

Bezlotoxumab vid återkommande infektion med Clostridium difficile

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2016-06-17

Datum för leverans: 2016-08-08

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Bezlotoxumab (MK-6072, MDX-1388) från Merck Sharp & Dohme (MSD) är en monoklonal antikropp som verkar som antitoxin mot Clostridium difficile toxin B. Preparatet ges som en engångsinfusion intravenöst i tillägg till standardbehandling med antibiotika och minskar risken för återfall i infektion med C. difficile.

Indikationen för bezlotoxumab kommer sannolikt att vara behandling vid C. difficile-infektion (CDI) med fler än två återkommande episoder. I fas III-studier har man använt dosen 10 mg/kg kroppsvikt.

Förväntat godkännande

Ansökan om marknadsföringstillstånd är inlämnad till EMA i december 2015 och har fått accelererad process, vilket innebär att läkemedlet skulle kunna bli godkänt 2016 Q3.

Kliniskt behov och patientpopulation

Clostridium difficile är en sporbildande bakterie. Sporerne kan överleva i omgivningen runt smittade personer under lång tid och sprids därför lätt till andra. Bakterien kan bilda toxiner som verkar irriterande på tarmslemhinnan vilket kan leda till diarré av varierande svårighetsgrad. Mellan 2 och 5 procent av befolkningen är asymtomatiska bärare, detta är framför allt vanligt hos spädbarn. Vid antibiotikabehandling kan C. difficile växa till, då dessa bakterier inte är lika känsliga för antibiotika som andra tarmbakterier. Diarré och kolit kan uppkomma i anslutning till antibiotikabehandling [1]. Även sporadiska fall, som inte är kopplade till antibiotikabehandling, förekommer [1].

Efter antibiotikabehandling mot C. difficile får 20 till 25 procent recidiv [2]. Under 2014 rapporterades totalt 7 691 nya fall av CDI i Sverige [3]. Med en recidivfrekvens enligt ovan kan 1 500–2 000 av dessa förväntas få återfall.

Förskrivarkategori

Läkare som behandlar patienter med återkommande CDI. Flera stora specialistgrupper berörs såsom gastroenterologer, internmedicinare, infektionsläkare, allmänläkare och geriatriker.

Rekommenderad behandling idag

Asymtomatisk CDI ska enligt gällande riktlinjer inte behandlas. Vid lindrig infektion tillämpas exspektans, då 20–25 procent läker ut utan behandling. Vid måttligt svår infektion ges metronidazol i tio dygn. Om detta inte har gett effekt efter 4–5 dygn ges vankomycin i tio dygn. Vid svår infektion ges vankomycin i tio dygn. Behandling vid fulminant kolit/ileus är metronidazol i kombination med vankomycin, men vid terapivikt kan kirurgi bli aktuell [2].

Vid recidiv behandlar man på nytt och preparatbyte kan då övervägas. Vid upprepade recidiv saknas idag etablerad behandling. Vankomycin kan provas i avtagande, intermittert dosering under sex veckor. ”Feces/bakterieterapi-lavemang” är ett annat alternativ [2].

Fidaxomicin (Dificlir) är ett smalspektrumantibiotikum som tillhör klassen makrocykliska antibakteriella medel. Det verkar lokalt och har baktericid effekt mot *C. difficile*. I kliniska studier var den akuta behandlingseffekten jämförbar med den för vankomycin (fidaxomicin 200 mg två gånger dagligen eller vankomycin 125 mg fyra gånger dagligen peroralt i tio dagar) men recidivfrekvensen var lägre (15 procent jämfört med 25 procent) [4,5]. Dificlir är inte ett förstahandsmedel för behandling av CDI enligt STRAMA [2].

Klinisk effekt

Två fas III-studier och en fas II-studie är avslutade [6,7,8]. Resultat från fas II-studien är publicerad [9] medan de två fas III-studierna endast finns rapporterade i pressmeddelande från företaget [10]. Bezlotoxumab och aktoxumab (anti-clostridium difficile-toxin A monoklonal antikropp), var för sig eller i kombination, samt placebo har getts som engångsinfusioner i tillägg till standardbehandling vid CDI. Standardbehandling definieras i fas III-studierna som peroralt metronidazol, peroralt vankomycin, intravenöst metronidazol i kombination med peroralt vankomycin, peroralt fidaxomicin, eller peroralt fidaxomicin i kombination med intravenöst metronidazol (**Tabell 1**). Eftersom fas III-studierna inte är publicerade är det svårt att granska standardbehandlingen närmare.

Antalet patienter som fått en ny CDI under uppföljningstiden minskade i de båda fas III-studierna med cirka 10 procentenheter och skillnaderna är statistiskt signifikanta jämfört med placebo [10]. I en av fas III-studierna, Modify I, fanns en grupp som erhöll aktoxumab i monoterapi, men denna studiearm avbröts av effekt- och säkerhetsskäl efter en interimanalys [6]. Tillägget av aktoxumab ökade inte effekten av bezlotoxumab vid CDI. Se vidare **Tabell 1**.

I den publicerade fas II-studien på patienter med CDI jämfördes effekten av kombinationen aktoxumab och bezlotoxumab med placebo [9]. Tillförseln av aktoxumab och bezlotoxumab medförde en statistiskt signifikant minskning av återfall av *C. difficile*-associerad diarré med 18 procentenheter jämfört med placebo. Ett av de sekundära utfallsmåten i fas II-studien var tid till återfall i CDI vilken skilde sig signifikant åt i grupperna, till fördel för behandlingsgruppen. För övriga sekundära utfallsmått, diarréns allvarlighetsgrad under första episoden samt behandlingssvikt avseende initialt antibiotikaval, sågs inga signifikanta skillnader mellan grupperna.

Kliniska observanda

Frekvensen av vanliga biverkningar var i stort sett likartad efter behandling med bezlotoxumab och placebo i fas III-studierna [10]. Vanligt förekommande biverkningar var illamående, diarré, urinvägsinfektion och feber. Tillverkaren anger också att frekvensen av allvarliga biverkningar och dödsfall var jämförbara för bezlotoxumab och placebo 12 veckor efter infusion, men inga specifika frekvenser redovisas.

Vad gäller biverkningar i fas II-studien fanns vissa skillnader mellan grupperna [9]. Diarré förekom hos 5 procent av dem som fått bezlotoxumab i kombination med aktoxumab och hos 12 procent av dem som fått placebo. Kombinationen bezlotoxumab och aktoxumab medförde också en något lägre förekomst av dehydrering (**Tabell 1**).

I fas II-studien [9] analyserades antikroppstitrar mot aktoxumab och bezlotoxumab innan och vid flera tidpunkter efter infusion av studieläkemedlen. Två patienter i den grupp som fått aktiv behandling hade positiv titer innan infusion. Den ena av dessa patienter hade inte detekterbar titer efter infusion medan den andra hade en oförändrad titer. Tjugo patienter (8 i gruppen med aktiv behandling och 12 i placebogruppen) följdes avseende antikroppstiter i 6 månader utan att man kunde hitta några antikroppstitrar som svar på de monoklonala antikropparna.

Sammanfattningsvis har det inte framkommit någon signal om ökad förekomst av allvarliga biverkningar och dödsfall i samband med bezlotoxumab (ensamt eller i kombination med aktoxumab) [9,10]. Frekvensen av övriga biverkningar verkar inte heller öka med bezlotoxumab. Men för att upptäcka mera ovanliga biverkningar och för att kunna bedöma säkerheten bättre krävs det ett större patientantal.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Samtliga studier med bezlotoxumab på indikationen CDI, som har registrerats i FDA-databasen clinicaltrials.gov (februari 2016), har avslutats.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

ACAM-CDIFF är ett vaccin för prevention av *C. difficile*-associerad diarré som är under utveckling av Acambis (Sanofi).

Kostnad

Kostnadsuppgift saknas.

En kur med fidaxomicin (Dificlir) kostar för närvarande 14 539 kr.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Bezlotoxumab utgör ett nytt behandlingsalternativ vid återkommande CDI och kommer sannolikt att vara ett tillägg till etablerad antibiotikabehandling. Den potentiella vinsten är färre återfall och därmed även färre behandlingsepisoder med antibiotika mot CDI. Teoretiskt kan detta behandlingsalternativ tänkas medföra minskad antibiotikabehandling, vilket skulle vara fördelaktigt ur ett resistensutvecklings- och miljöperspektiv.

Uppföljningsmöjligheter

Folkhälsomyndigheten har presenterat data på förekomsten av *C. difficile*, men vi känner inte till huruvida de datakällor som man har använt sig av även kan fånga upp effekten av bezlotoxumab i denna population.

Försäljningen kan följas med sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Bezlotoxumab är ännu inte registrerat på någon marknad.

Troliga framtida försäljningsargument

Det är troligt att framtida marknadsföring kommer att betona att man med en enda infusion kan minska risken för återfall vid CDI, och att detta är en behandlingsmetod som inte är ett antibiotikum.

Författare

Johan Holm
ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Eva Wikström Jonsson
Docent, Överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jävsförhållanden.

Tabell 1. Översikt över studier med bezlotoxumab vid C. difficile-infektion.

	MODIFY 1 [6,10]	MODIFY 2 [7,10]	Lowy et al. [8,9]
Studietyyp	Placebokontrollerad randomiserad fas III	Placebokontrollerad randomiserad fas III	Placebokontrollerad randomiserad fas II
Antal patienter	1452	1203	200
Inklusionskriterier	Diagnos av CDI ¹ och standardbehandling för CDI ²	Diagnos av CDI ¹ och standardbehandling för CDI ²	Diarré med positiv C. difficile och standardbehandling för CDI ³
Exklusionskriterier (urval)	Okontrollerad kronisk diarré. Planerad kirurgi för CDI inom 24 timmar. Behandling med immunglobulin. Planerad standardbehandling i mer än 14 dagar.	Okontrollerad kronisk diarré. Planerad kirurgi för CDI inom 24 timmar. Behandling med immunglobulin. Planerad standardbehandling i mer än 14 dagar.	Kronisk diarrésjukdom såsom inflammatorisk tarmsjukdom. 4 poäng på modifierat Horns index. Planerad kirurgi för CDI inom 24 timmar.
Uppföljningstid	12 veckor	12 veckor	3 månader
Behandlingsarmar (engångsdoser)	<ul style="list-style-type: none"> • Bezlotoxumab 10 mg/kg (n=403) • Aktoxumab 10 mg/kg (n=242) • Bezlotoxumab 10 mg/kg + aktoxumab 10 mg/kg (n=403) • Placebo (n=404) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezlotoxumab 10 mg/kg (n=407) • Bezlotoxumab 10 mg/kg + aktoxumab 10 mg/kg (n=397) • Placebo (n=399) 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezlotoxumab 10 mg/kg + aktoxumab 10 mg/kg (n=101) • Placebo (n=99)
Primär utfallsvariabel	Antal patienter med återfall av CDI ¹	Antal patienter med återfall av CDI ¹	Andel patienter med återfall av C. difficile-associerad diarré (CDAD)
Resultat (primär utfallsvariabel)	<ul style="list-style-type: none"> • Bezlotoxumab 17,4 % (p = 0,0003) • Aktoxumab: avbröts av effekt- och säkerhetsskäl efter en interimanalys • Bezlotoxumab och aktoxumab 15,9 % (p < 0,0001) • Placebo 27,6 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezlotoxumab 15,7 % (p = 0,0003) • Bezlotoxumab + aktoxumab 14,9 % (p < 0,0001) • Placebo 25,7 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Bezlotoxumab + aktoxumab 7 % (P < 0,001) • Placebo 25 %
Vanliga biverkningar (urval)	<p>Illamående</p> <p>Bezlotoxumab 7,4 % Placebo 6,5 %</p> <p>Diarré</p> <p>Bezlotoxumab 6,7 % Placebo 5,0 %</p> <p>Feber</p> <p>Bezlotoxumab 5,6 % Placebo 2,8 %</p>	<p>Illamående</p> <p>Bezlotoxumab 5,8 % Placebo 3,4 %</p> <p>Diarré</p> <p>Bezlotoxumab 5,3 % Placebo 6,6 %</p> <p>Urinvägsinfektion</p> <p>Bezlotoxumab 4,5 % Placebo 4,2 %</p>	<p>Diarré</p> <p>Bezlotoxumab + aktoxumab 5 % Placebo 12 %</p> <p>Dehydrering</p> <p>Bezlotoxumab + aktoxumab 0 % Placebo 4 %</p> <p>Illamående</p> <p>Bezlotoxumab + aktoxumab 3 % Placebo 0 %</p>

¹ Diagnos av Clostridie difficile-infektion (CDI) definieras som diarré (3 eller fler lösa avföringar under 24 timmar eller mindre) och ett positivt test för toxigen C. difficile från avföring insamlad som mest 7 dagar innan dosering i studien.

² Standardbehandling definieras som p.o. metronidazol, p.o. vankomycin, i.v. metronidazol i kombination med p.o. vankomycin, p.o. fidaxomicin, eller p.o. fidaxomicin i kombination med i.v. metronidazol.

³ Standardbehandling som inkluderar antingen metronidazol p.o. eller i.v. eller vankomycin p.o.

Referenser

1. Folkhälsomyndigheten. Sjukdomsinformation om Clostridium difficile-infektion. Uppdaterad 2015-02-20.
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/annesomraden/smittskydd-och-sjukdomar/smittsamma-sjukdomar/clostridium-difficileinfektion/> .
2. Svenungsson B, Maetzel H. Clostridium difficile infektion (CDI). Strama Stockholm. Uppdaterad: 2015-09-02.
http://www.janusinfo.se/Documents/Strama/Slutenv%C3%A5rd/2015/slutenv_cdi_2015.pdf
3. Clostridium difficile årsrapport 2014. Folkhälsomyndigheten 2015.
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/20544/Clostridium-difficile-arsrapport-2014-15028.pdf>
4. Louie TJ, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011;364(5):422–31.
5. Produktresumé för Difclir (Fidaxomicin).
http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf
6. ClinicalTrials.gov. A study of MK-3415, MK-6072, and MK-3415A in participants receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MK-3415A-001) (MODIFY I). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01241552.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01241552?term=NCT01241552&rank=1>
7. ClinicalTrials.gov. A study of MK-6072 and MK-3415A in participants receiving antibiotic therapy for Clostridium difficile infection (MK-3415A-002) (MODIFY II). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01513239.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01513239?term=NCT01513239&rank=1>
8. ClinicalTrials.gov. Study of the clinical effectiveness of a human monoclonal antibody to C. difficile toxin A and toxin B in patients with Clostridium difficile associated disease. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00350298.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00350298?term=NCT00350298&rank=1>
9. Lowy I, Molrine DC, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med. 2010;362(3):197–205.
10. Pivotal phase 3 studies of bezlotoxumab, Merck’s investigational antitoxin to prevent Clostridium difficile infection recurrence, met primary endpoint.
<http://www.businesswire.com/news/home/20150920005053/en/Pivotal-Phase-3-Studies-Bezlotoxumab-Merck%E2%80%99s-Investigational>