

Biologiske legemidler i behandling av tidlig leddgikt (revmatoid artritt)

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 04-2011

Helseøkonomisk oversikt



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: Mellom 20- og 30 000 mennesker har leddgikt i Norge. Dette er en alvorlig kronisk sykdom som varig nedsetter funksjons- og arbeidsevne. Forskning har vist at man kan oppnå god effekt ved å behandle sykdommen tidlig med såkalte biologiske legemidler. Slike legemidler er imidlertid betydelig mer kostbare enn medikamentell behandling med konvensjonelle sykdomsmodifiserte legemidler, såkalte DMARDs. Kunnskapssenteret har derfor på oppdrag fra Norsk Revmatikerforbund oppsummert helseøkonomiske studier som sammenligner kostnader og effekter av disse behandlingene. Kunnskapssenteret har tidligere søkt etter studier om legemidlenes effekt og sikkerhet og publisert en separat rapport om dette (Kornør H, et al. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 9/2010).

Fremgangsmåte: Vi søkte systematisk etter helseøkonomiske evalueringer av biologisk behandling av pasienter med tidlig leddgikt (sykdomsvarighet på 3 år eller kortere) sammenlignet med DMARDs. Vi fant seks studier, som alle omfattet TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliximab. Ingen studier med de øvrige biologiske legemidlene ble funnet. **Hovedfunn:** • Vi fant (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 978-82-8121-396-8 ISSN 1890-1298

nr 04-2011

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden) at: • Bruk av biologiske legemidler kan være kostnadseffektivt ved tidlig leddgikt, dog ikke som førstevalg i behandlingen • Dette er i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for behandling av leddgikt i Norge, som tilsier at minst ett DMARD skal være forsøkt før man begynner med biologiske legemidler • Inklusjon av indirekte kostnader kan ha stor betydning for resultatene • Det er til dels betydelig variasjon i resultatene.

Tittel	Biologiske legemidler i behandling av tidlig leddgikt (revmatoid artritt)
English title:	Biologics for early rheumatoid arthritis: Review of health economic studies.
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Espen Movik, <i>forsker</i> Kristin Kamilla Linnestad, <i>forsker</i> Gunhild Hagen, <i>helseøkonom</i> Hege Kornør, <i>seniorforsker</i> Ingrid Harboe, <i>forskningsbibliotekar</i> Marianne Klemp, <i>forskningsleder</i>
ISBN	978-82-8121-396-8
ISSN	1890 – 1298
Rapport	Nr 04–2011
Prosjektnr	548
Rapporttype	Helseøkonomisk oversikt
Antall sider	46 (67 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Norsk revmatikerforbund
Nøkkelord	revmatologi, biologiske legemidler TNF-hemmere, helseøkonomi
Sitering	Movik E, Linnestad KK, Hagen G, Kornør H, Harboe I, Klemp M Biologiske legemidler i behandling av tidlig leddgikt (revmatoid artritt). Rapport fra Kunnskapssenteret nr 04-2011. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2011

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 Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Kunnskapssenteret vil takke Ivar Sønbo Kristiansen, Bjørn-Yngvar Nordvåg, og Tore Kvien for å ha bidratt med sin ekspertise i dette prosjektet. Kunnskapssenteret tar det fulle ansvaret for synspunktene som er uttrykt i rapporten

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, februar, 2011

Hovedfunn

Mellom 20 og 30 000 mennesker har leddgikt i Norge. Dette er en alvorlig kronisk sykdom som varig nedsetter funksjons- og arbeidsevne. Forskning har vist at man kan oppnå god effekt ved å behandle sykdommen tidlig med såkalte biologiske legemidler. Slike legemidler er imidlertid betydelig mer kostbare enn medikamentell behandling med konvensjonelle sykdomsmodifiserte legemidler, såkalte DMARDs. Kunnskapssenteret har derfor på oppdrag fra Norsk Revmatikerforbund oppsummert helseøkonomiske studier som sammenligner kostnader og effekter av disse behandlingene. Kunnskapssenteret har tidligere søkt etter studier om legemidlenes effekt og sikkerhet og publisert en separat rapport om dette (Kornør H, et al. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 9/2010).

Vi søkte systematisk etter helseøkonomiske evalueringer av biologisk behandling av pasienter med tidlig leddgikt (sykdomsvarighet på 3 år eller kortere) sammenlignet med DMARDs. Vi fant seks studier, som alle omfattet TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliximab. Ingen studier med de øvrige biologiske legemidlene ble funnet.

Vi fant at:

- Bruk av biologiske legemidler kan være kostnadseffektivt ved tidlig leddgikt, dog ikke som førstevalg i behandlingen.
- Dette er i overensstemmelse med gjeldende retningslinjer for behandling av leddgikt i Norge, som tilsier at minst ett DMARD skal være forsøkt før man begynner med biologiske legemidler.
- Inklusjon av indirekte kostnader kan ha stor betydning for resultatene.
- Det er til dels betydelig variasjon i resultatene.

Biologiske legemidler i behandling av tidlig leddgikt (revmatoid artritt)

Hva slags rapport er dette?

Helseøkonomisk oversikt

En helseøkonomisk oversikt er resultatet av en systematisk oppsummering av helseøkonomiske evalueringer. En helseøkonomisk oversikt blir laget når det ikke er kapasitet til å utføre en helseøkonomisk evaluering.

Hva er inkludert?

Seks helseøkonomiske studier

Hvem står bak denne rapporten?

Kunnskapssenteret på oppdrag fra Norsk Revmatikerforbund

Når ble den laget?

Søk etter studier ble avsluttet mars, 2010.

Sammendrag

BAKGRUNN

Denne rapporten tar for seg kostnadseffektiviteten knyttet til bruk av biologiske legemidler i behandling av tidlig leddgikt (revmatoid artritt, RA) og utgjør andre del av Kunnskapssenterets oppdrag for Norsk revmatikerforbund. Oppdragets første del, som tok for seg effekt og sikkerhet, er publisert i en separat rapport (Kornør H, et al. Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 9/2010). Rapporten antyder at bruk av biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs kunne føre til:

- flere pasienter med foreløpig tilbakegang av sykdomssymptomer
- flere pasienter som oppnår 50% sykdomsforbedring
- bedre fysisk funksjon
- mindre leddødeleggelse
- ingen forskjell i forekomst av alvorlige bivirkninger

Leddgikt er en kronisk autoimmun sykdom som rammer de av kroppens ledd som er dekket av leddvæske. Internasjonal forskning anslår at sykdommen rammer mellom 0,5% og 1% (prevalens) av den voksne befolkningen. Man anslår at mellom 20 og 30 000 mennesker i Norge har sykdommen, ofte kalt RA (revmatoid artritt). På grunn av pasientens reduserte funksjonsevne blir også samfunnet, pårørende og ikke minst pasienten selv påført kostnader

Medikamentell behandling av RA innebærer blant annet bruk av sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) og biologiske legemidler. Det er dokumentert at tidlig introduksjon av DMARDs gir større helsemessige gevinster og færre bivirkninger enn sen behandling. I Norge er det et krav at minst ett DMARD skal være forsøkt før man begynner med biologisk behandling, ettersom biologiske legemidler er vesentlig dyrere.

METODE

Vi søkte systematisk etter helseøkonomiske studier i CRD (NHS EED), EMBASE, Medline (Ovid) og Cochrane Library den 15. september 2009 og oppdaterte søket den 10. mars 2010. I tillegg gikk vi gjennom referanselister i relevante publikasjoner, søkte på relevante nettsider og kontaktet eksperter, berørte firmaer og Norsk Revmatikerforbund.

RESULTAT

Seks studier ble inkludert, en av typen cost-effectiveness, de øvrige av cost-utility varianten. Studiene var fra perioden 2002-2009. De inkluderte studiene ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for helseøkonomiske studier.

Med forbehold om studienes begrensede overførbarhet til norske forhold kan det synes som om strategier som omfatter biologiske legemidler genererer noe flere QALYs enn strategier som bare består av behandling med konvensjonelle DMARDs. Strategier som innbefatter biologiske midler mot tidlig RA kan være kostnadseffektive, men ikke nødvendigvis der slike legemidler benyttes som førstevalg i behandlingen.

DISKUSJON

Overførbarheten til norske forhold er begrenset, ikke minst med hensyn til USA, et land med svært forskjellig pris- og kostnadsstruktur sammenlignet med Norge, og en del variasjon i studieresultatene. Denne kan, foruten forskjeller i kostnader og diskonteringsrater, skyldes variasjon i sammenlignede sekvenser samt hvordan modellen er konstruert. Variasjon kan også oppstå som følge av bruk av forskjellige koblinger mellom HAQ, mortalitet og livskvalitetsmål som SF6D, HUI og EQ-5D.

Indirekte kostnader har svært stor betydning for resultatene. Spørsmålet om tidlig behandling med biologiske legemidler kan føre til at arbeidsevne blir opprettholdt og forhindre tidlig frafall fra yrkeslivet, spiller i så måte en viktig rolle. Studier som har undersøkt sammenhengen mellom bruk av biologiske legemidler og arbeidsevne har ikke vært entydige, men nyere studier antyder en positiv effekt. Det er imidlertid ikke bare inklusjon av indirekte kostnader som har betydning, men også hvordan disse blir målt. Dersom man regner disse som et varig tap med humankapitalmetoden, det vil si at hver fraværende time telles med i regnskapet, får det mye større virkning enn om disse regnes som midlertidige med friksjonskostnadsmetoden.

KONKLUSJON

Vi fant seks økonomiske evalueringer av biologisk behandling av tidlig RA. Av de seks studiene var fire fra USA, en fra Storbritannia og en fra Nederland. Det er vanskelig å trekke generelle slutninger på grunnlag av studiene.

Studiene omfattet TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliximab. Ingen studier med de øvrige biologiske legemidlene ble funnet. Det er til dels betydelig variasjon i resultatene, men biologiske legemidler kan likevel være kostnadseffektive i behandlingen av tidlig RA, dog ikke som førstevalg i behandlingen. Vi anbefaler at det utarbeides en helseøkonomisk modell om tidlig bruk av biologiske legemidler mot RA basert på norske observasjonsstudier og kostnadsdata, der arbeidsdeltagelse tas med i beregningen.

Innhold

HOVEDFUNN	2
SAMMENDRAG	3
INNHold	5
FORORD	6
FORKORTELSER	7
PROBLEMSTILLING	9
INNLEDNING	10
METODE	17
RESULTAT	19
DISKUSJON	33
KONKLUSJON	35
REFERANSER	36
VEDLEGG	42
KEY MESSAGES (IN ENGLISH)	58
EXECUTIVE SUMMARY (IN ENGLISH)	59

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk i februar 2009 en bestilling fra Norsk Revmatikerforbund som gikk ut på å oppsummere tilgjengelig forskning om effekter og utarbeide en økonomisk evaluering av tidlig intervensjon ved revmatiske sykdommer. På grunnlag av bestillingen har vi i samarbeid med bestiller valgt å avgrense prosjektet til å undersøke kliniske effekter og kostnadseffektivitet ved bruk av biologiske legemidler i behandlingen av tidlig (inntil tre års varighet) revmatoid art-ritt (leddgikt). Kunnskapssenteret publiserte i april 2010 en rapport med systematisk oversikt av kliniske effekter og sikkerhet, mens foreliggende rapport er en systematisk oversikt av helseøkonomiske studier.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Forsker Espen Movik, Kunnskapssenteret
- Forsker Kristin Kamilla Linnestad, Kunnskapssenteret
- Helseøkonom Gunhild Hagen, Kunnskapssenteret
- Seniorforsker Hege Kornør, Kunnskapssenteret
- Forskningsleder Marianne Klemp, Kunnskapssenteret

Interne fagfeller: Torbjørn Wisløff, seniorrådgiver, Kunnskapssenteret og Helene Arentz-Hansen, seniorforsker, Kunnskapssenteret

Eksterne fagfeller: Professor Ivar Sønbo Kristiansen (Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo) og overlege Bjørn-Yngvar Nordvåg, (Revmatologisk avdeling, St. Olavs Hospital).

Denne rapporten er ment å hjelpe beslutningstakere i helsetjenesten til å fatte velinformerte beslutninger som kan forbedre kvaliteten i helsetjenestene. I møtet med den enkelte pasient må forskningsbasert dokumentasjon ses i sammenheng med andre relevante forhold, pasientenes behov og egne kliniske erfaringer.

Gro Jamtvedt
Avdelingsdirektør

Marianne Klemp
Forskningsleder

Espen Movik
Prosjektleder

Forkortelser

Forkortelse	Forklaring
ACR20, 50, 70	American College of Rheumatology scale, mål på respons, forbedring på henholdsvis 20%, 50% og 70%
ADA	Adalimumab (TNF-hemmer)
AIP	Apotek innkjøpspris
AUP	Apotek utsalgspris
BRAM	Birmingham Rheumatoid Arthritis Modell, navn på helseøkonomisk modell
DAS28	Disease Activity Score, 28 enhets spørreskjema brukt i kliniske studier om RA
DES	discrete event simulation, helseøkonomisk modelltype
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug sykdomsmodifiserende legemiddel
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions (generisk spørreskjema om helserelatert livskvalitet, med tilhørende forhåndsdefinerte preferansebaserte vekter), helseøkonomisk livskvalitetsmål
ETN	Etanercept, TNF-hemmer
EULAR	European League Against Rheumatism, Europeisk sammenslutning mot revmatisme
GBP	Britiske pund
HAQ	Health assessment questionnaire, sykdomsspesifikt spørreskjema om helserelatert livskvalitet)
HCQ	Hydroklorokin, et DMARD
HRQoL	Health related quality of life, helserelatert livskvalitet
HUI3	Health Utility Index, mark 3, generisk spørreskjema om helserelatert livskvalitet, med tilhørende forhåndsdefinerte preferansebaserte vekter), helseøkonomisk livskvalitetsmål
ICER	Incremental cost-effectiveness Ratio, inkrementell kostnadseffektivitetsbrøk
IFX	Infliximab, TNF-hemmer
LIS	Legemiddelinnkjøps samarbeidet, enhet som kjøper inn legemidler på vegne av statlige sykehus
MTX	Metoreksat, et DMARD
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence, Britisk helseinstitutt
NA	not applicable, ikke gjeldende, ikke relevant
NHS	National Health Service (UK), det offentlige britiske helsesystemet
NOK	Norske kroner
NOR-DMARD	Norsk multisenter registerstudie relatert til effekt og sikkerhet ved bruk av sykdomsmodifiserende legemidler, inkludert biologiske legemidler
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Ikke-steroid antiinflammatoriske midler ()

OMERACT	Outcome measures in rheumatoid arthritis (expert working group)
QALY	Quality adjusted life year, kvalitetsjustert leveår
RA	Revmatoid artritt, leddgikt
RCT	Randomised controlled trial, randomisert kontrollert studie
SEK	Svenske kroner
SF-6D	Short Form 6 dimensions (generisk spørreskjema om helserelatert livskvalitet, med tilhørende forhåndsdefinerte preferansebaserte vektorer), helseøkonomisk livskvalitetsmål
SSZ	Sulfasalazin
TNF	Tumor nekrose faktor
USD	amerikanske dollar
VAS	Visuell Analog Skala
WMHTAC	West Midlands Health Technology Assessment Collaboration

Problemstilling

Hensikten med denne systematiske oversikten var å undersøke kostnadseffektiviteten av biologiske legemidler sammenlignet med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) i behandlingen av pasienter som har hatt diagnosen revmatoid artritt i mindre enn tre år.

Innledning

BAKGRUNN

Denne rapporten tar for seg kostnadseffektiviteten knyttet til bruk av biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (RA) og utgjør andre del av Kunnskapscenterets oppdrag for Norsk revmatikerforbund. Første del, publisert som Kornør *et al.* (1), oppsummerte resultater fra 12 randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av de biologiske legemidlene infliximab, adalimumab, etanercept og abatacept. Rapporten antydte at bruk av biologiske legemidler i kombinasjon med DMARDs kunne føre til:

- flere pasienter med foreløpig tilbakegang av sykdomssymptomer
- flere pasienter som oppnår 50 % sykdomsforbedring
- bedre fysisk funksjon
- mindre leddødeleggelse
- ingen forskjell i forekomst av alvorlige bivirkninger

I rapporten heter det imidlertid at metodiske svakheter i de inkluderte studiene gjør at samtlige resultater inneholder en viss grad av usikkerhet.

Kunnskapscenteret har også tidligere (2;3) fokusert på effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved biologisk behandling av revmatoid artritt, men da kun på de tre TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliximab og uavhengig av stadium i sykdomsforløpet. Rapporten om kostnadseffektivitet (3) konkluderte som følger: ”Det var betydelig variasjon i helseøkonomiske modeller som i sin tur førte til stor variasjon i resultater. Potensialet for sammenligning av data på tvers av modeller samt overførbarhet til norske forhold er derfor begrenset.” Med dette forbehold ble det i rapporten konkludert som følger: Kun en studie ble funnet som tok for seg førstvalg i behandlingen, og denne antydte at TNF-hemmerne ikke var kostnadseffektive. Ingen studier om andrelinjebehandling ble funnet. Om tredjelinjebehandling het det imidlertid at TNF-hemmere kunne være kostnadseffektive, i forhold til behandling med DMARDs. Særlig gjaldt dette i tilfeller ved sykdomsvarighet på tre år eller kortere, og i tilfeller med god respons. Rapporten konkluderte videre med at forebygging av produktivitetstap kan stå for betydelige potensielle besparelser for samfunnet, men at dette ble diskutert kun i et fåtall av de økonomiske evalueringene.

LEDDGIKT

Revmatoid artritt (RA) på norsk omtalt som leddgikt, er en kronisk autoimmun sykdom som rammer de av kroppens ledd som er dekket av synovia (leddvæske). Videre i denne rapporten blir forkortelsen RA brukt som betegnelse på leddgikt. Internasjonal forskning anslår at sykdommen rammer mellom 0,5 % og 1 % (prevalens) av den voksne befolkningen (4). I Arentz-Hansen et al. blir det anslått at mellom 20 og 30.000 mennesker i Norge har RA. Forekomsten øker med alder (1). For en utførlig beskrivelse av hvordan sykdommen leddgikt manifesterer seg fysisk, og hvilke endepunkter som vanligvis brukes i kliniske studier henviser vi til Kunnskapscenterets rapporter om TNF-hemmere og leddgikt (2;5) samt om biologisk behandling av tidlig leddgikt (1).

RA forårsaker smerte, redusert allmenntilstand og funksjonstap (1), som i sin tur blant annet kan føre til depresjon. Aldersspesifikk dødelighet blant personer med RA er høyere enn i befolkningen for øvrig (7) og man regner med en redusert levealder på fem til ti år for pasienter med RA i forhold til befolkningen for øvrig. I en studie blir det rapportert at livskvaliteten til RA pasienter var lavere enn en sammenlignbar gruppe personer som representerte befolkningen i sin alminnelighet (3).

Som mange andre kroniske sykdommer innebærer RA kostnader for helsetjenesten forbundet med behandling og rehabilitering. Ikke alle pasienter har behov for kirurgiske inngrep, men mange kan ha behov for flere enn ett inngrep (6). På grunn av pasientens reduserte funksjonsevne blir også arbeidsgiver, pårørende og ikke minst pasienten selv påført kostnader. En britisk studie fant at 29 % av pasienter med RA som var inkludert i studien hadde sluttet å arbeide på grunn av RA innen fem år etter sykdommens begynnelse (2). Ifølge en rapport utarbeidet for Norsk Revmatikerforbundet forlater relativt flere yrkeslivet på grunn av RA i Norge enn i andre utviklede land (7). I Norge var ca. 33 % uføretrygdet på grunn av en muskel-/skjelettsykdom i 2004 (8).

Anslag over de totale kostnader som samfunnet blir påført på grunn av RA varierer fra land til land, men noe eget estimat finnes foreløpig ikke for Norge. En svensk studie utført for det svenske revmatikerforbundet anslo de samfunnsøkonomiske kostnadene forbundet med sykdommen til SEK 8.5 milliarder i 2001 (NOK 8,8 milliarder, 2000). Kostnader forbundet med sykefravær og førtidspensjonering utgjorde 82 % av kostnadene. En annen svensk studie av pasienter med tidlig RA (9) fant at kostnadene gjorde seg gjeldene allerede det første sykdomsåret på grunn av tapt arbeidsevne. I en rapport utarbeidet for det britiske parlamentet (4) ble de årlige kostnadene som påløp det britiske helsevesenet anslått til GBP 560 millioner (ca. NOK 5,5 milliarder, 2009), mens kostnader relatert til sykefravær og uførepensjon var på GBP 1,8 milliarder (ca. NOK 18 milliarder, 2009).

BEHANDLING

Leddgikt behandles med en tverrfaglig tilnærming, hvor pasienten i tillegg til medikamentell behandling kan få tilbud om, fysioterapi, ergoterapi og undervisning om sykdommen (6). Den medikamentelle behandlingen kan deles inn i to hovedgrupper:

symptomdempende og sykdomsmodifiserende behandling. Blant de symptomdempende medisinene finner vi smertestillende legemidler (analgetika), og ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (non-steroidal antiinflammatory drugs – NSAIDs). Sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) antas å virke bl.a. ved å blokkere eller redusere konsentrasjonen av cytokiner som forårsaker leddgiktssymptomene, og bremser på den måten ned sykdomsprosessen. Metotreksat er det vanligste av konvensjonelle DMARD. I tillegg brukes også andre, som hydroksyklorokin, sulfasalazin, azatioprin og leflunomid. Steroider som kortison (glukokortikoider) regnes mer og mer også som sykdomsmodifiserende medikamenter i tillegg til at de har symptomdempende effekter.

Tidlig intervensjon

Det er dokumentert at tidlig introduksjon av behandling med DMARDs gir større helsemessige gevinster og færre bivirkninger enn senere behandling (5;6). De første studiene av tidlig behandling av leddgikt satte ofte grensen for sykdommens varighet ved inntil tre år. Nå er det vanligere å inkludere leddgiktspasienter som har hatt sykdommen i mindre enn ett år.

Biologiske legemidler

Biologiske legemidler ble introdusert i behandlingen av leddgikt i Norge i 1999. Dette er medikamenter som har en klart definert, direkte effekt på biologiske prosesser ved inflammatorisk sykdom, som regel i form av hemming av signalsubstanser mellom cellene (cytokiner/interleukiner) eller deres reseptorer på celleoverflatene. De biologiske legemidlene med godkjent indikasjon leddgikt i Norge er tumornekrosefaktor alfa (TNF- α)-hemmere (heretter bare kalt TNF-hemmere), B- og T-cellehemmere, og hemmere av interleukin (IL)-1 og 6. For detaljer per oktober 2010 vedr ulike godkjente preparater i de ulike grupper av biologiske legemidler i behandlingen av sykdommen leddgikt, og kostnader for de ulike preparater, henvises det til Tabell 1.

Forskning viser at TNF-hemmere i kombinasjon med metotreksat har dokumentert bedre effekt på leddgikt enn både metotreksat alene og TNF-hemmere alene (10-13).

Likevel er det en bred internasjonal enighet blant revmatologer om å anbefale metotreksat eller andre konvensjonelle DMARDs som førstevalg, og gå videre med å legge til et biologisk legemiddel kun hvis metotreksat ikke har den ønskete effekt (6;9). I Norge er det et krav at minst ett DMARD skal være forsøkt (10) ettersom biologiske legemidler er vesentlig dyrere.

Tabell 1. Biologiske legemidler med godkjent indikasjon leddgikt i Norge pr august 2009

Legemiddelklasse	ATC-kode	Virkestoff	Merkenavn	Kostnad per pasient per år* (LIS AUP inkl. mva)
TNF- α hemmer	L04A B01	etanercept	Enbrel	121 752
TNF- α hemmer	L04A B02	infliximab	Remicade	122 117
TNF- α hemmer	L04A B04	adalimumab	Humira	126 129
T-cellehemmer	L04A A24	abatacept	Orencia	100 008

IL-1-hemmer	L04A C03	anakinra	Kineret	Har ikke tall
IL-6-hemmer	L04A C07	tocilizumab	RoActemra	129 929
B-cellehemmer	L01X C02	rituximab	MabThera	102 027
TNF-hemmer	L04A B05	certolizumab pegol	Cimzia	Har ikke tall
TNF-hemmer	L04A B06	golimumab	Simponi	Har ikke tall

*se LIS-priser i vedlegg 3

En del forskere innen det revmatologiske fagområdet mener at biologiske legemidler kan bidra til å kurere leddgikt eller forsinke sykdomsprosessen betraktelig hvis disse settes inn tidlig nok. De senere årene er det kommet stadig flere studier av biologiske legemidler som førstevalg ved tidlig leddgikt.

Omsetning og priser

Ifølge Reseptregisteret (14) har minst 8 403 personer hentet minst en resept på TNF-hemmere i 2008, i tillegg til dem som har fått infliximab på sykehus. Salget av adalimumab, etanercept og infliximab utgjorde litt over 9 % av totalt salg av legemidler i NOK (AIP) i 2009. Dette gjelder alle indikasjoner legemidlene er registrert for i Norge leddgikt, psoriasis artritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Vi har ikke tilgang til tall som viser fordelingen av omsetning etter indikasjon.

Legemiddelinnekjøps samarbeidet (LIS) forhandler med legemiddelfirmaene om priser på biologiske legemidler på offentlige sykehus og oppnår gjerne vesentlige rabatter i forhold til maksimal AUP fastsatt av Legemiddelverket. Ikke desto mindre er biologiske legemidler svært mye dyrere enn konvensjonelle DMARDs. LIS priser gjeldende for 2010 er vist i vedlegget (vedlegg nr?). Mens prisen for behandling med adalimumab for eksempel er ca NOK 125 000 per pasient per år (LIS AUP inkl. mva), er de tilsvarende kostnadene for MTX og SSZ (tabletter) ifølge Statens legemiddelverks prisdatabase på henholdsvis ca. NOK 3 000 og NOK 1 500 per pasient per år (maksimal AUP inkl. mva). Et nyere DMARD som leflunomid koster ca. NOK 7 000 per pasient per år (maksimal vedlikeholdsdose, maksimal AUP).

OM HELSEØKONOMISKE EVALUERINGER

Prioriteringskriterier

Beslutningstakere i helsevesenet bruker flere kriterier når de prioriterer mellom ulike tiltak. Lønning II-utvalget (15) anbefalte blant annet alvorlighetsgrad av sykdom og forventet behandlingseffekt som kriterier, og at tiltakets kostnader bør stå i et rimelig forhold til effekten som oppnås. Pasientrettighetsloven trådte i kraft i 1997 og fastslår at pasienten har rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten under den forutsetning at ”pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen, og at kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt” (§2-1).

Prioriteringsforskriften fra 2001 (16) utdyper at pasienten har rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten når alle de følgende tiltak er oppfylt:

1. Pasienten har et visst prognosetap med hensyn til levetid eller ikke ubetydelig nedsatt livskvalitet dersom helsehjelpen utsettes.
2. Pasienten kan ha forventet nytte av helsehjelpen.
3. De forventede kostnadene står i rimelig forhold til tiltakets effekt.

Helseøkonomiske evalueringer av tiltak gir beslutningstaker informasjon om størrelsesforholdet mellom ressursbruk og helsegevinst ved å sammenstille anslag på kostnader og effekter knyttet til tiltaket.

Evalueringsformer

I helseøkonomiske evalueringer sammenligner man ofte to tiltak eller behandlinger/ behandlingsforløp. Som regel sammenlignes ny behandling med eksisterende/standard behandling. Forskjellen på antatt helseeffekt (mereffekt) og på antatte kostnader (merkostnader) mellom de to behandlingene beregnes. Deretter ser en på hvordan merkostnadene ved ny behandling står i forhold til mereffekten.

En skiller mellom ulike typer helseøkonomiske evalueringer. Dersom effekten måles i helseenheter - som vunne leveår, unngåtte dødsfall eller symptomfrie dager – snakker vi om en *kostnad-effekt-analyse*. De fleste helseøkonomiske evalueringene er av denne typen. En variant av kostnad-effekt-analyse er *cost-utility-analyse*. Her måles helseeffekten med såkalte kvalitetsjusterte leveår (quality-adjusted life years, QALYs). Fordelen med en slik analyse er at en får kombinert effekten på levetid og livskvalitet i ett mål. Dette gjør det lettere å sammenligne tiltak på tvers i helsesektoren. Ulempen er blant annet at det kan være vanskelig å måle livskvalitet og finne gode data for et tiltaks virkning på helserelatert livskvalitet. Analysene kan også variere med hensyn til hvilke kostnader som inngår i dem. Dette avhenger av hvilket *perspektiv* som analysen gjelder for, og tilgangen på kostnadsdata.

Hvis analysen har et helsetjenesteperspektiv tar en kun med kostnadene for helsesektoren. Hvis analysen har et samfunnsøkonomisk perspektiv, er målet å inkludere virkninger på kostnader og ressursbruk også utenfor helsesektoren, som for eksempel pasienter, pårørende, og for arbeidslivet generelt.

Ofte utfører man helseøkonomiske evalueringer ved å lage og bruke helseøkonomiske beregningsmodeller. I modellene legger man inn antakelser om behandlingsforløp med tilhørende ressursbruk og kostnader, samt antatte virkninger av behandling. Modeller benyttes ofte fordi kliniske studier ikke gir nok data til å dekke hele den aktuelle helseøkonomiske problemstillingen. Slike modeller er ofte komplekse, og er avhengig av kliniske data og gode data om epidemiologi og behandlingsprosesser for å kunne gjenspeile virkeligheten på en best mulig måte.

Usikkerhet i modellanalysene kan skyldes usikkerhet i effektdata, usikre ressurs- og kostnadsdata, usikkerhet i antakelsene om behandlingsforløp m.m. Usikkerheten i analysene og dermed også i konklusjonene kan belyses ved følsomhetsanalyser (sensitivitetsanalyser). I enveis eller flerveis følsomhetsanalyser varierer man antakelser og verdier på en eller flere sentrale variabler i modellen om gangen, og ser hvordan dette slår ut på resultatene. En ser hvor følsomme eller robuste resultatene er i forhold til, f.eks. anslag på helseeffekt, legemiddelkostnad osv.

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 og Gyrd-Hansen (17) refererer til ulike pragmatiske grenser som har vært foreslått til bruk i hverdagens prioriteringsdiskusjoner. Kristiansen og Gyrd-Hansen, tolker Finansdepartementets *Veileder for samfunnsøkonomiske analyser* (18) 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 NOK 493 000 i 2008 (19). I USA har ofte USD 50 000 (NOK 270 000) per vunnet QALY ("et godt leveår") vært brukt som grense for hva som anses å være kostnadseffektivt (20). National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) i England har operert med 20 000-30 000 pund (NOK 220 000 – 330 000) som grenser (21). I Norge ble en rapport publisert av Helsedirektoratet i slutten av 2007 (22) 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.

UTFALLSMÅL

I Kunnskapscenterets rapport om effekt og sikkerhet knyttet til biologisk behandling av tidlig RA (1) blir det redegjort for relevante kliniske utfallsmål. Noen av disse, som mål på respons og sykdomsprogresjon, vil også ha betydning for helseøkonomiske evalueringer og vi gjentar derfor beskrivelsen av disse her. Dessuten gis det en kort beskrivelse av preferansebaserte livskvalitetsskjema som kan brukes til å beregne kvalitetsjusterte leveårs (QALY)-vekter.

Behandlingsrespons

The European League Against Rheumatism (EULAR) har utviklet kriterier for tre responskategorier basert på gjeldende Disease Activity Score (DAS) eller DAS28-skåre og endring i skåren: ingen respons, moderat respons og god respons (23;24). The American College of Rheumatology (ACR) har fastsatt kriterier for 20%, 50% og 70% bedring (ACR20/50/70) (25;26). Kriteriene er basert på prosentvis endring i hovne og ømme ledd, og i tre av fem andre kliniske utfall.

Fysisk funksjon

Det vanligste instrumentet for måling av fysisk funksjon er Health Assessment Questionnaire (HAQ) (27). HAQ er et spørreskjema som omfatter fire dimensjoner: funksjonshemming, smerter og ubehag, bivirkninger og kostnader. I klinisk forskning er det som regel bare HAQ Disability Index (HAQ-DI) som brukes som mål på fysisk funksjon. Minimumsskåre er 0, maksimum 3. Lav skåre betyr god funksjonsevne.

Livskvalitet

I preferansebaserte generiske deskriptive systemer vektet dimensjonene og de ulike nivåene på grunnlag av studier av hvordan folk tillegger forskjellige helsetilstander verdi (28). EQ-5D (29), Short Form 6D (SF-6D) (30) og HUI3 (31), som er de vanligste preferansebaserte systemene, måler livskvalitet som en verdi mellom 0 og 1, hvor 0 er verst tenkelige helsetilstand og 1 er best tenkelige helsetilstand.

Metode

LITTERATURSØK

Vi søkte systematisk etter publiserte helseøkonomiske evalueringer i CRD (NHS EED), EMBASE, Medline (Ovid) og Cochrane Library den 15. september 2009 og oppdaterte søket den 10. mars 2010. I tillegg gikk vi gjennom referanselister i relevante publikasjoner, søkte på relevante nettsider og kontaktet eksperter, berørte firmaer og Norsk Revmatikerforbund.

To forskere vurderte sammendrag og fulltekstpublikasjoner for inklusjon uavhengig av hverandre.

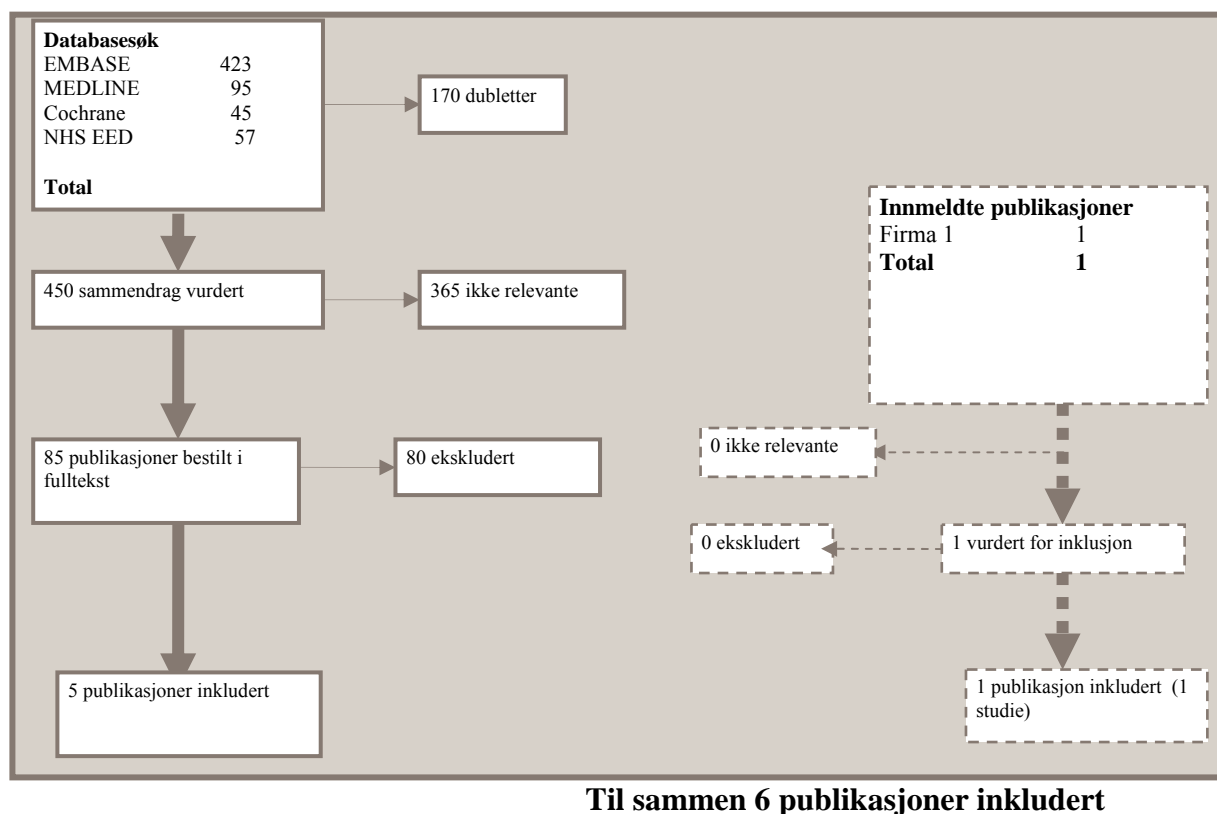
Inklusjonskriterier

Studiedesign:	Helseøkonomisk studie (cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, cost-minimisation)
Populasjon:	Personer med leddgikt av maksimum tre års varighet
Tiltak:	Behandling med etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab, tocilizumab, anakinra eller abatacept alene eller i kombinasjon med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs)
Sammenligning:	DMARDs
Utfall:	kostnader, QALY, sykdomsspesifikke skader, penger (cost-benefit)
Språk:	Alle, forutsatt at sammendraget var på engelsk eller et av de skandinaviske språkene

De inkluderte studiene ble vurdert ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for helseøkonomiske studier (se vedlegg 3). Denne sjekklisten er en revidert, mer detaljert og utfyllende utgave av vår tidligere sjekklister publisert i Kunnskapssenterets håndbok (32), (se vedlegg 3).

Resultatene i utenlandsk valuta ble konvertert til norske kroner ved hjelp av Norges Banks gjennomsnittskurser for rapporteringsåret, for dernest å bli justert til 2009-kroner ved hjelp av den norske konsumprisindeksen. Dette er kun ment som et hjelpemiddel for å gjøre sammenligning av resultatene enklere, og er *ikke* et forsøk på å representere de aktuelle kostnadene for samme intervensjoner i Norge i dag.

Figur 1. Flytskjema for inklusjon



Resultat

INKLUDERTE STUDIER

Av de seks studiene som ble inkludert var fire fra USA, én fra Storbritannia og en fra Nederland. Fem studier var av typen cost-utility, mens den sjette var en cost-effectiveness studie. Studiene ble publisert i perioden 2002-2009, og er oppsummert nedenfor i kronologisk rekkefølge.

Tabell 2. Inkluderte studier

Studie	Choi 2002	Chen 2006	Spalding & Hay 2006	Davies 2009	Finckh 2009	Van den Hout 2009
Land	USA	UK	USA	USA	USA	Nederland
Intervensjon	ETN	TNF+ DMARDs	TNF	TNF+ DMARDs	TNF+ DMARDs	TNF+ DMARDs
Komparator	DMARDs	DMARDs	MTX	DMARDs	DMARDs	DMARDs
Linje (plass i sekvens)	2.	1. & 3.	1.	1.	1.	1
Tidshorison	0,5 år	Levetid	Levetid	Levetid	Levetid	To år
Livskvalitetsmål	ACR20/70	QALY (EQ-5D)	QALY (HUI3)	QALY (HUI3)	QALY (EQ-5D)	QALY (EQ-5D)
Inkl. indirekte kostnader?	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja
ICER NOK 2009**	NA	432 000-8,9 mill	140 000-380 000	195 000-355 000	Dominert	0-1,1 milli*

*inkl. 6% merverdiavgift (mva), de øvrige resultatene var ekskl. mva

** Kunnskapscenterets konvertering, se forklaring under "Litteratursøk"

Choi et al. 2002

Generelt om studien: Choi et al. (33) var en amerikansk *cost-effectiveness* studie som evaluerte behandling med etanercept av MTX-naive¹ pasienter med tidlig RA. Finansieringskilden ble ikke oppgitt i studien. Mer utfyllende informasjon om pasientpopulasjonen ble ikke oppgitt. Analyser ble utført fra både helsetjenestens og samfunnets perspektiv. Studien fokuserte på andrelinjebehandling, men det framgikk ikke av studien hva slags medikamentell behandling pasientene hadde fått i første linje.

Intervensjon og komparator:

¹ Pasienter som ikke har brukt metotreksat tidligere

Fem strategier (legemidler) ble sammenlignet, der strategi fem ble brukt som komparator:

Strategi 1: etanercept.

Strategi 2: leflunomid

Strategi 3: metotreksat

Strategi 4: sulfasalazin

Strategi 5: Ingen andrelinjebehandling

Beskrivelse av anvendte metoder og utfall:

Tidshorisonen i Choi *et al.* var på kun seks måneder, mens utfallene var forekomst av toksisitet samt ACR responsmålene ACR20 og AcR70. Livskvalitetsmål ble ikke anvendt.

I tillegg ble utfallsmålet ACR70wR benyttet. Dette er et vektet mål beregnet på grunnlag av andelen som oppnådde respons på ACR20 (vekt 30/70), ACR50 (vekt 50/70) og ACR70 (vekt 1).

Kostnader:

Direkte kostnader som ble anvendt i studien omfattet kostnader knyttet til legemidler, monitorering (laboratoriekostnader) og bivirkninger knyttet til medisinsk og kirurgisk behandling. Sannsynligheten over 6 måneder for å oppleve bivirkninger med etanercept var imidlertid satt til 0, mens den for metotreksat var satt til 0,2. Enhetskostnadene ble rapportert, men ikke det fysiske forbruk av ressurser. Prisåret ble oppgitt til å være 1999.

Indirekte kostnader ble beregnet på grunnlag av et antatt lineært forhold mellom Health Assessment Questionnaire (HAQ) og arbeidsførhet samt gjennomsnittsinntekten for personer i arbeidsfør alder (18-64) i seks måneder.

Diskontering: Verken kostnader eller effekter ble diskontert grunnet studiens korte varighet.

Resultater:

Forfatterne konkluderte med at MTX og SSZ var kostnadseffektive (dominerte de andre strategiene) med hensyn til å oppnå en respons på utfallsmålene American College of Rheumatology (ACR) 20 eller ACR 70WR over en 6-månders periode. Den høyeste responsandelen ble oppnådd med etanercept, men dette legemidlet medførte også de høyeste inkrementelle kostnadene (i forhold til ingen andrelinjebehandling) per ACR20 eller ACR70WR respons, på henholdsvis USD 41.900 (ca. NOK 510.000, 2009) og USD 40.800 (ca. NOK 500.000, 2009).

Kvalitetsvurdering:

Studien ble vurdert til å være av lav kvalitet (se sjekklister i vedlegg 3), primært på grunn av valg av utfallsmål som gjør studien uegnet til sammenligning med nyere studier innenfor RA, som gjerne benytter QALY som utfall (34).

Chen et al. 2006

Generelt om studien: Chen *et al.* (35) er HTA-rapport med en cost-utility studie utført av West Midlands Health Technology Assessment Collaboration (WMHTAC) på oppdrag for National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) som en del av instituttets evaluering av bruken av TNF-hemmere ved RA. Studien ble finansiert av det offentlige Health Technology Assessment Programme. I studien ble to separate pasientpopulasjoner analysert:

i) Pasienter med tidlig RA (sykdomsvarighet på tre år eller mindre), som enten var MTX-naive eller som ennå ikke hadde sluttet å bruke MTX. I modellpopulasjonen var alle pasienter over 18 år, 78% over 45 år, og 62% kvinner.

ii) Pasienter med sen RA, det vil si med en sykdomsvarighet på mer enn tre år som hadde sluttet å bruke MTX. Vi har ikke redegjort for resultatene for denne populasjonen her. Studien er imidlertid tidligere gjennomgått i Kunnskapssenterets rapport om økonomiske studier av TNF-hemmere mot RA fra 2006 (2).

Studien ble utført fra helsetjenestens perspektiv, noe som er vanlig praksis for studier bestilt av NICE.

Intervensjon og komparator:

Effekten av å benytte TNF-hemmere som første-, tredje- eller sistevalg i en standard DMARD sekvens ble undersøkt og sammenlignet med en sekvens uten TNF-hemmere. Bruken av flere TNF-hemmere i samme sekvens ble også undersøkt. Komparatoren, en standardsekvens av DMARDs, var satt sammen på bakgrunn av en spørreundersøkelse gjennomført blant revmatologer i Storbritannia. Denne begynner med MTX og fortsatte – avhengig av respons og toksisitet – med enkeltlegemidler eller kombinasjoner av følgende DMARDs: sulfasalazin, hydroklorokin, leflunomid, intramuskulært gull, azatioprin og cyclosporin (see tabell 34 i Chen *et al.* 2006)

Beskrivelse av anvendte metoder og utfall:

Studiens tidshorisont tilsvarte pasientenes forventede gjenstående levetid. Modellen, kalt the Birmingham Rheumatoid Arthritis Model (BRAM), var av typen ”discrete event simulation” (DES). Forskjellen mellom den DES og en Markov modell er at i førstnevnte følger man enkeltpasienter gjennom en rekke hendelser. Ved en gitt hendelse spør modellen når neste hendelse vil forekomme og hva slags hendelse det i så fall vil være, i motsetning til en Markov modell der hendelser forekommer for en pasientkohort over gitte intervaller (36). Modellen sammenlignet kostnader og effekter mellom behandlingsstrategiene kun fra det tidspunkt de divergerer. Kostnader og effekter knyttet til eventuell identisk behandling innledningsvis ble således ikke tatt med.

Studiene som ble brukt til å modellere resultater for tidlig RA pasienter er gjengitt nedenfor. Disse er hentet fra en systematisk oversikt av litteratur fra perioden 1999-2006. Kvalitetsvurderingen er hentet fra Kunnskapssenterets gjennomgang av kliniske studier for tidlig RA (1)

Tabell 3. Oversikt over studier med effektdata brukt i Chen et al. 2006

Studie	Intervensjon	Studie type	Behandlings varighet	Risiko for systematiske skjevheter*
Breedveld 2006 (13)	ADA + MTX	RCT	2 år	Uklar. Uklar randomiseringsprosedyre og behandling av frafall
Bathon 2000 (37) (37)	ETN	RCT	1 år	Ikke vurdert
Genovese 2002 (38)	ETN	RCT	2 år	Uklar Uklar randomiseringsprosedyre og behandling av frafall for utfallene sykdomsaktivitet og fysisk funksjon, subgruppeanalyse ekskluderer
St Clair 2004 (10)	IFX + MTX	RCT	54 uker	Lav
Taylor 2004 (39)	IFX + MTX	RCT	54 uker	Uklar Uklar randomiseringsprosedyre
Quinn 2005 (40)	IFX + MTX	RCT	1 år	Uklar Uklar randomiseringsprosedyre
Geborek 2002 (41)	ETN/IFX	OBS	2 år	Ikke vurdert
Strand 1999 (42)	Ingen 2. linje (placebo)	RCT	1 år	Ikke vurdert

*vurdert i Kornør *et al.*, tabell 7 (1)

Data fra observasjonsstudien Geborek *et al.* (41) med pasienter i søndre Sverige ble brukt til å beregne tidlig frafall. Denne studien omfattet imidlertid ikke adalimumab. Chen *et al.* forutsatte derfor at frafallet forbundet med adalimumab var identisk med frafallet for infliximab.

Endring i HAQ ble modellert basert på data fra RA pasienter fra Storbritannia og Wales fra 2001 (43) og studieresultater. Ved opphør av behandling ble HAQ økt i samme størrelsesorden som HAQ-reduksjonen som fulgte innledende respons. En underliggende progresjon i HAQ på 0,06 enheter per år ble forutsatt for palliativ behandling, noe som innebærer et intervall på to år for å oppnå den minste endring av klinisk betydning på 0,125 enheter. TNF-hemmere ble forutsatt å halvere denne progresjonen til 0,03 enheter per år, (4 år mellom hver endring på 0,125 enheter) mens konvensjonelle DMARDs ga en progresjon på 0.045 enheter per år (2.7 år mellom hver endring på 0,125) enheter. Pasientens HAQ-status ved behandlingsopphør vil således være avhengig av netto HAQ-forandring. Ekstrapolering fra HAQ til QALYs ble foretatt ved hjelp av et EQ-5D datasett fra en britisk observasjonsstudie, Hurst *et al.* (44). Formelen HAQ-HRQoL var som følger:

$$\text{HRQoL} = 0.862 - 0.327 \times \text{HAQ}$$

Relativ dødelighetsrisiko ble beregnet på grunnlag av alder, kjønn og HAQ-status ($1,33 \times \text{HAQ}$)

Kostnader: Direkte kostnader: Legemiddelkostnader og kostnader forbundet med oppfølging av pasientene ble inkludert, men ikke kostnader forbundet med behandling av bivirkninger og sykehusinnleggelse (inkludert leddkirurgi). Indirekte kostnader ble ikke tatt med i studien, noe som er vanlig praksis for studier utført for NICE i England og Wales. Prisåret var 2004.

Diskontering: I tråd med daværende praksis til NICE ble kostnader diskontert med 6% og helsegevinster med 1,5%. Siden kostnadene ble diskontert med en høyere rate enn gevinster vil ICER – under ellers like vilkår – bli lavere enn en modell med identisk rate for kostnader og gevinster.

Resultater:

Resultatene for de forskjellige behandlingsstrategiene er vist i tabell 4 nedenfor:

Tabell 4. Hovedresultater fra Chen et al. 2006, tidlig RA

– kun direkte kostnader

Strategi	Kostnader GBP	QALY	Intkrementelle		ICER	
			Kostnader GBP	QALY	GBP	NOK*
Kun DMARDs tredjevalg*	16 494	5,40				
ADA tredjevalg	48 264	6,32	31 770	0,92	35 000	482 000
ADA + MTX tredjevalg	48 536	6,46	32 042	1,06	30 000	413 000
ETN tredjevalg	60 948	6,86	44 454	1,46	30 000	413 000
ETN + MTX tredjevalg	61 254	6,97	44 761	1,57	28 000	385 000
IFX + MTX tredjevalg	48 173	6,44	31 679	1,04	30 000	413 000
Kun DMARD førstevalg*	15 331	8,32				
ADA førstevalg	49 538	8,96	34 207	0,65	53 000	728 000
ADA + MTX førstevalg	49 650	8,52	34 319	0,20	170 000	2 338 000
ETN førstevalg	63 892	9,30	48 561	0,98	49 000	674 000
ETN + MTX førstevalg	64 079	8,94	48 748	0,62	78 000	1 072 000
IFX + MTX førstevalg	49 079	8,37	33 748	0,05	650 000	8 938 000

Kilde Chen 2006 (35), tabell 52 og 53. *Kombinatorstrategiene er forskjellige fordi kostnader og effekter beregnes fra punktet i behandlingsrekkefølgen der intervensjon og komparator divergerer. Kun DMARD tredjevalg omfatter således ikke kostnader og effekter for første- og andrelinjehandling.

* Kunnskapssenterets konvertering, se forklaring under "Litteratursøk"

Det går fram av tabell 4 at kostnad per kvalitetsjustert leveår for de ulike biologiske legemidlene i tredje linje er rundt GBP 30 000, - som gjerne betraktes som terskel for kostnadseffektivitet i England og Wales - og som tilsvarer et beløp under 500 000 NOK (se diskusjon om terskelverdier for kostnad per QALY tidligere i rapporten) for alle tre TNF-hemmere, så lenge de benyttes som tredjevalg. Dersom de benyttes som førstevalg i behandlingen generer de ikke nok kvalitetsjusterte leveår i forhold til MTX til at de kan betraktes som kostnadseffektive.

Resultatene var særlig følsomme overfor forutsetninger om HAQ progresjon under behandling med TNF-hemmere. Ingen sensitivitetsanalyse ble utført med hensyn til kostnader.

Kvalitetsvurdering: Med utgangspunkt i Kunnskapssenterets sjekklister for helseøkonomiske analyser (se vedlegg 3) vurderte vi studien til å være av middels kvalitet.

Spalding & Hay 2006

Generelt om studien: Spalding & Hay (45) var en cost-utility studie utført i USA. Studien tok for seg behandling med TNF-hemmere av amerikanske kvinner med tidlig RA (sykdomsvarighet på tre år eller mindre) i alderen 55-60 år. I sensitivitetsanalysen ble begge kjønn inkludert, og aldersspredningen ble utvidet til 45-70 år. Studien ble finansiert av University of Southern California

Intervensjon og komparator:

Effekten av fire alternative biologiske legemidler som førstevalg i behandlingen, enten som monoterapi eller i kombinasjon med MTX, ble sammenlignet med MTX alene.

Adalimumab		
Etanercept	vs	MTX alene
Adalimumab+MTX		
Infliximab+MTX		

Beskrivelse av anvendte metoder og utfall: Forfatterne utviklet en Markov-modell med en tidshorisont tilsvarende pasientenes forventede gjenstående levetid, og en sykluslengde på 1 år. Effekten av de forskjellige legemidlene ble angitt som prosentvis HAQ-nedgang fra det tidspunkt legemidlet ble tatt i bruk. Denne nedgangen ble ikke betraktet som konstant. For å ta høyde for HAQ-økning over tid brukte forfatterne studier av samme legemiddel på to forskjellige sykdomsstadier (tidlig og sen RA) for å beregne en lineær sammenheng mellom tid og HAQ under behandling med legemidlet. QALYs ble beregnet ved hjelp av HUI3 (health utility index 3) koblet til HAQ.

Kostnader: Direkte kostnader omfattet legemidler, legebesøk, monitorering, behandling av bivirkninger og sykehusinnleggelse. Bivirkningskostnadene var høyere for MTX og TNF+MTX enn for TNF alene (hhv. USD 358, USD 415 og USD 178 i gjennomsnitt per år). Indirekte kostnader ble ikke inkludert i hovedanalysen. I sensitivitetsanalysen ble det imidlertid beregnet indirekte kostnader på bakgrunn av data om bruk av etanercept. Prisåret var 2006.

Diskontering: Både kostnader og effekter ble diskontert med 3%.

Resultater:

Ifølge studien kan en 55 år gammel kvinne forvente seg økning i levetid på mellom 1% og 2% samt en bedring i livskvalitet på mellom 2% og 10% ved bruk av biologiske legemidler i stedet for MTX.

Tabell 5. Resultater fra Spalding og Hay, -
kun direkte kostnader (alle sammenlignet med MTX)

Strategi	Kostnader	Inkrementelle		ICER	
		Kostnader	QALY*	US\$ 2005	NOK 2009**
MTX (komparator)	172 952	172 952	*		
ADA	233 476	60 524	0,95	63 769	448 802
ETN	236 605	63 653	0,71	89 772	631 810
ADA+MTX	208 221	35 269	0,18	194 589	1 369 506
IFX+MTX	207 258	34 306	0,08	409 523	2 882 198

*Disse er ikke oppgitt i studien, men beregnet ut fra informasjon om ICER og totale kostnader. *Antall QALY generert av komparatorstrategien (MTX) ble ikke oppgitt, og dermed kunne vi ikke beregne antall QALYs generert av hver intervensjonsstrategi.

** Kunnskapssenterets konvertering, se forklaring under "Litteratursøk"

Som vist i tabell 5 varierer resultatene noe – særlig synes kombinasjonen TNF+MTX å være mindre kostnadseffektiv enn TNF som monoterapi sammenlignet med MTX alene.

Variabelen som hadde størst betydning i sensitivitetsanalysen var prosentvis endring i HAQ som følge av bruk av etanercept, noe som forklares med at HAQ også påvirker flere andre variable som dødelighet, kostnader og livskvalitet.

Den nest mest følsomme variabelen var prisen på etanercept. Når indirekte kostnader ble inkludert ble ICER for etanercept vs MTX USD 78 961 per QALY (ca NOK 560 000, 2009). Forfatterne undersøkte også en forutsetning om tilbakefall ("rebound") ved bruk av forskjellige DMARDs over en pasients gjenstående levetid og fant at gjennomsnittlig HAQ-nedgang som følge av hvert enkelt legemiddel ble redusert med 25%. Dette førte i sin tur til en ICER for etanercept vs MTX på USD 104 803 per QALY.

Kvalitetsvurdering:

Studien ble vurdert til å være av middels kvalitet på grunnlag av Kunnskapssenterets sjekklister,

Davies et al. 2009

Generelt om studien: Davies *et al.* var en amerikansk økonomisk evaluering av biologisk behandling av MTX-naive pasienter med tidlig RA (sykdomsvarighet tre år eller mindre) basert på en modell tidligere beskrevet i studien av Bansback *et al.* om adalimumab for alvorlig RA i Sverige (46). Alders- og kjønnsfordeling ble ikke oppgitt. Studien ble finansiert av Aboott.

Intervensjon og komparator:

Fem behandlingssekvenser ble sammenlignet, hvorav en – komparatoren – ikke inkluderte biologiske legemidler (Tabell 6).

Tabell 6. Behandlingssekvenser i Davies et al.

Sekvens 1 DMARD	Sekvens 2 ADA + MTX	Sekvens 3 ETN	Sekvens 4 IFX + MTX	Sekvens 5 ADA + MTX/ETN
MTX	ADA + MTX	ETN	IFX 3–5 mg + MTX	ADA + MTX
MTX + HCQ	MTX + HCQ	MTX + HCQ	MTX + HCQ	ETN
Leflunomid	Leflunomid	Leflunomid	Leflunomid	MTX + HCQ
Gull	Gull	Gull	Gull	Leflunomid
Palliativ	Palliativ	Palliativ	Palliativ	Palliativ

Beskrivelse av anvendte metoder og utfall:

Modellen var av Markov-typen og fulgte en tenkt kohort med 1000 pasienter fra diagnostidspunkt til død. Kvalitetsjusterte leveår ble beregnet med utgangspunkt i en regresjonsanalyse av HAQ-skår, HUI3-livskvalitetsdata samt amerikanske dødelighetstall. HAQ-skår ble senket hver gang pasienten opplevde respons på et nytt legemiddel, men økte igjen når effekten av legemidlet opphørte. Valg av legemiddel var avhengig av respons på ACR.

Kostnader:

Både direkte og indirekte kostnader ble inkludert i studien. Legemiddelkostnader, inkludert kostnader knyttet til monitorering og behandling av bivirkninger, ble innhentet direkte. Bivirkningskostnader ble regnet med for hver 6-måneders syklus og var noe høyere for ADA+MTX og INF+MTX enn for DMARDS (hhv. ca. USD 709 og USD 1033 mot USD 628) men lavere for ETN (USD 128). Øvrige direkte kostnader som kostnader forbundet med sykehusinnleggelse og legebesøk ble ansett å variere med alvorlighetsgrad av sykdommen og derfor koblet til HAQ-skår. Ved hjelp av en regresjon av HAQ og direkte kostnader (47) ble det anslått at en økning på en enhet i HAQ tilsvarte en økning på USD 2 313 (ca. NOK 16 300, 2009). Tilsvarende regresjon ble benyttet for indirekte kostnader, med utgangspunkt i andelen arbeidsinntekt tapt per enhet økning i HAQ (48). Prisåret var 2005.

Diskontering: Både kostnader og effekter ble diskontert med 3%.

Resultater:

Tabell 7 viser kostnader og effekter forbundet med de forskjellige sekvensene i tabell 6?. ICER er oppgitt for sekvensene med innslag av en eller flere TNF-hemmere i forhold til den rene DMARD-sekvensen. ICER varierte mellom 42 000 og 54 000 US dollar per QALY når kun direkte kostnader ble tatt med, og mellom 19 og 33 000 US dollar når også indirekte kostnader ble innkalkulert. Strategien som er mest kostnadseffektiv sammenlignet med DMARDs er den med TNF-hemmere som både første- og andrelinjebehandling. I originaltabellen i artikkelen blir to av strategiene (infliximab og etanercept) merket ”extendedly dominated” (svakt dominert) siden de

genererer færre QALY til en høyere pris per QALY enn adalimumab-sekvensene. Vi har imidlertid valgt å presentere alle resultatene i forhold til DMARD, snarere enn å fokusere på indirekte sammenligninger av de biologiske legemidlene.

Tabell 7. Resultater fra Davies et al. 2009

Strategi	Kostnader		QALY	Inkrementelle		ICER – Kostnader per vunne QALY*				
	Direkte	Totale		Kostnader		Direkte kostnader		Totale kostnader		
			Direkte	Totale	QALY	USD 2005	NOK 2009**	USD 2005	NOK 2009**	
Sekvens 1 DMARD, komparator	96 967	319 348	2							
Sekvens 2 IFX + MTX	144 922	348 259	3	47 955	28 911	1	53 581	377 102	32 303	227 346
Sekvens 3 ETN	147 735	347 072	3	50 768	27 724	1	50 566	355 880	27 641	194 537
Sekvens 4 ADA + MTX	155 367	348 298	3	584	2 895	1	47 157	331 890	23 377	164 527
Sekvens 5 ADA + MTX/ETN	191 753	362 967	4	94 786	43 619	2	42 727	300 712	19 663	138 388

*i forhold til DMARD-strategien.

** Kunnskapssenterets konvertering, se forklaring under "Litteratursøk"

I sensitivitetsanalysen brukte forfatterne EQ-5D livskvalitetsdata som økte ICER for adalimumab til ca USD 65 000 (tilsvarende ca. NOK 460 000, 2009). Ved en forutsetning om stabil HAQ i perioder med kontinuerlig respons (altså ingen tilbakefall) ble ICER redusert for adalimumab til USD 36 000 (tilsvarende ca NOK 250 000, 2009)

Kvalitetsvurdering:

Studiens kvalitet ble vurdert til middels på bakgrunn av vår sjekklister.

Finckh et al. 2009

Generelt om studien: Finckh et al. (49) var en cost-utility studie som tok for seg amerikanske pasienter med svært tidlig RA (symptomvarighet ≤ 3 måneder). Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 50, og 79% var kvinner. Studien beregnet resultater både fra helsetjenestens og samfunnets perspektiv. Studien ble finansiert av Arthritis Foundation og en anonym giver.

Intervensjon og komparator:

Studien omfattet fem tenkelige strategier, men vi gjengir her kun de tre som av forfatterne blir omtalt som mest klinisk relevante.

"Pyramidestrategi": start med ikke-steroide anti-inflamatorisk legemiddel (NSAID) samt pasientveiledning, leddbeskyttelse og terapeutisk trening samt smertelindring (analgetika) og lavdose glukokortikoider ved behov. Dette følges av DMARDs ved manglende respons etter et år.

"Tidlig DMARD strategi": Et DMARD som HCQ, SSZ eller MTX blir gitt innen 12 uker etter symptomstart (MTX er standardbehandlingen i USA).

”**Tidlig biologisk strategi**”: Omfatter tidlig bruk av tre suksessive biologiske legemidler i kombinasjon med MTX.

Beskrivelse av anvendte metoder og utfall:

Modellen som lå til grunn for analysen var en tilpasset utgave av en såkalt individuell pasientmodell utviklet av Bansback *et al.* (46;46) for svenske forhold. Også i denne studien var tidshorisonen satt tilsvarende pasientenes forventede gjenstående levetid. Forfatterne klassifiserte respons i fire grupper: Særs god, god, moderat og manglende.

Effektdata ble hentet fra en meta-analyse av DMARD-behandling (50) samt kliniske studier om tidlig RA vist i tabell 8 under;

Tabell 8. Oversikt over studier med effektdata brukt i Finckh *et al.* 2009

Studie	Intervensjon	Studie type	Varighet	Risiko for systematiske skjevheter*
Finckh 2006 (51)	DMARD	Meta-analyse	Variierende	Ikke vurdert
Bathon 2000 (37)	ETN	RCT	1 år	Ikke vurdert
Quinn 2005 (40)	IFX + MTX	RCT	1 år	Uklar Uklar randomiseringsprosedyre
Goekoop-Ruiterman (3)	IFX + MTX	RCT	1 år	Lav (Uklar generering av rekkefølge)

* vurdert i Kornør *et al.*, tabell 7 (1)

Modellen forutsatte at responsrater på biologiske legemidler ble redusert med økt sykdomsvarighet. QALYs ble målt med EQ-5D på grunnlag av en regresjonsanalyse av EQ-5D utilityverdier mot HAQ, alder, komorbiditet og sykdomsvarighet.

Kostnader

Direkte kostnader ble beregnet i to faser: Først ble alle medisinske og trygderelaterte kostnader, inklusive ledderstatning, beregnet som en funksjon av HAQ-skår og andre variable. Disse ble fordelt etter legemiddeltypen og omfattet kostnader knyttet til behandling av bivirkninger. Derne ble enhetskostnader for legemidler, poliklinisk behandling og sykehusinnleggelse samlet inn (Center for Medical & Medical Services) og inflasjonsjustert til 2007-priser. Indirekte kostnader ble beregnet på grunnlag av en HAQ-regresjon der arbeidsførhet var den avhengige variabelen.

Diskontering: Både kostnader og effekter ble diskontert med 3%.

Resultater:

Som vist i tabell 9 er det ikke store forskjeller mellom strategiene hva gjelder antallet QALYs generert. Studien antyder at det er kostnadsbesparende å bruke DMARDs tidlig snarere enn den såkalte pyramidestrategien med gradvis opptrapping. Samtidig dominerer DMARDs biologiske legemidler (det vil si at de genererer lavere kostnad og flere QALYs) da prisen på førstnevnte legemidler er vesentlig lavere. Dette gjelder for scenarioene med direkte kostnader alene så vel som scenarioet der også indirekte kostnader er inkludert.

Tabell 9. Resultater fra Finckh *et al.* 2009

Strategi	Kostnader, USD 2007		Inkrementelle		ICER
	QALY	Kostnader, USD 2007	QALY	Kostnader, USD 2007	

	Direkte	Totale	Direkte	Totale	
Tidlig DMARD	133 340	172 006	15		
Tidlig Biologisk	196 003	224569	14,7	62 663	52 563 -0,3 Dominert av DMARD

DMARD=tidlig DMARD strategi, Biologisk=tidlig biologisk strategi. Pyramidestrategien medførte direkte kostnader på USD 131 890, totale kostnader på USD 177 001 og 14,7 QALY.

I forfatterens kommentarer til resultatene heter det at tidlig behandling med biologiske legemidler ser ut til å være behandling med konvensjonelle DMARDS overlegen med hensyn til harde endepunkter som radiografiske strukturelle leddskader, men ikke nødvendigvis med hensyn til sykdomsaktivitet. Fordi biologiske legemidler kan påvirke sykdomsutviklingen kan de være mest nyttige i tidlig RA, skriver forfatterne, men føyer til at den langsiktige kostnadseffektiviteten forbundet med slik behandling er ukjent.

I sensitivitetsanalysen ble det beregnet at dersom man kun gir biologiske legemidler til pasienter som responderer på dem, vil effekten være større den man oppnår med DMARDs, og gi en ICER på USD 297 010 (NOK 1,8 millioner, 2009) per QALY. En forutsetning om at biologiske legemidler kan forårsake behandlingsfri remisjon hos en betydelig del av pasientene førte til en ICER på USD 244 310 (NOK 1,5 millioner, 2009) per QALY.

Kvalitetsvurdering:

Også denne studiens kvalitet ble vurdert til middels på grunnlag av vår sjekklister (se vedlegg 3).

Van den Hout et al. 2009

Generelt om studien: Van den Hout *et al.* (52) var en helseøkonomisk evaluering av cost-utility typen som tok for seg nederlandske pasienter med tidlig RA (<3 år). Gjennomsnittsalderen var 54 år og 85% var kvinner. Evalueringen presenterte resultater både fra helsetjenestens og samfunnets perspektiv (dvs. med indirekte kostnader). Studien ble hovedsakelig finansiert av nederlandsk folketrygd (College voor Zorgverzekering), med tilleggsfinansiering fra Schering-Plough og Centocor

Intervensjon og komparator:

Fire behandlingssekvenser ble sammenlignet, hvorav strategi 4 inkluderte innledende behandling med et biologisk legemiddel, infliximab, i kombinasjon med metotreksat (MTX). Strategi 1 er sekvensiell monoterapi behandling, mens man i strategi 2 innledningsvis starter med monoterapi og senere trapper opp behandlingen med å legge til nye legemidler. I strategi 3 startes det med kombinasjonsbehandling med flere DMARDs inkludert høy dose prednisolon (gluko kortikoid). I strategi 1 – 3 startes infliximab i senere behandlingstrinn.

Tabell 10. Behandlingssekvenser sammenlignet i van den Hout et al.

Posisjon	Strategi 1	Strategi 2	Strategi 3	Strategi 4
1	MTX	MTX	MTX+ SSZ+ prednison	IFX+ MTX
2	SSZ	MTX+SSZ	MTX+ cyclosporin A + prednison	SSZ
3	Leflunomid	MTX+SSZ+ HCQ	IFX+ MTX	leflunomid
4	IFX + MTX	MTX+SSZ+ HCQ+ prednison	leflunomid	cyclosporin A + MTX + prednison
5	Gull + metylprednisolon	IFX+ MTX	gull+ metylprednisolon	gull+ metylprednisolon
6	cyclosporin A + MTX + prednison	cyclosporin A + MTX + prednison	azatioprin+ prednison	azatioprin+ prednison

7	azatipin + prednison	leflunomid	
9		azatipin + prednison	

Tabellen beskriver rekkefølgen på legemidlene i de forskjellige strategiene i analysen men tidsintervallene hvert enkelt legemiddel benyttes i kan variere mellom strategiene.

I modellen ble DAS-skår, registrert hver 3. måned. Denne ble brukt til å avgjøre hvorvidt en pasient skulle fortsette på et gitt legemiddel (skår 2,4 eller lavere) eller gå videre til neste legemiddel i behandlingssekvensen (skår høyere enn 2,4).

Beskrivelse av anvendte metoder og utfall:

Effektdataene som ble anvendt i beregningen var hentet fra den såkalte BeSt studien (53). Kunnskapssenteret har vurdert studiens risiko for systematiske skjevheter til å være lav (1). Analysens tidshorison var på to år.

Britiske og nederlandske livskvalitetsverdier ble beregnet på grunnlag av innsamlede EQ-5D data. Det ble også beregnet verdier i SF-6D på grunnlag av Short Form 36 D skjemaet. EQ-5D og SF-6D reflekterer samfunnets verdsetting av forskjellige helse-tilstander. I tillegg ble pasientenes egen verdsetting av tilstander beregnet på grunnlag av *time trade-off* metoden.

Kostnader:

Både direkte og indirekte kostnader ble inkludert. Direkte kostnader omfattet legemiddelkostnader, konsultasjonskostnader, sykehusinnleggelse og omsorgstjenester utført i hjemmet. Bivirkningskostnader ble ikke klart rapportert. Indirekte kostnader var produktivitetstap som følge av fravær fra jobb, verdsatt både med friksjonskostnads- og humankapital metoden. Prisåret var 2008

Diskontering: Både effekter og kostnader ble diskontert med 3%.

Resultater:

Kostnad per vunnet QALY (ICER) er oppgitt i teksten, men er ikke rapportert i studiens tabeller. Det er imidlertid toårige QALY tall – frambrakt via forskjellige metoder - for de forskjellige strategiene, som er gjengitt i tabell 11 nedenfor. Britiske EQ-5D verdier for alle tilstander synes å være lavere enn de nederlandske, mens vurderinger gjort med *time trade-off* metoden viser gjennomgående relativt høyere verdier for alle strategier.

Tabell 11. Toårige QALY-verdier etter strategi og metode for utesking av livskvalitet

Strategi	1 Sekvensiell monoterapi	2 Opptopping kombinasjonsterapi	3 Innledende kombinasjonsterapi med prednison	4 Innledende kombinasjonsterapi med infliximab
Britisk EQ-5D	1,29	1,31	1,32	1,41

Nederlandsk EQ-5D	1,41	1,43	1,44	1,52
SF-6D	1,38	1,38	1,39	1,44
TTO (time trade-off)	1,7	1,68	1,72	1,75

Ifølge studien var det signifikant forskjell i 2-årige QALY verdier på 0,09 mellom strategi 3 (kombinasjonsterapi med prednison) og 4 (kombinasjonsterapi med infliximab), målt på britiske EQ-5D verdier ($p \leq 0.05$). Dette ga en ICER på 190 000 euro (2008) per QALY for strategi 4 i forhold til strategi 3 (ca. NOK 1,6 millioner inkl. 6% mva, 2009) fra et helsetjenesteperspektiv, og 130 000 euro (2008) per QALY (ca. NOK 1,1 millioner, 2009) fra et samfunnsperspektiv når produktivitetstap ble målt med friksjonskostnadsmetoden. Imidlertid ble ICER redusert til euro 22 000 (ca. NOK 180 000) dersom slike kostnader ble målt som et varig tap ved hjelp av humankapitalmetoden.

Strategi 3 (med infliximab som tredjelinjebehandling) ble i studien betraktet som kostnadseffektivt gitt en betalingsvillighet over 74 000 euro (tilsvarende ca. NOK 600 000, 2009).

Kvalitetsvurdering:

Denne studien ble ved hjelp av vår sjekklister vurdert til å ha høy kvalitet på grunn av god intern validitet. Dette har sin forklaring i at studien bruker utfall direkte fra kliniske studier uten videre modellering. Det kan imidlertid diskuteres om den relativt korte tidshorizonten gjør studien lite egnet til sammenligning med de øvrige, som med unntak av Choi *et al.*, (33) benytter seg av gjenstående forventet levetid som tidshorizont.

Diskusjon

Med unntak av Finckh *et al.* (49), som tok for seg pasienter med en sykdomsvarighet på under tre måneder, kunne alle studiene vise til flere QALYs generert ved bruk av strategier som innbefatter TNF-hemmere på et tidlig stadium sammenlignet med strategier som bare inkluderer DMARDs. Spredningen er derimot stor, fra 1,00 QALY (Chen *et al.* (35), Davies *et al.* (54)) til 0,09 QALY (van den Hout *et al.* (52).) En strategi med TNF-hemmere som førstevalg i behandlingen ble betraktet som den mest kostnadseffektive (Davies). Som monoterapi kan det være kostnadseffektivt (Spalding & Hay), og under gitte forutsetninger – at man tar med indirekte kostnader og beregner dem ved hjelp av humankapitalmetoden – også i van den Hout *et al.* Bruk av TNF-hemmere som tredjelinjehandling ble vurdert av Chen *et al.* og van den Hout *et al.* I førstnevnte studie ble strategien betraktet som kostnadseffektiv gitt en betalingsvillighet på rundt NOK 400 000 eller mer per QALY, mens den i sistnevnte ble antatt å være kostnadseffektiv ved en betalingsvillighet på NOK 600 000 eller mer.

Som beskrevet i Kunnskapscenterets helseøkonomiske vurdering av TNF-hemmere fra 2007 (3) er det også her en del variasjon i studieresultatene. Denne kan foruten forskjeller i kostnader og diskonteringsrater skyldes variasjon i sammenlignede sekvenser samt hvordan modellen er konstruert (55). Variasjon kan også oppstå som følge av bruk av forskjellige koblinger mellom HAQ, mortalitet og livskvalitetsmål som SF6D, HUI og EQ-5D (56). I en studie av 1 041 pasienter med RA fra Oslo fant Lillegraven *et al.* (57) betydelige forskjeller i helsetilstand målt på de EQ-5D, 15D, SF-6D og HAQ. EQ-5D ga lavere skår enn de to andre generiske livskvalitetsmålene ved dårlige helsetilsander, men bedre enn de andre ved tilstander tilnærmet lik perfekt helse. Dette kan indikere at effekt på livskvalitet kan bli overvurdert når den blir målt med EQ-5D (57).

Det er videre usikkerhet knyttet til den underliggende ”naturlige” utviklingen av RA og hvordan denne påvirkes av biologisk behandling i et lengre perspektiv. Wolfe & Michaud beskriver i sin observasjonsstudie basert på tall fra National Data Bank i USA et betydelig innledende helsetap i det RA inntreer, men en påfølgende mindre årlig forverring. Over 10 år ga biologisk behandling sammenlignet med DMARDs en forbedring på 0,29 enheter på HAQ og 0,05 enheter på EQ-5D. Dette er nesten seks ganger mindre enn effekten på HAQ over 6 måneder angitt i en meta-analyse som sammenlignet biologiske legemidler med MTX hos pasienter med en sykdomsvarighet på 3 år eller kortere (58). Dette antyder at effekten på livskvalitet er lavere hos pasienter i ”den virkelige verden” (effectiveness) sammenlignet med pasienter i kliniske studier (efficacy).

Det ser ikke ut som om bivirkningskostnader har noen betydning, noe som er i overensstemmelse med observasjonen i Kornør *et al.*(1) om at bivirkningsrisikoen for bi-

virksomheter og alvorlige uønskede hendelser var nokså lik enten man velger biologiske legemidler eller DMARDs.

Studiene som inkluderer indirekte kostnader viser at disse har svært stor betydning for resultatene. Spørsmålet om tidlig behandling med biologiske legemidler kan føre til at arbeidsevne blir opprettholdt og forhindre tidlig frafall fra yrkeslivet spiller i så måte en viktig rolle. Pasienter med nydiagnostisert RA er ofte middelaldrende, og kan således være erfarne medarbeidere med mange potensielle år igjen i yrkeslivet. Det har blitt drøftet i en gjennomgang foretatt av Birnbaum *et al.*, som ikke nødvendigvis ga entydige svar, da mange av studiene viste varierende effekt med hensyn til arbeidsførhet. Birnbaum *et al.* henviser imidlertid til nyere studier som antyder at adalimumab i kombinasjon med metotreksat fører til utsatt uførhet. Et eksempel på en slik studie kalt PROWD, (59) er omtalt i Kunnskapssenterets vurdering av effekt og sikkerhet knyttet til tidlig biologisk behandling ved RA (1).

Enkelte resultater viser at førstelinjebehandling med biologiske legemidler er innenfor grensen for hva som kan oppfattes som kostnadseffektivt i studiens opprinnelsesland. Dette gjelder for eksempel Davies *et al.*, finansiert av Abbott, som opererte med relativt høye kostnader for komparatoren metotreksat. Spalding og Hay presenterte i sin studie et relativt lavt anslag for adalimumab som monoterapi, men hadde ellers varierende resultater og oppga ikke QALY-gevinsten for de respektive intervensjonene. I Van den Hout *et al.* var førstelinjebehandling kostnadseffektivt, men da under gitte forutsetninger: Indirekte kostnader som følge av tapt produktivitet ble målt med humankapitalmetoden, som innebærer at tapet regnes som varig. Dersom man hadde målt med friksjonskostnadsmetoden, ville verdien av tapt produktivitet blitt betydelig mindre siden man kun ville ha regnet med tiden det tar til arbeidskraften kunne erstattes (60).

Schoels *et al.* (61) som i sin gjennomgang av kostnadseffektivitetsstudier for EULARs retningslinjearbeid henviste til bl.a. resultatene fra Spalding & Hay, Choi og Van den Hout konkluderte som følger: Å innlede behandlingen med MTX er mer kostnadseffektivt enn å begynne med kombinasjonsbehandling, dersom dette ikke er kontraindisert. Dersom man går rett på et biologisk legemiddel, fraskriver man seg mulighetene til å eskalere behandlingen senere, skriver forfatterne.

Pasientpopulasjonen anvendt i studiene synes å være representativ for den aktuelle pasientgruppen i Norge med hensyn til alder og kjønn. Overførbarheten av studieresultatene til norske forhold er imidlertid begrenset, ikke minst med hensyn til kostnader. Pris og kostnadsstruktur i helsesektoren, særlig i USA, regnes å være svært forskjellig fra norske forhold. For eksempel koster adalimumab i Spalding & Hay (Table 1) rundt 10 ganger mer per pasient per år enn MTX², mens tilsvarende faktor i Norge er på ca. 40 (se tabell 1 og avsnittet under). Det er også grunn til å tro at kostnader knyttet til øvrige helsetjenester vil være forskjellig fra de som gjelder i Norge.

² Basert på legemiddelpriser alene, monitorering og behandling av bivirkninger er ikke inkludert

Konklusjon

Vi fant seks økonomiske evalueringer av biologisk behandling av tidlig RA. Studiene omfattet TNF-hemmerne adalimumab, etanercept og infliximab. Ingen studier med de øvrige biologiske legemidlene ble funnet. Det er til dels betydelig variasjon i resultatene, men biologiske legemidler kan likevel være kostnadseffektive i behandlingen av tidlig RA, dog ikke som førstevalg i behandlingen.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

På grunn av studienes begrensede overføringsverdi kunne det vært nyttig med en modell om tidlig biologisk behandling av RA pasienter, tilpasset norske forhold, med utgangspunkt i data fra NOR-DMARD studien. Spesielt interessant i denne sammenheng vil være variable som arbeidsdeltagelse og livskvalitetsdata for pasienter som har mottatt biologisk behandling sammenlignet med data for de som kun har brukt konvensjonelle DMARDs. NOR-DMARD er en norsk multisenter registerstudie som har pågått siden desember 2000, og som samler data om bl.a. RA pasienters bruk av DMARDs og biologiske legemidler ved fem klinikker i Norge (62). Etter det Kunnskapscenteret kjenner til er et slikt arbeid i gang ved Avdeling for helseledelse og helseøkonomi, Institutt for helse og samfunn ved Universitetet i Oslo og dette ventes ferdigstilt i løpet av 2011.

Referanser

1. Kornør H, Burger E, Harboe I, Klemp M. Biologiske legemidler i behandling av tidlig revmatoid artritt (leddgikt).: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2010. 9.
2. Arentz-Hansen H, Granum L, Gulseth H, Idsø N, Kundsørød O, Koldingsnes W, et al. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer (del i).: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2006. 12.
3. Movik E, Neilson AR, Aaserud M, Klemp M. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer (del 3) / Helseøkonomi.: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. 9.
4. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004;22(2 Suppl 1):1-12.
5. Arentz-Hansen H, Palm Ø, Norderhaug I, Gjertsen M, Granum L, Gulseth H, et al. TNF-hemmere ved revmatiske sykdommer (del 2): Effekt og bivirkninger over tid.: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2007. 8.
6. Sykehuset Innlandet HF. Revmatologi og revmakirurgi. 2003.

7. Quadrello T, Bevan S, McGee R. Fit for Work? Musculoskeletal Disorders and the Norwegian Labour Market.: The Work Foundation/Norsk Revmatikerforbund; 2009.
8. Olafson S. Social and Personal Costs of Arthritis and Rheumatic Diseases: An Exploratory Survey.: Nordic Council of Ministers; 2008. 583.
9. Hallert E, Husberg M, Jonsson D, Skogh T. Rheumatoid arthritis is already expensive during the first year of the disease (the Swedish TIRA project). *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(11):1374-82.
10. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3432-43.
11. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1051-65.
12. Klareskog L, van der HD, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9410):675-81.
13. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):26-37.
14. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret [Hum Antibodies]. [oppdatert 2010 ; lest
15. Prioritering på ny. Gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste. Oslo: Statens forvaltningstjeneste, Seksjon statens trykning; 1997. Norges offentlige utredninger 1997; 18.
16. Helse- og omsorgsdepartementet. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om dispensasjons- og klagenemnd [Lovdata]. [oppdatert 2007 ; lest 10 Sep 7 A.D.]. Tilgjengelig fra: <http://www.lovdata.no/for/sf/ho/ho-20001201-1208.html>.
17. Kristiansen IS, Gyrd-Hansen D. Prioritering og helse - bør det innføres makspris for leveår? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127(1):54-7.
18. Veileder i samfunnsøkonomiske analyser. Oslo: Finansavdelingen, Finansdepartementet; 2005.
19. Statistisk sentralbyrå. [www.ssb.no]. [oppdatert 2010 ; lest 5 Sep 2007]. Tilgjengelig fra: www.ssb.no.
20. 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):1637-41.
21. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ* 2007;335(7616):358-9.

22. Sosial- og helsedirektoratet. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. 2007. IS-1435.
23. van Riel PL, Van Gestel AM, van de Putte LB. Development and validation of response criteria in rheumatoid arthritis: steps towards an international consensus on prognostic markers. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 2:4-7.
24. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(4):745-viii.
25. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.
26. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum* 1993;36(6):729-40.
27. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137-45.
28. Olsen JA. Helseøkonomi: effektivitet og rettferdighet. Oslo: Cappelen akademisk forlag; 2006.
29. Essink-Bot ML, Stouthard ME, Bonsel GJ. Generalizability of valuations on health states collected with the EuroQolc-questionnaire. *Health Econ* 1993;2(3):237-46.
30. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ* 2002;21(2):271-92.
31. Rashidi AA, Anis AH, Marra CA. Do visual analogue scale (VAS) derived standard gamble (SG) utilities agree with Health Utilities Index utilities? A comparison of patient and community preferences for health status in rheumatoid arthritis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:25.
32. Najsonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. 2009.
33. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(10):2316-27.
34. Gabriel S, Drummond M, Maetzel A, Boers M, Coyle D, Welch V, et al. OMERACT 6 Economics Working Group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(4):886-90.
35. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):iii-138.
36. Karnon J. Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation. *Health Econ* 2003;12(10):837-48.

37. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(22):1586-93.
38. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1443-50.
39. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJ, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1107-16.
40. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):27-35.
41. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61(9):793-8.
42. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2542-50.
43. Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Bukhari M, Silman AJ, Symmons DP, et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis: results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum* 2001;44(5):1033-42.
44. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997;36(5):551-9.
45. Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006;24(12):1221-32.
46. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. 2005. 64. Tilgjengelig fra: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/ceed/articles/NHS EED-22005001141/frame.html>.
47. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(6):603-11.
48. Young A, Dixey J, Kulinskaya E, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Which patients stop working because of rheumatoid arthritis? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *Ann Rheum Dis* 2002;61(4):335-40.

49. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009;151(9):612-21.
50. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2006;55(6):864-72.
51. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne P-A. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(6):746-52.
52. Van Den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, Vries-Bouwstra JKD, Hazes JMM, Kerstens PJSM, et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2009;61(3):291-9.
53. Goekoop-Ruiterman YPM, Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study) - A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(11):3381-90.
54. Davies A, Cifaldi MA, Segurado OG, Weisman MH. Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36(1):16-25.
55. Drummond MF, Barbieri M, Wong JB. Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: What makes a difference? *Med Decis Making* 2005;25(5):520-33.
56. Marra CA, Marion SA, Guh DP, Najafzadeh M, Wolfe F, Esdaile JM, et al. Not all "quality-adjusted life years" are equal. *J Clin Epidemiol* 2007;60(6):616-24.
57. Lillegraven S, Kristiansen IS, Kvien TK. Comparison of utility measures and their relationship with other health status measures in 1041 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1762-7.
58. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):R35.
59. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59(10):1467-74.
60. Van Den Hout WB. The value of productivity: Human-capital versus friction-cost method. *Ann Rheum Dis* 2010;69(SUPPL. 1):i89-i91.
61. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewé R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):995-1003.
62. Kvien TK, Heiberg MS, Lie E, Kaufmann C, Mikkelsen K, Nordvag B-Y, et al. A Norwegian DMARD register: Prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 SUPPL. 39):S188-S194.

Vedlegg

VEDLEGG 1

: LEGEMIDDELKOSTNADER

Kilde: Legemiddelinnkjøpssamarbeidet, LIS

Adalimumab

Legemiddel	Humira år 1 og påfølgende år, standarddose	Humira høy dose ved manglende respons på standard dose
Dosering	40 mg hver annen uke.	40 mg hver uke.
Produkt / pakning	2 x 40 mg penn	2 x 40 mg
LIS PRIS (AUP)	9702	9702
Pasientvekt i kg		
Dose mg/kg		
Mg pr behandling		
Pakninger pr behandling (Remicade)		
Doseintervall	Annehver uke	Hver uke
Antall doser pr år	26	52
Mg / År	1040	2080
Kostnad medisiner pr år, NOK (LIS AUP)	126 129	252 257
Kostnad medisiner tre års behandling, NOK	378 386	

Etanercept

Legemiddel	Enbrel år 1 og påfølgende år
Dosering	50 mg gitt subcut 1 gang pr uke
Produkt / pakning	4 x 50 mg spr
LIS PRIS (AUP)	9366
Pasientvekt i kg	
Dose mg/kg	
Mg pr behandling	
Pakninger pr behandling (Remicade)	
Doseintervall	
Antall doser pr år	
Mg / År	2600
Kostnad medisiner pr år, NOK (LIS AUP)	121 752
Kostnad medisiner tre års behandling, NOK	365 255

Infliximab

Legemiddel	Remicade År 1	Alternativ: Remicade År 1 - Økt dosering ved 4. infusjon 12 uker
Dosering	Beregnet på nedenforstående vekt, dosering og intervall, inklusive induksjonsfase år 1.	Beregnet på nedenforstående vekt, dosering og intervall, inklusive induksjonsfase år 1.
Produkt / pakning	100 mg	100 mg
LIS PRIS (AUP)	5815	5815
Pasientvekt i kg	70	70
Dose mg/kg	3	5
Mg pr behandling	210	315
Pakninger pr behandling (Remicade)	2,1	k
Doseintervall	6	8
Antall doser pr år	10	8
Mg / År	2100	2205

Kostnad medisiner pr år, NOK (LIS AUP)	122 117	128 223
--	---------	---------

Kostnad medisinertreårs behandling, NOK	329 716	
---	---------	--

Abatacept

Legemiddel	Orencia År 1	Orencia påfølgende år
Dosering	Ved oppstart; < 60 kg 500 mg, ≥60 kg, ≤ 100 kg 750 mg, > 100 kg 1000 mg. Etter første infusjon gis samme dose uke 2 og 4 uker og deretter hver 4. uke.	Beregnet på nedenforstående vekt, dosering og intervall
Produkt / pakning	250 mg	250 mg
LIS PRIS (AUP)	3572	3572
Pasientvekt i kg	59	59
Dose mg/kg	500	500
Mg pr behandling	500	500
Pakninger pr behandling (Remicade)	2	2
Doseintervall	4	4
Antall doser pr år	14	13
Mg / År	7000	6500
Kostnad medisiner pr år, NOK (LIS AUP)	100 008	92 864
Kostnad medisinertreårs behandling, NOK	285 737	

Rituximab

Legemiddel	MabThera År 1	MabThera påfølgende år
Dosering	1000 mg ved start, deretter 1000 mg 2 uker senere. Gjentatt behandlingssyklus 6, 9 eller 12 måneder etter den forutgående syklusen.	Gjentatt behandlingssyklus 6, 9 eller 12 måneder etter den forutgående syklusen.
Produkt / pakning	50 ml / 500 mg	50 ml / 500 mg

LIS PRIS (AUP)	12753	12753
Pasientvekt i kg		
Dose mg/kg		
Mg pr behandling	1000	1000
Pakninger pr behandling (Remicade)	2	2
Doseintervall	6	6
Antall doser pr år	4	3
Mg / År	4000	3000
Kostnad medisiner pr år, NOK (LIS AUP)	102 027	76 520
Kostnad medisinertreårs behandling, NOK	255 068	

Tocilizumab

Legemiddel	RoActemra
Dosering	8 mg pr kg hver 4. uke.
Produkt / pakning	400mg
LIS PRIS (AUP)	7139
Pasientvekt i kg	70
Dose mg/kg	8
Mg pr behandling	560
Pakninger pr behandling (Remicade)	1,4
Doseintervall	4
Antall doser pr år	13
Mg / År	7280
Kostnad medisiner pr år, NOK (LIS AUP)	129 929
Kostnad medisinertreårs behandling, NOK	389 786

VEDLEGG 2: SØKESTRATEGIER

Cochrane library 11.03.10

[Cochrane Reviews \[8\]](#) | [Other Reviews \[2\]](#) | [Clinical Trials \[33\]](#) | [Methods Studies \[1\]](#) | [Technology Assessments \[0\]](#) | [Economic Evaluations \[2\]](#) | [Cochrane Groups \[0\]](#)

#1	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees	3650
#2	(rheumat* next arthr*):ti.ab.kw	4479
#3	(#1 OR #2)	5131
#4	MeSH descriptor Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein, this term only	119
#5	(etanercept or infliximab or adalimumab or rituximab or tocilizumab or anakinra or abatacept):ti.ab.kw	1334
#6	(#4 OR #5)	1431
#7	(#3 AND #6)	385
#8	(#7), from 2009 to 2010	46

CRD

All results (11) [DARE \(9\)](#) [NHS EED \(2\)](#) [HTA \(0\)](#)

# 1	rheumatoid AND arthritis	620
# 2	MeSH Arthritis, Rheumatoid EXPLODE 1 2 3 4	499
# 3	etanercept OR infliximab OR adalimumab OR rituximab OR tocilizumab OR anakinra OR abatacept	286
# 4	#1 or #2	722
# 5	#4 and #3	128
# 6	#5 RESTRICT YR 2009 2010	11

EMBASE 1980 to 2010 Week 09

#	Searches	Results
1	exp rheumatoid arthritis/	69237
2	(rheumat* adj arthritis).tw.	50248
3	or/1-2	76002
4	etanercept/	9348
5	infliximab/	13635
6	adalimumab/	4939
7	rituximab/	14676
8	atlizumab/	511
9	recombinant interleukin 1 receptor blocking agent/	2090

10 abatacept/	1245
11 (etanercept or infliximab or adalimumab or rituximab or tocilizumab or anakinra or abatacept).tw.	12184
12 or/4-11	31734
13 3 and 12	7964
14 Clinical study/	19376
15 case control study/	22579
16 Family study/	8446
17 Longitudinal study/	21751
18 Retrospective study/	112484
19 Prospective study/	91342
20 Randomized controlled trials/	182314
21 19 not 20	79770
22 Cohort analysis/	60583
23 (Cohort adj (study or studies)).tw.	41904
24 (Case control adj (study or studies)).tw.	37770
25 (follow up adj (study or studies)).tw.	23993
26 (observational adj (study or studies)).tw.	21521
27 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.	37554
28 (cross sectional adj (study or studies)).tw.	29886
29 or/14-18,21-28	424363
30 13 and 29 [OBSERV.stud]	591
31 "Cost Benefit Analysis"/ [Filter: Cost effect./-utility]	32599
32 "Cost Effectiveness Analysis"/	62836
33 "Cost Minimization Analysis"/	1594
34 "Cost Utility Analysis"/	2804
35 (cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.	56158
36 cba.tw.	5753
37 cea.tw.	11355
38 cua.tw.	403
39 Economic Evaluation/	5038
40 Health economics/	11222
41 (health economic? or economic evaluation?).tw.	5810
42 Pharmacoeconomics/	983
47 Vedlegg	

43 (pharmacoeconomic? or pharmac* economic?).tw.	3340
44 or/31-43 [Filter: Cost effect./-utility]	142251
<i>45 13 and 44 [Cost /eff. stud.]</i>	<i>432</i>
46 limit 13 to "treatment (2 or more terms min difference)"	1763
("200935" or "200936" or "200937" or "200938" or "200939" or "200940" or "200941" or	
47 "200942" or "200943" or "200944" or "200945" or "200946" or "200947" or "200948" or	221999
"200949" or "2009350" or "200951" or "200952").em. [em - entry week]	
48 45 and 47	14
49 limit 45 to yr="2010 -Current"	5
50 48 or 49	19

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1950 to Present

#	Searches	Results
1	exp arthritis, rheumatoid/	84970
2	(rheumat* adj arthr*).tw.	62034
3	or/1-2	98753
4	Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein/	3052
5	(etanercept or infliximab or adalimumab or rituximab or tocilizumab or anakinra or abatacept).tw.	11793
6	or/4-5	14568
7	3 and 6	3185
8	Epidemiologic studies/ [Filter Observ.stud.]	4588
9	exp case control studies/	450458
10	exp cohort studies/	742603
11	case control.tw.	50223
12	(cohort adj (study or studies)).tw.	45821
13	cohort analy\$.tw.	2169
14	(follow up adj (study or studies)).tw.	30133
15	(observational adj (study or studies)).tw.	23047
16	longitudinal.tw.	94370
17	retrospective.tw.	177237
18	cross sectional.tw.	98102
19	Cross-sectional studies/	106764

20 or/8-19	1338258
21 case reports.pt.	1447437
22 comment.pt.	422395
23 letter.pt.	683940
24 editorial.pt.	258925
25 animal/	4506790
26 human/	11048706
27 25 not (25 and 26)	3357641
28 or/21-24,27	5624017
29 20 not 28	1198030
30 7 and 29 [Observasj .stud.]	513
31 Cost-Benefit Analysis/ [Filter: Cost eff./ -utility]	47222
32 (cost* adj2 (benefit* or effective* or minim* or utilit*)).tw.	64084
33 cba.tw.	7834
34 cea.tw.	13329
35 cua.tw.	649
36 Economics, Medical/	8225
37 (health economic? or economic evaluation?).tw.	6186
38 Economics, Pharmaceutical/	2080
39 (pharmac* adj economic?).tw.	251
40 pharmacoeconomic?.tw.	2143
41 Technology Assessment, Biomedical/	7020
42 technology assessment?.tw.	2415
43 or/31-42	128130
44 7 and 43 [Cost.eff. stud]	97
45 limit 7 to "therapy (optimized)" [RCT]	553
46 limit 44 to ed="20090801-20091231" [entry date]	5
47 200908*.ep. [electronic date of publication]	26191
48 200909*.ep.	24920
49 200910*.ep.	23561
50 200911*.ep.	19057
51 200912*.ep.	16513
52 or/47-51	110242
53 44 and 52	1

VEDLEGG 3: HELSEØKONONMISKE SJEKKLISTER

Samlet kvalitetsvurdering av studien

Selv om sjekklisten inneholder spørsmål om ekstern validitet er den samlede kvalitetsvurdering kun basert på spørsmål om intern validitet.

Høy kvalitet (ingen begrensinger)	Brukes hvis alle eller de fleste kriteriene fra sjekklisten er oppfylt. Dersom noen av kriteriene ikke er oppfylt må det være veldig lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.
Middels kvalitet (noen begrensinger)	Brukes hvis noen av kriteriene fra sjekklisten ikke er oppfylt og/eller der kriteriene ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er lite sannsynlig at studiens konklusjon blir påvirket.
Lav kvalitet (alvorlige begrensinger)	Brukes hvis få eller ingen kriterier fra sjekklisten er oppfylt og/eller ikke er tilfredsstillende beskrevet. Samlet vurdering tilsier at det er sannsynlig at studiens konklusjon kan bli endret.

Choi et al. 2002

Studienavn	Choi <i>et al.</i> 2002		
Utfylt av:	Espen Movik og Gunhild Hagen		
Tema	Nr	Spørsmål	Svar
1. Var problemstillingen veldefinert?	1	Vurderes både kostnader og effekt av en intervensjon?	Ja
	2	Ble alternativer sammenlignet?	Ja
	3	Ble alle relevante alternativer definert?	Ja
	4	Var studiens perspektiv relevant for spørsmålet som skulle besvares?	Ja
2. Kliniske effektdata	1	Hva var kvaliteten på effektdataene? Dersom Kunnskapssenteret eller andre HTA-miljøer har vurdert effektdataene, baser vurderingen på disse. Hvis nei, gjør din egen vurdering	Moderat

		eller spør evt. en person med klinisk bakgrunn	
3 Kost-nader	1	Ble kildene til all ressursbruk oppgitt?	Ja
	2	Ble all relevant ressursbruk tatt med?	Ja
	3	Ble ressursbruken verdsatt på en fornuftig måte?	Uklart
	4	Ble prisåret oppgitt?	Ja
	5	Ble kostnadene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
	6	Ble forbruket av ressurser rapportert separat fra enhetskostnadene?	
4 Utfallsmål	1	Ble alle relevante endepunkter inkludert? Hvis nei, er det velbegrunnet hvorfor noen utfall er utelatt?	
	2	Cost-effectiveness: Er utfallene riktig målt? Eks: Vunne leveår, sykdomsprofil målt vha en generisk helsestatus profil, intermedieære mål istedenfor endelige mål, etc	Ja
	3	Cost-utility: Ble livskvalitet målt med en preferansebasert metode?	Ikke relevant
	4	Cost-utility: Ble det rapportert hvem som gjorde verdsettingen av helseutfallene?	Ikke relevant
	5	Ble utfallene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
5 Analyse/Modellering	1	Ble tidshorisonen angitt?	Ja
	2	Var tidshorisonen lang nok til å fange opp forskjellene i kostnader og effekter mellom intervensjon og komparator?	Nei
	3	Ble sykdomstilstandene/pasientstrømmen beskrevet og rettferdiggjort?	Ja
	4	Hvis relative effekter er blitt avledet fra kliniske studier, har de blitt koblet sammen (synthesized) på en korrekt måte?	Ja
	5	Har metodene og forutsetningene som ble brukt til å ekstrapolere korttidsresultater/intermedieære endepunkter til endelige utfall blitt dokumentert?	Ja
	6	Har forutsetninger med hensynt til opprettholdt behandlingseffekt også etter at behandlingen er avsluttet blitt dokumentert?	Ikke relevant
	7	Markov-modell: Ble sykluslengden definert og rettferdiggjort med hensyn til hvordan sykdommen arter seg?	Ikke relevant
	8	Markov-modell: Ble valget av baseline data beskrevet?	Ikke relevant
6 Sammenstilling og presentasjon	1	Ble studiens resultater presentert som en sammenligning av kostnader og konsekvenser?	Ja
	2	Ble usikkerheten i studien tilstrekkelig undersøkt i en sensitivitetsanalyse? I tilfelle, hva slags standard var det på analysen?	Moderat
	3	Ble studiens begrensninger diskutert?	Ja
	4	Var det noen åpenbare feil i analysen?	Nei
7 Overførbarhet av resultater	1	Er de epidemiologiske forholdene "like nok" til å være relevante for norske forhold. Sammenlign insidens, prevalens, bakgrunnsdøelighet, evt. årsakssesifikk dødelighet og andre epidemiologiske tall brukt i modellen med norske tall.	Uklart
	2	Er det grunn til å tro at klinisk praksis (og dermed også kostnader i form av ressursforbruk) ikke er vesentlig annerledes i Norge enn i det landet studiene kommer fra?	Nei
	3	Er det et rimelig forhold mellom enhetsprisene brukt i studiene og enhetsprisene i Norge?	Uklart
	4	Er diskonteringsraten for kostnader og effekter den samme som vi bruker i Norge?	Ikke relevant

16 positive svar ("ja" eller "høy kvalitet") av 26 relevante spørsmål, men utfallsmålet gjør studien uegnet til sammenligning=lav kvalitet

Chen *et al.* 2006

Studienavn	Chen <i>et al.</i> 2006		
Utfylt av:	Espen Movik og Gunhild Hagen		
Tema	N	Spørsmål	Svar

1. Var problemstillingen veldefinert?	1	Vurderes både kostnader og effekt av en intervensjon?	Ja
	2	Ble alternativer sammenlignet?	Ja
	3	Ble alle relevante alternativer definert?	Ja
	4	Var studiens perspektiv relevant for spørsmålet som skulle besvares?	Uklart
2. Kliniske effektdata	1	Hva var kvaliteten på effektdataene? Dersom Kunnskapssenteret eller andre HTA-miljøer har vurdert effektdataene, baser vurderingen på disse. Hvis nei, gjør din egen vurdering eller spør evt. en person med klinisk bakgrunn	Moderat
3 Kost-nader	1	Ble kildene til all ressursbruk oppgitt?	Ja
	2	Ble all relevant ressursbruk tatt med?	
	3	Ble ressursbruken verdsatt på en fornuftig måte?	Ja
	4	Ble prisåret oppgitt?	Ja
	5	Ble kostnadene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
	6	Ble forbruket av ressurser rapportert separat fra enhetskostnadene?	
4 Utfallsmål	1	Ble alle relevante endepunkter inkludert? Hvis nei, er det velbegrunnet hvorfor noen utfall er utelatt?	Ja
	2	Cost-effectiveness: Er utfallene riktig målt? Eks: Vunne leveår, sykdomsprofil målt vha en generisk helsestatus profil, intermedieære mål istedenfor endelige mål, etc	Ikke relevant
	3	Cost-utility: Ble livskvalitet målt med en preferansebasert metode?	Ja
	4	Cost-utility: Ble det rapportert hvem som gjorde verdsettingen av helseutfallene?	
	5	Ble utfallene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
5 Analyse/Modellering	1	Ble tidshorisonten angitt?	Ja
	2	Var tidshorisonten lang nok til å fange opp forskjellene i kostnader og effekter mellom intervensjon og komparator?	Ja
	3	Ble sykdomstilstandene/pasientstrømmen beskrevet og rettferdiggjort?	Ja
	4	Hvis relative effekter er blitt avledet fra kliniske studier, har de blitt koblet sammen (synthesized) på en korrekt måte?	Ja
	5	Har metodene og forutsetningene som ble brukt til å ekstrapolere korttidsresultater/intermedieære endepunkter til endelige utfall blitt dokumentert?	Ja
	6	Har forutsetninger med hensynt til opprettholdt behandlingseffekt også etter at behandlingen er avsluttet blitt dokumentert?	Uklart
	7	Markov-modell: Ble sykluslengden definert og rettferdiggjort med hensyn til hvordan sykdommen arter seg?	Ja
	8	Markov-modell: Ble valget av baseline data beskrevet?	Ja
6 Sammenstilling og presentasjon	1	Ble studiens resultater presentert som en sammenligning av kostnader og konsekvenser?	Ja
	2	Ble usikkerheten i studien tilstrekkelig undersøkt i en sensitivitetsanalyse? I tilfelle, hva slags standard var det på analysen?	Høy
	3	Ble studiens begrensninger diskutert?	Ja
	4	Var det noen åpenbare feil i analysen?	Nei
7 Overførbarhet av resultater	1	Er de epidemiologiske forholdene "like nok" til å være relevante for norske forhold. Sammenlign insidens, prevalens, bakgrunnsdødelighet, evt. årsakssesifikk dødelighet og andre epidemiologiske tall brukt i modellen med norske tall.	Uklart
	2	Er det grunn til å tro at klinisk praksis (og dermed også kostnader i form av ressursforbruk) ikke er vesentlig annerledes i Norge enn i det landet studiene kommer fra?	Uklart
	3	Er det et rimelig forhold mellom enhetsprisene brukt i studiene og enhetsprisene i Norge?	Uklart
	4	Er diskonteringsraten for kostnader og effekter den samme som vi bruker i Norge?	Nei

20 positive svar ("ja" eller "høy kvalitet") av 31 relevante spørsmål=middels kvalitet

Spalding & Hay. 2006

Studienavn	Spalding & Hay. 2006		
Utfylt av:	Espen Movik og Gunhild Hagen		
Tema	N r	Svar	
		Spørsmål	
1. Var problemstillingen veldefinert?	1	Vurderes både kostnader og effekt av en intervensjon?	Ja
	2	Ble alternativer sammenlignet?	Ja
	3	Ble alle relevante alternativer definert?	Ja
	4	Var studiens perspektiv relevant for spørsmålet som skulle besvares?	Nei
2. Kliniske effektdata	1	Hva var kvaliteten på effektdataene? Dersom Kunnskapscenteret eller andre HTA-miljøer har vurdert effektdataene, baser vurderingen på disse. Hvis nei, gjør din egen vurdering eller spør evt. en person med klinisk bakgrunn. Hvis nei, gjør din egen vurdering eller spør evt. en person med klinisk bakgrunn	Moderat
3 Kost-nader	1	Ble kildene til all ressursbruk oppgitt?	Ja
	2	Ble all relevant ressursbruk tatt med?	Ja
	3	Ble ressursbruken verdsatt på en fornuftig måte?	Uklart
	4	Ble prisåret oppgitt?	Ja
	5	Ble kostnadene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
	6	Ble forbruket av ressurser rapportert separat fra enhetskostnadene?	Nei
4 Utfallsmål	1	Ble alle relevante endepunkter inkludert? Hvis nei, er det velbegrunnet hvorfor noen utfall er utelatt?	Ja
	2	Cost-effectiveness: Er utfallene riktig målt? Eks: Vunne leveår, sykdomsprofil målt vha en generisk helsestatus profil, intermedieære mål istedenfor endelige mål, etc	Ikke relevant
	3	Cost-utility: Ble livskvalitet målt med en preferansebasert metode?	Ja
	4	Cost-utility: Ble det rapportert hvem som gjorde verdsettingen av helseutfallene?	Nei
	5	Ble utfallene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
5 Analyse/Modellering	1	Ble tidshorisonten angitt?	Ja
	2	Var tidshorisonten lang nok til å fange opp forskjellene i kostnader og effekter mellom intervensjon og komparator?	Ja
	3	Ble sykdomstilstandene/pasientstrømmen beskrevet og rettferdiggjort?	Nei
	4	Hvis relative effekter er blitt avledet fra kliniske studier, har de blitt koblet sammen (synthesized) på en korrekt måte?	Ja
	5	Har metodene og forutsetningene som ble brukt til å ekstrapolere korttidsresultater/intermedieære endepunkter til endelige utfall blitt dokumentert?	Ja
	6	Har forutsetninger med hensynt til opprettholdt behandlingseffekt også etter at behandlingen er avsluttet blitt dokumentert?	Ja
	7	Markov-modell: Ble sykluslengden definert og rettferdiggjort med hensyn til hvordan sykdommen arter seg?	Ja
	8	Markov-modell: Ble valget av baseline data beskrevet?	Ja
6 Sammenstilling og presentasjon	1	Ble studiens resultater presentert som en sammenligning av kostnader og konsekvenser?	Ja
	2	Ble usikkerheten i studien tilstrekkelig undersøkt i en sensitivitetsanalyse? I tilfelle, hva slags standard var det på analysen?	Moderat
	3	Ble studiens begrensninger diskutert?	Ja
	4	Var det noen åpenbare feil i analysen?	Nei
7 Overførbarhet av resultater	1	Er de epidemiologiske forholdene "like nok" til å være relevante for norske forhold. Sammenlign insidens, prevalens, bakgrunnsdøelighet, evt. årsakssesifikk dødelighet og andre epidemiologiske tall brukt i modellen med norske tall.	Uklart
	2	Er det grunn til å tro at klinisk praksis (og dermed også kostnader i form av ressursforbruk) ikke er vesentlig annerledes i Norge enn i det landet studiene kommer fra?	Nei
	3	Er det et rimelig forhold mellom enhetsprisene brukt i studiene og enhetsprisene i Norge?	Uklart

	4	Er diskonteringsraten for kostnader og effekter den samme som vi bruker i Norge?	Nei
--	---	--	-----

19 positive svar ("ja" eller "høy kvalitet") av 31 relevante spørsmål=middels kvalitet

Davies *et al.* 2009

Studienavn		Davies <i>et al.</i> 2009	
Utfylt av:		Espen Movik og Gunhild Hagen	
Tema	N r	Spørsmål	Svar
1. Var problemstillingen veldefinert?	1	Vurderes både kostnader og effekt av en intervensjon?	Ja
	2	Ble alternativer sammenlignet?	Ja
	3	Ble alle relevante alternativer definert?	Ja
	4	Var studiens perspektiv relevant for spørsmålet som skulle besvares?	Ja
2. Kliniske effektdata	1	Hva var kvaliteten på effektdataene? Dersom Kunnskapssenteret eller andre HTA-miljøer har vurdert effektdataene, baser vurderingen på disse. Hvis nei, gjør din egen vurdering eller spør evt. en person med klinisk bakgrunn	Moderat
3 Kost-nader	1	Ble kildene til all ressursbruk oppgitt?	Nei
	2	Ble all relevant ressursbruk tatt med?	Ja
	3	Ble ressursbruken verdsatt på en fornuftig måte?	Ja
	4	Ble prisåret oppgitt?	Ja
	5	Ble kostnadene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
	6	Ble forbruket av ressurser rapportert separat fra enhetskostnadene?	Nei
4 Utfallsmål	1	Ble alle relevante endepunkter inkludert? Hvis nei, er det velbegrunnet hvorfor noen utfall er utelatt?	Ja
	2	Cost-effectiveness: Er utfallene riktig målt? Eks: Vunne leveår, sykdomsprofil målt vha en generisk helsestatus profil, intermediære mål istedenfor endelige mål, etc	Ikke relevant
	3	Cost-utility: Ble livskvalitet målt med en preferansebasert metode?	Ja
	4	Cost-utility: Ble det rapportert hvem som gjorde verdsettingen av helseutfallene?	Nei
	5	Ble utfallene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
5 Analyse/Modellering	1	Ble tidshorizonten angitt?	Ja
	2	Var tidshorizonten lang nok til å fange opp forskjellene i kostnader og effekter mellom intervensjon og komparator?	Ja
	3	Ble sykdomstilstandene/pasientstrømmen beskrevet og rettferdiggjort?	Ja
	4	Hvis relative effekter er blitt avledet fra kliniske studier, har de blitt koblet sammen (synthesized) på en korrekt måte?	Ja
	5	Har metodene og forutsetningene som ble brukt til å ekstrapolere korttidsresultater/intermediære endepunkter til endelige utfall blitt dokumentert?	Ja
	6	Har forutsetninger med hensyn til opprettholdt behandlingseffekt også etter at behandlingen er avsluttet blitt dokumentert?	Ja
	7	Markov-modell: Ble sykluslengden definert og rettferdiggjort med hensyn til hvordan sykdommen arter seg?	Ja
	8	Markov-modell: Ble valget av baseline data beskrevet?	Ja
6 Sammenstilling og presentasjon	1	Ble studiens resultater presentert som en sammenligning av kostnader og konsekvenser?	Ja
	2	Ble usikkerheten i studien tilstrekkelig undersøkt i en sensitivitetsanalyse? I tilfelle, hva slags standard var det på analysen?	Høy
	3	Ble studiens begrensninger diskutert?	Ja
	4	Var det noen åpenbare feil i analysen?	Nei
7 Overførbarhet av resultater	1	Er de epidemiologiske forholdene "like nok" til å være relevante for norske forhold. Sammenlign insidens, prevalens, bakgrunnsdødelighet, evt. årsakssesifikk dødelighet og	Uklart

ter		andre epidemiologiske tall brukt i modellen med norske tall.	
	2	Er det gunn til å tro at klinisk praksis (og dermed også kostnader i form av ressursforbruk) ikke er vesentlig annerledes i Norge enn i det landet studiene kommer fra?	Nei
	3	Er det et rimelig forhold mellom enhetsprisene brukt i studiene og enhetsprisene i Norge?	Uklart
	4	Er diskonteringsraten for kostnader og effekter den samme som vi bruker i Norge?	Nei

21 positive svar ("ja" eller "høy kvalitet") av 31 relevante spørsmål=middels kvalitet

Finckh *et al.* 2009

Studienavn		Finckh <i>et al.</i> 2009	
Utfylt av:		Espen Movik og Gunhild Hagen	
Tema	Nr	Spørsmål	Svar
1. Var problemstillingen veldefinert?	1	Vurderes både kostnader og effekt av en intervensjon?	Ja
	2	Ble alternativer sammenlignet?	Ja
	3	Ble alle relevante alternativer definert?	Ja
	4	Var studiens perspektiv relevant for spørsmålet som skulle besvares?	Ja
2. Kliniske effektdata	1	Hva var kvaliteten på effektdataene? Dersom Kunnskapsenteret eller andre HTA-miljøer har vurdert effektdataene, baser vurderingen på disse. Hvis nei, gjør din egen vurdering eller spør evt. en person med klinisk bakgrunn	Moderat
3 Kost-nader	1	Ble kildene til all ressursbruk oppgitt?	Ja
	2	Ble all relevant ressursbruk tatt med?	Ja
	3	Ble ressursbruken verdsatt på en fornuftig måte?	Ja
	4	Ble prisåret oppgitt?	Ja
	5	Ble kostnadene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
	6	Ble forbruket av ressurser rapportert separat fra enhetskostnadene?	Nei
4 Utfallsmål	1	Ble alle relevante endepunkter inkludert? Hvis nei, er det velbegrunnet hvorfor noen utfall er utelatt?	Ja
	2	Cost-effectiveness: Er utfallene riktig målt? Eks: Vunne leveår, sykdomsprofil målt vha en generisk helsestatus profil, intermedieære mål istedenfor endelige mål, etc	Ikke relevant
	3	Cost-utility: Ble livskvalitet målt med en preferansebasert metode?	Ja
	4	Cost-utility: Ble det rapportert hvem som gjorde verdsettingen av helseutfallene?	Nei
	5	Ble utfallene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettferdiggjort?	Ja
5 Analyse/Modellering	1	Ble tidshorisonten angitt?	Ja
	2	Var tidshorisonten lang nok til å fange opp forskjellene i kostnader og effekter mellom intervensjon og komparator?	Ja
	3	Ble sykdomstilstandene/pasientstrømmen beskrevet og rettferdiggjort?	Ja
	4	Hvis relative effekter er blitt avledet fra kliniske studier, har de blitt koblet sammen (synthesized) på en korrekt måte?	Ja
	5	Har metodene og forutsetningene som ble brukt til å ekstrapolere korttidsresultater/intermedieære endepunkter til endelige utfall blitt dokumentert?	Ja
	6	Har forutsetninger med hensynt til opprettholdt behandlingseffekt også etter at behandlingen er avsluttet blitt dokumentert?	Uklart
	7	Markov-modell: Ble sykluslengden definert og rettferdiggjort med hensyn til hvordan sykdommen arter seg?	Ja
	8	Markov-modell: Ble valget av baseline data beskrevet?	Ja
6 Sammenstilling og presentasjon	1	Ble studiens resultater presentert som en sammenligning av kostnader og konsekvenser?	Ja
	2	Ble usikkerheten i studien tilstrekkelig undersøkt i en sensitivitetsanalyse? I tilfelle, hva slags standard var det på analysen?	Høy

	3	Ble studiens begrensninger diskutert?	Ja
	4	Var det noen åpenbare feil i analysen?	Nei
7 Overførbarhet av resultater	1	Er de epidemiologiske forholdene "like nok" til å være relevante for norske forhold. Sammenlign insidens, prevalens, bakgrunnsdødelighet, evt. årsakssesifikk dødelighet og andre epidemiologiske tall brukt i modellen med norske tall.	Uklart
	2	Er det grunn til å tro at klinisk praksis (og dermed også kostnader i form av ressursforbruk) ikke er vesentlig annerledes i Norge enn i det landet studiene kommer fra?	Nei
	3	Er det et rimelig forhold mellom enhetsprisene brukt i studiene og enhetsprisene i Norge?	Uklart
	4	Er diskonteringsraten for kostnader og effekter den samme som vi bruker i Norge?	Nei

21 positive svar ("ja" eller "høy kvalitet") av 31 relevante spørsmål=middels kvalitet

Van den Hout *et al.* 2009

Studienavn	Van den Hout <i>et al.</i> 2009		
Utfylt av:	Espen Movik og Gunhild Hagen		
Tema	Nr	Spørsmål	Svar
1. Var problemstillingen veldefinert?	1	Vurderes både kostnader og effekt av en intervensjon?	Ja
	2	Ble alternativer sammenlignet?	Ja
	3	Ble alle relevante alternativer definert?	Ja
	4	Var studiens perspektiv relevant for spørsmålet som skulle besvares?	Ja
2. Kliniske effektdata	1	Hva var kvaliteten på effektdataene? Dersom Kunnskapsenteret eller andre HTA-miljøer har vurdert effektdataene, baser vurderingen på disse. Hvis nei, gjør din egen vurdering eller spør evt. en person med klinisk bakgrunn	Høy
3 Kost-nader	1	Ble kildene til all ressursbruk oppgitt?	Ja
	2	Ble all relevant ressursbruk tatt med?	Ja
	3	Ble ressursbruken verdsatt på en fornuftig måte?	Ja
	4	Ble prisåret oppgitt?	Ja
	5	Ble kostnadene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettfærdiggjort?	Ja
	6	Ble forbruket av ressurser rapportert separat fra enhetskostnadene?	Ja
4 Utfallsmål	1	Ble alle relevante endepunkter inkludert? Hvis nei, er det velbegrunnet hvorfor noen utfall er utelatt?	Ja
	2	Cost-effectiveness: Er utfallene riktig målt? Eks: Vunne leveår, sykdomsprofil målt vha en generisk helsestatus profil, intermedieære mål istedenfor endelige mål, etc	Ikke relevant
	3	Cost-utility: Ble livskvalitet målt med en preferansebasert metode?	Ja
	4	Cost-utility: Ble det rapportert hvem som gjorde verdsettingen av helseutfallene?	Ja
	5	Ble utfallene diskontert? Hvis ikke, ble dette rettfærdiggjort?	Ja
5 Analyse/Modellering	1	Ble tidshorisonten angitt?	Ja
	2	Var tidshorisonten lang nok til å fange opp forskjellene i kostnader og effekter mellom intervensjon og komparator?	Nei
	3	Ble sykdomstilstandene/pasientstrømmen beskrevet og rettfærdiggjort?	Ja
	4	Hvis relative effekter er blitt avledet fra kliniske studier, har de blitt koblet sammen (synthesized) på en korrekt måte?	Ikke relevant
	5	Har metodene og forutsetningene som ble brukt til å ekstrapolere korttidsresultater/intermedieære endepunkter til endelige utfall blitt dokumentert?	Ikke relevant
	6	Har forutsetninger med hensyn til opprettholdt behandlingseffekt også etter at behandlingen er avsluttet blitt dokumentert?	Ikke relevant
	7	Markov-modell: Ble sykluslengden definert og rettfærdiggjort med hensyn til hvordan sykdommen arter seg?	Ikke relevant

	8	Markov-modell: Ble valget av baseline data beskrevet?	Ikke relevant
6 Sammenstilling og presentasjon	1	Ble studiens resultater presentert som en sammenligning av kostnader og konsekvenser?	Ja
	2	Ble usikkerheten i studien tilstrekkelig undersøkt i en sensitivitetsanalyse? I tilfelle, hva slags standard var det på analysen?	Høy
	3	Ble studiens begrensninger diskutert?	Ja
	4	Var det noen åpenbare feil i analysen?	Nei
7 Overførbarhet av resultater	1	Er de epidemiologiske forholdene "like nok" til å være relevante for norske forhold. Sammenlign insidens, prevalens, bakgrunnsdødelighet, evt. årsakssesifikk dødelighet og andre epidemiologiske tall brukt i modellen med norske tall.	Uklart
	2	Er det grunn til å tro at klinisk praksis (og dermed også kostnader i form av ressursforbruk) ikke er vesentlig annerledes i Norge enn i det landet studiene kommer fra?	Uklart
	3	Er det et rimelig forhold mellom enhetsprisene brukt i studiene og enhetsprisene i Norge?	Uklart
	4	Er diskonteringsraten for kostnader og effekter den samme som vi bruker i Norge?	Nei

18 positive svar ("ja" eller "høy kvalitet") av 26 relevante spørsmål=middels kvalitet

Key Messages (in English)

It is estimated that 20 000-30 000 people in Norway suffer from the disease. Due to the patients' reduced functional capacity, costs are incurred by employers, relatives and not least the patients themselves. Research has shown that early treatment with biologic drugs may be beneficial. Biologics are however more costly than conventional DMARDs, and Norwegian guidelines therefore stipulate that at least one DMARD should be attempted before treatment with biologic drugs is initiated. The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services has reviewed the literature on the cost-effectiveness of biologic treatment for early RA as part of a project commissioned by the Norwegian Rheumatism Association.

Kunnskapssenteret har derfor på oppdrag fra Norsk Revmatikerforbund oppsummert helseøkonomiske studier som sammenligner kostnader og effekter av disse behandlingene.

We searched systematically for health economic evaluations of biologic treatment of patients with early RA (disease duration of three years or less) compared with DMARD treatment. We found six studies, which all incorporated a TNF-inhibitor such as adalimumab, etanercept or infliximab. No studies on the other biologic drugs were found.

- Treatment with biologic drugs in early RA may be cost-effective, though not necessarily as first-line treatment.
- This is consistent with current Norwegian guidelines which state that treatment with at least one DMARD should be attempted before biologic treatment is initiated.
- Inclusion of indirect costs has a major bearing on the results.
- The study results vary significantly.

Biologics for early rheumatoid arthritis: Review of health economic studies

What kind of report is this?

Systematic review of health economic evaluations

A systematic review of health economic evaluations is the result of systematically reviewing health economic evaluations. A systematic review of health economic evaluations is carried out when there is not enough capacity to carry out a new health economic evaluation or when it is not suitable.

This report includes:

Six economic evaluations of biologic treatment of early RA

Who produced it?

The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services on behalf of

When was it written?

Latest search for studies: March 2010.

Executive summary (in English)

Biologics for early rheumatoid arthritis: Review of health economic studies.

BACKGROUND

This report covers the cost-effectiveness associated with the use of biologic drugs in the treatment of early rheumatoid arthritis (RA) and forms the second part of a project commissioned by the Norwegian Rheumatism Association. The first part of the project consisted of a review of studies of efficacy and safety of biologic drugs for early RA and has been published in a separate report.

RA is a chronic autoimmune disease which affects the joints in the body which are covered by synovial fluid. International studies suggest that the prevalence is between 0.5% and 1% of the adult population. It is estimated that 20 000-30 000 people in Norway suffer from the disease. Due to the patients' reduced functional capacity, costs are incurred by employers, relatives and not least the patients themselves.

Drug treatment of RA involves, *inter alia*, the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). It has been shown that early introduction of DMARDs provides greater health benefits and fewer adverse events compared to deferred DMARD treatment. Biologic drugs are more costly than conventional DMARDs, and Norwegian guidelines therefore stipulate that at least one DMARD should be attempted before treatment with biologic drugs is initiated.

METHODS

We searched systematically for literature in EMBASE, Medline (Ovid) and Cochrane Library on September 15, 2009 and updated the search on March 10, 2010. . In addition, we went through the reference lists of relevant publications, searched for relevant websites and contacted experts, affected companies and the Norwegian Rheumatism Association.

RESULTS

Six studies were included; one of the cost-effectiveness type and the remainder of the cost—utility variety. The studies were from the period 2002-2009. The included

studies were critically appraised using The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services' checklist for health economic evaluations. .

Bearing in mind the studies' limited transferability with respect to the Norwegian context, it seems that strategies which incorporate biologic drugs generate more QALYs than strategies which only involve treatment with conventional DMARDs. Strategies which include biologic drugs against early RA can be cost-effective but not necessarily when biologics are used as first-line treatment.

DISCUSSION

Of the six studies included, four were from the US, one from the UK and one from the Netherlands. It is hard to draw general conclusions on the basis of these studies. The transferability to the Norwegian context is limited, not least with respect to the US studies due to notable differences in the price and cost structure between the two countries' health sectors. The variation in study results may, besides differences in costs and discount rates, also be ascribed to differences in the compared sequences and the construction of the models. Variation may also be a result of disparities in the calculated links between HAQ, mortality and the quality of life measures such as SF-6D, HUI and EQ-5D.

Whether or not indirect costs are included in the calculations has a significant bearing on the results. The pivotal question is thus: Will early biologic treatment of RA will contribute to work retention and prevent premature departure from working life is thus pivotal.

The results of studies which have investigated the association between the use of biologic drugs and work capability have not been unambiguous, although recent studies suggest a positive effect. The *inclusion* of indirect costs is however not the only important factor, but also the method in which they are *measured*. Costs calculated based on the assumption of a permanent loss of productive capacity (human capital method) will be much higher than those based on the assumption that the manpower lost may be quickly replaced (friction cost method).

CONCLUSION

We found six economic evaluations of biologic treatment of early RA. The studies included the TNF-antagonists adalimumab, etanercept and infliximab. No studies on the other biologic drugs were found. The results vary significantly, but it seems that the three drugs previously mentioned may nevertheless be cost-effective in the treatment of early RA, though not as first line treatment. We recommend that a health economic model be developed, based on Norwegian epidemiological, work participation and cost data, in order to assess the effectiveness of biologics in early RA in this country.

The 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 pos-

sible care. The Centre is organized under The Directorate of Health, 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

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no