

16 INFLIXIMAB EN ENFERMEDAD DE CROHN

A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo .

Infliximab

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

Remicade®, 100mg, polvo para concentrado para solución para perfusión, envases de 1vial.

Laboratorios Schering Plough

3. Indicaciones aprobadas oficialmente en España¹. Recuerde que las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento, que está incluida obligatoriamente en toda información comercial.

Artritis reumatoide severa activa que no haya respondido a antirreumáticos de acción lenta.

Enfermedad de Crohn severa activa refractaria a corticoides + inmunosupresor; E. De Crohn fistulizante que no responda a tratamiento convencional

4. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital.

Enfermedad de Crohn

5. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

... Hospitales/Unidades de día (o similar) Hospitalización domiciliaria **SI**

6. ¿Con qué fármacos y con qué pautas se está tratando ahora la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco? Si existe un protocolo o guía de práctica clínica escrito en su servicio que incluya tratamientos farmacológicos para esa indicación, por favor, adjunte una fotocopia.

- 1º- AMINOSALICILATOS: (para fase aguda y/o tratamiento de la remisión de crisis)

Sulfasalazina: 1-2g/6h (crisis agudas); 500-1.000 mg/6h, v.o. (mantenimiento)

Mesalazina (si intolerancia a sulfasalazina): 800-1000 mg/8h,v.o. (crisis);

400-500mg/8h (mantenimiento)

*opción de forma rectal: enemas o espuma rectal

- 2º- ANTIBIÓTICOS: (para fase aguda)

Metronidazol : 10-20mg/Kg/día

Ciprofloxacino: 1g/día, dividido en 2 dosis

- 3º- CORTICOIDES: (para tto. a corto plazo de formas activas, principalmente resistentes a aminosalicilatos)

Prednisona: 40-60 mg/día, v.o. (hasta remisión de síntomas; rebajar dosis gradualmente hasta supresión de administración)

En casos de formas graves o de obstrucción intestinal, corticoides i.v. (dosis equivalentes)

**Budesonida oral*(alta actv. antiinflamatoria tópica, cápsulas de liberación retardada): 9 mg/día

4º- AGENTES INMUNOSUPRESORES (para tto. a largo plazo, en enfermedad activa resistente a tto. convencional o dependiente de corticoides)

6-Mercaptopurina :1.5 mg/Kg/día, v.o.

Azatioprina: 2.5 mg/Kg/día

5º- METOTREXATO (eficaz para reducir las dosis de corticoides e influir en la mejoría general)

7. Describa según su criterio qué ventajas (de eficacia clínica, de seguridad, económicas, organizativas, etc.) presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente existentes.

La incorporación del INFLIXIMAB (anticuerpo monoclonal, anti-TNF α) al tratamiento (tto.) de la Enfermedad de Crohn (EC) activa grave, en los casos de resistencia o intolerancia al tto. convencional, presenta como principal ventaja la propia de su actividad farmacológica: el hecho de combatir la enfermedad utilizando un mecanismo de acción distinto, el bloqueo del Factor de Necrosis Tumoral α , TNF α , molécula de gran capacidad proinflamatoria, que se encuentra en alta concentración en la mucosa inflamada de los pacientes de EC y que es responsable de la citotoxicidad que se halla en los tejidos enfermos. Según los estudios controlados y los ensayos clínicos desarrollados con este fármaco, se produce una mejora de la sintomatología en poco tiempo ;en 4 semanas ya hay una disminución del CDAI>70 puntos (Crohn's Disease Activity Index, compuesto por distintas variables a las que se les asigna una puntuación, índice de la gravedad de la enfermedad), sin precisar aumentar las dosis de la medicación convencional ni tener que recurrir a la cirugía, y hasta remisión completa (CDAI<150)

En principio, la pauta supone una sola perfusión, que en caso de mejora parcial, puede repetirse hasta a las 14 semanas de la primera (excepto en el caso de EC con formas fistulizadas, que requieren 3 dosis a las semanas 0,2 y 6)

Con respecto a la seguridad, a pesar de que su experiencia clínica es aún limitada, está claro que el hecho de conseguir una mejora clínica del paciente durante la etapa activa de su enfermedad, conlleva una reducción de las dosis de corticoides y de inmunosupresores y por tanto de sus efectos adversos; además, en el caso de las fístulas, al conseguir que estas cierren y curen, también se reduce la administración de antibióticos. El Infliximab no está exento de efectos secundarios, siendo las más frecuentes las infecciones respiratorias (incluyendo tuberculosis), cefaleas, sinusitis, exantemas y reacciones de hipersensibilidad tanto aguda como tardía ante dosis repetidas, pero no hay que olvidar que el tto. con este anticuerpo no es para mantenimiento sino para formas activas de la enfermedad en casos graves. De todas formas, hay que señalar que no hay aún estudios a largo plazo que evalúen dichos efectos adversos.

Con respecto a datos económicos, está claro que estamos hablando de un fármaco de alto coste, lo que incluye no sólo el precio del mismo sino todo lo que conlleva que sea de dispensación y aplicación hospitalaria, con la opción de ingreso hospitalario o administración en Hospital de día y la monitorización de todo el proceso. Pero hay que tener en cuenta que el control de pacientes de mal pronóstico aquejados de patologías invalidantes, consumidores de recursos sanitarios elevados y con altos costes indirectos derivados de incapacidades frecuentes, podría neutralizar en parte dicho alto coste.

8. ¿Cree Vd. que algún otro servicio clínico, unidad funcional o especialidad médica podría estar interesada en el manejo de este fármaco?

El Infliximab está también estudiado para la Artritis Reumatoide activa refractaria, al Menos, al tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad, incluyendo el Metotrexato. Se puede utilizar solo o asociado a Metotrexato y esta unión parece reducir eficazmente la actividad de la enfermedad, la inflamación de las articulaciones y prevenir el daño articular.

Cualquier unidad de Reumatología puede aportar datos clínicos de pacientes tratados con éxito con este medicamento.

B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.

EFICACIA Y SEGURIDAD

9. Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Targan	Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. The Crohn's disease cA2 Study Group. N.England J Med 1997; 337(15): 1029-35
Present	Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N England J Med 1999; 340(18): 1398-405
Hanauer	Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. The ACCENT I Study Group. Lancet 2002; 359: 1541-49
Rutgeerts	Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasuskas E et al. Efficacy and Safety of Retreatment with Anti-Tumor Necrosis factor Antibody (Infliximab) to Maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology 1999; 117(4): 761-9

9.- Ahora le vamos a pedir que haga un pequeño resumen de la evidencia que arrojan los ensayos arriba mencionados. Para ello le rogamos que rellene la tabla que figura más abajo

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS				Complicaciones/ reacciones adversas
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia de riesgo/ riesgo relativo	
Targan, 1997	5mg/Kg Infliximab	Placebo	Reducción de 70 puntos o mas en el valor CDAI a la 4ª semana de comienzo de tratamiento sin que haya cambiado ninguna pauta de la medicación concomitante	81% (22/27)	17% (4/24)	64%	En todos los grupos se presentan la misma relación de efectos adversos, con relativa independencia de la dosis administrada ↓
(Idem)	10mg/Kg Infliximab	Placebo	(Idem)	50% (14/28)	17% (4/24)	23%	Destacar las infecciones respiratorias, incluyendo formas de tuberculosis, cefaleas, nauseas y reacciones de hipersensibilidad durante el periodo de infusión
(Idem)	20mg/Kg Infliximab	Placebo	(Idem)	64% (18/28)	17% (4/24)	47%	

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS					Complicaciones/ adversas reacciones
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta riesgo/ riesgo relativo		
Present 1999	5mg/Kg Infliximab	Placebo	Reducción del 50% o más, respecto al estadio inicial, del número de fistulas activas observadas en el transcurso de 2 visitas consecutivas	68% (21/31)	26% (8/31)	42%	Las complicaciones y efectos adversos son los mismos en todos los estudios y ensayos: infecciones respiratorias, cefaleas, Hipersensibilidad durante el periodo de infusión...	
(Idem)	10mg/Kg Infliximab	(Idem)	(Idem)	56% (18/32)	26% (8/31)	30%		
Hanauer 2002	5mg/Kg Infliximab (respuesta positiva a las 2 semanas)+ 5mg/Kg (manteni- miento) (grupo 2)	5mg/Kg Infliximab (respuesta positiva a las 2 semanas)+ placebo (grupo 1)	a) Remisión de la enfermedad activa (CDAI<150) a la semana 30 b) Pérdida de respuesta, evaluando hasta la semana 54	a) 39% (44/113) b) 38 semanas (15- >54)	a) 21% (23/110) b) 19 semanas (10-45)	a) 18% b) 19	Las complicaciones y efectos adversos son los mismos en todos los estudios y ensayos: infecciones respiratorias, cefaleas, Hipersensibilidad durante el periodo de infusión...	

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS				Complicaciones/ adversas reacciones
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia de riesgo/ riesgo relativo	
Rutgeerts 1999	10mg/Kg Infliximab cada 8 semanas, 4 dosis (tras respuesta positiva a una infusión inicial)	Placebo	Interrupción tratamiento mantenimiento pérdida de eficacia	10.8% (4/37)	33.3% 12/36)(- 22.5%	Las complicaciones y efectos adversos son los mismos en todos los estudios y ensayos: infecciones respiratorias, cefaleas, Hipersensibilidad durante el periodo de infusión...

10. ¿Existen otros trabajos que no cumplan los criterios anteriormente exigidos (no ensayos clínicos controlados, o ensayos para otras indicaciones distintas de la solicitada), pero que Vd. desee aportar por alguna razón?

Hyams JS, Markowitz J and Wyllie R. Use of Infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. The Journal of Pediatrics 2000; 137(2): 192-6. *Se trata de un estudio hecho en niños y adolescentes (entre 9 y 18 años) con la Enfermedad de Crohn activa en estadio severo en el que se obtienen buenos resultados en la mejora de la sintomatología a corto plazo, a pesar de ser un número de sujetos incluidos en el estudio no es muy alto (19) y que la indicación en niños no está aprobada.*

11. Existe algún estudio sistemático que compare este fármaco con otras alternativas terapéuticas, como por ejemplo una revisión sistemática, un análisis de decisión o un metaanálisis?

no.

EFECTIVIDAD

12. ¿Cree Vd. que los resultados de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro Hospital?

Comparando los requisitos establecidos de pacientes, tratamientos, infraestructura hospitalaria... que han entrado a formar parte de los distintos estudios de los que partimos para el análisis con los de nuestros pacientes, tratamientos y hospitales andaluces, se puede perfectamente llevar a cabo la inclusión de este medicamento dentro de la Guía Farmacoterapéutica. Está claro que va a necesitar unos requisitos de prescripción, dispensación y administración estrictos para un buen uso del mismo, tales como definir cómo de grave y activa está la enfermedad (a través del CDAI), conocer los tratamientos anteriores a los que los pacientes se han sometido, la disponibilidad de pruebas diagnósticas complementarias que permitan definir el estado de los órganos afectados antes, durante y después del tratamiento (ej, endoscopias para observar el estado del intestino o las fístulas que se producen durante el curso de la enfermedad, o poder hacer estudios de niveles séricos de $TNF\alpha$, útiles para buscar causas de que haya pacientes poco respondedores...), contar con unidades de Hospital de Día, dotadas de personal e infraestructura adecuadas, donde se pueda administrar el Infliximab y controlar al paciente, Pero no son barreras insalvables como para no poder llevar a cabo la instauración de este tratamiento en nuestro ámbito de salud.

E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

13. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco.

Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes. **SI**

14. Estimación del número de pacientes/año en los que se utilizaría el medicamento en nuestro hospital.

No procede

15. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc., para este fármaco?.

si. ←

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Clark 2001	Clark W, Burls A, Song F, Raftery J, Barton P, Cummins C, FrySmith A. Infiximab for the treatment of Crohn's disease. NHS HTA Programme. U.K 2001: 47-58

16. Coste total del tratamiento completo con el fármaco. (Si es de uso crónico, especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar el coste por día)

Considerando el precio de mercado de un vial de Remicade®, 100mg:
637,59€:

a) Pacientes con E.C. activa, grave resistentes a tratamiento con corticoides + inmunosupresor: perfusión de 5mg/Kg cada vez (para un paciente medio de 70Kg) = 2231.60€

$NNT = 1/(22/27) - (4/24) = 1.6 \Rightarrow$ para conseguir un evento positivo (reducir el CDAI 70 ó más puntos), necesito 1-2 pacientes que se traten con Infiximab \Rightarrow supone un coste de 2.231 - 4.462 €

b) Paciente con E.C. activa grave fistulizante, resistente a tratamiento convencional: perfusión de 5mg/Kg en las semanas 0, 2 y 6 (paciente medio de 70 Kg) = 6694.70€

$NNT = 1/(21/31) - (8/31) = 2.4 \Rightarrow$ para conseguir un evento positivo (reducción del 50% o más de las fístulas activas) necesitamos tratar a 2-3 pacientes \Rightarrow supone un coste de 13.389 - 20.084 €

17. Coste del tratamiento estándar actual. Diferencias de coste absoluto

En estado de enfermedad grave y activa, el tratamiento incluiría:

Claversal 500mg, 6 compr/día, max 6 semanas = 252 comp. = 91.47€

Metronidazol 250mg, 4 comp/día, 7 días = 28 comp = 3€

Ciprofloxacino 500mg, 2/día, 7-10 días = 15€

Prednisona 5mg, 8/día, (mensual) = 800€

Mercaptopurina 50 mg, 2/día (mensual) = 10€

Total: 920€ aprox.

La diferencia de coste absoluto pueden ser mínimo unos 1300

18. Estimación de posibles ahorros que puedan derivarse.

Los ahorros derivados del tratamiento con Infliximab no son tanto económicos (queda claro que es un tratamiento caro que necesita una administración en ámbito hospitalario por personal especializado) como de ganancia de calidad de vida por parte de los pacientes, donde se incluye la propia mejora física (o menor grado de invalidez), menos bajas laborales, menor consumo de recursos sanitarios para paliar los efectos adversos del alto número de fármacos que componen el tratamiento tradicional (recordar todos los efectos secundarios derivados de los corticoides y de los inmunosupresores)...

F. CONCLUSIÓN

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía decide clasificar el fármaco en la **categoría D, SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas: pacientes con enfermedad grave y activa, refractaria a otros tratamientos.**