostnader relatert til inflammatorisk tarmsykdom. Gjennomsnittlig kostnad per pasient per år i Danmark og Norge basert på 10 års oppfølging. Resultater i euro (2004) og norske kroner (NOK, 2006).**

	Totalt kostnad per pasient (år)		Medisinske innleggelser		Kirurgiske innleggelser	
	euro 2004	NOK 2006	euro 2004	NOK 2006	euro 2004	NOK 2006
Danmark	3705	32 220	1 876	16 314	800	6 957
Norge	888	7 722	157	1 365	153	1 331

**Kilde: Odes et al., tabell 3**

### *Indirekte kostnader*

Ingen av de ovennevnte studiene inkluderte indirekte kostnader. Det er derfor foreløpig ikke grunnlag for å kunne si noe om infliximabs virkning på arbeidsevne og sykefravær. Studier på inflammatorisk tarmsykdom-relaterte sykdomskostnader antyder at potensialet for reduksjoner i slike kostnader er begrenset: I en 5-årig kohortstudie fra Norge fant Bernklev (85) at inflammatorisk tarmsykdom-relatert sykefravær ble rapportert av 18 % av pasientene med ulcerøs kolitt og av 23 % av pasientene med Crohns sykdom. Et lite antall pasienter bidro til en høy andel av sykefraværet målt på tid. Ifølge Bødger (86) kan indirekte kostnader ved Crohns sykdom være høye, men flesteparten av pasientene forblir i arbeidsstyrken. I Bernklevs kohort var 11,7 % arbeidsledige etter 5 år. 8,5 % av pasientene var på uføretrygd mot 8,8 % i befolkningen forøvrig.

### *Antall kirurgiske inngrep*

Eventuelle reduksjoner i kirurgisk behandling er ikke utførlig behandlet i evalueringene. Arsenau og medarbeidere har det ikke med i det hele tatt, mens de andre har gjort forutsetninger om antallet inngrep. I tabell 12 tidligere i denne rapporten viser resultater fra to studier om ressursbruk at infliximab var forbundet med en betydelig reduksjon i sykehusinnleggelser og kirurgiske inngrep ved Crohns sykdom. Andre studier antyder imidlertid at det kan være en sammenheng mellom bruk av infliximab og reduksjon i antall operasjoner: Siegel (87) beregnet i en risk-benefit studie at infliximab-behandling av pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ville kunne gi 4255 færre kirurgiske inngrep i forhold til vanlig behandling, basert på en gruppe på 100 000 pasienter over ett år. Dette tilsvarer en reduksjon på 0,04 inngrep per pasient per år. Jewell (88), regnet for sin del ut at infliximab ville kunne medføre 7 færre operasjoner på en populasjon på 205 pasienter over 6 måneder, som ekstrapolert tilsvarer 0,03 operasjoner per pasient per år. En flernasjonalt oppfølgingsstudie (82) viser imidlertid at praksis med hensyn til sykehusinnleggelser og kirurgi varierer mellom ulike land. Tallene sier derfor ikke nødvendigvis noe om størrelsesorden av eventuelle konsekvenser for antallet kirurgiske inngrep i Norge.

### *Overførbarhet til norske forhold*

Resultatene av utenlandske studier kan ikke uten videre overføres til norske forhold. For eksempel er regimet her omtalt som enkeltdose ikke aktuell behandling i Norge. Heller ikke komparatoren brukt for fistelsykdom i Arsenau et al., kontinuerlig behandling med metronidazol regnes som aktuell behandling i Norge.

Dette skyldes forskjeller i behandlingspraksis og ikke minst kostnader knyttet til dette. Ideelt sett bør man derfor lage en helseøkonomisk modell basert på norske data. Siden de utenlandske studiene i tillegg er så få, bør resultatene tolkes med forsiktighet.

### **Terskelverdier for kostnadseffektivitet**

Norge har ikke etablert en konsensus rundt en terskelverdi for hva man betrakter som kostnadseffektivt, dvs. hvor mye man er villig til å betale for et vunnet leveår eller et vunnet kvalitetsjustert leveår. Det er heller ikke



klart om en slik grense skal vurderes fra et helsetjenesteperspektiv eller et samfunnsøkonomisk perspektiv. Kristiansen *et al.* (89) refererer til ulike pragmatiske grenser som har vært foreslått til bruk i hverdagens prioriteringsdiskusjoner. Kristiansen *et al.* tolker Finansdepartementets *Veileder for samfunnsøkonomiske analyser* (90) dit hen at departementet anbefaler en grense på minst 425 000 2005-kroner som verdi på et leveår. Verdensbanken har forelått bruttonasjonalprodukt (BNP) per innbygger som pragmatisk grense for verdien av vunne leveår. I Norge var BNP per innbygger 412 000 kr i 2005 (91). I USA har ofte USD 50 000 (270 000 kr) per vunnet QALY ("et godt leveår") vært brukt som grense for hva som anses å være kostnadseffektivt (92) National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England har operert med 20000-30000 pund (220 000 – 330 000 kr) som grenser (93). I Norge ble en rapport publisert av Helsedirektoratet i slutten av 2007 (94) der det framgår at samfunnets verdsetting av et statistisk leveår - og dermed et år med full helse/QALY - ligger i intervallet mellom 300 000 og 1 million kroner. Som et "beste anslag" har man foreslått NOK 500 000. Dette gjelder imidlertid sektorovergrepene nyttekostnadsanalyser. Helsedirektoratet presiserer at dette ikke er å anse som en "terskelverdi" for anvendelse relatert til kostnadseffektivitetsanalyser i helsesektoren, og at en slik tilnærming ikke kan anvendes på dette området før det er utarbeidet klare og allment aksepterte retningslinjer

---

## KONKLUSJON

---

På bakgrunn av fire oppsummerte studier fra utlandet synes infliximab generelt ikke å være kostnadseffektiv som kontinuerlig behandling for pasienter med fistulerende eller aktiv, refraktær Crohns sykdom. Unntaket kan være pasienter med god og langvarig respons. Det er imidlertid lite data tilgjengelig om livskvalitet til Crohn-pasienter behandlet med infliximab i klinisk praksis. Vi fant ingen evalueringer på ulcerøs kolitt. Det er ikke mulig å utlede konsekvensene for direkte kostnader ikke relatert til legemidler, endringer i behovet for kirurgiske inngrep, eller indirekte kostnader på bakgrunn av de oppsummerte studiene. Det finnes ingen norske samfunnsøkonomiske modeller overhodet og for få langtidsstudier til å kunne fastslå om infliximab er kostnadseffektivt for inflammatorisk tarmsykdom i Norge. Man bør derfor tolke resultatene med forsiktighet.

---

# Norske forhold

---

## BEHANDLING MED TNF $\alpha$ -HEMMERE VED NORSKE SYKEHUS

---

Vi gjennomførte en spørreundersøkelse i forbindelse med oppsummering av kunnskapsgrunnlaget for behandling av inflammatorisk tarmsykdom med TNF $\alpha$ -hemmere. Spørreundersøkelsen skulle gi et overblikk over dagens bruk av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom i Norge. Vi var spesielt interessert i om det var forskjeller i behandlingen mellom ulike deler av landet.

---

## METODE

---

Vi (alle forfatterne) utformet et spørreskjema med spørsmål relatert til bruk av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom (vedlegg 6). Spørsmålene omhandlet blant annet hvorvidt TNF-hemmere ble benyttet til inflammatorisk tarmsykdom, hvordan doseringsregimet var, hva som var kriterier for vurdering av effekt, strategi ved avtagende effekt og hvilke uønskede reaksjoner som medfører seponering av behandlingen.

Sykehus som potensielt ga behandling med TNF $\alpha$ -hemmere ble identifisert ved hjelp av nettside for fritt sykehusvalg (<http://www.sykehusvalg.net/>) og videre valg av fordøyelsessystemet og mage-tarmsykdommer og så indremedisin. Vi sendte spørreskjemaene til sykehusene i brev form med en tidsfrist. Etter svarfristens utløp ble det sendt en påminnelse på e-post til postmottak ved de sykehuse-  
ne vi ikke hadde mottatt svar fra. Det ble senere også sendt ut en påminnelse i brev form. Et spørre-  
skjema ble i tillegg sendt til Rikshospitalet-Radiumhospitalet HF. Undersøkelsen ble utført våren 2007.

Spørreskjemaene var ikke validerte.

---

## RESULTATER

---

Vi sendte ut totalt 48 spørreskjema og mottok totalt 44 identifiserbare svar.

### Grad av benyttelse av TNF $\alpha$ -hemmere i behandling av inflammatorisk tarmsykdom

Av de 44 svarene vi fikk svarte kun 6 at de ikke benyttet TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom. Av disse 6 hadde 2 spesifisert at det var grunnet samarbeid med et annet sykehus, slik at pa-

sientene ble henvist dit. Det var generelt små sykehus som ikke tilbød denne behandlingen selv. Alle helseregionene benyttet TNF $\alpha$ -hemmere til pasienter med inflammatorisk tarmsykdom.

Av de sykehusene som svarte at de benyttet TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom var det 7 sykehus som kun benyttet dem ved Crohns sykdom og ikke ved ulcerøs kolitt. Blant de sykehusene hvor TNF $\alpha$ -hemmere ble benyttet på begge indikasjoner, var det et mye høyere antall pasienter med Crohns sykdom enn ulcerøs kolitt som fikk behandlingen (vanligvis en faktor på 3 eller mer). Antall pasienter behandlet med TNF $\alpha$ -hemmere for inflammatorisk tarmsykdom innen hver helseregion ser ut til å være lavest i Helse midt-Norge og høyest i Helse øst. Tallene er ikke korrigeret for befolkningsgrunnlag.

### **Behandlingsregime**

I all hovedsak benyttes induksjonsbehandling med 3 infusjoner med infliximab, mens det er større variasjon i den videre behandlingen. Av de 38 som har svart på spørsmålet er det 7 som sier de kun benytter episodisk behandling.

I de aller fleste tilfellene får pasienten samtidig behandling med immunosuppressiva. Hele 30 av 38 svarer at slik kombinasjonsbehandling gis alltid eller nesten alltid.

12 av 38 har svart at det har hendt at de har benyttet TNF $\alpha$ -hemmer som primærbehandling ved nydiagnostisert inflammatorisk tarmsykdom.

16 av sykehusene svarer også at de har benyttet andre TNF $\alpha$ -hemmere enn infliximab i behandling av inflammatorisk tarmsykdom.

---

## **DISKUSJON**

---

TNF $\alpha$ -hemmere tilbys som behandling for inflammatorisk tarmsykdom over hele landet, med flest behandlede pasienter i helseregionene vest og øst. Disse tallene er ikke korrigeret for pasientgrunnlag

I Norge var infliximab (Remicade) den eneste TNF $\alpha$ -hemmer som hadde indikasjon for behandling av Crohns sykdom og/eller ulcerøs kolitt da undersøkelsen ble gjort. Det finnes andre TNF $\alpha$ -hemmere på markedet i Norge, for andre indikasjoner, som er under utprøving for inflammatorisk tarmsykdom. Det er derfor ikke uventet at det ved enkelte sykehus har vært forsøkt behandling med andre TNF $\alpha$ -hemmere enn infliximab. I hovedsak er det de store sykehusene som har forsøkt dette.

I henhold til preparatomtalen for infliximab skal dette medikamentet først benyttes når annen behandling svikter eller ikke tolereres. Vi fant imidlertid at 12 av 38 svarte at de hadde benyttet infliximab for nydiagnostisert inflammatorisk tarmsykdom. I tillegg viser svarene at pasienter oftest fortsetter med hele eller deler av sin opprinnelige behandling når behandling med infliximab starter. Vi finner ingen forskjeller mellom helseregionene.

---

## **KONKLUSJON**

---

Behandling med TNF $\alpha$ -hemmere tilbys i alle helseregioner i Norge. Det er forskjeller i bruk av kombinasjon med immunosuppressiva og doseregimene mellom sykehusene, men det er ingen markante forskjeller i bruken mellom helseregionene.

---

## Referanser

- (1) Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Aadland E, Sauar J, Lygren I et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut* 1997; 40(3):328-332.
- (2) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369(9573):1641-1657.
- (3) Solberg IC, Jahnsen J, Vatn M, Moum B, Lygren I. The IBSEN Study Group. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis (UC). A prospective population based study in South-eastern Norway from January 1990 to December 2004 (IBSEN study). *Gastroenterology* 128[4], A114. 2005.

Ref Type: Abstract

- (4) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105(6):1716-1723.
- (5) Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12):1430-1438.
- (6) Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007; 369(9573):1627-1640.
- (7) Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3(7):521-533.
- (8) Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology* 2005; 129(2):550-564.
- (9) Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci* 1995; 40(2):296-304.
- (10) An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. The Mesalamine Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 124(2):204-211.
- (11) Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6):1345-1353.

- (12) BARON JH, CONNELL AM, KANAGHINIS TG, Lennard-Jones JE, JONES AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962; 2(5302):441-443.
- (13) Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305(6844):20-22.
- (14) Ardizzone S, MacOni G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi PG. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55(1):47-53.
- (15) Chande N, Macdonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006618.
- (16) Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(5):379-388.
- (17) Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Beckett JM, Best WR, Kern F, Jr. et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77(4 Pt 2):847-869.
- (18) Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86(2):249-266.
- (19) Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123(2):132-142.
- (20) Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332(5):292-297.
- (21) Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(22):1627-1632.
- (22) Clark W, Raftery J, Song F, Barton P, Cummins C, Fry-Smith A et al. Systematic review and economic evaluation of the effectiveness of infliximab for the treatment of Crohn's disease. [Review] [92 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* 2003; 7(Winchester, England):1-67.
- (23) Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1(8167):514.
- (24) Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. [Review] [74 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3):CD003873, 2005; 2005.(3).
- (25) Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- (26) Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007; 25(1):19-37.

- (27) Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128(7):1805-1811.
- (28) Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52(7):998-1002.
- (29) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.[see comment][erratum appears in *N Engl J Med.* 2006 May 18;354(20):2200]. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(23):2462-2476.
- (30) Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001; 7(2):83-88.
- (31) D'Haens G, van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999; 116(5):1029-1034.
- (32) Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2004; 8(5):231-233.
- (33) Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 16(11):1167-1171.
- (34) Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 Issue 4. Chichester (UK): John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- (35) Koelewijn C, Schrijvers A, Oldenburg B. Infliximab use in patients with Crohn's disease: Quality of life, costs and resource use. *Netherlands Journal of Medicine* 2006; 64(7):212-218.
- (36) Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121(5):1088-1094.
- (37) 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. *The New England journal of medicine* 1997; 337(15):1029-1035.
- (38) Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2004; 53(10):1485-1493.
- (39) Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349(9051):521-524.
- (40) 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(9317):1541-1549.

- (41) 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. *The New England journal of medicine* 1999; 340(18):1398-1405.
- (42) 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):761-769.
- (43) Feagan BG, Yan S, Bala M, Bao W, Lichtenstein GR. The effects of infliximab maintenance therapy on health-related quality of life. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98(10):2232-2238.
- (44) Lichtenstein GR, Bala M, Han C, DeWoody K, Schaible T. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2002; 8(4):237-243.
- (45) Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease.[see comment]. *Gastroenterology* 2004; 126(2):402-413.
- (46) Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 128(4):862-869.
- (47) Lemann M, Mary J, Duclos B, Veyrac M, Dupas J, Delchier JC et al. Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn's Disease Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1054-1061.
- (48) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2004; 350(9):876-885.
- (49) Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, ACCENT IS. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2004; 2(10):912-920.
- (50) Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: Results from the ACCENT II study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 23(8):1127-1136.
- (51) Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial.[see comment]. *Gastroenterology* 2006; 130(2):323-33quiz.
- (52) Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007; 132(1):52-65.
- (53) Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):829-838.
- (54) Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129(3):807-818.
- (55) Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3):228-238.

- (56) Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007; 357(3):239-250.
- (57) Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63(3):433-442.
- (58) Winter TA, Wright J, Ghosh S, Jahnsen J, Innes A, Round P. Intravenous CDP870, a PEGylated Fab' fragment of a humanized antitumour necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: an exploratory study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2004; 20(11-12):1337-1346.
- (59) Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximise remission and minimise corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease: a time bound approach. *Aliment Pharmacol Ther* 2008.
- (60) D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *The Lancet* 2008;(9613):660-667.
- (61) Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(1):40-46.
- (62) Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease.[see comment]. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63(3):433-42quiz.
- (63) Froslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133(2):412-422.
- (64) Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39(10):1017-1020.
- (65) Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD006893.
- (66) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007; 56(9):1232-1239.
- (67) Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7):601-608.
- (68) Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S et al. Withdrawal of Immunosuppression in Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance: A Randomized Trial. *Gastroenterology* 2008.
- (69) Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG. Greater exposure to infliximab is not associated with increase in mortality and serious infections – TREAT Registry data with nearly 20,000 patient-years of follow-up. *Gastroenterology* 132, A178-Abstract S1123. 2007.

Ref Type: Abstract



- (70) Moum B. [New drug financing model causes concerns]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126(21):2830.
- (71) Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- (72) Dolan P, Olsen J. *Distributing Health Care. Economic and Ethical Issues*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- (73) 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):1640-1656.
- (74) Silverstein MD, Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Feagan BG, Nietert PJ et al. Clinical course and costs of care for Crohn's disease: Markov model analysis of a population-based cohort. *Gastroenterology* 1999; 117(1):49-57.
- (75) Gregor JC, McDonald JWD, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 1997; 3(4):265-276.
- (76) Jaisson-Flot I, Flourie B, Descos L, Colin C. Management for severe Crohn's disease: A lifetime cost-utility analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2004; 20(3):274-279.
- (77) Marshall J, Blackhouse G, Goeree R, Brazier N, Irvine E, Faulkner L et al. Influximab for the treatment of Crohn's disease: a systematic review and cost-utility analysis (Structured abstract). 2002.
- (78) Bodger K. Economic implications of biological therapies for Crohn's disease: review of infliximab. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(9):875-888.
- (79) Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors AF. Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae (Structured abstract). SO: *Gastroenterology* 2002; 120(7):1640-1656.
- (80) Bodger K. Economic implications of biological therapies for Crohn's disease: Review of infliximab. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(9):875-888.
- (81) Mitton CR. Funding the new biologics: a health economic critique of the CCOHTA report: Influximab for the treatment of Crohn's disease (Brief record). SO: *Canadian Journal of Gastroenterology* 2002; 16(12):873-876.
- (82) Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L et al. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology* 2006; 131(3):719-728.
- (83) Blomqvist P, Ekbohm A. Inflammatory bowel diseases: health care and costs in Sweden in 1994. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(11):1134-1139.
- (84) Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut* 2004; 53(10):1471-1478.
- (85) Bernklev T, Jahnsen J, Henriksen M, Lygren I, Aadland E, Sauar J et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(5):402-412.
- (86) Bodger K. Cost of illness of Crohn's disease. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(10):639-652.

- (87) Siegel CA, Hur C, Korzenik JR, Gazelle GS, Sands BE. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease.[see comment]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2006; 4(8):1017-24quiz.
- (88) Jewell DP, Satsangi J, Lobo A, Probert C, Forbes A, Ghosh S et al. Infliximab use in Crohn's disease: impact on health care resources in the UK. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(10):1047-1052.
- (89) Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D. [Prioritization and health--should maximum-price life years be introduced?]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127(1):54-57.
- (90) Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. Oslo: Finansavdeling, Finansdepartementet, 2005.
- (91) Statistisk sentralbyrå. [www.ssb.no](http://www.ssb.no) . 2007.

Ref Type: Internet Communication

- (92) Ubel PA, Hirth RA, Chernew ME, Fendrick AM. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch Intern Med* 2003; 163(14):1637-1641.
- (93) Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ* 2007; 335(7616):358-359.
- (94) Sosial- og helsedirektoratet. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2007.
- (95) Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Hanauer S. Remission in patients with Crohn's disease is associated with improvement in employment and quality of life and a decrease in hospitalizations and surgeries. *American Journal of Gastroenterology* 2004; 99(1):91-96.
- (96) Feagan BG, Bala M, Yan S, Olson A, Hanauer S. Unemployment and disability in patients with moderately to severely active Crohn's disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2005; 39(5):390-395.
- (97) Feagan BG, Sandborn WJ, Lichtenstein G, Radford-Smith G, Patel J, Innes A. CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, for steroid-dependent Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 23(5):617-628.
- (98) Geboes K, Rutgeerts P, Opdenakker G, Olson A, Patel K, Wagner CL et al. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Current Medical Research & Opinion* 2005; 21(11):1741-1754.
- (99) Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease.[see comment]. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* 2004; 2(7):542-553.
- (100) Louis EJ, Watier HE, Schreiber S, Hampe J, Taillard F, Olson A et al. Polymorphism in IgG Fc receptor gene FCGR3A and response to infliximab in Crohn's disease: a subanalysis of the ACCENT I study. *Pharmacogenetics & Genomics* 2006; 16(12):911-914.
- (101) Schroder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18(1):11-16.

---

# Vedlegg

---

## VEDLEGG 1 – SØKESTRATEGI

---

### Søkestrategi etter systematiske oversikter

*Cochrane Library Issue 4, 2006*

Utført: 19.12.2006

**Treff: Cochrane Reviews (5), Other Reviews (3), Clinical Trials (101), Methods Reviews (0), Methods Studies (0), Technology Assessments (12), Economic Evaluations (11)**

#1((mhr next 24) or (anti near/1 tumo?r near/1 necrosis near/1 factor\*) or (anti-interleukin\*) or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal near/1 antibod\*) or trudexa or (tnf next receptor\*) or (hybridoma near/1 antibody) or (Tnr near/1 001) or cachectin or cachetin or (tissue near/1 necrosis near/1 factor) or (tumor near/1 necrosis near/1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva):ti,ab,kw 2621 edit delete

#2 MeSH descriptor Tumor Necrosis Factor-alpha explode all trees 1055 edit delete

#3 MeSH descriptor Antibodies, Monoclonal, this term only 1517 edit delete

#4 MeSH descriptor Muromonab-CD3 explode all trees 195 edit delete

#5 MeSH descriptor Receptors, Tumor Necrosis Factor explode all trees 329 edit delete

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) 3707 edit delete

#7 ((crohn\* disease) or (granulomatous near/1 colitis) or (granulomatous near/1 enteritis) or (regional\* near/2 enteritis) or ileocolitis or (regional near/2 colitis) or (cleron disease) or (morbus near/2 crohn) or (regional near/2 enterocolitis) or (inflammatory bowel diseas\*) or (colon near/1 inflammat\*) or colitis or (colitis near/1 ulcerativ\*) or (colitis near/1 ulcerosa) or (ulcerous near/1 colitis) or (ulcerative near/1 colorectitis) or (ulcerative near/1 procto near/1 colitis) or (ulcerative near/1 proctocolitis) or uc or ileitis or pouchitis or behcet\* or (triple-symptom complex) or rcd or coeliac\* or celiac\*):ti,ab,kw 2452 edit delete

#8 MeSH descriptor Crohn Disease, this term only 593 edit delete

#9 MeSH descriptor Inflammatory Bowel Diseases, this term only 121 edit delete

#10 MeSH descriptor Colitis, Ulcerative, this term only 566 edit delete

#11 MeSH descriptor Ileitis, this term only 18 edit delete

#12 MeSH descriptor Behcet Syndrome, this term only 58 edit delete

#13 MeSH descriptor Celiac Disease, this term only 136 edit delete

#14 (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) 2452 edit delete

#15 (#6 AND #14)

**CRD sine web sider**

**Utført: 19.12.2006**

**Treff: DARE (2 ref), NHS EED(10), HTA (7)**

1 MeSH Crohn Disease 67

# 2 MeSH Inflammatory Bowel Diseases 28

# 3 MeSH Colitis, Ulcerative 31

# 4 MeSH Ileitis 1

# 5 MeSH Behcet Syndrome 2

# 6 MeSH Celiac Disease 17

# 7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 122

# 8 MeSH Tumor Necrosis Factor-alpha 13

# 9 MeSH Antibodies, Monoclonal 231

# 10 MeSH Muromonab-CD3 0

# 11 MeSH Receptors, Tumor Necrosis Factor EXPLODE 1 36

# 12 #8 OR #9 OR #10 OR #11 250

# 13 #7 AND #12 19

**EMBASE**

**Søkt: 1988 to 2006 Week 50**

**Treff 200**

1. (mhr 24 or (anti adj1 tumo?r adj1 necrosis adj1 factor\$) or anti-interleukin\$ or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal adj1 antibod\$) or trudexa or tnf receptor\$ or (hybridoma adj1 antibody) or (Tnr adj1 "001") or cachectin or cachetin or (tissue adj1 necrosis adj1 factor) or (tumor adj1 necrosis adj1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva).tw.
2. Tumor Necrosis Factor Alpha/
3. Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/
4. Tumor Necrosis Factor Receptor/
5. Tumor Necrosis Factor/
6. Adalimumab/
7. Infliximab/
8. Monoclonal Antibody/
9. Etanercept/
10. Efalizumab/
11. or/1-10
12. (crohn\$ disease or (granulomatous adj1 colitis) or (granulomatous adj1 enteritis) or (regional\$ adj2 enteritis) or ileocolitis or (regional adj2 colitis) or cleron disease or (morbus adj2 crohn) or (regional adj2 enterocolitis) or inflammatory bowel diseas\$ or (colon adj1 inflammat\$) or colitis or (colitis adj1 ulcerativ\$) or (colitis adj1 ulcerosa) or (ulcerous adj1 colitis) or (ulcerative adj1 coloproctitis) or (ulcerative adj1 procto adj1 colitis) or (ulcerative adj1 proctocolitis) or uc or ileitis or pouchitis or behcet\$ or triple-symptom complex or rcd or coeliac\$ or celiac\$).tw.
13. Crohn Disease/
14. Colon Crohn Disease/
15. Colitis/

16. Ulcerative Colitis/
17. Ileitis/
18. Behcet Disease/
19. Celiac Disease/
20. or/12-19
21. 11 and 20
22. Systematic Review/
23. meta analysis/
24. metaanaly\$.tw.
25. meta analy\$.tw.
26. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
27. literature study.tw.
28. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
29. cochrane.ab.
30. medline.ab.
31. embase.ab.
32. (psychlit or psyclit).ab.
33. (psychinfo or psycinfo).ab.
34. (cinahl or cinhal).ab.
35. science citation index.ab.
36. bids.ab.
37. cancerlit.ab.
38. reference list\$.ab.
39. bibliograph\$.ab.
40. hand-search\$.ab.
41. relevant journals.ab.
42. manual search\$.ab.
43. selection criteria.ab.
44. data extraction.ab.
45. 43 or 44
46. review.pt.
47. 45 and 46
48. or/22-42,47
49. editorial.pt.
50. letter.pt.
51. Animal/
52. Nonhuman/
53. 51 or 52
54. Human/
55. 53 not (53 and 54)
56. or/49-50,55
57. 48 not 56
58. 21 and 57

## **Medline**

**Utført: 19.12.06**

**Ovid MEDLINE: 1966 to November Week 3 2006**

**Treff: 45**

1. (mhr 24 or (anti adj1 tumo?r adj1 necrosis adj1 factor\$) or anti-interleukin\$ or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal adj1 antibod\$) or trudexa or tnf receptor\$ or (hybridoma adj1 antibody) or (Tnr adj1 "001") or cachectin or cachetin or (tissue adj1 necrosis adj1 factor) or (tumor adj1 necrosis adj1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva).tw.
2. Tumor Necrosis Factor-alpha/
3. Antibodies, Monoclonal/
4. Muromonab-CD3/
5. exp Receptors, Tumor Necrosis Factor/
6. Antigens, CD27/
7. Antigens, CD30/
8. Antigens, CD40/
9. Antigens, CD95/
10. Receptors, Tumor Necrosis Factor, Type I/
11. Receptors, Tumor Necrosis Factor, Type II/
12. or/1-11
13. (crohn\$ disease or (granulomatous adj1 colitis) or (granulomatous adj1 enteritis) or (regional\$ adj2 enteritis) or ileocolitis or (regional adj2 colitis) or cleron disease or (morbus adj2 crohn) or (regional adj2 enterocolitis) or inflammatory bowel diseas\$ or (colon adj1 inflammat\$) or colitis or (colitis adj1 ulcerativ\$) or (colitis adj1 ulcerosa) or (ulcerous adj1 colitis) or (ulcerative adj1 coloproctitis) or (ulcerative adj1 procto adj1 colitis) or (ulcerative adj1 proctocolitis) or uc or ileitis or pouchitis or behcet\$ or triple-symptom complex or rcd or coeliac\$ or celiac\$).tw.
14. Crohn Disease/
15. Inflammatory bowel diseases/
16. Colitis, Ulcerative/
17. Ileitis/
18. Behcet Syndrome/
19. Celiac Disease/
20. or/13-19
21. 12 and 20
22. Meta-analysis/
23. meta analy\$.tw.
24. metaanaly\$.tw.
25. meta analysis.pt.
26. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
27. literature study.tw.
28. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
29. exp Review Literature/
30. cochrane.ab.
31. medline.ab.
32. embase.ab.
33. (psychlit or psyclit).ab.

34. (psychinfo or psycinfo).ab.
35. (cinahl or cinhal).ab.
36. science citation index.ab.
37. bids.ab.
38. cancerlit.ab.
39. reference list\$.ab.
40. bibliograph\$.ab.
41. hand-search\$.ab.
42. relevant journals.ab.
43. manual search\$.ab.
44. selection criteria.ab.
45. data extraction.ab.
46. 44 or 45
47. review.pt.
48. 46 and 47
49. or/22-43,48
50. comment.pt.
51. letter.pt.
52. editorial.pt.
53. animal/
54. human/
55. 53 not (53 and 54)
56. or/50-52,55
57. 49 not 56
58. 21 and 57

## **Søkestrategi etter randomiserte kontrollerte studier**

*Cochrane Library Issue 1, 2007*

**Utført: 28.02.2007**

**Treff: 115**

**Database: Central**

#1((mhr next 24) or (anti near/1 tumo?r near/1 necrosis near/1 factor\*) or (anti-interleukin\* or Certolizumab or (Cdp next 870) or Cdp870 or (Pha next 738144) or Pha738144) or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal near/1 antibod\*) or trudexa or (tnf next receptor\*) or (hybridoma near/1 antibody) or (Tnr near/1 001) or cachectin or cachetin or (tissue near/1 necrosis near/1 factor) or (tumor near/1 necrosis near/1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva):ti,ab,kw

#2 MeSH descriptor Tumor Necrosis Factor-alpha explode all trees

#3 MeSH descriptor Antibodies, Monoclonal, this term only

#4 MeSH descriptor Muromonab-CD3 explode all trees

#5 MeSH descriptor Receptors, Tumor Necrosis Factor explode all trees

#6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)

#7 ((crohn\* disease) or (granulomatous near/1 colitis) or (granulomatous near/1 enteritis) or (regional\* near/2 enteritis) or ileocolitis or (regional near/2 colitis) or (cleron disease) or (morbus near/2 crohn) or (regional near/2 enterocolitis) or (inflammatory bowel diseas\*) or (colon near/1 inflammat\*) or colitis or (colitis near/1 ulcerativ\*) or (colitis near/1 ulcerosa) or (ulcerous near/1 colitis) or (ulcerative near/1 coloproctitis) or (ulcerative near/1 procto near/1 colitis) or (ulcerative near/1 proctocolitis) or uc or ileitis or pouchitis or behcet\* or (triple-symptom complex) or rcd or coeliac\* or celiac\*):ti,ab,kw

#8 MeSH descriptor Crohn Disease, this term only

#9 MeSH descriptor Inflammatory Bowel Diseases, this term only

#10 MeSH descriptor Colitis, Ulcerative, this term only

#11 MeSH descriptor Ileitis, this term only

#12 MeSH descriptor Behcet Syndrome, this term only

#13 MeSH descriptor Celiac Disease, this term only

#14 (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)

#15 (#6 AND #14)

## **EMBASE**

**Utført: 280207**

**Avgrensning: 2004-2007**

**Filter for RCT: Sign**

**Ovid Embase 1980 to 2007 Week 08**

**Antall treff: 941**

1. (mhr 24 or (anti adj1 tumo?r adj1 necrosis adj1 factor\$) or anti-interleukin\$ or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal adj1 antibod\$) or trudexa or tnf receptor\$ or (hybridoma adj1 antibody) or (Tnr adj1 "001") or cachectin or cachetin or (tissue adj1 necrosis adj1 factor) or (tumor adj1 necrosis adj1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva or certolizumab or Cdp 870 or Cdp870 or Pha 738144 or Pha738144).tw.
2. Tumor Necrosis Factor Alpha/
3. Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody/
4. Tumor Necrosis Factor Receptor/
5. Tumor Necrosis Factor/
6. Adalimumab/
7. Infliximab/
8. Monoclonal Antibody/
9. Etanercept/
10. Efalizumab/ or Certolizumab Pegol/
11. or/1-10
12. (crohn\$ disease or (granulomatous adj1 colitis) or (granulomatous adj1 enteritis) or (regional\$ adj2 enteritis) or ileocolitis or (regional adj2 colitis) or cleron disease or (morbus adj2 crohn) or (regional adj2 enterocolitis) or inflammatory bowel diseas\$ or (colon adj1 inflammat\$) or colitis or (colitis adj1 ulcerativ\$) or (colitis adj1 ulcerosa) or (ulcerous adj1 colitis) or (ulcerative adj1 coloproctitis) or (ulcerative adj1 procto adj1 colitis) or (ulcerative adj1 proctocolitis) or uc or ileitis or pouchitis or behcet\$ or triple-symptom complex or rcd or coeliac\$ or celiac\$).tw.
13. Crohn Disease/
14. Colon Crohn Disease/



15. Colitis/
16. Ulcerative Colitis/
17. Ileitis/
18. Behcet Disease/
19. Celiac Disease/
20. or/12-19
21. 11 and 20
22. Clinical Trial/
23. Randomized Controlled Trial/
24. Randomization/
25. Double Blind Procedure/
26. Single Blind Procedure/
27. Crossover Procedure/
28. PLACEBO/
29. placebo\$.tw.
30. randomi?ed controlled trial\$.tw.
31. rct.tw.
32. random allocation.tw.
33. randomly allocated.tw.
34. allocated randomly.tw.
35. (allocated adj2 random).tw.
36. single blind\$.tw.
37. double blind\$.tw.
38. ((treble or triple) adj blind\$.tw.
39. Prospective study/
40. or/22-39
41. Case study/
42. case report.tw.
43. Abstract report/
44. Letter/
45. Human/
46. Nonhuman/
47. ANIMAL/
48. Animal Experiment/
49. 46 or 47 or 48
50. 49 not (45 and 49)
51. or/41-44,50
52. 40 not 51
53. 21 and 52

***Medline***

**Utført: 280207**

**Avgrensning: 2004-2007**

**Filter for RCT: CRD og Cochrane Highly Sensitive Search Strategy (2006)**

**Ovid Medline 1950 to February Week 2 2007**

**Antall: 177**

1 clinical trial.pt.

2 randomized controlled trial.pt.  
3 controlled clinical trial.pt.  
4 randomized.ab.  
5 placebo.ab.  
6 Clinical Trials/ 129711  
7 randomly.ab. 106116  
8 trial.ti. 65152  
9 or/1-8 641618  
10 Animals/ 3987213  
11 Humans/ 9562389  
12 10 not (10 and 11) 3030458  
13 9 not 12 604100  
14 (mhr 24 or (anti adj1 tumo?r adj1 necrosis adj1 factor\$) or anti-interleukin\$ or anti-tnf or avakine or adalimumab or etanercept or enbrel or infliximab or remicade or humira or (monoclonal adj1 antibod\$) or trudexa or tnf receptor\$ or (hybridoma adj1 antibody) or (Tnr adj1 "001") or cachectin or cachetin or (tissue adj1 necrosis adj1 factor) or (tumor adj1 necrosis adj1 serum) or humicade or remicade or efalizumab or raptiva or certolizumab or Cdp870 or Cdp 870 or Pha 738144 or Pha738144).tw. 138306  
15 Tumor Necrosis Factor-alpha/ 58617  
16 Antibodies, Monoclonal/ 126186  
17 Muromonab-CD3/ 1668  
18 exp Receptors, Tumor Necrosis Factor/ 23557  
19 Antigens, CD27/ 949  
20 Antigens, CD30/ 1271  
21 Antigens, CD40/ 3308  
22 Antigens, CD95/ 8245  
23 Receptors, Tumor Necrosis Factor, Type I/ 1917  
24 Receptors, Tumor Necrosis Factor, Type II/ 1219  
25 or/14-24 248219  
26 (crohn\$ disease or (granulomatous adj1 colitis) or (granulomatous adj1 enteritis) or (regional\$ adj2 enteritis) or ileocolitis or (regional adj2 colitis) or cleron disease or (morbus adj2 crohn) or (regional adj2 enterocolitis) or inflammatory bowel diseas\$ or (colon adj1 inflammat\$) or colitis or (colitis adj1 ulcerativ\$) or (colitis adj1 ulcerosa) or (ulcerous adj1 colitis) or (ulcerative adj1 coloproctitis) or (ulcerative adj1 procto adj1 colitis) or (ulcerative adj1 proctocolitis) or uc or ileitis or pouchitis or behcet\$ or triple-symptom complex or rcd or coeliac\$ or celiac\$).tw. 66012  
27 Crohn Disease/ 21219  
28 Inflammatory bowel diseases/ 6403  
29 Colitis, Ulcerative/ 20355  
30 Ileitis/ 1366  
31 Behcet Syndrome/ 5355  
32 Celiac Disease/ 10825  
33 or/26-32 77497  
34 25 and 33 3598  
35 13 and 34 377

## **Søkestrategi etter helseøkonomiske evalueringer**

### ***PubMed Cost of illness, livskvalitet og økonomiske evalueringer***

(antall studier funnet i parentes)

#1 Search inflammatory bowel disease OR crohn's OR ulcerative colitis Field: MeSH Terms 40 883

#2 Search cost of illness Field: MeSH Terms (9 020)

#3 Search #1 AND #2 Field: MeSH Terms, Limits: only items with abstracts (25, sykdomsbyrde av inflammatoriske tarmsykdommer)

#4 Search quality of life Field: Title (19 689)

#5 Search #1 AND #4 Limits: only items with abstracts (207, livskvalitet ved inflammatoriske tarmsykdommer)

#6 Search TNF or infliximab Limits: only items with abstracts (62 298)

#7 Search cost effectiveness Field: MeSH Terms, Limits: only items with abstracts (25 280)

#8 Search #1 AND #6 AND #7 Field: MeSH Terms, Limits: only items with abstracts

(11, økonomiske evalueringer av TNF-hemmere mot inflammatoriske tarmsykdommer)

---

## VEDLEGG 2 – SKJEMA FOR VURDERING AV RELEVANS

---

### Trinn 2-skjema, Prosjekt 368, TNF gastro

Utført av,

dato:.....  
.....

Forfatter, tittel, årstall:

.....  
.....  
.....

#### Populasjon

Pasienter med	Kryss av
Crohns sykdom	
Ulcerøs colitt	

#### Studiedesign

	Kryss av
Systematiske oversikter	
Randomiserte, kontrollerte studier	

#### Intervensjon

Behandling med	Kryss av
TNF- $\alpha$ hemmere alene	
TNF- $\alpha$ hemmere i kombinasjon med annen medisinsk behandling	
Kontrollgruppe	Kryss av
Placebo	
Annen medisinsk behandling	

#### Endepunkt

	Kryss av
Sykdomsaktivitetsindekser (DCAI, Harvey-Bradshaw m.fl)	
Endoskopi (slimhinnetilheling, forverring, komplikasjoner)	
Calprotektin i avføring	
C-reaktivt protein (CRP)	
Effekt på fistler	
Helserelatert livskvalitet, sykemeldinger, uføretrygd	
Bivirkninger (sikkerhet) og frafall	

#### Konklusjon

Studien <i>ekskluderes</i> fra videre vurdering:	Kryss av
Ikke aktuell <i>populasjon</i>	
Ikke aktuell <i>studiedesign</i>	
Ikke aktuell <i>intervensjon</i>	
Ikke aktuelt <i>endepunkt</i>	

Studien <i>inkluderes</i> :	Kryss av
<i>Til trinn 3</i>	

---

## VEDLEGG 3 – SJEKKLISTER FOR VURDERING AV STUDIEKVALITET

---

### Vedlegg 3a

#### *Kritisk vurdering av systematiske oversikter*

JA UKLART NEI DELVIS

- 1 Beskriver forfatterne klart hvor og hvordan de har søkt etter litteratur
- 2 Er litteratursøket tilstrekkelig omfattende?  
- databaser, søk i referanselister, er forfattere/eksperter kontaktet?
- 3 Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt for å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes (populasjon, intervensjon/eksposisjon, utfall, studiedesign)?
- 4 Er det sikret mot systematiske skjevheter (bias) ved seleksjon av studier (seleksjonskriterier, vurdering gjort av flere personer uavhengig av hverandre)?
- 5 Er kriteriene som er brukt for å vurdere kvaliteten (validiteten) av de inkluderte studiene, klart beskrevet?
- 6 Er validiteten av alle studiene som det er referert til i teksten, vurdert ved hjelp av relevante kriterier (enten under seleksjon av studier eller i analysen av studiene)?
- 7 Er metodene som ble brukt da resultatene ble sammenfattet, klart beskrevet?
- 8 Ble resultatene fra studiene sammenfattet forsvarlig sett i lys av spørsmålet som oversikten handler om?
- 9 Er forfatternes konklusjoner støttet av data og/eller analyser som er beskrevet eller rapportert i oversikten?
- 10 Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

Mangelfull  
Moderat  
Høy

### **Vedlegg 3b**

#### ***Kritisk vurdering av randomiserte kontrollerte studier (RCT)***

JA UKLART NEI

- 1 Er utvalget tilfeldig fordelt (randomisert) til tiltaks- og kontrollgruppe?
- 2 Er denne randomiseringen skjult?
- 3 Er gruppene like ved oppstart av studien (er det lik fordeling av prognostiske faktorer, se etter tabell over karakteristika for tiltaks- og kontrollgruppen)?
- 4 Er gruppene behandlet likt bortsett fra for tiltaket som evalueres?
- 5 Er deltakere/pasienter uvitende (blindet) med hensyn til hvilken gruppe de er i?
- 6 Er utøverne eller behandlerne uvitende om hvem som er i hvilken gruppe?
- 7 Er den som vurderte resultatene og evt analyserte dataene uvitende om hvilket tiltak deltakerne fikk?
- 8 Er deltakerne analysert i sin opprinnelige gruppe? (“intention to treat”)?
- 9 Er det gjort rede for alle deltakerne ved slutten av studien?
- 10 Er måling av alle relevante utfall/endepunkter utført standardisert, gyldig og pålitelig?
- 11 Er resultatene presise? (Er det oppgitt konfidensintervall eller p-verdier?)

### **Vedlegg 3c**

#### ***Kritisk vurdering av helseøkonomiske studier***

##### **Inklusjonskriterier**

- P Er pasientpopulasjonen relevant?
- I Er intervensjonen relevant?
- K Er komparator relevant?
- O Er effektmålet/utfallet relevant i sammenhengen?
- S Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA) relevant for problemstillingen?

## Beskrivende spørsmål

- P Hvilken pasientpopulasjon omhandler analysen?
- I Hvilken intervensjon omhandler analysen?
- K Hvilken komparator benyttes?
- O Hva var effektmålet/utfallet?
- S Hva slags type økonomisk evaluering er det? (eks: CEA, CUA)
- B1 Hvilken type analyse ble brukt? (eks: modell, RCT osv.)
- B2 Hvor lang tid analyseres?
- B3 Hva er diskonteringsraten?
- B4 Hvilken valuta er benyttet?
- B5 Hvilket pris-/valutaår er brukt?

## Validitet (intern og ekstern)

Ja / Uklart / Nei /Ikke rapportert/kommentar

- |                      |  |
|----------------------|--|
| Overordnet           | Var perspektivet relevant for problemstillingen?<br>(eks. samfunnmessig perspektiv)                                    |
| ”                    | Var komparator relevant?   |
| ”                    | Er analysemetoden (CEA, CUA, CMA, CA)<br>relevant for problemstillingen?   |
| Effekter             | Er alle effekter (positive og negative) identifisert og<br>tatt med?   |
| ”                    | Er alle effekter målt på en valid måte?  |
| ”                    | Er alle effekter verdsatt på en valid måte?  |
| Kostnader            | Er alle kostnader identifisert og tatt med?  |
| ”                    | Er alle kostnader målt på en valid måte?   |
| ”                    | Er alle kostnader verdsatt på en valid måte?   |
| Tids-<br>dimensjonen | Er tidsdimensjonen relevant? (både lang nok og den<br>samme for kostnader og effekter)                                 |
| ”                    | Er framtidige kostnader og effekter diskontert<br>tilfredsstillende?   |
| Usikkerhet           | Er usikkerheten tilstrekkelig belyst ved<br>sensitivitetsanalyser på viktige variabler som det er<br>usikkerhet rundt? |
| Overordnet           | Ser det ut til at det er noen konkrete feil i<br>modellen/analysene?   |

## Kvalitet på rapporteringen

JA UKLART NEI IKKE RAPPORTERT

- R1 Er det presentert tilfredsstillende informasjon om kostnadene? (kilder, pris, mengde, etc.)
- R2 Er kostnader og effekter presentert separat?
- R3 Er det presentert nok detaljer om modellen/metoden? (reproduserbart)
- R4 Har forfatterne på en tilfredsstillende måte redegjort for usikkerheten rundt de usikre variabelestimatene?
- R5 Oppgis svaret på problemstillingen som analyseres?
- R6 Er konklusjonen i samsvar med analysen?
- R7 Er konklusjonen fulgt av passende advarsler?

---

## VEDLEGG 4 – RANGERING AV STUDIEKVALITET

---

Rangeringen er basert på total vurdering av kvalitet

Rang	Kriterier
<b>Høy</b>	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt hvis studien eller oversikten høyst sannsynlig ikke vil endre seg.
<b>Middels</b>	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; der kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt sannsynligvis ikke vil endre seg.
<b>Lav</b>	Brukes hvis få eller ingen av kriteriene fra sjekklisten er oppfylt; hvor kriteriene ikke er oppfylt eller ikke er adekvat beskrevet hvis konklusjonene av studien eller oversikt antas å ville endre seg.



---

## VEDLEGG 5 – KORT BESKRIVELSE AV INKLUDERTE STUDIER

---

### Kort beskrivelse av inkluderte studier

Vi har i rapporten kun beskrevet hvilke resultater de systematiskeoversiktene har hentet ut fra randomiserte kontrollerte studier uten at vi nærmere har beskrevet hva som kjennetegnet hver av disse studiene. Vi har derfor lagt ved dette vedlegget som kort forteller hensikten med de ulike studiene og laget en tabell som kort oppsummerer resultatene i de enkelte studiene. Beskrivelsene her i vedlegg 5 omhandler kun bruk av infliximab hos voksne da primærstudiene for adalimumab og certlizumab er beskrevet i rapporten.

### Ulcerøs kolitt – Randomiserte kontrollerte studier inkludert i de systematiske oversiktsartiklene

Vi identifiserte 2 systematiske oversikter hvor det ble totalt identifisert 7 ulike randomiserte kontrollerte studier i 6 publikasjoner. Blant disse var 2 av studiene gjort åpent slik at pasientene visste hvilken behandling de fikk (32;33). De resterende 5 studiene ble gjort blindet slik at verken pasienten eller behandlende lege visste hvilken behandling pasienten fikk (27-30). Her er en kort beskrivelse av de inkluderte studiene:

#### *Armuzzi et al.,2004*

Studien av Armuzzi og medarbeidere (32) inkluderte pasienter med moderat til alvorlig steroidavhengig ulcerøs kolitt. Pasientene måtte ha en etablert diagnose for ulcerøs kolitt, hadde vært avhengige av kontinuerlig steroid behandling for mer enn ett år og ha DAI score > 6. Pasientene fikk infliximab 5 mg/kg ved uke 0, 2 og 6, fulgt av behandling hver 8 uke eller metylprednisolon 0,7-1 mg/kg intravenøst daglig i 1 uke, så nedtitrering mot laveste dose for symptomfrihet. Endepunkt i studien var klinisk remisjon definert som DAI score < 3.

#### *Ochsenkuhn et al., 2004*

Ochsenkuhn og medarbeidere (33) inkluderte pasienter som hadde akutt sykdom med modifisert Truelove og Witt aktivitetsscore >10, tilbakefall som hadde vart i minst 2 uker, og som ikke fikk immunsuppressive legemidler, immunmodulerte legemidler eller mer enn 10 mg/dag med prednisolon. Pasientene måtte være refraktære til 5-aminosalisyl preparater. Studiegruppen fikk infliximab 5 mg/kg ved uke 0, 2 og 6, mens kontrollgruppen fikk prednisolon 1,5 mg/kg daglig i 2 uker fulgt av 1 mg/kg daglig i 1 uke, så nedtitrering med reduksjon på 5 mg per uke. Endepunktene var klinisk respons i form av nedgang på >5 poeng fra baseline i mTW score, score på <10 poeng ved uke 3 og 13 og ikke behov for starte/øke prednisolon dosen eller kolektomi. Sekundært undersøkte de remisjon definert som fravær av symptomer på inflammasjon sammen med tegn på slimhinnetilheling ved uke 13.

#### *Järnerot et al.,2001 (studie avsluttet ved interrimsanalyse, favør infliximab)*

Studien av Järnerot og medarbeidere (27) inkluderte pasienter med moderat til alvorlig tilbakefall i sin ulcerøse kolitt. Vurdering ble utført i henhold til Seo index. Pasientene måtte ha fulminant colitis index score  $\geq 8$  på dag 3 etter start med intensiv intravenøs kortikosteroidbehandling (4 mg betametasone, 2xdg) eller Seo index tilsvarende alvorlig eller moderat sykdom ved dag 5, 6 eller 7. Inkluderte pasienter fikk enten så nært infliximab 5 mg/kg som mulig eller placebo, i tillegg til den pågående steroidbehandlingen. Ved overgang til oral behandling ble 40 mg prednisolon gitt daglig, med nedtrapping på 5 mg/dag hver uke. Vedlikeholdsbehandling med et mesalaminbasert legemiddel ble startet eller videreført. I tillegg var det mulig å legge til azathioprin 1.5-2 mg/kg. Alle pasienter fikk pro-

fylakse mot infeksjoner (trimehoprim 160 mg og sulfamethoxazol 800 mg daglig i 8 uker). Primært endepunkt var kolektomi eller død innen 90 dager etter infusjon med infliximab, mens sekundært endepunkt var klinisk og endoskopisk remisjon i de pasientene som ikke fikk fjernet hele eller deler av tykktarmen.

### ***Probert et al., 2003***

I studien av Probert og medarbeidere (28) ble pasienter med etablert ulcerøs kolitt inkludert. Pasientene skulle tidligere ikke ha vist respons på steroider og de måtte ikke ha umiddelbart behov for kolektomi. Nåværende tilbakefall skulle ikke vise respons på konvensjonell behandling i form av minst 30 mg prednisolon (eller ekvipotent behandling) i 1 uke. Pasientene hadde også score på  $\geq 6$  på ulcerative colitis symptom score (UCSS) og sigmoidoskopiscore  $>2$  på Barons skala. Pasientene ble ekskludert dersom det var sannsynlig at de ville trenge kolektomi eller dersom sykdomsutbruddet var så alvorlig at studiedeltakelse ikke var forsvarlig. Studiegruppen fikk infliximab 5 mg/kg og kontrollgruppen fikk placebo ved uke 1 og uke 2. Endepunktene var klinisk remisjon definert som UCSS  $\leq 2$  ved uke 6 og endoskopisk remisjon definert som Baron score = 0 ved uke 6. I tillegg undersøkte de endinger i UCSS, serum C-reaktivt protein (CRP), endinger i daglig steroiddose og livskvalitet (QoL).

### ***Sands et al., 2001 (studie avsluttet tidlig grunnet lav rekruttering)***

Studien av Sands og medarbeidere (30) inkluderte pasienter med aktiv ulcerøs kolitt (utbrudd konstatert og varighet over 2 uker) som ikke responderte på steroidbehandling. Steroidbehandlingen måtte ha vært prednisolon 40-60 mg/daglig i minst 7 dager, hvorav minst 5 med intravenøs administrering. Andre medisiner som 5-aminosalisylater, antibiotika, 6-mercaptopurin, azathioprin og diaré-stoppende midler var tillatt dersom dosen var stabil i behandlingsperioden på 2 uker. Pasientene hadde minst 10 på Truelove og Witts skala. Endoskopisk baseline ble klassifisert etter Blackstone scorings system. Pasientene fikk en enkelt infusjon med infliximab 5, 10 eller 20 mg/kg eller placebo. Primært endepunkt i studien var behandlingssvikt 2 uker etter infusjonen. Behandlingssvikt var at en eller flere av følgende kriterier ble oppfylt: manglende klinisk respons i form av ikke å ha  $<10$  poeng på Truelove og Witts skala og ha gått ned  $>5$  poeng og totalt, kolektomi, behov for unnsetningsbehandling (rescue behandling,  $>60$  mg/dag steroid, cyklosporin, andre immunhemmende legemidler) eller ulcerøs kolitt relatert død. Sekundært endepunkt var sammenlikning av de individuelle kriteriene for behandlingssvikt, endring fra baseline i Truelow og Witt score, pasientens og legens responsevaluering, ESR, CRP, endoskopivurdering (sigmoidoskopi) og histologi.

### ***Rutgeerts et al., 2005 (active ulcerative colitis trial – ACT 1 og ACT 2)***

Studien ACT 1 og 2 (29) inkluderte pasienter med moderat til alvorlig sykdom basert på sigmoidoskopi og Mayo score mellom 6 og 12 på tross av annen behandling for sin ulcerøse kolitt. Slik behandling var kortikosteroider alene eller sammen med azathioprin eller 6-mercaptopurin. I ACT2 skulle man heller ikke ha effekt av medisiner inneholdende 5-aminosalisylater. Det var tilstrekkelig at man visste fra tidligere bruk at disse legemidlene ikke ga tilstrekkelig respons hos pasienten. Pasientene ble randomisert til infliximab 5 eller 10 mg/kg eller placebo ved uke 0, 2, 6 og deretter hver 8. uke til uke 46 (ACT 1) eller 22 (ACT 2).

Både i ACT 1 og ACT 2 var primært endepunkt klinisk respons ved uke 8. Klinisk respons ble definert som reduksjon i Mayo Clinic score på  $\geq 30$  % og  $\geq 3$  poeng, sammen med reduksjon  $\geq 1$  poeng eller totalscore på 0 eller 1 på subscore for endetarmsblødning.

Sekundære endepunkter i ACT 1 var klinisk respons eller remisjon med avslutning av steroidbehandling ved uke 30 og 54, klinisk remisjon og slimhinneheling ved uke 8, 30 og 54, og klinisk respons ved uke 8 hos tidligere steroidrefraktære pasienter. Sekundære endepunkter i ACT 2 var klinisk respons eller remisjon med avslutning av steroidbehandling ved uke 30, klinisk remisjon og slimhin-

netilheling ved uke 8 og 30, og klinisk respons ved uke 8 hos tidligere steoidrefraktære pasienter. Remisjon var definert som Mayo score  $\geq 2$  poeng med ingen subscore  $>1$ . Slimhinnetilheling ble definert som score 0 eller 1 på endoskopisubscore i Mayo.

## Oversikt over studier og resulater i tabellform – pasienter med ulcerøs kolitt

**Tabell 27. Randomisert kontrollerte studier om behandling med infliximab hos pasienter med ulcerøs kolitt – effekt og sikkerhet**

Studie	Deltakere	Intervensjon (antall pasienter)	Effekt mål	Oppfølging	Resultat	Design
Armuzzi et al., 2004	Moderat til alvorlig steroid avhengig UC.  Etablert diagnose, steroid-avhengighet $> 1$ år, DAI score $>6$ .	<b>Studiegruppe (10):</b> Infliximab 5 mg/kg; uke 0, 2, 6, så hver 8. uke  <b>Kontrollgruppe (10):</b> Metylprednisolon 0,7-1 mg/kg daglig i 1 uke, så nedtitrering mot laveste dose for symptomfrihet	Remisjon definert som DAI score $<3$	Ved rapporterings-tidspunkt: Studiegruppe: mean 9,8 +/-1,1 måneder  Kontrollgruppe: 9,7 +/-1,0 måneder	Alle pasienter i begge grupper nådde remisjon.  Studiegruppe nådde remisjon etter 1 infusjon og steroider ble fortløpende avsluttet.	Åpen RCT
Ochsenkuhn et al., 2004	Moderat til alvorlig UC.  Tilbakefallsvarighet $> 2$ uker, ikke behandling med immun-suppressive legemidler, immunmodulerende legemidler eller $> 10$ mg/dag med prednisolon. Refraktær til 5-ASA. Modifisert Truelove and Witt $>10$	<b>Studiegruppe (6):</b> Infliximab 5 mg/kg; uke 0, 2, 6  <b>Kontrollgruppe (7):</b> Prednisolon 1,5 mg/kg daglig i 2 uker, 1 mg/kg daglig i 1 uker, så nedtitrering med reduksjon på 5 mg per uke  Concomitant steroid behandling avsluttet ved studiestart. Tillatt med stabil dose mesalazine, sulfasalazine, antibiotika eller anti-diaree midler	Primært - Behandlingssuksess (definert som: klinisk respons på $>5$ poeng nedgang i mTW-skala og $<10$ poeng ved uke 3 og 13 og ikke behov for starte/øke prednisolon dosen eller kolektomi)  Sekundært - Remisjon etter 13 uker (definert som: fravær av symptomer på inflammasjon sammen med tegn på slimhinnetilheling)	13 uker etter behandlings-start i studien	Behandlingssuksess: 5 av 6 i infliximab-gruppen og 6 av 7 i steroidgruppen  Remisjon: 3 av 6 i infliximab-gruppen og 5 av 7 i prednisolon-gruppen.  I tillegg rapporteres endoskopisk remisjon ved uke 13: 3 av 6 i infliximabgruppen og 4 av 7 i kontrollgruppen	Åpen, pilot RCT
Jarnerot et al., 2005	Moderat til alvorlig UC som ikke responderer på vanlig intensiv intravenøs steroid behandling	<b>Studiegruppe (24):</b> Infliximab 5 mg/kg, 1 dose <b>Kontrollgruppe (21):</b> Placebo  Behandling ble gitt i tillegg til pågående kortikosteroid behandling	Primært - Kolektomi eller død innen 90 dager etter infusjon  Sekundært - klinisk remisjon på Seo index - endoskopisk remisjon 1 og 3 måneder etter infusjon	90 dager	Signifikant flere i placebogruppen hadde kolektomi OR 4,9 (CI 1,4-17) (p=0,017)  Klinisk utvikling hos de som unngikk kolektomi var lik i begge grupper. Det samme var endoskopisk utseende	RCT
Probert et al., 2003	Moderat alvorlig steroid resistent UC.  Ikke respons på 30 mg prednisolon (eller ekvivalent behandling) i 1 uke UCSS $\geq 6$ Sigmoidoskopi-score $>2$ på Barons skala.	<b>Studiegruppe (23):</b> Infliximab 5 mg/kg; uke 0 og 2.  <b>Kontrollgruppe (20):</b> Placebo  Stabil dose 6-MP eller azathioprin var tillatt. Glukokortikosteroider stabil under screening så kunne den justeres.	- Klinisk remisjon (UCSS $\leq 2$ ved uke 6). - Sigmoidoskopisk remisjon (Barons score=0 ved uke 6).  Sekundære endepunkter: - endring i UCSS, Baron score - QoL (IBDQ og EuroQoL). - CRP - steroiddose	6 uker	Ingen signifikante forskjeller for UCSS $\leq 2$ , (39 % vs 30 % i placebo) eller Baron score = 0 (26 % vs 30 % i placebo)  Ikke signifikant forskjell i endring i UCSS, Baron score, CRP, QoL	RCT

Studie	Deltakere	Intervensjon (antall pasienter)	Effekt mål	Oppfølging	Resultat	Design
Sands et al., 2001	Alvorlig UC, steroid ufølsom  11 of 60 planned. Slow enrollment	<b>Studiegruppe (3+3+2):</b> Infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg eller 20 mg/kg; uke 0.  <b>Kontrollgruppe (3):</b> Placebo	Behandlings-svikt (definerte kriterier) ved uke 2  Sekundære endepunter, uke 2: -Sammenlikning av de individuelle kriteriene for behandlingssvikt -endring fra baseline i TW score, -pasientens og legens responsevaluering, -ESR, CRP, -endoskopivurdering (sigmoidoskopi) og histologi.	12 uker	4 pasienter på infliximab og ingen på placebo hadde respons  Kolektomi, Alle i placebogruppen 1 i infliximabgruppen	RCT
Rutgeerts et al., 2005	ACT 1  Moderat til alvorlig UC tross medikamentell behandling  (kortikosteroid er alene eller sammen med 6-MP eller AZA)	<b>Studiegruppe (121+122):</b> Infliximab 5 mg/kg eller 10 mg/kg; uke 0,2 og 6, så hver 8. uke til uke 46.  <b>Kontrollgruppe (121):</b> Placebo	- Klinisk respons ved uke 8 (reduksjon i Mayo Clinic score på $\geq 30$ % og $\geq 3$ poeng + reduksjon $\geq 1$ poeng eller totalscore på 0 eller 1 på subscore for endetarms-blødning.  Sekundære endepunkter: -Klinisk respons eller remisjon (definert som Mayo score $\geq 2$ poeng hvor ingen subscore hadde score $\geq 1$ ) med avslutning av kortikosteriodbruk) uke 30 og 54 - Klinisk remisjon og slimhinnetilheling ) (definert som score 0 eller 1 på endoskopisub-score i Mayo), uke 8, 30 og 54 -Klinisk respons hos pasienter med history of disease refractory to coerticosteriods, uke 8	54 uker	Klinisk respons ved uke 8 5 mg/kg gruppe: 69,4 % 10 mg/kg: 61,5 % Placebo: 37,2 % Infliximab ga flere med respons enn placebo, $p < 0,001$ for begge konsentrasjoner.	RCT
Rutgeerts et al., 2005	ACT 2  Moderat til alvorlig UC tross medikamentell behandling  (kortikosteroid er alene eller sammen med 6-MP eller AZA med medisiner med 5-ASA)	<b>Studiegruppe (121+120):</b> Infliximab 5 mg/kg eller 10 mg/kg; uke 0,2 og 6, så hver 8. uke til uke 22.  <b>Kontrollgruppe (123):</b> Placebo	Som ACT 1 med unntak av endepunkter ved uke 54	30 uker	Klinisk respons ved uke 8 5 mg/kg gruppe: 64,5 % 10 mg/kg: 69,2 % Placebo: 29,3 % Infliximab ga flere med respons enn placebo, $p < 0,001$ for begge konsentrasjoner.	RCT

### Crohns sykdom - Randomiserte kontrollerte studier inkludert i de systematiske oversiktsartiklene og funnet ved suppleringsøk

Vi inkluderte tre systematiske oversikter(22;34;35) med totalt elleve randomiserte kontrollerte studier (36-46) om effekt og sikkerhet av TNF $\alpha$ -hemmere hos pasienter med Crohns sykdom. Her kommer en kort beskrivelse av de studiene, og i tillegg er det laget evidensstabeller på de randomiserte kontrollerte studiene som ble funnet brukt til å supplere kunnskapsgrunnlaget. Evidensstabeller finnes i vedlegg 8

### ***Targan et al., 1997***

Targan og medarbeidere (37) gjennomførte en dobbelt blindet RCT om korttidseffekten av en enkelt infusjon med infliximab (for doser, se tabell 28) sammenlignet med placebo. De inkluderte 108 pasientene ble fulgt i 12 uker. Alle hadde en CDAI på  $\geq 220$  til tross for behandling med andre medikamenter mot Crohns sykdom. Pasienter uten klinisk respons ved uke fire ble inkludert i en parallell åpen studie og gitt en infusjon på 10 mg/kg kroppsvekt og fulgt opp i 12 uker.

### ***Rutgeerts et al., 1999, D'Haens et al., 1999 og Lichtenstein et al., 2002***

Tre studier (31;42;44) har tatt utgangspunkt i de samme pasientene som Targan og medarbeidere. Studien av Rutgeerts og medarbeidere (42) er en 36 ukers oppfølgingsstudie av Targan og medarbeideres studie. Pasienter som opplevde klinisk respons åtte uker etter initial behandling eller etter å ha blitt innrullert i den åpne studien, var kvalifisert til å inngå i studien. Syttitre av 80 pasienter ble randomisert til rebehandling med infliximab 10 mg/kg eller placebo, fire ganger med åtte ukers mellomrom. D'Haens og medarbeidere (31) har utført subgruppeanalyser på deler av populasjonen hos Targan og medarbeidere knyttet til slimhinnetilheling, mens Lichtenstein og medarbeidere (44) har undersøkt hele populasjonen med hensyn til livskvalitet.

### ***ACCENT I (Hanauer et al., 2002, Feagan et al., 2003, Lichtenstein et al., 2004, Rutgeerts et al., 2004 og Rutgeerts et al., 2006)***

Studien ACCENT I (A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen) (40) var dobbelt blindet og inkluderte 573 pasienter med en CDAI-score mellom 220 og 400. Pasienter som tidligere hadde prøvd infliximab eller andre TNF $\alpha$ -hemmere ble ekskludert. Målet med studien var å undersøke effekt og sikkerhet av vedlikeholdsbehandling med infliximab (uke 0, 2, 6 og deretter hver 8. uke) sammenlignet med placebo hos pasienter med respons av en enkelt dose 5 mg/kg. Fire andre studier har benyttet hele eller deler av denne populasjonen i ulike analyser, også deskriptive. Disse inkluderer helse relatert livskvalitet (43), sysselsetting, livskvalitet, sykehusinnleggelses og kirurgi (95), klinisk respons og remisjon, slimhinnetilheling, sykehusinnleggelses og kirurgi (45), inflammasjon og slimhinnetilheling (62).

### ***Present et al., 1999***

Present og kolleger (41) gjennomførte en dobbeltblindet randomisert kontrollert studie med til sammen 94 pasienter i alderen 18 til 65 år. Studiens primære mål var å undersøke hvor stor andel av pasientene som fikk halvert antall væskende fistler. Også pasienter som fikk lukket alle fistlene sine, ble registrert. Deltakerne ble randomisert til tre grupper som fikk placebo, infliximab 5 mg/kg eller infliximab 10 mg/kg i ukene 0, 2 og 6. Oppfølgingstiden var 18 uker.

### ***ACCENT II (Sands et al., 2004, Sands et al., 2004, Sands et al., 2006, Lichtenstein et al., 2005)***

Studien ACCENT II (A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen in patients with fistulizing Crohn's disease) (48) er en multisenter, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie. Studien inkluderte til sammen 306 pasienter, hvorav 282 pasienter fikk en initial infusjon med infliximab 5 mg/kg kroppsvekt. I uke 14 ble disse pasientene randomisert til å få infliximab (5 mg/kg) eller placebo i ukene 14, 22, 30, 38 og 46. Pasientene ble randomisert i grupper (infliximab eller placebo) avhengig av om de hadde respons på infliximab i uke 14 eller ikke. 195 hadde respons og 87 hadde ikke respons. Oppfølgingstiden var 54 uker. Pasientene var fra 18 år og oppover. Primærmålet i studien var å registrere tid til responsopphør hos de pasientene som hadde respons ved uke 14. Det er også gjennomført subgruppeanalyser av denne populasjonen. I den ene publikasjonen (49) ble 25 kvinner med rektovaginale fistler fulgt opp. I den andre publikasjonen

(50) ble det undersøkt om infusjoner med infliximab førte til dannelse av flere abscesser som følge av fistellukking sammenlignet med infusjoner med placebo. I tillegg er sykehusinnleggelser, kirurgiske inngrep undersøkt (46).

### Lemann et al., 2006

Lemann og medarbeidere (47) undersøkte effekt av infliximab på klinisk remisjon hos pasienter med Crohns sykdom som var avhengige av steroider (steroid-dependent) sammenlignet med placebo. Alle pasientene ble i tillegg gitt en stabil dose med azathioprine (AZA) eller 6-mercaptopurine (6-MP) i løpet av de 52 ukene studien varte. Infliximab ble gitt i dose på 5 mg/kg kroppsvekt i uke 0, 2 og 6. Placebo ble gitt de samme ukene.

**Tabell 28. Inkluderte studier for vurdering av effekt og sikkerhet av infliximab**

Studie	Deltakere	Intervensjon	Effekt mål	Oppfølging	Resultat	Design
Targan et al. 1997	N=108 18-65 år Moderat til alvorlig CD. Pasienter fra 18 senter i USA og Europa.	En enkelt 2-timers infusjon: a) 5 mg/kg (n=27) b) 10 mg/kg (n=28) c) 20 mg/kg (n=28) d) placebo (n=25)  Open label-studie etter 4 uker, med en ekstra infusjon 10 mg/kg ifx	Primært endepunkt: - klinisk respons (reduksjon i CDAI på $\geq 70$ ) uke 4 uten endring i bakgrunnsmedisine ring Sekundære endepunkt: - klinisk respons uke 2 og 12 - klinisk remisjon uke 4	2 og 4 uker, yterligere oppfølging etter 12 uker for de pas som ikke hadde respons ved 4 uker	<b>Klinisk respons</b> 2 uker: 61% i ifx. gruppene, 17% i placebo gruppen (p=0,001) 4 uker: sign bedre effekt i ifx. gr sml placebo (65% vs 17%, p<0,001). 12 uker: 41% (ifx) vs 12% (placebo) (p=0,008)  <b>Klinisk remisjon (CDAI&lt;150)</b> 4 uker: 33% (ifx) vs 4% (placebo) (p=0,005)	RCT
Rutgeerts et al. 1999	Samme pop som Targan et al. 1997, N=73 18 og 65 år	Re-behandling (fra uke 12 for pas m respons fra Targan et al 1997) a) infusjoner med 10 mg/kg ifx hver 8. uke i alt 4 ganger (dvs uke 12, 20, 28 og 36) b) placebo (samme antall som i gr a)	Primære endepunkt: - andel pas m klinisk respons (reduksjon på $\geq 70$ CDAI) - andel pas m klinisk remisjon (CDAI <150) - andel pas som sluttet behandling pga responsopphør	Uke (44 og) 48	<b>Opprettholdelse av klinisk respons:</b> Uke 36: 72 % ifx vs 44 % placebo, p=0,018 Uke 44: 62 % Ifx vs 37 % placebo, 0,160  <b>Klinisk remisjon:</b> Uke 12: 37,8 % ifx vs 44,4 % placebo Uke 44: 52,9 % ifx vs 20 % placebo, p=0,013  <b>Median tid til responsopphør:</b> > 48 uker i ifx gruppen vs 37 uker i placebo gruppen.	RCT
D'Haens et al. 1999	Subgruppe-analyse av samme pop som Targan et al. 1997. N=30	Se Targan et al. 1997	Primært endepunkt: - Slimhinnetilheling (CDEIS)	4 uker	CDEIS ble sign bedre i de fleste gruppene som fikk ifx. Fra 13,0 $\pm$ 7,1 til 5,3 $\pm$ 4,4 (p<0,001). Endring i gjennomsnittlig CDAI i placebo gr var ikke signifikant (fra 8,4 $\pm$ 6,3 til 7,5 $\pm$ 5,4). CDEIS res korrelerte med CDAI res. (r=0,56, p=0,002).	RCT, subgruppe-analyse
Lichtenstein et al. 2002	Samme pop som Targan et al. 1997 N=108	Se Targan et al. 1997	Primært endepunkt: - Livskvalitet (IBDQ)	4 uker	<b>Total IBDQ endring</b> (baseline til uke 4): ifx gruppen: 36 vs placebo gruppen: 5; p<0,001  Korrelasjon mellom klinisk respons og remisjon, og bedring i IBDQ score.	RCT

Studie	Deltakere	Intervensjon	Effekt mål	Oppfølging	Resultat	Design
Hanauer et al. 2002	ACCENT I N=573 18-76 år CDAI på minst 220 42 % menn, 58 % kvinner	<b>Uke 0:</b> 5 mg/kg ifx <b>Etter 2 uker:</b> a) placebo uke 2, 6 og hver 8 uke (n=188, resp n=110) b) ifx 5 mg/kg uke 2, 6 og hver 8 uke (n=192, resp n=113) c) ifx 5 mg/kg uke 2 og 6 deretter 10 mg/kg hver 8 uke (n=193, resp n=112)	Primært endepunkt: - tap av respons blant 2-ukers respondere (CDAI>175, CDAI økning >35 %, CDAI >70 over resultat i uke 2, 2 påfølgende konsultasjoner) - klinisk remisjon uke 30	Uke 54	335 (58%) pasienter responderte på en enkelt dose ifx innen 2 uker.  <b>Tap av respons:</b> a) 19 uker, b) 38 uker (p=0,003), c) >54 uker (p=0,0002)  <b>Klinisk remisjon uke 30</b> (CDAI<150): a) 21% pas, b) 39% (p=0,003), c) 45% (p=0,003)	RCT
Feagan et al. 2003	ACCENT I N= 335 med respons av infliximab	Se Hanauer et al 2002	Primært endepunkt: - Helserelatert livskvalitet (IBDQ)	Uke 54	<b>Uke 10:</b> Endring fra baseline total IBDQ var 28.9 poeng i gr a, og 37.8 poeng i gr b og c (p<0,05) <b>Uke 30 og 54.</b> IBDQ score var høyere i gr b (p<0,05, begge uker) og gr c (hhv p<0,01 og p<0,001) saml m gr a.	RCT
Lichtenstein et al. 2004	ACCENT I N=573	Se Hanauer et al 2002	Primært endepunkt: sammenheng mellom CDAI og - Sysselsetting - QoL - Sykehusinnleggelser - Kirurgi	Uke 54	Bedring i CDAI ga høyere sysselsetting og bedring av livskvalitet samt færre sykehusinnleggelser og kirurgiske inngrep	RCT, men her deskriptiv studie
Rutgeerts et al. 2004	ACCENT I N=335,  n= 99 i subgruppeanalyse om slimhinnetilheling	Se Hanauer et al 2002	Primært endepunkt: Sammenligne vedlikeholdsbehandling og behandling ved behov CDAI (respons og remisjon)  Sekundære endepunkt: - QoL - steroidreduksjon - antistoff-utvikling - Sykehusinnleggelser og kirurgi - sikkerhet  - Slimhinnetilheling (subgruppeanalyse)	Uke 54	<b>Effekten</b> var bedre for vedlikeholdsbehandling med ifx enn med behandling ved behov  <b>Klinisk respons og remisjon:</b> Median CDAI-score fra uke 10-30 var sign lavere i gr b og c saml m gr a (ved behov), p=0,05.  <b>Antistoffutvikling</b> var lavere i gr b og c saml m gr a (ved behov), hhv 9%, 6% og 28%.  <b>Færre sykehusinnleggelser</b> (p=0,041) og kirurgiske inngrep (p=0,01) i gr b og c saml m gr a (ved behov)  <b>Slimhinnetilheling.</b> 81 av 99 hadde slimhinneforandringer, 74 fullførte 10 uker, 58 fullførte 54 uker. Uke 10 (n=74): 29 % (13/45) ifx vs 3 % (1/29) placebo, p=0,006 Uke 54 (n=58): 44 % ifx vs 18 % placebo, p=0,041	RCT
Rutgeerts et al. 2006	ACCENT I, subgruppeanalyse n=75 evaluert for slimhinneforandringer	Se Hanauer et al 2002	Primært endepunkt: - Slimhinnetilheling (endoskopi) og - inflammasjon (CDEIS) uke 10 og 54	Uke 54	Både uke 10 og 54 hadde flere i gruppene som fikk vedlikeholdsbehandling fullstendig slimhinnetilheling, hhv 31 % vs 0 % (p=0,1) og 50 % vs 7 % (p=0,007)	RCT

Ifx = infliximab, CD = Crohn's sykdom, CDAI = Crohn's disease activity index, IBDQ = the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, CDEIS = Crohn's Disease Endoscopic Index Score, SR = systematisk oversikt, ACCENT I = A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen.

**Tabell 29. Inkluderte studier for vurdering av effekt og sikkerhet av infliximab med hensyn til lukking av fistler**

Studie	Deltakere	Intervensjon	Effekt mål	Oppfølging	Resultat	Design
Present et al. 1999	N=94 18 – 65 år	a) placebo (n=31) b) 5 mg/kg (n=31) c) 10 mg/kg (n=32) i ukene 0, 2 og 6	Primært endepunkt: - 50% red el mer av væskende fistler ved to el flere etterfølgende konsultasjoner  Sekundært endepunkt: - lukking av alle fistler	18 uker (blodprøver også uke 26 og 34)	<b>Andel som nådde primært endepunkt:</b> a) 26%, b) 68% (p=0,002), c) 56% (p=0,02)  <b>Lukking av alle fistler:</b> a) 13%, b) 55% (p=0,001), c) 38% (p=0,04)  <b>Median effekt:</b> 12 uker	RCT
Sands et al. 2004 a	ACCENT II, N=306 initial behandling med ifx, 282 randomisert	Innledende behandling: 5 mg/kg ifx, uke 0, 2 og 6  Fra uke 14: a) 5 mg/kg (n=96) b) placebo (n=99) i ukene 14, 22, 30, 38 og 46	Primære endepunkt: - Tid til responsoppør - Lukking av fistler	Uke 54	195 pas hadde klinisk respons ved uke 14. Median tid til <b>responsoppør</b> for disse pas: ifx 40 uker vs placebo 14 uker (p<0,001). <b>Lukking av fistler</b> (hos pasienter med respons uke 14), uke 54: ifx 36% vs placebo 19% (p=0,009)	RCT
Sands et al. 2004 b	ACCENT II, Subgruppe-analyse: n=25 rektum-vaginale fistler	Se Sands et al. 2004 a  Innledende behandling: 5 mg/kg ifx, uke 0, 2 og 6	Primært endepunkt: - Lukking av rektum-vaginale fistler	Uke 54	<b>Fistellukking:</b> Uke 10: 60,7 % Uke 14: 44,8 %  <b>Lengde av effekt</b> (dvs hvor lenge fistlene var lukket): ifx median 46 uker vs placebo median 33 uker	RCT, her deskriptiv studie
Sands et al. 2006	ACCENT II N=282	Se Sands et al. 2004 a	Primært endepunkt: - Dannelse av abscesser ved lukking av fistler	Uke 54	Ingen forskjell mellom gruppene mht dannelse av fistelrelaterte abscesser, ifx 15% vs placebo 19% (p=0,526)	RCT, her deskriptiv studie

Ifx = infliximab, CD = Crohn's sykdom, CDAI = Crohn's disease activity index, IBDQ = the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, CDEIS = Crohn's Disease Endoscopic Index Score, SR = systematisk oversikt, ACCENT II = A Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term treatment regimen in patients with fistulizing Crohn's disease



---

## VEDLEGG 6 – SPØRRESKJEMA OM NORSKE FORHOLD

---



Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olav plass, N-0130 Oslo  
Tlf: (+47) 23 25 50 00 Faks: (+47) 23 25 50 10  
[www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

### Spørreundersøkelse om bruk av TNF $\alpha$ -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

Svar sendes Kunnskapssenteret før:

Sett ring rundt det alternativet som gjelder ved din avdeling.

**Sykehus:**

**Avdeling:**

**Dato:**

**Benytter ditt sykehus TNF $\alpha$ -hemmere i behandling av IBD? Ja /nei**

Crohns sykdom Ja/Nei

Luminal sykdom Ja/Nei

Fistulerende sykdom Ja/Nei

Ulcerøs kolitt Ja/nei

**Hvor mange pasienter behandler dere med TNF $\alpha$ -hemmere per år?**

Crohns sykdom:

Ulcerøs kolitt:

**Får pasientene samtidig behandling med immunosuppresiva (azatioprin/  
metotreksat/merkaptopurin)?**

Alltid / nesten alltid / ofte / sjeldent / aldri

**Har det hendt at TNF $\alpha$ -hemmere er blitt brukt som primærbehandling av nydiagnostisert IBD?**

Ja/Nei

**Har dere brukt andre TNF $\alpha$ -hemmere enn infliksimab i behandlingen av IBD? Ja/Nei**

**Hvordan er doseringsregimet for infliksimab?**

Induksjonsbehandling 1 dose

Induksjonsbehandling 3 doser

Behandlingen gis episodisk

Behandlingen gis som vedlikeholdsbehandling (kontinuerlig)

**Gir dere vanligvis forbehandling (hydrokortison/antihistamin) før infusjon med infliksimab?**

Ja/Nei

Vennligst snu arket

**Hva er rutine for TB undersøkelse før behandlingsstart?**

Røntgen thorax. Ja/Nei

Mantoux Ja/Nei

Ingen

Hvis positiv test, hva gjøres:

**Hvordan vurderer dere effekten av behandlingen?**

Symptomer og funn alene Ja/Nei

Blodrøver (SR, CRP etc.) Ja/Nei

Calprotectin i avføringen Ja/Nei

Endoskopi Ja/Nei

Billeddiagnostikk (ultralyd/MR/CT) Ja/Nei

Annet (spesifiser):

**Hva er strategi ved avtakende effekt?**

Øke dosen

Kortere intervall

Skifte til en annen TNF $\alpha$ -hemmer

Avslutte behandlingen

**Hvilke infusjonsreaksjoner medfører at man seponerer behandlingen?**

Blodtrykksfall

Brystsmerter

Pustebesvær

Besvimelse

Feber

Frysninger

Utslett

Annet (spesifiser):

**Kommentarer:**

**Takk for at du svarte på spørsmålene.**

---

## VEDLEGG 7 – CDAI SPØRRESKJEMA

---

Dagbok siste uken.

	Dag: 1 2 3 4 5 6 7	Sum	Sum
1. Antall flytende eller svært løse tømninger	.....	_____	x 2
<hr/>			
2. Magesmerter			
0=ingen			
1=lette			
2=moderate			
3=alvorlige	.....	_____	x 5
<hr/>			
3. Allmenntilstand			
0=generelt bra			
1=lett redusert			
2=dårlig			
3=meget dårlig			
4=elendig	.....	_____	x 7
<hr/>			
4. Komplikasjoner			
<input type="checkbox"/> Artritt / artralgia			
<input type="checkbox"/> Ireitt / uveitt			
<input type="checkbox"/> Erythema nodosum / pyoderma gangrenosum / aftøs stomatitt			
<input type="checkbox"/> Anal fissur / fistel / abcess			
<input type="checkbox"/> Andre fistler			
<input type="checkbox"/> Feber, dvs temperatur over 37.8 C i løpet av den siste uken			
Antall markerte komplikasjoner: _____			x 20
<hr/>			
5. Bruk av diarestoppende midler.			
0=nei			
1=ja	_____		x 30
<hr/>			
6. Infiltrat i abdomen			
0=ikke	2=mulig	5=sikkert	_____ x 10
<hr/>			
7. Hemetokritt _____ %	Kvinner: 42 - Hct		
	Menn: 47 - Hct	_____	x 6
<hr/>			
8. Vekt _____ kg			
(1 - Vekt / standard vekt) x 100 =		_____	x 1
<hr/>			

**CDAI =**

---

---

## VEDLEGG 8 – EVIDENSTABELLER FOR INKLUDERTE RCT

---

### Randomized controlled trials, identified

#### Lemann et al., 2006

Study	Lemann et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. <i>Gastroenterology</i> 2006;130:1054-1061	
Study quality	Medium to high	
Study description	<i>First Author</i>	Lemann M
	<i>Year of publication</i>	2006
	<i>Setting</i>	Recruitment from June 2000 to May 2002
	<i>Country</i>	22 sites in France
	<i>Study design</i>	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial
	<i>Follow up period</i>	52 weeks
Population characteristics	<i>Type of IBD</i>	Luminal steroid-dependent Crohn's disease
	<i>N total</i>	115 (two patients allocated to placebo were not enrolled and did not receive the first injection)
	<i>N intervention group</i>	57 (31 naïve stratum/26 failure stratum)
	<i>N control group</i>	56 (27 naïve stratum/29 failure stratum)
	<i>N lost to follow up</i>	7 (2 infliximab group, 5 placebo group)
	<i>Sex</i>	Not stated
	<i>Age (mean and range)</i>	At least 18 years old
Intervention	<i>Type of TNFa antibody</i>	Infliximab
	<i>Dose</i>	5 mg/kg
	<i>Treatment time</i>	Week 0, 2, 6
	<i>Administration form</i>	2 hour intravenous infusion of infliximab or placebo
	<i>Other medications</i>	AZA (2-3 mg/kg per day) or 6-MP (1-1,5 mg/kg per day). Patients previously treated with AZA of 6-MP (failure stratum) continued their treatment at the same dose. At baseline, all patients were treated with prednisone of prednisolone at a daily dose of 10 mg or more. Throughout the study, in patients who experienced a relapse, steroids were reintroduced or increased until a new remission achieved, and then tapered according to standardized scheme.
	<i>Control/placebo</i>	Placebo
Outcome	<i>Primary outcome</i>	Clinical remission (CDAI < 150) off steroids at week 24
	<i>Secondary outcome</i>	1) clinical remission at week 12 2) rate of steroid resistance 3) cumulative dose of prednisone at week 24 4) steroid side-effect score at weeks 6, 12, and 24 5) endoscopic improvement between inclusion and week 24 6) adverse events

Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Luminal steroid-dependent Crohn's disease. Diagnosis based on established clinical, endoscopic, radiologic, and histologic criteria. Steroid dependency was defined as follows: 1) prednisone had to be given for at least 6 months at a dosage 10 mg/day or more, with no interruption for more than 2 months within the past 6 months, 2) at least 2 clinical luminal relapses when tapering of steroids had been attempted, leading to an increase in the dose to more than 10 mg/day, 3) the last attempt for steroid tapering had to be within the past 6 months.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Contraindication to AZA/6-MP or to infliximab, treatment with an immunosuppressive drug other than AZA/6-MP in the past 6 months, previous use of infliximab or other anti-tumor necrose factor drugs including thalidomide, concomitant treatment with aminosalicylates, budesonide, tropical steroids or artificial nutrition, presence of at least 1 of following conditions: symptomatic stricture, intra-abdominal abscess or infection, severe sepsis within the past 3 months, tuberculosis, history of B or C hepatitis, human immunodeficiency virus infection, liver failure, pregnancy, breast-feeding, or participation in pharmaceutical research within the 3 past months.
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Within the 3 past months.
	<i>Main statistical analysis</i>	The X <sup>2</sup> test and Fisher exact test
Results	<i>Primary results</i>	<b>Clinical remission</b> Week 24: infliximab 57 % vs placebo 29 % (OR 3,3; 95 % KI 1,5 - 7,4, p= 0,003). No significant interaction between treatment and stratum.
	<i>Secondary results</i>	<b>Clinical remission</b> Week 12: infliximab 75 % vs placebo 38 % (OR 4,9; 95 % KI 2,2 – 11,0, p< 0,001). Week 52: infliximab 40 % vs placebo 22 % (OR 2,4; 95 % KI 1,0 – 5,7, p= 0,04). No significant interaction between treatment and stratum.  <b>Rate of steroid resistance</b> Less common in the infliximab group than the placebo group (5% vs 23%, OR 5,1; 95% KI 1,3 – 19,2, p=0,01). <b>Median cumulative dose of prednisone at week 24</b> was lower in the infliximab group (1110mg, range 630-1720 mg) vs placebo (1870, range 1110-2710 mg), p=0,002 <b>Median steroid side-effect score at weeks 6, 12, and 24</b> was not different between treatment and placebo <b>Endoscopic improvement (n=20, ifx: 11, placebo: 9) between inclusion and week 24.</b> Median CDAI decrease ifx group 6,9 (4,1-9,5) vs placebo group 1,2 (-1,5-4,4), p=0,05. Adverse events, at least 1 adverse event: 51 % (29 of 57) in the ifx group vs 50 % (28 of 56) in the placebo group. 5 serious adverse events were possible related to AZA.
Comments	The study was designed to show the superiority of treatment with a combination of	

AZA/6-MP with infliximab (3 infusions at week 0, 2, and 6), compared with AZA/6-MP alone in patients with steroid dependent Crohn's Disease.

**Sands et al., 2004**

Study	Sands et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004;350:876-85	
Study quality	High	
Study description	<i>First Author</i>	Sands BE
	<i>Year of publication</i>	2004
	<i>Setting</i>	Multicenter trial conducted at 45 sites
	<i>Country</i>	North America, Europe, Israel
	<i>Study design</i>	Randomized double-blind trial
	<i>Follow up period</i>	54 weeks
	Population characteristics	<i>Type of IBD</i>
<i>N total</i>		306, 282 enrolled, 195 responders to initial infliximab treatment 5 mg/kg weeks 0, 2 and 6
<i>N intervention group</i>		Responders: 96, non-responders: 43
<i>N control group</i>		Responders: 99, non-responders: 44
<i>N lost to follow up</i>		
<i>Sex</i>		144 males, and 138 females
<i>Age (mean and range)</i>		Responders: median placebo: 36, median infliximab: 37 Non-responders: median 40
Intervention	<i>Type of TNF<math>\alpha</math> antibody</i>	Infliximab
	<i>Dose</i>	5 mg/kg infliximab
	<i>Treatment time</i>	Every 8 week through week 46
	<i>Administration form</i>	Intravenous
	<i>Other medications</i>	Stable dose of 5-aminosalicylates, oral corticosteroids, azathioprine, mercaptopurine, mycophenolate mofetil, methotrexate and antibiotics were permitted.
	<i>Control/placebo</i>	Placebo
Outcome	<i>Primary outcome</i>	Time to loss of response in patients with all types of draining enterocutaneous fistulas among patients who received fistula response at week 10 and 14 (responders).
	<i>Secondary outcome</i>	Quality of life (IBDQ)
Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Single or multiple draining fistulas, including perianal fistulas and enterocutaneous fistulas, for at least 3 months. Women with rectovaginal fistulas were included if they had at least one other enterocutaneous draining fistula.
	<i>Criteria for exclusion</i>	Stricture or abscess for which surgery might be indicated or previously treatment with infliximab.
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes
	<i>Main statistical analysis</i>	

Results	<i>Primary results</i>	<b>Median time to loss of response</b> among responders: 14 weeks in the placebo maintenance group vs more than 40 weeks in the infliximab maintenance group. <b>At week 54</b> (responders): 23 % still had response in the placebo maintenance group vs 46 % in the infliximab maintenance group. Complete response was apparent in 19 % of the patients in the placebo maintenance group vs 36 % of patients in the infliximab maintenance group.
	<i>Secondary results</i>	The median increase from baseline in the score of IBDQ at week 30 and 54 were 4 and 5 respectively in the placebo maintenance group vs 14 and 10 respectively, in the infliximab maintenance group (p=0,002 and p=0,03 for the comparison between groups at week 30 and 54, respectively).
Comments	Response was defined as a reduction of at least 50 percent from baseline in the number of draining fistulas at consecutive visits four or more weeks apart. A patient was classified as having a response if a response was observed at both weeks 10 and 14. A complete response was defined as the absence of draining fistulas. Loss of response was defined by the recrudescence of draining fistulas, the need for change in medication for Crohn's disease or the need for additional therapy for persistent or worsening luminal disease activity, the need for surgical procedure or the discontinuation of the study medication owing to a perceived lack of efficacy.	

### Randomiserte kontrollerte studier med adalimumab, identifisert i suppleringsøk

#### Hanauer et al., 2006

Study	Hanauer et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-1 trial. Gastroenterology 2006;130:323-333	
Study quality	High	
Study description	<i>First Author</i>	Hanauer SB
	<i>Year of publication</i>	2006
	<i>Setting</i>	Recruitment July 2002 to December 2003
	<i>Country</i>	Multicenter, 55 centers in Europe and North-America
	<i>Study design</i>	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial
	<i>Follow up period</i>	4 weeks
Population characteristics	<i>Type of IBD</i>	Crohn's disease
	<i>N total</i>	299
	<i>N intervention group</i>	1) n=74 2) n=75 3) n=76
	<i>N control group</i>	74
	<i>N lost to follow up</i>	15
	<i>Sex</i>	Males: 137, females: 162
Intervention	<i>Age (mean and range)</i>	1) 39±13 2) 38±12 3) 39±11 placebo: 37±13
	<i>Type of TNF<math>\alpha</math> antibody</i>	Adalimumab
	<i>Dose</i>	1) 40 mg/20 mg 2) 80 mg/40 mg 3) 160 mg/80 mg
	<i>Treatment time</i>	Week 0 and 2

	<i>Administration form</i>	Subcutaneous induction
	<i>Other medications</i>	Stable doses of 5-aminosalicylates, prednisone ( $\leq 20$ mg/day), budesonide ( $\leq 9$ mg/day), azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexate and antibiotics were permitted
	<i>Control/placebo</i>	Placebo
Outcome	<i>Primary outcome</i>	Proportion of patients in clinical remission (CDAI-score $< 150$ points) at week 4 among those receiving the 2 highest doses of adalimumab (80mg/40mg and 160mg/80mg) and placebo.
	<i>Secondary outcome</i>	Proportion of clinical response (reduction of $\geq 70$ points or of $\geq 100$ points in the CDAI-score) at week 4 in each adalimumab group and placebo Changes in IBDQ total score from baseline Achievement of clinical remission (CDAI-score $< 150$ points) in the 20-mg dose arm at week 4. Subgroup analysis: the proportion of patients with improvement in the number of draining fistulas at week 4 (decrease in the number of draining fistulas $\geq 50\%$ for at least 2 consecutive visits) and fistula remission at week 4 (closure of all draining fistulas for at least 2 consecutive visits)
Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Age 18 to 75 years, CD for at least 4 months, CDAI-score of 200-450 points. Radiology and endoscopies were required to confirm the diagnosis. Birth control. Adequate cardiac, renal and hepatic function as defined by the investigator.
	<i>Criteria for exclusion</i>	History of malignancy, history of active tuberculosis, listeriosis, or human immunodeficiency virus, ulcerous colitis, symptomatic obstructive strictures, underwent surgical bowel resection within 6 months, had ostomy, underwent extensive bowel resection ( $> 100$ cm) or had short bowel syndrome, currently receiving total parenteral nutrition, had received investigational chemical agents within 30 days or investigational biologic therapy within 4 months, received antibiotic treatment within 3 weeks for infections not related to CD, were pregnant or breast-feeding, had history of clinically significant drug or alcohol abuse within 1 year, poorly controlled medical conditions (including diabetes with history of recurrent infections or cerebrovascular accident within 3 months), previously received infliximab or any other anti-TNF therapy, received enema therapy within 2 weeks, received cyclosporine or tacrolimus within 8 weeks, had a positive Clostridium difficile stool assay, clinically significant deviations in pre-specified laboratory parameters.
	<i>Analysis by intention to treat</i>	All patients were included in the efficacy analyses
	<i>Main statistical analysis</i>	Pearson's $X^2$ test
Results	<i>Primary results</i>	A significant difference ( $p=0,004$ ) in the remission rates between the adalimumab 80mg/40mg (24% (18/75)), adalimumab 160mg/80mg (36% (27/76)), and placebo (12% (9/74))



<i>Secondary results</i>	<p>100-point response: linear dose response across the 3 adalimumab groups at week 4 (the highest dose demonstrated statistical significance in the pair wise comparison with placebo.</p> <p>70-point response: all 3 adalimumab groups demonstrated significant results for the pair wise comparison with placebo at week 4.</p> <p>IBDQ: patients in the 80mg/40mg and 160mg/80mg adalimumab groups had significantly higher mean IBDQ total scores than patients in the placebo group</p> <p>The rates of fistula improvement and remission for the adalimumab-treated patients and those receiving placebo were not significantly different.</p>
Comments	Adverse events occurred at similar frequencies in the adalimumab and placebo groups.

### Colombel et al., 2007

Study	Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. <i>Gastroenterology</i> 2007; 132: 52-65.	
Study quality	High	
Study description	<i>First Author</i>	Colombel JF
	<i>Year of publication</i>	2007
	<i>Setting</i>	Recruitment from July 2003 to September 2005
	<i>Country</i>	Multicenter, 92 centers in Europe, North-America, Australia and South Africa
	<i>Study design</i>	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Open-label induction followed by randomization at week 4
	<i>Follow up period</i>	60 weeks
Population characteristics	<i>Type of IBD</i>	Moderate to severe Crohn's disease
	<i>N total</i>	854 enrolled, 778 assessed for response at week 4 and randomized (stratified by responder status and previous TNF antagonist exposure)
	<i>N intervention group</i>	1) 260 (172 responders) 2) 257 (157 responders)
	<i>N control group</i>	261 (170 responders)
	<i>N lost to follow up</i>	
	<i>Sex</i>	Male 38,2 % of enrolled patients
	<i>Age (mean and range)</i>	37,1 with SD 11,9
Intervention	<i>Type of TNF<math>\alpha</math> antibody</i>	Adalimumab
	<i>Dose</i>	80 mg at week 0, 40 mg at week 2 (induction phase), then randomized to 1) 40 mg every other week 2) 40 mg weekly
	<i>Treatment time</i>	Until week 56
	<i>Administration form</i>	Subcutaneous injection
	<i>Other medications</i>	Stable dosages of AZA, 6-MP, methotrexate, 5-ASA, sulfasalazine, oral mesalamine and Crohn's disease related antibiotics, prednisone ( $\leq 30$ mg/d or equivalent), budesonide ( $\leq 9$ mg/d)
	<i>Control/placebo</i>	placebo

Outcome	<i>Primary outcome</i>	Percentage of week 4 responders who achieved remission at week 26 and 56
	<i>Secondary outcome</i>	1)Percentage of patients with decrease in CDAI $\geq 70$ points and $\geq 100$ points at week 26 and 56 2)Changes in IBDQ from baseline to week 26 and 56 3) percentage of patients with fistula remission 4)median time in remission among randomized responders achieving remission
Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Known Crohn's disease of $\geq 4$ months, CDAI 220-450,
	<i>Criteria for exclusion</i>	Ulcerative colitis, symptomatic obstructive disease, bowel resection within last 6 months, ostomy, extensive small bowel resection, short bowel syndrome, receiving total parental nutrition, demyelinating disease, untreated tuberculosis, history of cancer, <i>Listeria</i> , <i>HIV</i> , significant deviation in prespecified laboratory parameters, use of prespecified drugs within prespecified time limits
	<i>Analysis by intention to treat</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	Cochran-Mantel-Haenszel $\chi^2$ test adjusting for prior TNF antagonist use
Results	<i>Primary results</i>	Week 4 responders in remission at week 26 were 1) 40 % 2) 47 % 3) 17 % and at week 56 1) 36 % 2) 41 % 3) 12 %. Both treatment groups had higher percentage in remission compared to placebo (p<0,001), but there was no statistical difference between the treatment groups.
	<i>Secondary results</i>	1) Decrease in CDAI $\geq 70$ points, randomized responders, at week 26: 1)54,1 % 2) 56,1 % 3) 28,2 % and at week 56 1)43 % 2) 49 % 3) 17,6 %. Decrease in CDAI $\geq 100$ points, randomized responders, at week 26: 1)51,7 % 2) 52,2 % 3) 26,5 % and at week 56 1)41,3 % 2) 47,8 % 3) 16,6 %. P<0,01 for both treatment groups vs placebo at all end points. 2) IBDQ scores among week 4 responders improved in all groups, but more in adalimumab treated patients 3) Fistula closure at week 26 (randomized population); 30 % in combined adalimumab groups vs 13 % in placebo and at week 56 in 33 % vs 13 %. P<0,05 in both cases 4) Median time in remission among randomized responders: 1)378 days 2) >392 days 3) 127 days giving p=0,002 and p>0,001 for comparisons vs placebo
Comments	<p>Responder: decrease of <math>\geq 70</math> points in CDAI Clinical remission: CDAI &lt;150 points</p> <p>58 % of patients had response after the induction phase. 59 % of randomized patients completed the study of which 50 % remained in their randomized treatments.</p> <p>During the open-label induction phase 59,4 % of patients experienced adverse events.</p>	

During the double-blind treatment adverse events occurred at similar frequencies (88,8 %, 85,8 % and 84,7 % respectively). Serious adverse events appeared in 1) 9,2 % 2) 8,2 % and 3) 15,3 %. Exacerbation of Crohn's disease was reported significantly more frequent among placebo treated patients compared to adalimumab treated patients, while it was the opposite for injection-site reactions.

### Sandborn et al., 2007

Study	Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2007; 146: 829-38. GAIN-studien	
Study quality	High	
Study description	<i>First Author</i>	Sandborn WJ
	<i>Year of publication</i>	2007
	<i>Setting</i>	Conducted November 2004 to December 2005, last contact June 2006
	<i>Country</i>	52 sites in North-America and Europe
	<i>Study design</i>	Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial.
	<i>Follow up period</i>	4 weeks
	Population characteristics	<i>Type of IBD</i>
<i>N total</i>		325
<i>N intervention group</i>		159
<i>N control group</i>		166
<i>N lost to follow up</i>		None
<i>Sex</i>		Male 39 % (placebo), 31 % (adalimumab)
<i>Age (mean (SD))</i>		37 (12) (placebo) and 39 (12) (adalimumab)
Intervention	<i>Type of TNF<math>\alpha</math> antibody</i>	Adalimumab
	<i>Dose</i>	160 mg at week 0 and 80 mg at week 2
	<i>Treatment time</i>	Until week 2
	<i>Administration form</i>	Subcutaneous injection
	<i>Other medications</i>	Stable dosages of 5-ASA, sulfasalazine, , prednisone ( $\leq$ 40 mg/d), budesonide ( $\leq$ 9 mg/d), AZA, 6-MP, methotrexate, antibiotics
	<i>Control/placebo</i>	Placebo
Outcome	<i>Primary outcome</i>	Proportion of patients in remission (CDAI $<$ 150) at week 4
	<i>Secondary outcome</i>	Proportion of patients with clinical response, CDAI decrease of 10 or 100 points, at week 4, change from baseline to week 4 in CDAI, IBDQ, CRP, improvement and remission in fistulas
Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Crohn's disease for $\geq$ 4 months, CDAI 220-450, intolerant to infliximab or previously responded to infliximab and then lost response

	<i>Criteria for exclusion</i>	Primary nonresponse to infliximab, received infliximab or other TNF antagonist within last 8 weeks, previous use of adalimumab. Short bowel syndrome, symptomatic stricture, bowel resection within last 6 months, ostomy or ileoanal pouch, receiving total parental nutrition, demyelinating disease, untreated tuberculosis, significant deviation in prespecified laboratory parameters, antibiotic for infection other than Crohn's disease within last 3
	<i>Analysis by intention to treat</i>	<b>Week</b>
	<i>Main statistical analysis</i>	Pearson's X <sup>2</sup> test
Results	<i>Primary results</i>	Remission at week 4: 21 % in adalimumab group vs 7 % in placebo (p<0,001)
	<i>Secondary results</i>	70-point reduction in CDAI at week 4: 52 % in adalimumab group vs 34 % in placebo, while corresponding rates of 100-point reduction was 38 % vs 25 %. Mean change from baseline in IBDQ was 30 for adalimumab and 15 for placebo group. Of the 45 patients with fistulas at baseline, the improvement and remission rate were similar between groups. Improvement 20 % in adalimumab group vs 15 % in placebo and remission 8 % vs 5 % respectively.
Comments	Any adverse event occurred in 57 % in the adalimumab group and 73 % in the placebo group, of these treatment-emergent adverse events occurred in 27 % and 32 % of patients randomized to adalimumab and placebo respectively. Serious adverse events appeared 1 % of adalimumab treated patients and 5 % of placebo treated patients. There was no statistically significant difference between study groups in infectious adverse events, serious infectious adverse events or injection site reactions.	

### Randomiserte kontrollerte studier med certolizumab pegol

#### Schreiber et al., 2005

Study	Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of crohn's disease. Gastroenterology 2005; 129: 807-18.	
Study quality	High	
Study description	<i>First Author</i>	Schreiber S
	<i>Year of publication</i>	2005
	<i>Setting</i>	Conducted between February 2001 and March 2002
	<i>Country</i>	58 centres, Europe, Canada and South-Africa
	<i>Study design</i>	Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response trial
	<i>Follow up period</i>	20 weeks
Population characteristics	<i>Type of IBD</i>	Crohn's disease
	<i>N total</i>	291 (ITT), stratified into 2 groups based on receiving concomitant steroids, immunosuppressants or long-term anti-inflammatory
	<i>N intervention group</i>	100 (n=75), 200 mg (n=72), 400 mg(n=72)
	<i>N control group</i>	73

	<i>N lost to follow up</i>	4
	<i>Sex</i>	From 30,6 % male in 200 mg certolizumab group to 47,3 % in 100 mg certolizumab group
	<i>Age (mean and range)</i>	Total range 18-71 years
Intervention	<i>Type of TNF<math>\alpha</math> antibody</i>	Certolizumab pegol (CDP870)
	<i>Dose</i>	100, 200 or 400 mg
	<i>Treatment time</i>	Injections at week 0, 4 and 8
	<i>Administration form</i>	Subcutaneous injection
	<i>Other medications</i>	Stable dose of AZA, 6-MP, methotrexate, long-term anti-infectives, mesalazine (or analogues), steroids, topical anorectal treatments
	<i>Control/placebo</i>	Placebo
	Outcome	<i>Primary outcome</i>
<i>Secondary outcome</i>		Percentage of patients with clinical response at weeks 2, 4, 6, 8 and 10. Percentage of patients in remission at weeks 2, 4, 6, 8, 10 and 12.
Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Confirmed moderate- to severe Crohn's disease, CDAI 220-450
	<i>Criteria for exclusion</i>	Fistula abscess, bowel perforation, history of non-inflammatory obstruction, extensive bowel resection, functional colostomy or ileostomy, positive stool for enteric pathogens, known history of or tuberculosis, but also previous treatment/or treatment within at prespecified period with prespecified drugs, infusion reaction or lack of response to any anti-TNF agent
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes
	<i>Main statistical analysis</i>	$\chi^2$ test
Results	<i>Primary results</i>	There was no statistically significant difference in response between placebo and the certolizumab groups at week 12, 35,6 % vs 36,5 %, 36,1 % and 44,4 % in the 100 mg, 200 mg and 400 mg certolizumab groups respectively.
	<i>Secondary results</i>	At all times the rate of response for those receiving certolizumab was higher than for those receiving placebo. Statistical significance was achieved for all doses at week 2, 200 and 400 mg at week 4, 100 and 400 mg at week 8 and 400 mg at week 10. A statistical significant difference between placebo and certolizumab in percentage of patients in remission was not apparent at week 2, 6, 10 or 12. But at week 4 all certolizumab groups showed statistical significant higher percentage of patients achieving remission compared to placebo. Significance was also reached for 100 and 400 mg at week 8. Remission rate at week 12 was 23,4 % in the placebo group and 27 %, 19,4 % and 26,4 % in the 100 mg, 200 mg and 400 mg certolizumab groups respectively.

Comments	<p>One patient who received 400 mg certolizumab did not provide any post-injection measurements and was excluded from the ITT population.</p> <p>CRP: At week 2 the CRP concentrations were reduced in all active treatment groups, however there was no statistically significant relationship between extent of reduction in CRP from week 0 to week 2 and clinical outcome at week 12.</p> <p>IBDQ: There was an increase in IBDQ score all treatment groups to week 2. At week 12 IBDQ score was 140,5±35,9 in the placebo group and 156,4±37,4 in the 400 mg certolizumab group.</p> <p>Withdrawal from the study constituted 24,7 % of placebo treated patients and 29,7 %, 20,8 % and 27,4 % in the 100 mg, 200 mg and 400 mg certolizumab groups respectively. The incidence and pattern of AE were similar in all groups. For the weeks 0-12, any AE occurred in 69,9 % of placebo treated patients and 77 %, 76,4 % and 65,8 % in the 100 mg, 200 mg and 400 mg certolizumab groups respectively, corresponding percentages for serious AE are 8,2, 9,5, 13,9 and 8,2.</p>
----------	--

### Sandborn, WJ et al., 2007

Study	Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med 2007; 357: 228-38. The PRESCISE 1 study	
Study quality	High	
Study description	<i>First Author</i>	Sandborn WJ
	<i>Year of publication</i>	2007
	<i>Setting</i>	Recruitment between December 2003 and May 2005
	<i>Country</i>	171 centers, Europe, North-America, Australia, South Africa, Hong Kong
	<i>Study design</i>	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial
	<i>Follow up period</i>	26 weeks
	Population characteristics	<i>Type of IBD</i>
<i>N total</i>		662 randomized, 2 did not receive treatment Patients stratified according to serum level of CRP, concurrent glucocorticoids and concurrent immunosuppressive drugs
<i>N intervention group</i>		331 (146 had CRP ≥10 mg/L)
<i>N control group</i>		329 (156 had CRP ≥10 mg/L), no data was available after baseline for 1 patient ITT reported as 328
<i>N lost to follow up</i>		2 in certolizumab group
<i>Sex</i>		288 male (43,7 %), 371 female
<i>Age (mean and range)</i>		37 (18-73) in certolizumab pegol group 38 (18-77) in placebo group
Intervention		<i>Type of TNFα antibody</i>
	<i>Dose</i>	400 mg
	<i>Treatment time</i>	Week 0, 2 and 4 , followed by every 4 weeks
	<i>Administration form</i>	Subcutaneous injection

	<i>Other medications</i>	Stable doses of 5-ASA, prednisolone or its equivalent (dose of $\leq$ 30 mg/d), AZA, 6-MP, methotrexate or antibiotics
	<i>Control/placebo</i>	Placebo
Outcome	<i>Primary outcome</i>	Decrease of $\geq$ 100 points in CDAI at week 6 and at both week 6 and 26 (patients with CRP $\geq$ 10 mg/L)
	<i>Secondary outcome</i>	Remission (CDAI $\leq$ 150 points) at week 6 and at both week 6 and 26 (patients with CRP $\geq$ 10 mg/L). Decrease of $\geq$ 100 points in CDAI and remission at week 6 and at both week 6 and 26 (all patients).
Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Active Crohn's disease for $\geq$ 3 months with CDAI 220-450
	<i>Criteria for exclusion</i>	Short bowel syndrome, ostomy, obstructive symptoms with strictures, abscess, history of or positive test for tuberculosis, demyelinating disease, or cancer. Received any anti-TNF agent within last 3 months. Severe hypersensitivity or lack of response to first dose of another TNF antagonist.
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes
	<i>Main statistical analysis</i>	Logistic regression
Results	<i>Primary results</i>	Decrease of $\geq$ 100 points in CDAI at week 6: 37 % in certolizumab vs 26 % in placebo (p=0,04). At both week 6 and 26: 22 % in certolizumab vs 12 % in placebo group (p=0,05).
	<i>Secondary results</i>	Remission at week 6 and at both week 6 and 26 (patients with CRP $\geq$ 10 mg/L) did not differ significantly between study groups. All patients: decrease of $\geq$ 100 points in CDAI and remission at week 6: 35 % in certolizumab vs 27 % in placebo group(p=0,02). At both week 6 and 26: 23 % in certolizumab vs 16 % in placebo (p=0,02).
Comments	<p>28 % of population had previously discontinued ifx.</p> <p>Through to week 26 30 % in certolizumab and 31 % in placebo group had fistulae closure. Mean increase in IBDQ (<math>\pm</math>SD) from baseline to week 26: 26,4<math>\pm</math>35,1 in certolizumab vs 20,5<math>\pm</math>33,1 in placebo group (p=0,03, using LOCF).</p> <p>The incidence of adverse events was generally similar in the two groups (81 % in certolizumab vs. 79 % in placebo group). Serious adverse events appeared in 10 % of certolizumab vs 7 % of placebo patients.</p> <p>Serious infections occurred in 2 % in certolizumab vs. &lt; 1% in placebo group, injection site reactions was more frequent in placebo group (p&lt;0,001) while nasopharyngitis was more frequent in the certolizumab group (p=0,04).</p>	

**Schreiber et al., 2007**

Study	Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. N Engl J Med 2007; 357: 239-50. The PRESCISE 2 study	
Study quality	High	
Study description	<i>First Author</i>	Schreiber S
	<i>Year of publication</i>	2007
	<i>Setting</i>	Recruitment from February 2004 to May 2005
	<i>Country</i>	147 centers, Europe, North-America, South Africa, Singapore, Australia, New Zealand
	<i>Study design</i>	Open-label induction treatment, followed by randomization of responders to a double-blind, placebo-controlled trial
	<i>Follow up period</i>	26 weeks
	Population characteristics	<i>Type of IBD</i>
<i>N total</i>		668 entered induction phase 428 had response to induction phase. Patients stratified according to serum level of CRP, concurrent gluco-corticoids and concurrent immunosuppressive drugs
<i>N intervention group</i>		216 (113 had CRP $\geq 10$ mg/L)
<i>N control group</i>		212 (102 had CRP $\geq 10$ mg/L)
<i>N lost to follow up</i>		3 (2 in placebo group and 1 in certolizumab group)
<i>Sex</i>		201 male ( 47,3 %), 224 female
<i>Age (mean and range)</i>		38 (18-67) in certolizumab pegol group 38 (18-69) in placebo group
Intervention		<i>Type of TNFa antibody</i>
	<i>Dose</i>	400 mg
	<i>Treatment time</i>	Week 0, 2 and 4 induction phase with certolizumab. Double-blind treatment every 4 weeks to week 24
	<i>Administration form</i>	Subcutaneous injection
	<i>Other medications</i>	Stable doses of 5-ASA, prednisolone or its equivalent (dose of $\leq 30$ mg/d), AZA, 6-MP, methotrexate or antibiotics. Possible to reduce the glucocorticoid, but no forced tapering.
	<i>Control/placebo</i>	Placebo
	Outcome	<i>Primary outcome</i>
<i>Secondary outcome</i>		Remission (CDAI $\leq 150$ points) at week 26 (patients with CRP $\geq 10$ mg/L). Decrease of $\geq 100$ points in CDAI and remission at week 26 (all patients).
Method	<i>Criteria for inclusion</i> - IBD index - fistulation - mean period of IBD	Active Crohn's disease for $\geq 3$ months with CDAI 220-450



	<i>Criteria for exclusion</i>	Short bowel syndrome, ostomy, obstructive symptoms with strictures, abscess, history of or positive test for tuberculosis, demyelinating disease, or cancer. Received any anti-TNF agent within last 3 months. Severe hypersensitivity or lack of response to first dose of another TNF antagonist.
	<i>Analysis by intention to treat</i>	
	<i>Main statistical analysis</i>	Logistic regression
Results	<i>Primary results</i>	Decrease of $\geq 100$ points in CDAI at week 26: 62 % in certolizumab vs 34 % in placebo ( $p < 0,001$ ).
	<i>Secondary results</i>	Remission at week 26 (patients with CRP $\geq 10$ mg/L): 42 % of the certolizumab and 26 % of the placebo group ( $p = 0,01$ ).  For all patients a decrease of $\geq 100$ points in CDAI at week 26 appeared in 63 % of the certolizumab and 36 % of the placebo group ( $p < 0,001$ ), while remission at week 26 appeared in 48 % of the certolizumab and 29 % of the placebo group ( $p < 0,001$ ).
Comments	At week 6 (end of induction phase) 64 % of patients had response (decrease of $\geq 100$ points in CDAI) and 36 % was in remission.  24 % of the ITT population had previously discontinued ifx. 14 % (58 patients) of ITT population had fistulas and fistulae closure happened in 54 % of certolizumab vs 43 % of placebo treated patients. Increase of $> 16$ points on the IBDQ to week 26: 60 % in the certolizumab and 43 % in the placebo group ( $p < 0,001$ ).  The incidence of adverse events was generally similar in the two groups during the maintenance phase (65 % in certolizumab vs. 67 % in placebo group. Serious adverse events appeared in 6 % of certolizumab vs 7 % of placebo patients. Serious infections occurred in 3 % in certolizumab vs. $< 1$ % in placebo group.	

---

**VEDLEGG 9 - EKSKLUDERTE STUDIER**

---

Publikasjon	Eksklusjonsårsak
Feagan og medarbeidere, 2005 (96)	Studien er vurdert i en av de systematiske oversiktene som denne rapporten har inkludert (Koelewijn og medarbeidere, 2006)
Feagan og medarbeidere, 2006 (97)	Ikke relevant TNF-hemmer (CDP 571)
Geboes og medarbeidere, 2005 (98)	ACCENT I, men ikke relevant endepunkt
Hanauer og medarbeidere, 2004 (99)	ACCENT I, men ikke relevant endepunkt
Lichtenstein og medarbeidere, 2004 (95)	Studien er vurdert i en av de systematiske oversiktene som denne rapporten har inkludert (Koelewijn og medarbeidere, 2006)
Lichtenstein og medarbeidere, 2005 (46)	Studien er inkludert i en av de systematiske oversiktene som denne rapporten har inkludert (Koelewijn og medarbeidere, 2006)
Louis og medarbeidere, 2006 (100)	ACCENT I, men ikke relevant endepunkt
Marshall og medarbeidere, 2002 (77)	Resultatene i den systematiske oversikten dekkes av andre inkluderte systematiske overiskter
Newby og medarbeidere, 2005 (24)	Systematisk oversikt om behandling av barn med Crohns sykdom. Behandling med TNF-hemmere er ikke vurdert
Sandborn og medarbeidere, 2004 (38)	Ikke relevant TNF-hemmer (CDP 571)
Schroder og medarbeidere, 2006 (101)	Ikke relevant problemstilling
Winter og medarbeidere, 2004 (58)	Ikke relevant administrasjonsmåte av certolizumab