

# Rapport fra Statens legemiddelverk vedrørende søknad om opptak av Enbrel (etanercept) på listen over refusjonsberettigede legemidler etter §9 i forskrift om godtgjørelse av utgifter til viktige legemidler.

## 1 Oppsummering

*Ett hovedproblem med refusjonssøknaden for etanercept (Enbrel) er at det mangler helseøkonomisk dokumentasjon for hovedgruppen av norske pasienter som per i dag er aktuelle for behandling med TNF-hemmere. Dette er pasienter som settes på kombinasjon av TNF-hemmere og metotreksat etter at metotreksat alene har slått feil. Når det gjelder de pasientgruppene som den helseøkonomiske dokumentasjonen fokuserer på (pasienter som får monoterapi med etanercept eller pasienter hvor metotreksat ikke har slått feil) er dokumentasjonen beheftet med så stor usikkerhet at det ikke er mulig å konkludere om Enbrel er kostnadseffektiv behandling eller ikke. Det er fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen f. eks på uførhet, sykehusinnleggelses, kirurg, dødelighet og deltakelse i arbeidslivet. Man mangler per i dag totalbildet når det gjelder helseøkonomien rundt TNF-hemmerene og det er derfor usikkert om behandling med TNF-hemmere oppfyller dagens vilkår for generell refusjon.*

Enbrel (etanercept) har medisinsk indikasjon for behandling av aktiv reumatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler, inkludert metotreksat, ikke har vært tilstrekkelig. Enbrel kan brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat. Enbrel er også indisert for behandling av alvorlig, aktiv og progredierende reumatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Etanercept har også indikasjon innenfor behandling av polyartikulær juvenil kronisk artritt, psoriasis artritt, Bekhterevs sykdom og plakkpsoriasis.

Det er søkt om refusjon under § 9, refusjonspunkt 17 Polyarthritis chronica og morbus Bechterew for indikasjonene innenfor revmatoid artritt og polyartikulær juvenil kronisk artritt. bla reumatoid artritt (leddgikt). Enbrel tilhører legemiddelgruppen TNF-hemmere som ikke er omfattet av preparatlisten tilhørende blåreseptforskriften. Det er dermed per i dag ingen TNF-hemmere som har generell refusjon ved leddgikt. Det kan imidlertid gis refusjon til bruk av TNF-hemmere etter individuell søknad. Slike søknader behandles av Trygdeetaten.

Som dokumentasjon på sikkerhet og effekt ved behandling med etanercept mot revmatoid artritt foreligger det seks randomiserte, dobbelt-blinde kontrollerte studier. Tre av studiene sammenliknet etanercept med placebo og tre med en aktiv komparator. Fire av studiene har sett på Enbrel som monoterapi og 2 på kombinasjonsbehandling med Enbrel og metotreksat (metotreksat). Resultatene fra de placebokontrollerte på pasienter som tidligere hadde forsøkt minst ett DMARD med dårlig respons viste at en betydelig høyere andel pasienter opplevde god til meget god respons på etanercept sammenliknet med placebo. Når det gjelder kombinasjonsbehandling med Enbrel og metotreskat var det en betydelig større andel som opplevde god til meget god respons sammenliknet med pasienter som bare fikk metotreksat når en så på pasienter som tidligere hadde respondert dårlig på metotreskat. Når man så på pasienter som tidligere ikke hadde blitt behandlet med metotreskat eller som hadde respondert på metotreksat var forskjellen til fordel for kombinasjonsbehandling mer beskjeden. Når det gjelder monoterapi med henholdsvis etanercept og metotreskat viser ingen av studiene signifikant forskjell mellom de to legemidlene. Indirekte sammenlikninger av adalimumab,

etanercept og infliximab støtter opp om at etanercept synes å ha samme effekt og sikkerhetsprofil som andre TNF-hemmere brukt mot leddgikt (Hochberg 2003).

Data om norske pasienter bla fra NOR-DMARD viser at pasienter som starter med TNF-hemmere har mer aktiv og alvorlig sykdom enn pasienter som står på andre DMARDs. Pasienter som starter med TNF-hemmere har som regel prøvd flere DMARDs, inklusive metotreskat tidligere og flertallet bruker TNF-hemmere i kombinasjon med metotreskat.

Pasienter med revmatoid artritt er en sammensatt gruppe med tanke på alvorlighet av sykdommen og hvor mange legemidler de har prøvd tidligere. Dette gjør at relevant sammenlikningsalternativ vil kunne variere med hvilken pasientgruppe man ser på. Refusjonssøker har derfor sendt inn to helseøkonomiske analyser når det gjelder behandling av revmatoid artritt i tillegg til en når det gjelder polyartikulær juvenil artritt.

Refusjonssøker har levert inn en helseøkonomisk analyse der Enbrel fulgt av en sekvens av DMARDs sammenliknes med en sekvens av DMARDs. Pasientgruppen er pasienter med langvarig revmatoid artritt som har respondert dårlig på minst ett DMARD. Behandlingssekvensen ser først og fremst på monoterapi og dekker ikke kombinasjonsbehandling. Ifølge norske revmatologer er det vanligst å bruke TNF-hemmere i kombinasjon med metotreksat i Norge. Denne helseøkonomiske modellen er ikke relevant for de som står på kombinasjonsbehandling og synes derfor relevant kun for et mindretall av norske pasienter som er aktuelle for behandling med TNF-hemmere.

Modellen gir resultater som vanligvis vil regnes som kostnadseffektive når man inkluderer produktivitetstap. Om dette skal inkluderes er imidlertid omstridt. Det er også grunn til å sette spørsmålsteget ved størrelsen på den innsparingen Enbrel kan gi i følge modellen. Dette gjelder f. eks produktivetsgevinsten som følger av sammenhengen mellom HAQ-score og deltakelse i arbeidslivet. Det er grunn til å anta at ikke hele den statistiske sammenhengen man finner faktisk kan hentes ut ved behandling med etanercept pga andre bidragende årsaker. Det er også knyttet usikkerhet til flere andre forhold i modellen som den initiale HAQ-forbedringen for respondere eller den underliggende HAQ-forverringen over lang tid. Det er kun utført enveis sensitivitetsanalyse noe som ikke vil få fram effekten av samspill mellom flere variable. Når man reduserer produktivetsgevinsten ved behandling med Enbrel og samtidig endrer verdien på andre variable, innenfor sannsynlige verdier, i Enbrels disfavør vil resultatet antakelig gi en betydelig høyere kostnad per QALY.

Når man kun inkluderer direkte kostnader gir modellen resultater som er på grensen av eller utenfor det intervall som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. Flere av parametrene er beheftet med betydelig usikkerhet og verdier som svekker kostnadseffektiviteten ytterligere er sannsynlige.

Refusjonssøker har også levert inn en annen helseøkonomisk analyse av bruk av Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene. Analysen var basert på TEMPO-studien. Studien til Klareskog inkluderte pasienter som tidligere ikke hadde brukt metotreksat eller som hadde vist respons under behandling med metotreksat. Behandling av pasienter som har vist respons på metotreksat med Enbrel er utenfor dagens indikasjon. Flertallet av de som behandles med etanercept i Norge i dag er imidlertid pasienter som har prøvd flere DMARDs, inkludert metotreksat, og der denne behandlingen har slått feil. Modellen ser heller ikke behandling med DMARDs og TNF-hemmere som en behandlingssekvens der de fleste pasienter vil bytte mellom flere legemidler over tid. Det

ønskelige hadde derfor vært at en behandlingssekvens der Enbrel i kombinasjon med metotreksat inngikk som andre eller tredjevalg ble sammenliknet med en sekvens av DMARDs.

Når det gjelder juvenil revmatoid artritt består den innsendte dokumentasjonen av en finsk før-etter studie uten kontrollgruppe som ser på å legge etanercept til eksisterende behandling hos barn med kronsikk juvenil artritt som ikke responderer på vanlige DMARDs. Studien inneholder ingen effektdata og kan derfor ikke si noe om effekten av behandlingen er verdt merutgiftene. Studiens design, manglende innsamling av effektdata og muligheten for at resultatene ikke kan overføres til andre land gjør at den har begrenset verdi som dokumentasjon for kostnadseffektiviteten av etanercept brukt på pasienter med juvenil revmatoid artritt i Norge.

Modellene avdekker flere generelle problemer knyttet til helseøkonomiske analyser av TNF-hemmere:

- Det ene er om kombinasjonen av data fra blindede randomiserte studier og ikke randomisert observasjonsstudier kan gi skjeve resultater. Effektverdier for samme parameter bør viss mulig hentes fra studier med samme studiedesign. Slike studier vil ikke alltid være tilgjengelig, og bruk av data fra studier med ulik design kan da bidra til å øke informasjonsmengden. Dette kan imidlertid gå på bekostning av økt usikkerhet i analysene.
- I tillegg kommer spørsmålet om man skal inkludere produktivitetstap og tapt fritid.
- Et annet grunnleggende usikkerhetsmoment er de langsiktige effektene av behandlingen. Når det gjelder alvorlig bivirkninger er dette ikke inkludert i noen av modellene ut fra at det ikke er vist overhyppighet av slike bivirkninger for pasienter behandlet med Enbrel. De kliniske ekspertene som uttalte seg til Blåreseptnemnda var likevel av den oppfatning at risikoen for å utvikle alvorlig bivirkninger er tilstede og at man bør utvise stor forsiktighet ved bruk av TNF-hemmere inntil langtidsdata foreligger. Blåreseptnemnda mener dette er en grunn til å være tilbakeholden med generell refusjon (referat fra Blåreseptnemnda 01.06.05).

Ett hovedproblem med refusjonssøknaden er at det mangler helseøkonomisk dokumentasjon for hovedgruppen av norske pasienter som per i dag er aktuelle for behandling med TNF-hemmere. Dette er pasienter som har prøvd metotreksat og dette har feilet. Flertallet av disse pasientene vil bli satt på behandling med kombinasjon av metotreskat og TNF-hemmere. Den helseøkonomiske dokumentasjonen fokuserer ikke på disse pasientene og kan derfor ikke dokumentere om etanercept er kostnadseffektiv behandling innen den vanligste pasientgruppen og bruksmåten i Norge per i dag. Når det gjelder de pasientgruppene som den helseøkonomiske dokumentasjonen fokuserer på og som er beskrevet over er dokumentasjonen beheftet med så stor usikkerhet at det ikke er mulig å konkludere om Enbrel er kostnadseffektiv behandling eller ikke.

NOR-DMARD viser at mange norske pasienter som behandles med TNF-hemmere (som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat) har god effekt av denne behandlingen. Tilsvarende helseøkonomisk dokumentasjon mangler imidlertid. Ut fra den forbedring man har sett i randomisert kliniske studier og i observasjonsstudier er det sannsynlig at mange pasienter får en betydelig livskvalitetsforbedring samtidig som deres deltakelse i arbeidslivet kanskje øker og man unngår sykehusinnleggelser og kirurgi. Til tross for den høye prisen kan det derfor for mange pasienter synes velbegrunnet å gi behandling med TNF-hemmere. Man mangler per i dag imidlertid totalbildet når det gjelder helseøkonomien rundt TNF-

hemmerene. Ikke alle pasienter har like god effekt av behandlingen og det er f. eks stor usikkerhet knyttet til behandlingens konsekvenser for deltakelsen i arbeidslivet. Det er derfor usikkert om behandling med TNF-hemmere oppfyller dagens vilkår for generell refusjon.

Pasienter som behandles med TNF-hemmere får i dag denne behandlingen refundert av folketrygden over 10.a etter individuell søknad eller de får den som sykehusbehandling. Dette utgjør per i dag en betydelig utgift for folketrygden og økningen har vært betydelig. Per i dag er det usikkert om dette er kostnadseffektiv behandling for hele den gruppen som får behandling i dag. Det er derfor stort behov for mer og bedre helseøkonomisk dokumentasjon enn det som foreligger i dag. Et bidrag til dette kunne være å etablere et helseregister for disse pasientene der relevante data ble samlet inn. Ansvar for dette kunne f. eks legges til ett av helseforetakene. Man kan her bygge på NORD-DMARD registeret, men det vil være ønskelig at det i et framtidig register ble lettere å følge individer og den behandling de får over tid.

## Innholdsfortegnelse

1	Oppsummering .....	1
	Innholdsfortegnelse .....	5
2	Søknadslogg .....	7
3	Introduksjon/Bakgrunn .....	8
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem - revmatoid artritt .....	8
3.1.1	Epidemiologi .....	9
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter – revmatoid artritt .....	9
3.2.1	Symptomlindrende behandling .....	9
3.3	Beskrivelse av underliggende helseproblem – polyartikulær juvenil artritt .....	11
3.4	Eksisterende behandlingsmuligheter – polyartikulær juvenil artritt .....	12
3.5	Behandling av leddgiktspasienter i Norge. ....	12
4	Behandling med Enbrel (etanercept) .....	14
4.1	Effektmål .....	14
4.2	Kliniske studier .....	15
4.2.1	Placebokontrollerte studier .....	16
4.2.2	Kombinasjonsbehandling med Enbrel og metotreksat vs metotreksat .....	16
4.2.3	Monoterapi med Enbrel vs monoterapi med metotreksat .....	17
4.2.4	Leddødeleggelse målt med røntgen .....	18
4.2.5	Sammenlikning av etanercept med andre TNF-hemmere .....	18
4.3	Andel som avbryter behandlingen .....	19
4.4	Kunnskapsoppsummeringer .....	19
4.5	Sikkerhet .....	21
4.6	Juvenil artritt .....	22
5	Legemiddeløkonomiske analyser av Etanercept .....	22
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat .....	22
5.1.1	Sammenlikningsalternativ .....	23
5.2	Helseøkonomisk analyse av Enbrel brukt som monoterapi hos pasienter som ikke responderer på metotreksat .....	23
5.2.1	Sammenlikningsalternativ .....	23
5.2.2	Tidsperspektiv .....	24
5.2.3	Modellens rammeverk .....	24
5.2.4	Initial respons .....	25
5.2.5	Andel som avbryter behandlingen utover de første 6 månedene av behandlingen .....	28
5.2.6	Initial HAQ utvikling .....	29
5.2.7	Senere HAQ-utvikling .....	30
5.2.8	Sammenheng mellom HAQ-utvikling og dødelighet, livskvalitet og kostnader .....	32
5.2.9	Resultater .....	34
5.2.10	Behandlingen i NICE .....	35
5.2.11	Justering av modellen for norske forhold .....	36
5.2.12	Resultater fra den norske modellen .....	37
5.2.13	Oppsummering .....	38
5.3	Helseøkonomisk analyse av bruk av Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene .....	38
5.4	Kunnskapsoppsummeringer av kostnadseffektiviteten til etanercept .....	41
5.4.1	Bansback 2005 .....	41
5.4.2	Lyseng-Williamson .....	42
5.5	Helseøkonomiske analyser ved andre indikasjoner .....	42
5.5.1	Polyartikulær juvenil artritt .....	42
5.5.2	Psoriasis artritt .....	44
5.5.3	Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom) .....	45
6	Diskusjon og konklusjon .....	45
6.1	En totalvurdering .....	45
6.2	Valg av refusjonsordning .....	48

7 Litteraturliste ..... 49

## 2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Wyeth Lederle Norway
Preparat:	Enbrel
Virkestoff:	etanercept
ATC-nr:	L04AA11
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 10.03.2005 Søknad valid/start av saksbehandlingstid: 17.03. 2005
Utredning ferdig	13.09. 2005
Saksbehandlingstid:	180 dager

Legemiddelform og styrke: pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning. Pulveret leveres i hetteglass og oppløsningsmidlet i ferdigfylte glassprøyter, 25 mg per dose. En pakning har 4 sett av hetteglass og sprøyter. Pris 5 813,90 kroner AUP per sett. Anbefalt dosering til voksne er 25 mg etanercept 2 ganger per uke, eller eventuelt 50 mg en gang per uke.

Enbrel har medisinsk indikasjon for behandling av aktiv reumatoid artritt hos voksne pasienter når responsen på andre sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler, inkludert metotreksat, ikke har vært tilstrekkelig. Enbrel kan brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat. Enbrel har også medisinsk indikasjon for behandling av alvorlig, aktiv og progredierende reumatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat.

I tillegg har Enbrel følgende indikasjoner:

- Behandling av aktiv polyartikulær juvenil kronisk artritt hos barn 4 til 17 år som har en inadekvat respons på eller er intolerant for metotreksat. Enbrel har ikke blitt undersøkt hos barn under 4 år.
- Behandling av aktiv og progressiv psoriasisartritt hos voksne når respons på tidligere sykdomsmodifiserende antireumatisk legemiddelbehandling ikke har vært tilstrekkelig.
- Behandling av voksne med alvorlig aktiv Bekhterevs sykdom (ankyloserende spondylitt) som ikke har respondert på konvensjonell terapi.
- Behandling av voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke har respondert på eller er intolerant ovenfor annen systemisk behandling, inkludert ciklosporin, metotreksat eller PUVA, eller hvor slik behandling er kontraindisert.

Det er søkt om refusjon under § 9, refusjonspunkt 17 Polyarthrits chronica og morbus Bechterew. Refusjonspunktet omfatter bla reumatoid artritt (leddgikt), psoriasisartritt og polyartikulær juvenil artritt. Det er kun søkt om refusjon for revmatoid artritt og polyartikulær juvenil kronisk artritt. Enbrel tilhører legemiddelgruppen TNF-hemmere som ikke er omfattet av preparatlisten tilhørende blåreseptforskriften. Det er dermed per i dag ingen TNF-hemmere som har generell refusjon ved leddgikt. Det kan imidlertid gis refusjon til bruk av TNF-hemmere etter individuell søknad. Slike søknader behandles av Trygdeetaten.

Pasienter med RA utgjør i dag trolig den største gruppen brukere av TNF-hemmere, men i den senere tiden har flere av disse legemidlene fått godkjent indikasjon for andre reumatiske lidelser. Behandling med denne type biologiske legemidler skal igangsettes av spesialavdeling

på sykehus. Det er to forskjellige administrasjonsmåter for disse legemidlene. Remicade må gis som en kontinuerlig infusjon over 2 timer med påfølgende observasjon i 1-2 timer, mens Enbrel, Humira og Kineret settes via sprøyte i underhuden. Måten pasienten får administrert legemidlet på avgjør om preparatet blir klassifisert som sykehus – eller hjemmebehandling. Behandling med Remicade er derfor klassifisert som sykehusbehandling, mens de øvrige kan administreres av pasienten selv og betegnes som hjemmebehandling. Dette fører til at Remicade gis i sykehus og behandlingen finansieres ved at sykehuset får refundert utgiftene fra folketrygden. De andre TNF-hemmerne forskrives av lege på blå resept etter søknad til trykdeetaten. Når søknaden innvilges kan pasientene få utlevert legemidlet på apoteket mot å betale vanlig egenandel. Folketrygden refunderer resten av utgiftene.

Sentrale spørsmål knyttet til refusjonssøknaden for Enbrel ble behandlet av Blåreseptnemnda i møte 1. juni 2005.

### **3 Introduksjon/Bakgrunn**

#### **3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem - revmatoid artritt**

Leddgikt er en autoimmun sykdom som fører til kronisk betennelse i kroppens ledd. Sykdommen kjennetegnes ofte av betennelse i mange ledd samtidig. At sykdommen er autoimmun betyr at kroppens immunsystem angriper kroppens eget vev. Hva som er årsak til denne prosessen er ukjent. Leddgikt starter med en betennelse i leddhinnen (synovialhinnen) i leddene som er påvirket. Celler som er del av betennelsesprosessen (lymfocytter, makrofager) spres inn i leddhulen som leddhinnen omgir og leddvæske akkumuleres og får leddet til å svulme opp. Resultatet er ømhet og stivhet i leddet. Etter hvert tykner leddhinnen og det oppstår unormalt vev som "limer" seg til leddbrusken som dekker benene som møtes i leddet. Dette fører til erodering av brusken og av og til også benet. Det dannes arrvev som binder knoklene sammen og dette arrvevet blir etter hvert forbenet slik at leddet blir ubevegelig. Dette er det siste stadiet i sykdommen, men ikke alle tilfeller går så langt. Ubehandlet fører imidlertid all leddgikt til redusert bevegelse i leddene og stor smerte. Selv om sykdommen er preget av en gradvis forverring går prosessen via akutte forverringer og perioder med forbedring, heller enn en lineær utvikling.

Vanlige symptomer er smerter ved bevegelse, verking, tretthet og stivhet i leddene. Det typiske ved leddgikt er at man finner symmetriske hevelser i leddene. Sykdomsforløpet vil variere fra individ til individ. Noen vil utvikle raskere funksjonsnedsettelse enn andre og jo raskere funksjonsnedsettelse jo dårligere langtidsprognose med hurtigere utvikling av ubevegelige ledd, deformiteter, funksjonsnedsettelse og tapt arbeidsevne. Etter 10 år vil 10 – 15 % trenge hjelp av en annen person (Terapianbefalingene 1999 s. 6). En del pasienter får leddene erstattet kirurgisk. Pasienter med revmatoid artritt har en dødelighetsratio som er forhøyet 2,2 – 2,7 ganger, noe som hovedsakelig skyldes øket risiko for hjertekarsykdom (Bakland 2003). Risikoen for hjertekarsykdom anta å skyldes inflammasjonsprosessen ved revmatoid artritt.

De amerikanske kriteriene for klassifisering av revmatoid artritt benyttes for diagnostisering. Disse er utarbeidet av American College of Rheumatism (ACR) og består av 7 kriterier (Terapianbefalingene 1999 s. 5):

- Stivhet i leddene om morgenen.
- Artritt (bløtdelshevelse i minst tre leddgrupper)
- Artritt i knoke-, finger-, eller håndleddene.



- Symmetrisk artritt
- Reumatiske noduli dvs små knuter i huden rundt leddene, f. eks på albue.
- Positiv RF i serum dvs forhøyet nivå av antistoffer (vanligvis immunoglobulin av type M (IgM)) i blodet. Disse antistoffene kalles i denne sammenheng revmatoid faktor (RF).
- Typiske røntgenforandringer dvs forkalkninger eller erosjoner i hender eller håndledd.

For å stille diagnosen revmatoid artritt kreves det at pasienten oppfyller minst 4 av kriteriene.

Disse kriteriene kan også brukes for å bestemme pasientens prognose. Viktige faktorer som gir en dårlig prognose er: mange hovne ledd, høy akuttfasereaksjon, tidlig funksjonsnedsettelse, påvist revmatoid faktor og tidlige forandringer som opptrer i røntgenundersøkelsene. Høy akuttfasereaksjon vil si høye utslag på vanlige mål på en akutt betennelse som senkning og CRP (C-reaktivt protein som er et blodprotein hvis konsentrasjon øker raskt og kraftig ved akutt betennelse). Fastsettelsen av prognosen har betydning for behandlingsstrategien som bør velges.

### 3.1.1 Epidemiologi

Prevalens i Norge er usikker, men man regner med at ca 0,5 prosent av den voksne befolkningen har leddgikt dvs ca 15 000 individer (Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell s. 471, Terapi anbefaling 1999 s. 5). Insidensen er anslått til 25 – 30 per 100 000 personer per år i den voksne befolkningen, dvs 750 – 900 nye tilfeller hvert år (Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell s. 471, Terapi anbefaling 1999 s. 5). Sykdommen kan opptre i alle aldre, men insidensen er økende opp til 60 års alder hvoretter den flater ut. Kvinner rammes 3 – 4 ganger så ofte som menn.

## 3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter – revmatoid artritt

Behandlingen av leddgikt foregår vanligvis som et samarbeid mellom flere faggrupper og medikamentell behandling er bare en del av behandlingsspekteret. Fysioterapi og trening er f. eks en vanlig del av et slikt behandlingsopplegg. Når det gjelder den medikamentelle behandlingen kan denne grovt sett deles i to:

- Symptomlindrende behandling dvs behandling med sikte på å redusere smerter, stivhet og andre symptomer av sykdommen.
- Sykdomsmodifiserende behandling dvs behandling med sikte på å hindre sykdomsutviklingen i form av ødeleggelse av leddene og dermed unngå redusert bevegelighet og funksjonsproblemer.

### 3.2.1 Symptomlindrende behandling

#### **Ikke-steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDs, inklusive cox-2-hemmere)**

Disse har en raskt innsettende effekt og gir redusert hevelse, stivhet og smerte, men har sannsynligvis ikke effekt på selve sykdomsutviklingen (Legemiddelhåndboken s. 472). NSAIDs gir en øket risiko for magetarmkomplikasjoner, særlig ved langvarig bruk. Dette gjelder også cox-2-hemmere. Det er i den senere tid vist at cox-2-hemmere gir øket risiko for hjerteinfarkt og slag. Det har vært mistanke om at det samme kan gjelde tradisjonelle NSAIDs og EMEA har nylig vurdert dette. EMEA har konkludert med at dokumentasjonen for en øket

risiko for hjertekarsykdom forbundet med bruk av NSAIDs er svakere enn for Cox-2-hemmere og at det per i dag ikke er mulig å trekke en sikker konklusjon når det gjelder dette spørsmålet (EMEA Press Release 2. august 2005). Bivirkningsproblematikken reduserer anvendeligheten av disse legemidlene.

### **Rene analgetika**

Dette er vanlige smertestillende legemidler som paracetamol. De brukes enten alene eller som tilleggsmedisasjon for å redusere smertene som er knyttet til leddgikten.

### **Glukokortikoider**

Disse har en betennelsesdempende effekt i lave doser og kan brukes som alternativ til NSAIDs hos pasienter med økt risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling med NSAIDs. Nyere undersøkelser tyder på at de også kan bremse sykdomsprogresjonen. Glukokortikoider kan ha mange bivirkninger og det er viktig å bruke så lav dose og så kort behandlingstid som mulig. Glukokortikoider brukes derfor ofte i perioder der sykdommen forverres for å få den under kontroll igjen.

#### *3.2.2 Sykdomsmodifiserende behandling (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs)*

DMARDs omfatter en rekke legemiddelgrupper som hydroksyklorokin, gull-preparater, sulfasalazin, metotreksat osv. I den senere tid har også TNF-blokkerende preparater (Enbrel, Remicade, Humira) kommet til. DMARDs har i tillegg til en effekt på symptomene av leddgikt også vist en bremsende effekt på ødeleggelsen av leddene. DMARDs kan kombineres med NSAID, glukokortikoider og smertestillende legemidler. Bivirkninger er relativt vanlige ved bruk av DMARDs og en del pasienter har ingen effekt av behandlingen eller opplever at effekten taper seg over tid. En relativt stor del av pasientene avbryter derfor behandlingen med det første DMARD de forsøker etter 1-2 år. En metaanalyse av studier der behandlingsavbrudd var målt viste at median behandlingstid var 41 måneder for pasientene som startet opp med metotreksat, 24 måneder for pasientene som startet med gullpreparater og 18 måneder for de som startet med sulfasalazin (Jobanputra 2002 s. 6). Når man avbryter behandlingen med ett DMARD er det vanlig å forsøke et nytt DMARD (Legemiddelhåndboken s 439).

I følge dagens retningslinjer er det viktige å komme i gang med behandling med DMARDs tidlig da man mener dette er viktig for å oppnå best mulig resultat. Dagens retningslinjer betyr at man starter behandling med DMARDs raskt etter at pasienten har fått diagnosen revmatoid artritt. De fleste DMARDs, med unntak av TNF-hemmerne virker langsomt dvs at det kan ta 3 – 6 måneder innen man ser effekt. Hvis behandlingsmålene ikke nås innen 3 – 6 måneder bør man prøve å øke dosen, endre legemiddel eller forsøke kombinasjonsbehandling (Terapianbefalingene 1999 s 7).

Gruppen DMARDs omfatter mange legemidler, men de fleste har en relativt begrenset plass i behandlingen grunnet bivirkninger eller lavere effekt enn de mest effektive legemidlene i gruppen. En metaanalyse som så på balansen mellom bivirkninger og effekt konkluderte med at metotreksat og hydroksyklorokin hadde mest fordelaktig nytte/risiko-profil (Jobanputra s. 22). Sulfasalazin hadde omtrent samme effekt som metotreksat men litt høyere risiko for bivirkninger. Førstehåndvalg er metotreksat, sulfasalazin, klorokin/hydroksyklorokin. Metotreksat gir imidlertid gjennomsnittlig lengst varighet av behandlingen og kan derfor

regnes som en slags ”gullstandard” som alle DMARDs bør vurderes opp mot (Jobanputra s. 22).

Legemiddelverkets Terapi anbefalingen ble oppdatert i 2001 (Oppdatering av terapi anbefaling 2001). Pasienter med revmatoid artritt ble her delt i tre og ulike anbefalte behandlingsregimer ble satt opp for disse tre gruppene:

1. Pasienter med lav inflammatorisk sykdomsaktivitet uten prognostisk ugunstige faktorer: Her anbefales metotreksat, auranofin, klorokin/hydrosyklorokin eller sulfasalazin.
2. Pasienter med moderat inflammatorisk sykdomsaktivitet med noen få prognostisk ugunstige faktorer.
  - a) Førstevalg er metotreksat eller eventuelt sulfasalazin som monoterapi.
  - b) Dersom dette gir utilstrekkelig effekt gis trippelbehandling med metotreksat, sulfasalazin og klorokin/hydrosyklorokin eller kombinasjonsbehandling med metotreksat og syklosporin.
  - c) Ved utilstrekkelig effekt av kombinasjonsbehandlingene med metotreksat beskrevet over bør det gis metotreksat i kombinasjon med TNF-hemmere (Enbrel, Remicade). Tolereres ikke metotreksat bør Enbrel gis alene.
3. Pasienter med høy sykdomsaktivitet og flere prognostisk ugunstige faktorer.
  - a) Førstevalget er metotreksat.
  - b) Ved utilstrekkelig effekt gis kombinasjonsbehandling med metotreksat og TNF-hemmere.
  - c) Tolereres ikke metotreksat bør Enbrel gis alene.

Når det gjelder de biologiske legemidlene mot leddgikt har de alle indikasjon for kombinasjonsbehandling med metotreksat når behandling med andre DMARDs ikke gir tilstrekkelig effekt. I tillegg har Enbrel og Humira indikasjon for monoterapi. Enbrel ved aktiv revmatoid artritt når behandling med metotreksat ikke har gitt tilstrekkelig effekt og ved alvorlig, aktiv og progredierende revmatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Humira kan gis som monoterapi ved intoleranse overfor metotreksat eller når behandling med metotreksat ikke er egnet.

Mange DMARDs har i dag generell refusjon for indikasjonen leddgikt. Når det gjelder biologiske legemidler gis det refusjon av behandling med Enbrel, Humira og Kineret etter individuell søknad på § 10.a. Remicade er sykehusbehandling og er derfor gratis for pasienten. Sykehuset får etter folketrygdelovens § 5-15 refundert 80 % av legemiddelutgiftene fra folketrygden for behandling av pasienter med revmatoid artritt.

Kirurgi i form av innsetting av leddproteser, fjerning av betennelse i leddene, korleksjon av feilstillinger og avstivninger er behandlingsformer som først og fremst brukes på pasienter med størst leddødeleggelse. Dette er særlig aktuelt når annen behandling ikke klarer å forhindre leddødeleggelsen.

### 3.3 Beskrivelse av underliggende helseproblem – polyartikulær juvenil artritt

Juvenil revmatoid artritt vil si revmatoid artritt som starter før pasienten fyller 16 år. Det er ca 100 nye tilfeller i Norge hvert år (Legemiddelhandboken 2004 s. 476). Det er tre hovedtyper:

- Pauciartikulær dvs mindre enn 4 ledd er påvirket. Dette er den vanligste.
- Systemisk dvs at sykdommen gir seg utslag andre steder enn leddene
- Polyartikulær. Flere enn 4 ledd er påvirket. Denne formen er blitt forbundet med høyere risiko for uførhet. Enbrel har kun indikasjon for denne formen.

En del pasienter (kanskje flertallet) vokser sykdommen av seg, hvor mange er imidlertid usikkert. Polyartikulær juvenil artritt er imidlertid ofte en livslang sykdom. Det hevdes at en tredjedel til halvparten vil ha aktiv artritt som fortsetter i voksen alder (Cummins 2002). NICE regner med at det finnes ca 10 000 barn med juvenil artritt i England og Wales (NICE 2002 s. 5). Med samme prevalens vil det bety i underkant av 900 barn i Norge. NICE antar at ca 40 % av barn med juvenil artritt har den polyartikulære varianten og at 15 % av disse igjen ikke responderer tilfredsstillende på metotreksat (NICE 2002 s. 5). Det vil tilsvare ca 50 barn i Norge.

Det er søkt om refusjon for polyartikulær juvenil revmatoid artritt.

### 3.4 Eksisterende behandlingsmuligheter – polyartikulær juvenil artritt

Første valg er NSAID. I tillegg kan også kortikosteroidinjeksjoner brukes. Kun 2 DMARDs (metotreksat, sulfasalazin) er vist å ha effekt og metotreksat er det mest brukte DMARD. Enbrel skal kun gis til pasienter med polyartikulær juvenil revmatoid artritt som ikke responderer tilstrekkelig på eller ikke tolererer metotreksat. Antall pasienter i Norge som kvalifiserer for behandling med Enbrel er få. Det er i NOR-DMARD registrert omkring 50 pasienter med juvenil artritt som får TNF-hemmere som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

### 3.5 Behandling av leddgiktspasienter i Norge.

Det finnes flere kilder som kan gi informasjon om hvilken behandling norske leddgiktspasienter har fått og får. Vi vil under kort gjengi noen funn fra NOR-DMARD studien og en undersøkelse revmatolog dr. med. Bjørn-Yngvar Nordvåg har foretatt ved revmatologiske avdelinger ved norske sykehus.

NOR-DMARD studien som startet i 2000, pågår ved 5 revmatologiske avdelinger ved norske sykehus. Pasienter med inflammatoriske arthropatier inkluderes når de starter opp behandling med et nytt DMARD. Per november 2004 inneholdt registeret 4100 registreringer. Hver gang en pasient starter behandling med et nytt DMARD registreres dette som en ny oppstart. En pasient kan dermed være registrerte flere ganger. Dette gjør det vanskelig å følge pasientene gjennom skifter av behandling (behandlingssekvenser) og slike analyser er foreløpig ikke gjennomført.

Når man sammenlikner med tall fra Oslo registeret fra 1996-7, dvs før TNF-hemmere ble introdusert i behandlingen ser man markerte endringer. Både TNF-hemmere og det nye DMARDet leflunomid har fått en plass i behandlingen og om lag 1/3 av pasientene bruker disse nye legemidlene. Dette har gått på bekostning av andre DMARDs med unntak av metotreksat. Sulfasalazin har fortsatt en viss plass i behandlingen, men omfanget er vesentlig redusert. Andre DMARDs har fått en redusert plass, men metotreksat er fortsatt viktig, kanskje like viktig som før. De vanligste DMARDs er altså metotrekstat fulgt av sulfasalazin og leflunomid. Gull, cyklosporin, eller kombinasjonen cyklosporin og metotreksat spiller i 2004 en beskjeden rolle i behandlingen av pasienter med revmatoid artritt.

Ser man på pasienter som starter med en ny behandling med DMARDs i dag har TNF-hemmere en enda viktigere plass. Ifølge revmatolog dr. med. Bjørn Yngvar Nordvåg starter ca 35 % av de som starter med et nytt DMARD i 2004 med TNF-hemmer. Av disse startet 80 % på kombinasjonsbehandling med metotreskat (Nordvåg personlig kommunikasjon).

Sykdomskjennetegnene hos pasienter som får TNF-hemmere går gradvis i retning mindre alvorlig sykdom og at de har brukt færre DMARDS. De har imidlertid fortsatt aktiv sykdom, med høy score på smerte og antall hovne og ømme ledd. De har også relativt lang sykdomsvarighet og har i gjennomsnitt prøvd flere DMARDS. Pasienter som får TNF har mer alvorlig og aktiv sykdom enn pasienter som får de vanligste DMARDS som metotreksat og sulfasalazin.

Omsetningen av TNF-hemmere har vokst betydelig de senere år. I 2004 omsatt de for og til og med juli hadde de omsatt for 385 mill. kroner i 2005. Dette var en vekst på 33 % fra samme periode i 2004. Hvis veksten holder seg ut året vil omsetningen i 2005 bli i underkant av 750 mill. kroner.

Gitt dataene fra NOR-DMARD-studien kan det være 11 500 aktuelle kandidater for behandling med TNF-hemmere. Dette framgår av tabellen under. Dette anslaget kan være noe høyt da man om noen år vil kunne forvente at man bedre kan identifisere aktuelle kandidater. Spesialistene Tore Kvien og Bjørn-Yngvar Nordvåg har på oppdrag fra Legemiddelverket gjort en ny vurdering av antall forventede aktuelle kandidater. Deres konklusjon er at antall aktuelle kandidater vil fortsette å stige, men at man om tre til fire år vil se en avflatning og trolig vil det totale antall aktuelle kandidater være på omkring 8000 pasienter.

Det anslås at det per i dag er i underkant av 4000 pasienter som får behandling med TNF-hemmere. Dette omfatter pasienter med flere diagnoser, ikke bare revmatoid artritt.

Tabell 1 viser gjennomsnittskostnadene per pasient gitt innsamlede data og pris per februar 2005 for Enbrel og Humira.

Tabell 1: Gjennomsnittskostnader per pasient etter legemidler

<b>Legemiddel</b>	<b>Gjennomsnittsdose</b>	<b>Pris i kroner (AUP) per behandling</b>	<b>Gj.snitt antall behandling i 2004</b>	<b>Gj.snitt pris per pasient per år i kroner AUP</b>
Enbrel	50 mg/uke	2 940	52	152 880
Humira	80 mg/mnd	11 602	12	139 224

For pasienter som behandles med Remicade synes det å være større variasjon i dosering mellom diagnosene, enn ved bruk av Enbrel og Humira.

Tabell 2: Gjennomsnittskostnader for behandling med Remicade etter diagnose

<b>Diagnose</b>	<b>Gj.snittsdose per behandling</b>	<b>Gj.snittlig antall behandlinger i 2004</b>	<b>Pris i kroner (AUP) per behandling</b>	<b>Gj.snitt pris per pasient per år i kroner (AUP)</b>
Revmatoid artritt	275 mg/infusjon	7,8	17 008	132 662
Bekhterev	302 mg/infusjon	7,8	18 678	145 688
Psoriasisartritt	285 mg/infusjon	7,8	17 626	137 488
Andre	361 mg/infusjon	8,3	22 327	185 314
Gjennomsnittspris vektet*				137 981

\*Vektet med hensyn på dosering og andel pasienter behandlet med Remicade i 2004.

For Remicade kommer det en høyere administrasjonsutgift i tillegg.

## 4 Behandling med Enbrel (etanercept)

Enbel (etanercept) tilhører gruppen immunosuppressive legemidler og virker ved å nøytralisere aktiviteten til tumornekrosefaktor alfa (TNF- $\alpha$ ). Tumornekrosefaktor alfa er et cytokin som avgis av aktiverte makrofager og som fremmer betennelsesprosesser i kroppen, inkludert leddbetennelse. Etanercept binder seg til TNF og hemmer dermed samhandlingen mellom TNF og TNF-reseptorene på cellenes overflate. Ved at TNF ikke får bundet seg til cellenes overflate hemmes deres rolle i betennelsesprosessen.

Etanercept er utviklet ved bruk av rekombinant DNA-teknikk og er et humant monoklonalt antistoff. Etanercept er et biologisk legemiddel og produseres ved hjelp av celler fra egglederne til kinesiske hamstere.

Som dokumentasjon på sikkerhet og effekt ved behandling med etanercept mot revmatoid artritt foreligger det seks randomiserte, dobbelt-blinde kontrollerte studier. Tre av studiene sammenliknet etanercept med placebo og tre med en aktiv komparator.

### 4.1 Effektmål

Det primære endepunkt/effektmål i studiene var andelen av pasientene som opplevde en 20 % forbedring fra utgangspunktet i ACR-score (kalt ACR20). En pasient har en 20 % forbedring i ACR-score hvis alle kriteriene listet under er oppfylt:

1. 20 % eller større reduksjon fra utgangspunktet i antall ømme ledd.
2. 20 % eller større reduksjon fra utgangspunktet når det gjelder antall hovne ledd.
3. 20 % forbedring i minst 3 av følgende 5 vurderinger: pasientens egen vurdering av sykdoms-aktivitet (visuell analog skala), lege/undersøkers vurdering av sykdomsaktivitet (visuell ana-log skala/ordinal skala 0 – 4), pasientens egen vurdering av smerte (visuell analog skala), u-førhets-score etter health assessment questionnaire (HAQ) og mål på akutfasereaksjon (dvs vanlige mål på en akutt betennelse som senkning og CRP (C-reaktivt protein)).

ACR20 er en dikotom målevariabel dvs enten har man en 20 % forbedring eller så har man ikke. Har man en 20 % forbedring defineres man som responder og er forbedringen lavere defineres man som ikke-responder. ACR20 måler altså andelen av pasientene i studien som er respondere etter denne definisjonen. ACR20 måler forbedring i forhold til utgangspunktet og har altså ikke noe fast nullpunkt dvs at målet ikke tar hensyn til alvorligheten av pasientenes leddgikt i utgangspunktet. Dette kan gjøre det vanskelig å sammenlikne resultatene på tvers av studier hvis pasientene i de forskjellige studiene har leddgikt av ulik alvorlighetsgrad. I tillegg til ACR20 er det også vanlig å måle antall pasienter som oppnår en 50 % forbedring (ACR50) og andel av pasientene som oppnår en 70 % forbedring (ACR70).

ACRer et mål som er utviklet for å måle forandring i sykdommen i kliniske studier og brukes ikke til å diagnostisere eller følge opp individuelle pasienter i klinisk praksis.

HAQ-uførhets indeks måler pasientens uførhet gjennom et spørreskjema med 8 dimensjoner som går på evne til å utføre dagligdagse gjøremål. Hver dimensjon består av flere spørsmål med 4 svaralternativer fra "kan utføre aktiviteten uten problemer" til "kan ikke utføre aktiviteten". Svarene gis verdi fra 1 – 4 og veies sammen i en felles indeks. Resultatet

presenteres som en verdi på en kontinuerlig skala mellom 0 og 3. HAQ justerer for bruk av hjelpemidler dvs hvis pasienten sier at hun eller han kan komme seg på og av toalettskålen med noe problemer får man score 1, men hvis pasienten bruker hevet toalettsete justeres scoren automatisk til 2.

Heller ikke HAQ brukes i noe særlig i klinisk praksis da det tar langt tid å fylle ut. Modifisert HAQ (MHAQ) er tatt i bruk bla i NOR-DMARD studien. MHAQ har færre spørsmål og er enklere å bruke. Den har kun ett spørsmål per dimensjon og justerer ikke for bruk av hjelpemidler. MHAQ fanger ikke så lett opp dårlig funksjon. MHAQ har en samlet score mellom 1 og 4.

## 4.2 Kliniske studier

Tabell 3 viser en oversikt over sentrale randomiserte, blindede studier som har sett på effekten av etanercept alene eller som ledd i kombinasjonsbehandling sammenliknet med placebo eller andre aktive legemidler for pasienter med revmatoid artritt. Alle studiene ble gjort på pasienter med aktiv sykdom. HAQ ved studiestart er kun oppgitt i tre av studiene og lå mellom 1,5 og 1,8. Tre av studiene er gjort i forhold til placebo og 3 i forhold til et annet aktivt legemiddel. Fire av studiene har sett på Enbrel som monoterapi og 2 på kombinasjonsbehandling med Enbrel og metotreksat (MTX).

Tabell 3. Oversikt over sentrale randomisert kliniske studier av effekten av etanercept

Studie	N	Varighet	Behandling	Sammenlikningsalternativ	Gj. snittlig antall tidl. DMARDs	Gj. snittlig sykdomsvarighet	Effekt på ledd-ødeleggelse
Moreland 1997	180	12 uker	Enbrel monoterapi	Placebo	1-4	70 - 80 % over 5 år	Nei
Moreland 1999	234	26 uker	Enbrel monoterapi	Placebo	3,0 - 3,3	11-12 år	Nei
EEIG 2000	559	12 uker	Enbrel monoterapi	Placebo	3,5 - 3,6	7 - 8 år	Nei
Weinblatt 1999	89	24 uker	Enbrel + MTX	MTX	2,7 - 2,8	13 år	Nei
Bathon 2000	632	52 uker	Enbrel monoterapi	MTX	0,5 - 0,6	1 år	Ja
Klareskog 2004	686	52 uker	Enbrel + MTX	Monoterapi med MTX og Enbrel	2,3	6,3 - 6,8 år	Ja

Tabell 4. Oversikt over andelen av pasientene som oppnådde ACR20 og ACR50 i de ulike studiene, samt forskjell i utvikling i HAQ-score.

Studie	Behandling	Sammenlikning	ACR20 behandling	ACR20 sammenlikning	ACR50 behandling	ACR50 sammenlikning	Diferanse ACR20	Differanse ACR50	Differanse HAQ
Moreland 1997	Enbrel monoterapi	Placebo	75 %	14 %	57 %	7 %	61 %	50 %	n.a.
Moreland 1999	Enbrel monoterapi	Placebo	59 %	11 %	40 %	5 %	48 %	35 %	0,59
Weinblatt 1999	Enbrel + MTX	MTX	71 %	27 %	39 %	3 %	44 %	36 %	0,3
Bathon 2000	Enbrel monoterapi	MTX	72 %	65 %	nesten 50 %	litt over 40 %	Ikke sign	Ikke sign	n.a
EEIG 2000	Enbrel monoterapi	Placebo	70 %	12 %	34 %	5 %	58 %	29 %	n.a.
Klareskog 2004	Enbrel + MTX	MTX	85 %	75 %	69 %	43 %	10 %	26 %	0,4
Klareskog 2004	Enbrel + MTX	Enbrel	85 %	76 %	69 %	48 %	9 %	26 %	0,3
Klareskog 2004	Enbrel	MTX	76 %	75 %	48 %	43 %	Ikke sign	Ikke sign	Ikke sign

I studier med flere doseringer er kun armen med 25 mg etanercept 2 ganger per uke inkludert

#### 4.2.1 Placebokontrollerte studier

Det er tre slike studier: Moreland 97, Moreland 99 og EEIG 2000. Den siste er ikke publisert i sin helhet. De placebokontrollerte studien har alle sett på pasienter som har forsøkt minst ett DMARD med dårlig effekt. I alle studiene avsluttet pasientene behandling med DMARDs i en fireukers periode før studiestart noe som må antas å føre til en forverring av sykdommen. Pasientene hadde hatt diagnostisert revmatoid artritt relativt lenge, minst 7-8 år i gjennomsnitt.

De placebokontrollerte studiene har lik design og kjennetegn ved pasientene synes like. Resultatene er også nokså sammenfallende, særlig når det gjelder andelen i placebogruppen som oppnår ACR20 og ACR50. I Enbrelgruppen er det 60 – 75 % av pasientene som oppnår ACR20 noe som ligger 35 – 50 % over placebogruppen. Det er 34 – 57 % som oppnår ACR50 noe som er 30 – 50 % over placebogruppen. Ingen av studien har målt utvikling i HAQ eller leddødeleggelse. Sykdomsaktiviteten reduseres betydelig i Enbrelgruppen sammenliknet med placebogruppen.

#### 4.2.2 Kombinasjonsbehandling med Enbrel og metotreksat vs metotreksat

Det finnes to studier som har sett på dette: Weinblatt 1999 og Klareskog 2004. Disse to studiene ble designet nokså forskjellig.

Studien til Weinblatt så på pasienter som hadde stått på metotreksat i minst 6 måneder, men fortsatt hadde aktiv sykdom. Andre DMARDs enn metotreskat måtte seponeres før studien startet. Pasientene hadde hatt revmatoid artritt i gjennomsnitt 13 år og prøvd i gjennomsnitt 2,8 DMARDs. Studien så på pasienter som responderte dårlig på metotreksat.



Studien til Klareskog så på pasienter som ikke hadde brukt metotreksat de siste 6 månedene før studien og ikke skulle hatt manglende respons på metotreksat tidligere. Dvs pasienter som tidligere ikke hadde brukt metotreksat eller som hadde vist god respons. Pasientene skulle ha hatt mindre tilfredsstillende respons på minst ett DMARD bortsett fra metotreksat. Pasientene skulle ikke ha brukt andre DMARDs 4 uker før studien startet. Pasientene hadde hatt revmatoid artritt i 6 – 7 år og prøvd i gjennomsnitt 2,3 DMARDs.

Forskjellen i design gjenspeiler seg også i resultatene fra studiene. I Klareskogs studie er det en betydelig høyere andel i gruppen som kun fikk metotreksat som oppnår ACR20 og ACR50. Dette er naturlig i og med at Weinblatts studie kun inkluderer pasienter som tidligere hadde hatt dårlig respons på metotreksat. Også når det gjelder kombinasjonsbehandling ligger Klareskogs studie høyere men forskjellen utviskes noe. Samlet sett gjør dette at kombinasjonsbehandling relativt sett kommer best ut i Weinblatts studie for ACR20 og ACR50. For ACR70 er imidlertid forskjellen i kombinasjonsbehandlingens favør størst i Klareskogs studie. Også når det gjelder utvikling i HAQ synes kombinasjonsbehandling å komme minst like godt ut i Klareskogs studie. I begge studier er kombinasjonsbehandling signifikant bedre. Det kan se ut som om kombinasjonsbehandling gir relativt størst effekt for pasienter som har hatt dårlig respons av metotreksat. For grupper som er mer mottakelige for å respondere på metotreksat har også dette legemidlet god effekt og forskjellen blir mindre uttalt. Pasientene i Weinblatts studie har hatt revmatoid artritt lengre og er derfor antakelig en vanskeligere gruppe å oppnå stor framgang hos. Dette gjør at når det gjelder å måle stor framgang kommer kombinasjonsbehandling relativt best ut i Klareskogs studie.

#### *4.2.3 Monoterapi med Enbrel vs monoterapi med metotreksat*

Det er to studier som har sett på dette: Bathon 2000 og Klareskog 2004.

Studien til Bathon så på pasienter som hadde hatt revmatoid artritt i kort tid og som i liten grad hadde forsøkt DMARDs. Pasientene skulle ikke ha prøvd metotreksat og behandling med andre DMARDs ble avsluttet før studien startet. Pasientene hadde i gjennomsnitt hatt revmatoid artritt i 1 år og prøvd 0,5 DMARDs.

Selv om studiene til Bathon og Klareskog er ulike i design og pasientkjennerne er resultatene nokså entydige. Ingen av studiene finner noen signifikant forskjell mellom Enbrel og metotreksat som monoterapi verken på ACR20, ACR50. Klareskogs studie finner heller ingen signifikant forskjell i HAQ-utvikling. Dette ble ikke målt i Bathons studie. Andelen som oppnår ACR20 og ACR50 i de to studiene er nokså like. Selv om studiene har noe ulik design var det felles at pasientene ikke skulle ha brukt metotreksat tidligere eller ikke hatt dårlig effekt av metotreksat. En tolkning er derfor at Enbrel og Metotreksat har lik effekt på kliniske symptomatiske endepunkter som ACR og HAQ hos pasienter som har stor sannsynlighet for å respondere på metotreksat. Hos pasienter hvor behandling med metotreksat tidligere har slått feil er det mye lavere sannsynlighet for å oppnå god effekt av å forsøke metotreksat en gang til. Det er her betydelig høyere sannsynlighet for å få god effekt av Enbrel. Dette gjelder mange pasienter.

Primær endepunkt i Klareskogs studie var ACR-N (AUC Area under the Curve). AUC er et mål som bruker alle data i tidsperioden heller enn måling ved ett tidspunkt. Dette målet hevdes derfor å være et mer sensitivt mål for behandlingsforskjell. Pasientene som fikk etanercept monoterapi hadde signifikant større ACR-AUC (area under the curve) etter 12 mnd enn gruppen som fikk metotreksat alene. Når det gjelder ACR20 ACR50 og ACR70 viste de

fleste målinger fram til 6 måneder signifikant bedre effekt for etanercept, deretter var imidlertid forskjellen ikke signifikant. Dette tyder på at effekten av etanercept setter inn hurtigere og at det er dette som fører til den signifikante forskjellen i målet ACR-AUC. At man først kommer opp i maksimal dose av metotreksat etter 2 måneder kan imidlertid også bidra (Jobanputra 2002 s 38).

#### 4.2.4 Leddødeleggelse målt med røntgen

Det er to studier som har sett på dette: Klareskog 2004 og Bathon 2000. Strukturell leddskade ble vurdert radiografisk og uttrykt som endring i Total Sharp Score (TSS) som består av to deler, antall erosjoner (erosjonsscore) og minskning av leddspalten (joint space narrowing score, JSN).

Når det gjelder erosjon fikk flertallet i Bathons studie ingen nye eller forverrede erosjoner, men dette gjaldt noen flere pasienter i etanerceptgruppen enn i metotreksatgruppen, 72 % mot 60 %. Gjennomsnittlig erosjonsscore etter 12 måneder økte med 0,47 i etanerceptgruppen mot 1,03 i metotreksatgruppen. Når det gjaldt Total Sharp Score og reduksjon i leddspalten fant man ingen signifikant forskjell. I en åpen oppfølgingsstudie over ytterligere 12 måneder ble forskjellen i erosjonsscore ytterligere forsterket. Etter 24 måneder var endringen 0,66 i etanerceptgruppen mot 1,82 i metotreksatgruppen. Forskjellen i Total Sharp Score og reduksjonen i leddspalten var ikke signifikant (EMEA scientific discussion).

I Klareskogs studie var gjennomsnittlig endring i Total Sharp Score etter 52 uker mindre i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling med Enbrel og metotreksat enn i de to monoterapigruppene -0,54 (95 % CI -1,0 - -0,07) vs etanercept (95 % CI 0,52 (-0,1-1,15) og metotreksat 2,8 (95 % CI 1,08 – 4,51). Pasienter som fikk etanercept alene hadde en mindre forverring enn de som fikk metotreksat alene.

#### 4.2.5 Sammenlikning av etanercept med andre TNF-hemmere

Legemiddelverket har funnet en oversiktsartikkel som sammenlikner effekten av TNF-hemmerne Remicade, Enbrel og Humira ved revmatoid artritt (Hochberg 2003). Artikkelen undersøker ved hjelp av en indirekte sammenlikning om det er en forskjell i effekten av de ulike TNF-hemmerne målt ved hjelp av ACR20 og ACR50. Artikkelen bygger på et systematisk søk etter studier og har gjort en systematisk gjennomgang av studier med over 24 ukers varighet der TNF-hemmere ble gitt som tillegg til metotreksat til pasienter som hadde utilstrekkelig effekt av metotreksat alene. I og med at man ikke fant noen studier der flere TNF-hemmere er blitt sammenliknet direkte i samme studie måtte man foreta en indirekte sammenlikning av resultatene fra ulike studier. For å kunne trekke en konklusjon om forskjeller i effekt mellom legemidlene basert på en indirekte sammenlikning er det viktig at bla følgende forhold er oppfylt:

- At studiene er likt utformet. Dette gjelder særlig demografiske kjennetegn ved pasientene ved studiens start og kjennetegn ved pasientenes sykdom ved samme tidspunkt.
- At kliniske endepunkter måles på samme måte.

Forfatterne konkluderer med at det ser ut til at studiene i denne systematiske oversikten oppfyller disse kriteriene. Dette er basert på:

- En sammenlikning av demografiske kjennetegn og kjennetegn ved pasientenes sykdom

- En sammenlikning av andelen av pasientenes som fikk placebo som var respondere i forhold til ACR20 og ACR50. Andelen var nokså lik på tvers av studiene noe som tolkes som at det ser ut til at pasientene som ble inkludert i disse studiene var relativt like.

Sammenlikningen av behandlingseffekt mellom legemidlene gjøres i forhold til effekten justert for effekten i placebogruppen. Dette vil si at man ikke sammenlikner andelen respondere i behandlingsgruppen direkte men andelen respondere fratrukket andelen respondere i placebogruppen. Dette gir et bedre mål på behandlingseffekt på tvers av studiene.

Studien konkluderer med at de tre TNF-hemmerne har omtrent lik effekt når de legges til metotreksat hos pasienter med aktiv revmatoid artritt. Et lite forbehold er at ACR20 kanskje ikke er sensitivt nok for å oppdage en mindre forskjell mellom disse legemidlene. At etanercept skulle ha betydelig bedre eller dårligere effekt enn de andre legemidlene synes imidlertid usannsynlig.

Når det gjelder sammenlikning av Enbrel og andre TNF-hemmere som monoterapi har vi ikke funnet noen studier som har sammenliknet disse direkte eller indirekte.

#### 4.3 Andel som avbryter behandlingen

Dette varierer en del mellom studiene. Ser vi kun på studier med varighet over 6 måneder var andelen som avbrøt behandlingen som vist i tabell 5.

Tabell 5 . Andel som avbrøt behandlingen i de lengre kliniske studiene

Studie	N	Varighet	Enbrel	Enbrel + MTX	MTX	Placebo
Moreland 1999	234	26 uker	24%			68%
Weinblatt 1999	89	24 uker		3%	20%	
Bathon 2000	632	52 uker	15%		21%	
Klareskog 2004	686	52 uker	24%	16%	30%	

Det er vanskelig å fastslå en rate for avbrudd i behandlingen ut fra dette. Den danske kunnskapsoppsummeringen sier at 15 – 30 % av pasientene i de kliniske studiene som fikk aktiv behandling måtte avbryte behandlingen det første året pga bivirkninger eller manglende effekt (Sunhedsstyrelsen 2002). Andelen pasienter som avbryter behandlingen synes å være minst for pasienter som får kombinasjonsbehandling med etanercept og metotreksat. Det er også kanskje færre som avbryter behandlingen i gruppen som får etanercept monoterapi enn i gruppen som får metotreksat monoterapi. Andelen som avbryter behandlingen varierer imidlertid en del på tvers av studiene. Andelen pasienter som avbryter behandlingen i kliniske studier kan også avvike fra klinisk praksis.

#### 4.4 Kunnskapsoppsummeringer

Blumenauer 2003

Denne kunnskapsoppsummeringen ekskluderer studier med varighet under 6 måneder og ender opp med 3 studier: Moreland 1999, Bathon 2000, Weinblatt 1999.

Man konkluderer med at etanercept 25 mg to ganger per uke gir signifikant bedre resultater enn placebo målt med ACR20, ACR50 og ACR 70 hos pasienter med revmatoid artritt. Etanercept i kombinasjon med metotreksat gir signifikant bedre resultater enn metotreksat alene målt med ACR20, ACR50 og ACR70. I begge tilfeller gjelder resultatene pasienter som tidligere har respondert dårlig på DMARDs.

Hos pasienter som tidligere ikke hadde fått metotreksat gir etanercept ikke resultater som er signifikant forskjellig fra metotreksat målt med ACR20, ACR50 og ACR70. Radiografiske data viste forbedring i Total Sharp Score og erosjonsscore, men ikke når det gjelder reduksjon i leddspalten.

Jobanputra 2002

Denne kunnskapsoppsummeringen ble utført på oppdrag av NICE men uttrykker ikke NICEs offisielle holdning til TNF-hemmere.

Man fant 6 randomiserte dobbeltblinde studier av etanercept; Moreland 1996, Moreland 1997, Moreland 1999, Weinblatt 1999, EEIG 2000 og Bathon 2000. Morelands studie fra 1996 var for liten og kortvarig til å kunne finne statistisk forskjell mellom etanercept og placebo. De andre studiene er beskrevet over.

Studiene viser at etanercept fører til forbedring i sentrale effektmål hos voksne med revmatoid artritt sammenliknet med placebo (4 studier). Sjansen for å oppnå ACR20 hos pasienter som har hatt dårlig effekt av metotreksat er ca. 4 ganger høyere enn for placebo og man må behandle ca 2 pasienter for å oppnå respons (NNT=2).

3 av studiene rapporterte HAQ og analysen viser en samlet gjennomsnittlig vektet forbedring på -0,48 ved studienes slutt (dvs maksimalt 6 måneders behandling).

Meta-analysen har slått sammen Weinblatts studie som så på kombinasjonsbehandling med etanercept og metotreksat vs metotreskat med de andre placebokontrollerte studiene. Dette betyr at effekten av etanercept vs placebo kan være noe undervurdert.

Man konkluderer med at TNF-hemmere har en klinisk betydningsfull effekt sammenliknet med placebo i behandlingen av revmatoid artritt.

Man konkluderer også med at det ikke er vist at enbrel som monoterapi er bedre enn metotreksat som monoterapi hos pasienter som ikke har prøvd metotreksat. Selv om ACR-N AUC viser fordel ved behandling med etanercept kan dette gjenspeile både at Ebrel virker hurtigere og at man ikke kom opp i maksimal dose av metotreksat før etter 2 måneder.

Dansk kunnskapsoppsummering fra 2002 (Sunnhedsstyrelsen 2002)

Denne inkluderte studiene til Moreland (1997 og 1999), Weinblatt 1999 og Bathon 2000. Studiene er beskrevet over. Konklusjonene overensstemmer med de andre kunnskapsoppsummeringene.

## 4.5 Sikkerhet

Enbrel har blitt undersøkt på 2 680 reumatoid artritt pasienter i randomiserte kliniske studier (dobbelblindede og åpne). Den eneste bivirkning som opptrådte hyppigere enn i placebogruppen var reaksjoner på injeksjonsstedet. Forekomsten av alvorlige bivirkninger var lik i etanerceptgruppen og placebogruppen. I de aktiv kontrollerte studiene var forekomsten av alvorlige bivirkninger noe lavere eller sammenliknbar i etanercept og metotreksatgruppen.

I Bathons studie var det signifikant færre pasienter i etanerceptgruppen som fikk bivirkninger. Antall infeksjoner per pasientår var litt høyere i metotreksat gruppen (1,9 vs 1,5 per pasientår). Studien var for liten og kortvarig til å kunne si noe om alvorlige infeksjoner eller utviklingen av kreft.

Infeksjoner, særlig øvre luftveisinfeksjoner) er en vanlig bivirkning ved etanercept. Når infeksjoner ble relatert til tiden pasientene hadde stått på behandling var imidlertid forekomsten ikke signifikant forskjellig fra placebo (SPC). Hos pasientene med reumatoid artritt som deltok i placebokontrollerte studier, forekom 0,68 hendelser per pasientår i placebogruppen og 0,82 hendelser per pasientår i gruppen behandlet med Enbrel når den lengre behandlingstiden for pasienter på Enbrel ble tatt i betraktning (SPC). Evalueringen av Enbrel i placebokontrollerte studier, viste ingen økning i forekomsten av alvorlige infeksjoner. I den ettårige aktiv-kontrollerte studien (Klareskog 2004) hvor pasientene ble behandlet med enten Enbrel alene, metotreksat alene eller Enbrel i kombinasjon med metotreksat, var hyppigheten av alvorlige infeksjoner sammenliknbar mellom behandlingsgruppene. Det kan allikevel ikke utelukkes at kombinasjonen Enbrel og metotreksat kan være assosiert med en økt forekomst av infeksjoner (SPC). Forsiktighet bør utvises når Enbrel vurderes til pasienter som tidligere har hatt gjentatte eller kroniske infeksjoner eller som har underliggende tilstander som kan disponere for infeksjoner, som for eksempel fremskreden eller dårlig kontrollert diabetes.

Det ble observert 129 nye maligniteter av ulike typer, hos 4 114 pasienter med reumatoid artritt som ble behandlet med Enbrel i opptil 6 år i kliniske studier, deriblant 231 pasienter behandlet med Enbrel i kombinasjon med metotreksat i den toårige aktiv-kontrollerte studien. Observerte rater og insidenser i disse kliniske studiene var som forventet for den studerte populasjonen (SPC).

Legemidlets virkemåte gir imidlertid grunner til mistanke om at det kan øke forekomsten av alvorlige infeksjoner (inkludert tuberkulose og sepsis) og kreft. Dette til tross for at man ikke har sett dette i de randomiserte studiene. Det er imidlertid en fare for at forskjeller i denne type bivirkninger ikke vil bli oppdaget i relativt små og kortvarige randomiserte kliniske studier. Pasienter med revmatoid artritt har generelt økt risiko for infeksjoner som følge av undertrykkelse av immunsystemet som følge av sykdommen eller samtidig immunosuppressiv behandling.

Siden TNF medierer inflammasjon og modulerer cellulære immunresponser, eksisterer muligheten for at anti-TNF behandling, inkludert Enbrel, påvirker pasientenes forsvar mot infeksjoner og malignitet. Det er i perioden etter markedsføring blitt rapportert om maligniteter (inkludert bryst- og lungekarinom og lymfom). Det er ukjent om behandling med Enbrel kan påvirke utviklingen av maligniteter og aktive og/eller kroniske infeksjoner (Fra SPC). Foreløpig har man imidlertid ikke sett en økning i raten av alvorlige infeksjoner og

malignitet over tid eller en økning i risikoen i forhold til forventet rate av alvorlige infeksjoner og malignitet for denne pasientgruppen (EPAR 2004).

#### 4.6 Juvenil artritt

Det er gjennomført en randomisert dobbeltblindet studie på denne pasientpopulasjonen (Lovell 2000). Pasienter som hadde aktiv juvenil artritt og hadde vist dårlig respons på metotreksat ble inkludert i studien. Studien startet med en åpen fase hvor 69 barn fikk etanercept i 90 dager. Deretter ble de 51 som tilfredstilte definerte kriterier på respons randomisert til å fortsette behandling med etanercept eller placebo i 4 måneder eller inntil man så en oppblomstring av sykdommen. Ved studieslutt hadde 28 % av de som fikk etanercept fått en oppblomstring mot 81 % av de som fikk placebo. Median tid til oppblomstring var 116 dager for de som fikk etanercept mot 28 dager for de som fikk placebo. Generelt hadde bivirkningene samme frekvens og type hos barn som dem sett hos voksne pasienter (SPC).

Det er etiske begrensninger på gjennomføringen av placebokontrollerte studier av etanercept for barn. EMEA konkluderte med at studien var akseptabel evidens for effekt av Enbrel hos barn med kronisk juvenil artritt. Det er ikke utført studier på pasienter med polyartikulær juvenil kronisk artritt for å vurdere effektene av fortsatt Enbrel behandling hos pasienter som ikke responderte innen tre måneder etter behandlingsstart, eller for å vurdere kombinasjonen av Enbrel med metotreksat.

### 5 Legemiddeløkonomiske analyser av Etanercept

#### 5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Det er i refusjonssøknaden lagt ved ulike typer helseøkonomisk dokumentasjon:

1. En helseøkonomisk analyse der Enbrel fulgt av en sekvens av DMARDs sammenliknes med en sekvens av DMARDs. Det er her snakk om monoterapi med Enbrel. Pasientgruppen er pasienter med langvarig revmatoid artritt som har respondert dårlig på minst ett DMARD.
2. En helseøkonomisk analyse av bruk av Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene. Analysen var basert på TEMPO-studien (Klareskog 2004). Studien til Klareskog inkluderte pasienter som tidligere ikke hadde brukt metotreksat eller som hadde vist respons under behandling med metotreksat. Behandling av pasienter som har vist respons på metotreksat med Enbrel er utenfor dagens indikasjon.
3. En finsk før-etter studie av kostnadseffektiviteten ved å legge etanercept til eksisterende behandling hos barn med kronisk juvenil artritt som ikke responderer på vanlige DMARDs.
4. Flere svenske observasjonsstudier av ressursbruk, deltakelse i arbeidslivet og livskvalitet blant pasienter i klinisk praksis som fikk TNF-hemmere. En av studiene beregnet også kostnad per QALY vunnet (Kobelt 2004).
5. Til slutt er det også lagt ved en presentasjon av pasientkjennetegn og effektmål , inkludert livskvalitetsmål, fra NOR-DMARD studien.

Det er søkt om refusjon under § 9, refusjonspunkt 17 Polyarthriti chronica og morbus Bekhterev bla reumatoid artritt (leddgikt). Det er ikke angitt noen begrensninger i gruppen det søkes refusjon for og Legemiddelverket forutsetter derfor at det søkes refusjon innenfor gjeldende indikasjon.

### 5.1.1 Sammenlikningsalternativ

Enbrels indikasjon innenfor revmatoid artritt har flere deler. Relevant sammenlikningsalternativ vil derfor variere:

- Enbrel kan brukes alene eller i kombinasjon med metotreksat for behandling av aktiv reumatoid artritt hos voksne når responsen på sykdomsmodifiserende antireumatiske legemidler, inkludert metotreksat (hvis ikke kontraindisert), har vært inadekvat. Når det gjelder Enbrel brukt alene er dette omfattet av analysen i punkt 1 under. Her vil det mest relevante sammenlikningsalternativet være en sekvens av DMARDs. Dette er også brukt. Når det gjelder Enbrel brukt i kombinasjon med metotreksat er dette omtalt i punkt 2. I den helseøkonomiske analysen er kombinasjonsbehandling sammenliknet med metotreksat alene, men det mest relevante alternativ synes også her å være en sekvens av DMARDs.
- Enbrel er også indisert for behandling av alvorlig, aktiv og progredierende reumatoid artritt hos voksne som ikke tidligere er behandlet med metotreksat. Det er ikke gjort en separat helseøkonomisk analyse for denne indikasjonen.

## 5.2 Helseøkonomisk analyse av Enbrel brukt som monoterapi hos pasienter som ikke responderer på metotreksat.

Den helseøkonomiske modellen er utviklet av Wyeth for søknad til NICE, men tilpasset norske forhold ved å legge inn norske enhetskostnader. Resultater av modellen kjørt med britiske data er presentert i artikkelen til Brennan (2004). Den norske modellen er en tilpassning av den britiske og hoveddesignet er likt. Vi vil derfor først fokusere på modellen slik den er presentert i artikkelen til Brennan.

### 5.2.1 Sammenlikningsalternativ

Det er vanlig at en del pasienter ikke responderer på enkelte DMARDs eller at behandlingsresponsen svekkes etter en tid. Pasientene vil derfor over tid prøve en sekvens av ulike DMARDs. British Society for Rheumatology publiserte retningslinjer for behandling med TNF-hemmere i 2001. Ifølge disse kriteriene må pasientene ha prøvd minst 2 DMARDs (inklusive metotreksat) over to seksmånedersperioder med dårlig resultat før de regnes som kvalifisert for å få TNF-hemmere. Målet med studien var å undersøke kostnadseffektiviteten til monoterapi med Enbrel brukt i tråd med disse retningslinjene.

Den helseøkonomiske modellen sammenlikner derfor to ulike behandlingssekvenser:

- Sekvens 1: Metotreksat – Salazopyrin (sulfasalazin) – **Enbrel – DMARD A (gullpreparater) – DMARD B (leflunomid)**
- Sekvens 2: Metotreksat – Salazopyrin (sulfasalazin) – **DMARD A (gullpreparater) – DMARD B (leflunomid) - DMARD C (cyklosporin og metotreksat)**

Man ser altså på pasienter som har prøvd to DMARDs (inkluderte metotreksat) med utilfredsstillende effekt. Spørsmålet er så om det som neste steg i behandlingssekvensen er kostnadseffektivt å velge Enbrel framfor et annet DMARD. Behandlingssekvensen er basert på britiske registre over bruk av DMARDs. Blåreseptnemnda anså på bakgrunn av uttalelser fra kliniske eksperter at preparatvalget i de to behandlingssekvensene ikke helt tilsvarer den norske behandlingstradisjonen. Data presentert over viser at metotreksat er det DMARD som

brukes hyppigst i Norge – enten alene eller i kombinasjon med TNF-hemmere. Leflunomid og sulfasalazin kommer så på en klar andre og tredjeplass. Behandlingssekvensen synes derfor å avvike fra dagens norske praksis:

- Gull og syklosporin spiller en meget beskjeden rolle i norsk behandling per i dag. Etter metotreksat er sulfasalazin og leflunomid de vanligste DMARDs. Det er i sensitivitetsanalysen sett på effekten av å variere sekvensen av DMARDs, noe som i beskjeden grad påvirker resultatet. Dette avhenger imidlertid også av at effekten av legemidlene er riktig estimert i modellen.
- Behandlingssekvensen ser først og fremst på monoterapi og dekker ikke kombinasjonsbehandling. Ifølge norske revmatologer er det vanligst å bruke TNF-hemmere i kombinasjon med metotreksat i Norge og de anslår at vesentlig flere enn 50 % av de som starter med TNF-hemmere starter med kombinasjonsbehandling. Brennans helseøkonomisk analyse er ikke relevant for de som står på kombinasjonsbehandling. De som starter med monoterapi av TNF-hemmere kan enten være de som ikke tolerer metotreksat eller pasienter som har alvorlig, aktiv revmatoid artritt der legen vil forsøke TNF-hemmer i en tidlig fase av sykdommen. Dette er pasienter med særlig aktiv RA i en tidlig fase. Dette er imidlertid en liten del av nye pasienter. Modellen er heller ikke relevant for denne siste gruppen.

Modellen synes derfor relevant kun for et mindretall av norske pasienter som er aktuelle for behandling med TNF-hemmere.

### 5.2.2 Tidsperspektiv

Analysen har et tidsperspektiv som omfatter pasientenes resterende levetid. De mest langvarige randomiserte dobbeltblindede studiene av Enbrel varte 1 år og også de åpne oppfølgingsstudiene og observasjonsstudiene som finnes har betydelig kortere varighet enn dette. Analysen benytter seg derfor av en helseøkonomisk modell der man ekstrapolerer resultatene fra kliniske studier og gjør antagelser om framtidig utvikling i sentrale variable.

### 5.2.3 Modellens rammeverk

Pasientene i modellen har hatt dårlig respons på to DMARDs, inklusive metotreksat. De har kjennetegn som i Morelands studie fra 1999 dvs gjennomsnittlig alder 53 år, 74 % er kvinner, gjennomsnittlig HAQ er 1,6 og de har i gjennomsnitt prøvd 3,3 DMARDs.

Hovedfokus i modellen er hvordan ulike pasienters uførhet målt med HAQ-score utvikler seg avhengig av om de responderer eller ikke responderer på behandlingen. Andelen respondere og ikke-respondere er forskjellig for de ulike legemidlene og respondere har en bedre HAQ-utvikling enn ikke-respondere. Modellen har 6 måneders sykluser. Pasientene blir stående på behandlingen til de får bivirkninger eller legemidlets effekt svekkes. Andelen som avbryter behandlingen er forskjellig for de ulike legemidlene og ved avbrudd av behandlingen opplever pasienten en forverring i HAQ-score. Pasienten skifter da til neste legemiddel i sekvensen. Heller ikke TNF-hemmere klarer å stoppe sykdomsprogresjonen helt. Det antas derfor at selv pasienter som responderer på behandlingen opplever en underliggende forverring i HAQ-score. Denne er imidlertid mindre enn for de som ikke responderer. Fordelen ved Enbrel sammenliknet med andre DMARDs er ifølge modellen at det gir flere respondere og lengre responstid. Dette gir en bedre uførhetsutvikling.



Forskjell i HAQ utvikling relateres så til forskjeller i livskvalitet, dødelighet og ressursbruk. Modellen bruker en såkalt Mote Carlo simulering dvs at 10 000 pasienter sendes gjennom modellen og opplever ulike pasienthistorier basert på sannsynligheter for overganger mellom ulike tilstander i modellen.

Tabell 6. Forutsetninger i modellen

Variabel	Enbrel	Gull-preparater	Leflunomid	Cyklosporin + MTX	Norsk modell
Initial respons etter 6 mnd. Andel som oppnår ACR20	50%	37%	37%	48%	Identisk
Tidlig avbrudd i behandling	Ikke oppgitt	Ikke oppgitt.	Ikke oppgitt.	19 av 75 = 25,3 %. Placebo = 12 av 73 = 16 %	
Senere avbrudd. Andel som avbryter hver 6. mnd	4,04	10,60	20,66	25,30	Identisk
Initial HAQ utvikling etter 6 mnd	-0,84	-0,43	-0,52	-0,35	Identisk
Senere HAQ utvikling per 6 mnd	0,0075	0,0170	0,0170	0,0170	Identisk
Totale legemiddelkostnader inkl. overvåkning/oppfølging	8594 £	553 £	666£	2038 £	Norske kostnader

#### 5.2.4 Initial respons

Effekt data – behandlingsrespons målt ved ACR20 - hentes fra Morelands studie fra 1999 der Enbrel som monoterapi ble sammenliknet med placebo. Man har ingen kliniske studier som nøyaktig dekker behandlingsalternativene i den helseøkonomiske modellen dvs der Enbrel, gull-preparater, leflunomid og cyklosporin i kombinasjon med metotreksat er sammenliknet i samme studie. Effektdata i den helseøkonomiske modellen må derfor bygge på ulike kliniske studie dvs indirekte sammenlikninger. Dette medfører en betydelig risiko for skjevheter i analysen.

Et sentralt effektmål er ACR20. ACR20 måler forbedring i forhold til utgangspunktet og har altså ikke noe fast nullpunkt dvs at målet ikke tar hensyn til alvorligheten av pasientenes leddgikt i utgangspunktet. Dette kan gjøre det vanskelig å sammenlikne resultatene på tvers av studier hvis pasientene i de forskjellige studiene har leddgikt av ulik alvorlighetsgrad.

Enbrel gir 50 % høyere andel respons enn placebo i følge modellen. De tre placebokontrollerte studiene viste en forbedring i forhold til placebo mellom 48 % og 61 %. Morelands studie fra 1999 viser en forbedring i forhold til placebo på 48 %. Dette var den lengste med en varighet på 6 måneder og synes mest relevant i og med at modellen har 6 måneders sykluser. Verdien som er brukt i modellen synes rimelig. Når man sammenlikner på tvers av studier kan det være rimelig å sammenlikne effekten fratrukket effekten i placebogruppen heller enn den absolutte effekten i behandlingsgruppene. Dette for å redusere effekten av forskjeller mellom studiene.

Når man skal finne tilsvarende responstall for andre DMARDs, og det mangler studier som sammenlikner direkte, er det viktig at studiene er utført på samme pasientpopulasjon. F. eks vil hvor lenge pasientene har hatt sykdommen og hvor mange DMARDs de har prøvd tidligere kunne påvirke andelen som responderer i betydelig grad.

I studiene på Enbrel blir også pasienten tatt av behandling med DMARDs de siste 4 ukene før studien starter. En del pasienter vil som følge av dette få en oppblussing av sykdommen dvs at en del får en bedre respons enn de ellers ville fått. Dette er antakelig ett problem særlig i de placebokontrollerte studiene. I studiene med aktiv kontroll må man anta at også kontrollgruppen få samme gode respons. Det oppstår imidlertid et problem når man skal gjennomføre indirekte sammenlikninger slik som i den helseøkonomiske analysen. Hvis ikke studiene på de alternative DMARDs er gjennomført på samme måte vil dette kunne gi skjevheter i resultatene.

Når det gjelder gullpreparater regner man i modellen med en responsrate på 37 %. Dette er hentet fra en meta-analyse av 14 studier på ulike DMARDs med til sammen 1 435 pasienter (Anderson 2000). Kun 4 av studiene inkluderte en arm der pasientene fikk gull og dette omfattet kun 280 av pasientene. Metotreksat dominerer sterkt når det gjelder antall pasienter. Responsraten for gull i de 4 studiene varierte mellom 28 % og 44 %, men to av studiene gjaldt auranofin tabletter. En metaanalyse har vist at auranofin antakelig har dårligere effekt enn injiserbasert gull (Suarez-Almazor 2000). De to studiene på injiserbasert gull viser respons på 33 – 44 % og er hentet fra to små studier der metotreksat var komparator. Placebokontrollerte studier er gamle og inkluderer til dels effektmål som regnes av tvilsom verdi i dag. Ingen inkluderte ACR da de ble gjennomført før dette målet ble etablert.

Tallet på 37 % er imidlertid resultat av en meta-analyse av alle studiene (og alle legemidlene) og gjelder pasienter med sykdomsvarighet over 5 år. Det betyr at responsraten for gull hovedsakelig bygger på responsraten for metotreksat. Responsraten er ikke relativ til placebo og dermed ikke sammenliknbar med responsraten for Enbrel. Pasientkjennetegn i studiene synes rimelig like Enbrel studiene. Metoden for å komme fram til responsraten for gullpreparater synes å ha flere svakheter og det kan være grunn til å mistenke at verdien som er brukt er for høy fordi man ikke har trukket fra responsraten i en eventuell placebogruppe. Dette er imidlertid ikke til fordel for Enbrel.

For leflunomid er det i modellen antatt en responsrate på 37 %. Dette er hentet fra studien til Geborek (2002). Dette er en svensk observasjonsstudie og ikke en dobbeltblindet randomisert studie. Observasjonsstudier gir mulighet for å måle mer langsiktig effekt og på en pasientgruppe som likner mer på den som behandles i klinisk praksis. Observasjonsstudier introduserer imidlertid også en økt fare for at man ikke klarer å isolere effekten av legemidlet pga såkalte "confounders". Når man skal sammenlikne effekten av legemidler på tvers av studier bør studie design være mest mulig likt. Det er derfor en stor svakhet at effekten av leflunomid er hentet fra en observasjonsstudie mens effekten av andre av legemidlene er hentet fra blindede randomiserte studier. Pasientkjennetegn i studien til Geborek synes rimelig like studiene på etanercept, men pasientene hadde hatt revmatoid artritt noe lengre og prøvd flere DMARDs. Studien viser en signifikant lavere responsrate for pasienter behandlet med leflunomid enn for pasienter behandlet med etanercept. TNF-hemmerene kommer ut omtrent som i de randomiserte kliniske studiene, mens leflunomid kommer dårligere ut. Dette kan skyldes pasient seleksjon siden alle pasientene som fikk leflunomid kom fra ett senter. De var eldre, hadde mer alvorlig leddskade og mindre aktiv leddgikt enn pasientene som fikk TNF-hemmere. Behandling med DMARDs ble ikke avbrutt 4 uker før studiestart som i studiene på

etanercept. Studien var heller ikke placebokontrollert og gir derfor ikke data om effekten i forhold til placebo. Det er mao flere forhold som gjør at denne studien ikke kan sies å være representativ for effekten av leflunomid målt i blindede randomiserte studier. Den er dermed ikke sammenliknbar med de andre studiene. Dette valget burde vært begrunnet bedre så lenge det faktisk finnes blindede randomiserte studier som har målt effekten av leflunomid.

En meta-analyse (Osiri 2002) fant 3 randomisert dobbeltblindede studier der leflunomid ble sammenliknet med placebo hos pasienter med revmatoid artritt. Meta-analysen fant en responsrate for ACR20 på 56 % for Leflunomid mot 29 % for placebo. Sykdomsvarighet i disse studiene synes noe kortere enn for studiene av Enbrel og antall DMARDs pasientene hadde prøvd var noen færre.

Osiri fant også 3 studier som sammenliknet leflunomid med metotreksat. Leflunomid synes å gi en responsrate i forhold til ACR 20 omtrent som eller litt dårligere enn metotreksat (det var en signifikant forskjell etter 12 måneder men ikke etter 6 og 24 måneder). Responsraten ligger i overkant av 50 %. Studier av leflunomid sammenliknet med sulfasalazin viser en responsrate fra 55 til 67 %. Også her synes sykdomsvarigheten noe kortere enn for studiene av Enbrel og antall DMARDs pasientene hadde prøvd var noen færre.

De kliniske studiene synes å vise vesentlig bedre responsrate for leflunomid enn det som er antatt i den helseøkonomiske modellen. Sykdomsvarighet og antall DMARDs som er prøvd tidligere synes imidlertid å være noe mindre enn i studiene på Enbrel.

Når det gjelder metotreksat brukt i kombinasjon med cyklosporin har man antatt en responsrate på 48 %. Dette er basert på studien til Tugwell (1995) som var en randomisert studie over 6 måneder. Pasienter som hadde minst delvis respons på behandling med metotreksat ble randomisert til å få lagt til cyklosporin eller placebo. Pasientkjennetegn synes lik som for studiene på Enbrel, men pasientene avviker altså noe ved at metotreksat ikke har slått helt feil. Responsraten var 48 % i cyklosporin gruppen mot 12 % i placebogruppen. Mereffekten var altså 36 %. Pasientene hadde ikke 4 uker opphold i DMARDs før oppstart av behandlingen.

Generelt er det ulikeheter mellom studiene som gjør det vanskelig å sammenlikne effekten av de ulike DMARDs. Pasientkjennetegn og studie design er til dels forskjellige. Når det gjelder leflunomid har man hentet effektdata fra en observasjonsstudie og studien på Enbrel synes å avvike ved at det ble gjort ett opphold i behandlingen med DMARDs førs studiestart. Det synes også å være forskjeller i om man har brukt absolutt effekt eller effekt relativt til placebo. Dette antas imidlertid å slå ut i Enbrels disfavør. Den relative effekten av Enbrel i forhold til gullpreparater og kombinasjonen av metotreksat og cyklosporin synes ikke å være overdreven, mens det kan hende at mereffekten av Enbrel i forhold til leflunomid er satt for høy da effekten av leflunomid er hentet fra en observasjonsstudie. I tillegg kommer at sekvensen av DMARDs som er brukt avviker fra det som er vanlig i Norge og at dette kan bidra til å undervurdere effekten av sekvensen av DMARDs.

Respons og ikke-respons defineres i Brennans studie ut fra ACR20. Dette er imidlertid et mål som brukes i liten grad brukes i klinisk praksis for å definere respons av behandlingen. Dette kan føre til at andelen pasienter som settes over på andre legemidler i behandlingssekvensen kan avvike fra andelen man opererer med i modellen (Wolfe 2004).

Modellen synes å ha vesentlige svakheter når det gjelder sammenliknbarheten av effektestimaterne for andelen respondere på de ulike legemidlene. Det er derfor knyttet usikkerhet til gir et korrekt bilde at effektforskjellene mellom de to behandlingssekvensene slik de vil se ut i Norge.

#### *5.2.5 Andel som avbryter behandlingen utover de første 6 månedene av behandlingen*

Når en pasient har respondert på behandlingen i løpet av de første 6 månedene vil det være en mye større sannsynlighet for at vedkommende også vil være responder de neste 6 månedene. Det vil likevel være en del pasienter som avbryter behandlingen etter de første 6 månedene enten dette skyldes bivirkninger eller at effekten gradvis avtar. Dokumentasjon av dette krever mer langvarige studier. Utover de første 6 månedene antas det i modellen en langsiktig sannsynlighet for å avbryte behandlingen for de ulike legemidlene. Både tap av effekt og bivirkninger oppgis som årsak til at behandlingen avbrytes.

Når det gjelder Enbrel antas det at 4 % avbryter behandlingen per halvår. Dette er basert på en svensk observasjonsstudie (Crnkic 2001). Denne finnes kun som abstract, men mye tyder på at det dreier seg om den samme studien som er referert til som Geborek 2001 (også kun abstract), men den er senere blitt publisert i 2002 (Geborek 2002). Dette er den samme studien som ble brukt for å anslå effekten av Leflunomid (se over). I denne observasjonsstudien hadde 21 % av pasientene avbrutt behandlingen med etanercept etter 20 måneder dvs 6,3 % per halvår.

Andelen som avbryter behandling med leflunomid er hentet fra samme studie. Det var i denne studien hele 78 % av pasientene som hadde avbrutt behandling med leflunomid etter 20 måneder dvs 23 % per halvår. I den helseøkonomiske modellen er det antatt 21 %. Det kan imidlertid være grunn til å stille spørsmål ved representativiteten til leflunomid-dataene i denne studien. Som før nevnt kom alle pasientene som fikk leflunomid fra ett senter og de var eldre, hadde mer alvorlig leddskade og mindre aktiv leddgikt enn pasientene som fikk TNF-hemmere. Osiris metaanalyse viser frafall på 13 – 26 % etter 6 mnd og 30 – 47 % etter 12 måneder, men mangler data utover dette. Det kan være grunn til å stille spørsmål om frafallet i den helseøkonomiske modellen er satt noe høyt.

Frafall når det gjelder gullpreparater er hentet fra Maetzels meta-analyse (Maetzel 2000). Denne analysen inkluderte både blindede randomiserte studier og observasjonsstudier av DMARDs. Man fant at 23 % av pasientene fortsatt sto på behandling med parenteralt gull etter 60 måneder. Dvs frafall på 8 % per halvår. I den helseøkonomiske modellen har man antatt 11 %. Metotreksat hadde signifikant mindre frafall enn andre DMARDs.

Når det gjelder kombinasjonsbehandling med metotreksat og sulfasalazin er dette hentet fra Tugwells dobbeltblindede randomiserte studie. 25 % av pasientene avbrøt behandlingen etter de første 6 månedene. Det mangler langtidsdata utover de første 6 månedene. Andelen som avbryter etter de første 6 måneder ser ut til å være ekstrapolert til derpå følgende 6 månedersperioder. Dette er ikke underbygget og en rimelig mulighet er at antallet som avbryter behandlingen synker etter hvert.

Det er flere svakheter ved dokumentasjonen for antagelsene om andelen som avbryter behandlingen utover de første 6 månedene som er gjort i modellen. Dataene er bla ikke hentet fra sammenliknbare studier. Videre mangler man langtidsdata. For flere av legemidlene har man kun data etter 20 måneder men ekstrapolerer dette til resten av pasientenes levetid. Det

fortsettes at andelen som avbryter behandlingen er konstant over tid. Dokumentasjonen for dette er imidlertid svak.

### 5.2.6 Initial HAQ utvikling

I modellen antas det at ACR20 respondere får en bedre HAQ utvikling enn ikke-respondere. Forbedringen respondere får er forskjellig for de ulike legemidlene. Om initial forbedring er målt etter 6 måneder eller 1 år er uklart. Andel ACR respondere er målt etter 6 mnd og derfor bør initial HAQ-utvikling også være målt etter 6 måneder. Dette synes imidlertid ikke alltid å være tilfelle.

Når det gjelder Enbrel er det i den helseøkonomiske analysen antatt at ACR20 respondere (dvs 50 % av pasientene) får en initial HAQ forbedring på 0,84. Tallet er oppgitt å stamme fra studien til Moreland 1999. Det er ikke oppgitt om HAQ-forbedringen er målt absolutt eller i forhold til placebo. Ut fra data i artikkelen til Moreland kan man beregne at pasientene som fikk etanercept hadde en HAQ-forbedring på 0,62 i forhold til utgangspunktet og 0,59 i forhold til placebo. Tall kun for respondere er ikke oppgitt i artikkelen.

For andre DMARDs har man ikke HAQ-utvikling for respondere separat, men bare HAQ utvikling for gjennomsnittet av respondere og ikke-respondere samlet. Man beregner HAQ-utviklingen for respondere ved å anta at HAQ-utviklingen for respondere er 2,28 ganger bedre enn for ikke-respondere. Denne fordelingen er hentet fra Morelands studie på Enbrel. Det er imidlertid usikkert om fordelingen for Enbrel er representativ også for andre DMARDs.

For injiserbart gull er initial HAQ-utvikling for respondere hentet fra Munro (1998). Dette var en observasjonsstudie hos pasienter som fikk injiserbasert gull i opptil 5 år. Relativt få i denne studien hadde brukt DMARDs tidligere, men sykdomsvarighet og alvorlighet liknet på de kliniske studiene av Enbrel. Pasientene ble delt inn i grupper etter hvor lenge de hadde hatt revmatoid artritt ved oppstart av studien. Pasienter med sykdomsvarighet over 5 år fikk en forbedring på 0,43 sammenliknet med utgangspunktet etter 1 år. Tallet synes å gjelde gjennomsnitt av respondere og ikke-respondere slik at respondere må antas å ha en bedre utvikling. Det ser her ikke ut til at man har brukt formelen over for å beregne HAQ-utviklingen for respondere men har brukt samletallet for respondere og ikke-respondere direkte.

For Leflunomid har man beregnet gjennomsnittlig HAQ-utvikling for pasientene i studiene til Smolen 1999, Emery 2000 og Strand 1999. Dette er alle randomiserte studier. Om HAQ er målt etter 6 måneder eller 12 måneder framgår ikke. En av studiene (Strand 1999) er gjort på pasienter som i liten grad hadde brukt DMARDs før (i gjennomsnitt 0,8 DMARDs). Man beregner at respondere hadde en forbedring på 0,52.

Når det gjelder kombinasjonen av metotreksat og cyklosporin bygger man på Tugwells dobbeltblindete randomiserte studie. Her var forbedringen etter 6 mnd på 0,25 for alle pasienter på kombinasjonsbehandling og man beregner at respondere hadde en utvikling på 0,35.

Som det er redegjort for over henter man også når det gjelder initial HAQ-utvikling data fra en blanding av observasjonsstudier og dobbeltblindete randomiserte studier. For DMARDs har man ikke HAQ-utvikling for respondere separat og må beregne denne. Beregningen hviler

på antagelser som er dårlig dokumentert og ikke mulig å følge fullt ut. For injiserbasert gull synes HAQ-utviklingen å være hentet rett fra studien uten noen beregning og gjelder da gjennomsnitt av respondere og ikke-respondere.

Wolfe har hevdet at ett problem ved estimerer av initial HAQ utvikling basert på randomiserte kliniske studier av TNF-hemmere er at pasientene tas av DMARDs i en 4 ukers periode før randomisering. Pasientene vil dermed oppleve en forverring av sykdommen. Dette fører til at forbedringen som følger når de settes på TNF-hemmere overdrives. Brennan skriver i svar til Wolfe at nedtrapping av DMARD behandling før en studie gjenspeiler forverringen man ser før bytte av behandling i klinisk praksis. Det kan imidlertid være en fare for at forverringen man opplever ved å bli tatt av DMARDs er større enn den man opplever når behandlingen begynner å svikte i klinisk praksis og man går over til nytt legemiddel. Brennan har ikke dokumentert at disse to forverringene er like store.

Et annet problem er at data om HAQ-utvikling for de andre DMARDs kan være hentet fra behandlingssituasjoner som ikke er sammenliknbare. Dette vil være tilfelle hvis disse dataene er hentet fra studier hvor pasientene ikke ble tatt av behandling med DMARDs i en periode før oppstart av studien. Dette synes å være tilfelle. I tillegg synes flere av studiene å inkludere pasienter som tidligere ikke har stått på DMARDs.

Av grunnene nevnt over er det derfor en fare for at forskjellen mellom Enbrel og de andre DMARDs i initial HAQ-utvikling er overdrevet i den helseøkonomiske analysen.

Blåreseptnemnda har kommentert at det ikke kommer klart fram hvorfor man i den helseøkonomiske studien går veien om ACR20 respondere og ikke direkte på HAQ-utvikling. HAQ-utvikling er sentralt i hele den helseøkonomiske analysen. En mulighet ville derfor være å hente gjennomsnittlig HAQ-utvikling for de ulike legemidlene direkte fra de kliniske studiene og ikke gå veien om å skille mellom ACR20 respondere og ikke respondere. Man kunne da definere respondere og ikke-respondere ut fra utvikling i HAQ i stedet for ved hjelp av ACR20.

### 5.2.7 Senere HAQ-utvikling

Det er dokumentasjon for en gradvis forverring av HAQ selv for pasienter som er respondere på de ulike legemidlene. Dokumentasjonen for hvor sterk forverringen er og den langvarige utvikling over flere år på de ulike legemidlene er imidlertid dårlig. I modellen antas denne underliggende forverringen å være mindre for pasienter som står på Enbrel enn for andre.

Når det gjelder Enbrel antas en forverring hos respondere per 6 mnd på 0,0075 og for andre DMARDs på 0,034. Dette er beregnet på følgende måte:

- En meta-analyse (Scott 2000) av 9 langtids observasjonsstudier av pasienter med revmatoid artritt som fikk ulike typer behandling, inkludert ulike DMARDs, viste en årlig forverring på 0,034. Ut fra den knappe beskrivelsen i artikkelen er det ikke mulig å vurdere kvaliteten på denne meta-analysen. Studiene ble utført fra midten av 1980-tallet til midten av 1990-tallet dvs før TNF-hemmere ble introdusert. Denne forverringen antas å gjelde for gull, leflunomid og metotreskat i kombinasjon med cyklosporin.
- Man antar videre at det er en lineær sammenheng mellom radiografisk målt leddødeleggelse og HAQ. Genoveses studie (2002) viser at den radiografiske målte leddødeleggelsen for pasienter behandlet med etanercept var 44 % av

leddødeleggelsen for pasienter behandlet med metotreksat. Man antar så at den årlige forverringen for pasienter som responderer på etanercept er 44 % av den man fant i Scotts meta-analyse og som man antar gjelder for metotreksat dvs 0,015 per år eller 0,0075 per halvår.

Genoveses studie var en åpen fortsettelse av studien til Bathon på pasienter med tidlig RA som ikke tidligere hadde vært behandlet med metotreksat. Oppfølgingstiden var 24 måneder. Pasientene i denne studien hadde hatt RA mye kortere og brukt betydelig færre DMARDs enn pasientene i modellen. Det er derfor usikkert om dataene er representative for pasientpopulasjonen i modellen. I Genoveses studie samlet man også inn data om HAQ. Det er ikke redegjort for hvorfor man ikke bruker disse tallene direkte i stedet for å gå veien om leddødeleggelse målt ved røntgen.

Verdien for denne variabelen hviler i stor grad på antagelser: at forverringen i HAQ for DMARDs er lineært relatert til forverringen for Enbrel og at forskjellen mellom Enbrel og metotreskat i HAQ-utvikling er proporsjonal med forskjellen i leddødeleggelse målt radiografiske. Dokumentasjonen for disse antagelsene er dårlig.

Som dokumentasjon på sammenhengen mellom HAQ-score og forverring målt med røntgen brukes Scott 2000a. Dette er en meta-analyse av studier (antakelig flest observasjonsstudier) som så på utviklingen av leddødeleggelse, uførhet (målt med HAQ) og sammenhengen mellom dem hos pasienter med RA.. Man finner at HAQ-score forverres jo lenger pasientene har hatt revmatoid artritt og studier som har fulgt enkeltpasienter finner også en årlig gjennomsnittlig forverring. Den årlige forverringen var 0,034 i meta-analysen. Forverringen er rimelig konstant tidlig og senere i sykdomsforløpet. En annen meta-analyse (Scott 2000b) av 12 studier finner en årlig forverring på 0,031 (mange av studiene var de samme som i Scott 2000a). Det kan imidlertid være store kortsiktige endringer for enkeltpasienter. Kunnskapsoppsummeringen er senere oppdatert i Scott 2003, men resultatene endret seg ikke.

Også leddødeleggelsen øker med sykdomsvarighet og at hastigheten er rimelig konstant. Det kan være store individuelle forskjeller mellom pasientene. Når det gjelder sammenhengen mellom leddødeleggelse og HAQ synes denne å være svak tidlig i sykdomsforløpet da pasientene har lite leddødeleggelse, men ofte betydelig uførhet pga aktiv leddgikt. Over tid øker leddødeleggelsen og sammenhengen mellom leddødeleggelse og uførhet øker. Etter 5 – 8 år er korrelasjonen mellom 0,3 og 0,5. Andre faktorer som påvirker uførhet er alder, sosioøkonomisk status og utdanning, kjønn og markører for sykdomsaktivitet som smerte og inflammasjon. Korrelasjonen mellom behandling med etanercept, HAQ og leddødeleggelse målt med røntgen er hentet fra Genoveses studie på pasienter med tidlig RA dvs en gruppe der Scotts meta-analyse viser at sammenhengen er svak. Dette gir grunn til å stille spørsmål ved verdien som er brukt for årlig forverring for pasienter som står på etanercept. HAQ-utvikling er målt i observasjonsstudier direkte på Enbrel-pasienter over noe lengre tid, hvorfor er ikke disse verdiene brukt?

I perioder med ikke-respons er den underliggende forverringen større. Denne verdien er satt til 0,065 per halvår og er hentet fra Young 2000. Dette var en observasjonsstudie på pasienter med tidlig RA, som ikke sto på DMARDs ved oppstart. Pasientene ble fulgt opp i 5 år da 84 % fikk DMARDs. Pasienter i funksjonsgruppen 3 og 4 etter 5 år dvs pasienter med markert funksjonstap antas ikke å være respondere. Dette var 16 %. Ifølge Brennan hadde disse en gjennomsnittlig forverring på 0,13 per år. Det er imidlertid ikke mulig å finne tallet i artikkelen.

Hva skjer med HAQ-scoren til pasienter som avbryter behandlingen? Det antas at HAQ-scoren umiddelbart forverres tilsvarende den umiddelbare forbedringen som fulgte oppstart av behandling. Implisitt framgår det dermed at dette kun gjelder pasienter som har respondert. Disse kan avbryte behandlingen enten fordi de får bivirkninger eller fordi effekten etter hvert forsvinner. Siden det antas at HAQ-scoren også forverres hos pasienter som responderer vil en pasient som avbryter behandlingen gå tilbake til en HAQ-score som er høyere (dvs verre) enn ved oppstart av behandlingen. Dokumentasjonen er svak på dette punktet og må betraktes hovedsakelig som en antagelse. Det vises til en liten upublisert studie som viser at HAQ-scoren forverres betydelig etter avbrudd av behandlingen og til en studie på pasienter som fikk gull (Munro 1998). Denne viste at pasientene som avbrøt behandlingen gikk tilbake til opprinnelig HAQ-score.

Det antas at HAQ ikke forverres før behandlingen avbrytes og da antas det at all effekt forsvinner. Dette er ikke sannsynlig. Sannsynligvis forverres HAQ noe før avbrudd og man kan regne med noe resteffekt. Det antas at disse to forholdene oppveier hverandre.

Generelt er dokumentasjon rundt uførhetsutvikling over lang tid ved behandling med de ulike legemidlene dårlig og modellen bygger derfor i stor grad på antagelser når det gjelder dette punktet. Antagelsene om hva som skjer ved avbrytelse av behandlingen virker rimelige men også andre utviklingsmønstre er teoretisk sett mulige. Dokumentasjonen for forskjell i langsiktig HAQ utvikling ved behandling med etaercept, sammenliknet med andre DMARDs er basert på en rekke antagelser og sammenlikninger på tvers av studier og er beheftet med betydelig usikkerhet. Det er ikke forklart hvorfor man ikke har forsøkt å bruke data om HAQ-utvikling fra langsiktige åpne studier eller observasjonsstudier direkte.

### *5.2.8 Sammenheng mellom HAQ-utvikling og dødelighet, livskvalitet og kostnader*

#### ***Livskvalitet***

Det er i modellen antatt en direkte sammenheng mellom HAQ-score og livskvalitet. Dokumentasjonen for dette er hentet fra 4 studier (Kobelt 1999, Hurst 1997, Hawthorne 2000, Bansback 2001). Kobelt 1999 bruker data fra en svensk observasjonsstudie av 100 pasienter med revmatoid artritt med mild til moderat funksjonstap dvs svært få pasienter hadde HAQ-score over 2,1. Studien målte sammenheng mellom HAQ og livskvalitet målt med EQ-5D og finner en nokså lineær sammenheng for HAQ-verdier opp til 1,6 dvs at jo høyere HAQ-score jo lavere livskvalitet. Øker HAQ med 0,5 minsker livskvaliteten med 0,1. For høyere HAQ-verdier ser denne lineære sammenhengen til å forsvinne og mangler det data.

Hurst 1997 studerte validitet, reliabilitet og følsomhet av EQ-5d brukt på 233 pasienter med revmatoid artritt. Pasientene var jevnt fordelt på funksjonsklasser og man fant en sterk korrelasjon mellom HAQ og EQ-5D. Regresjonsanalyse fant at 1 poengs økning i HAQ ga 0,165 reduksjon i EQ-5D.

Hawthorne så i sin studie på sammenhengen mellom funksjonsevne og livskvalitet hos pasienter med revmatoid artritt i Australia. Spørreskjema ble sendt til 150 australske pasienter og man fikk svar fra 139. Pasientene var i gjennomsnitt 58 år og hadde hatt RA i 10,4 år. Man fant at HAQ var et valid og reliabelt mål på funksjonsstatus og man fant at HAQ forklarte 35 % av variasjonen i EQ-5D. Intervallene mellom EQ-5D verdiene når man gikk fra ett HAQ nivå til et annet (store vanskeligheter med å utføre et gjøremål vs klarer ikke) var rimelig



jevne. Man fant en lineær sammenheng mellom HAQ-score og EQ-5D score uttrykt ved likningen:  $EQ-5D \text{ score} = 0,86 + (-0,20 * HAQ)$ . Dvs at en HAQ-score på 1 vil gi en EQ-5D-score på  $0,86 - 0,2 = 0,66$ . HAQ-score på 2 gir en EQ-5D score på 0,46. Resultatene er relativt like Kobelts studie der man fant følgende:  $EQ-5D = 0,77 + (-0,17 * HAQ)$ . Dvs HAQ på 1 gir livskvalitet på 0,6. Ett problem er at ulike måter å måle livskvalitet på (også ulike MAU-instrumenter) gir ulike resultater. EQ-5D er kjent for å gi relativt store livskvalitetstap for relativt moderate plager. Det hadde derfor vært en fordel med minst ett mål til som viste samme resultat.

Bansback 2001 er kun publisert som abstract og redegjøres ikke for her.

Det var sammenhengen mellom HAQ-endring og nytte endring som ble funnet i Hawthornes studie som ble brukt i modellen. Blåreseptnemnda var av den oppfatning at sammenhengen mellom HAQ og EQ-5D virket rimelig (referat fra Blåreseptnemndas møte 01.06.05).

### **Dødelighet**

Personer med revmatoid artritt har høyere dødelighet enn gjennomsnittsbefolkningen. For å lage alders og kjønnsavhengig dødsrisiko for pasienter med revmatoid artritt multipliserte man risikoen til normalbefolkningen med 2,975. I den norske rapporten står det at risikoen til normalbefolkningen er multiplisert med 2,0. I begge tilfeller er Yelin 2002 oppgitt som kilde, men dette tallet er ikke mulig å finne i artikkelen.

Yelins 2002 henter data fra en observasjonsstudie av 1278 pasienter med revmatoid artritt i California fulgt opp i opptil 18 år (gjennomsnitt 8,4 år). Gjennomsnittlig alder ved inklusjon i studien var 57 år, varighet av sykdommen 11 år og 80 % brukte DMARDs og pasientene hadde en gjennomsnittlig HAQ-score på 1,2 noe som antyder moderat uførhet. Større uførhet (målt ved HAQ) ved inklusjon ga lavere sannsynlighet for overlevelse. På samme måte hadde de som opplevde en forverring i HAQ en lavere sannsynlighet for overlevelse. Disse effektene sto seg når man kontrollerte for demografiske variable.

Yelins studie finner at deltakerne i studien hadde en dødelighet som var 1,32 ganger høyere enn normalbefolkningen med samme alders og kjønnsfordeling. Dette ligger betydelig lavere enn 2,975 som er brukt i den helseøkonomiske modellen. Det finnes flere studier på dette og resultatene spriker fra 1,16 – 3,08. Pasientkjennetegn har antakelig betydning for resultatet. Studier på pasienter med som nylig har fått RA og så er blitt fulgt opp i 10 år viser ikke øket dødelighet (Kobelt 2005). Det er derfor tegn på at økt dødelighet først inntreffer etter at man har hatt revmatoid artritt i en del år. Blåreseptnemnda konkluderte på dette punktet med følgende: "Når det gjelder sammenhengen mellom HAQ og dødelighet, vil det trolig heller ikke her være lineær sammenheng. Lineær sammenheng vil antagelig foreligge for de alvorlig syke pasientene, men ikke for de øvrige."(Referat fra Blåreseptnemnda 01.06.05).

Mesteparten av studiene som viser at dødeligheten øker med HAQ og antall år man har hatt revmatoid artritt har sett på et tverrsnitt av pasientene dvs at man har sett på ulike pasienter med ulike kjennetegn ved samme tidspunkt. Yelins studie følger imidlertid over tid og bekrefter tverrsnittstudiene.

Modellen antar at bruk av Enbrel kan føre til redusert dødelighet. Selv om observasjonsstudier som Yelins viser en statistisk sammenheng mellom økt HAQ-score og dødelighet er ikke det det samme som å vise at legemidler som kan gi økt HAQ-score også vil forårsake minsket

dødelighet. At Enbrel kan føre til lavere dødelighet er derfor en antagelse og ikke noe som er vist i randomisert kliniske studier.

Yelins studie viste ifølge den helseøkonomiske studien at 1 poengs forverring i HAQ ga 1,375 økning i relativ dødelighet. Det er imidlertid ikke mulig å finne dette tallet i artikkelen. Yelin skriver at hver 0,25 økning i pasientenes opprinnelig HAQ-score ga en økning i risiko på 1,18. Videre ga hver ytterligere økning i HAQ-score på 0,03 underveis i studien en risiko på 1,12. Det var da kontrollert for demografiske kjennetegn ved pasientene og kjennetegn ved sykdommen.

### ***Kostnader***

Alle kostnader diskonteres med 6 %, mens helseeffektene diskonteres med 1,5 % i Brennans artikkel. I den norske tilpassningen av modellen diskonteres både kostnader og helseeffekter med 3,75 %.

Det er ifølge Brennan en sterk korrelasjon mellom HAQ-score og direkte helsekostnader (legemiddelkostnader, legebeseøk, sykehusinnleggelse, kirurgi) noe som bekreftes av en studie fra USA (Yelin 1999) og en fra Sverige (Kobelt 1999). Data fra begge studier ble konvertert til britiske pund (år 2000) ved hjelp av prisindeks og kjøpekraft indeks (PPI). Man finner en lineær sammenheng mellom HAQ og kostnader som gir at ett poengs økning i HAQ-score gir en økning på 860 £ per år i økte direkte helsekostnader. Det finnes imidlertid ingen blindede RCTs som viser direkte at behandling med Enbrel fører til reduksjon i bruk av disse helseressursene sammenliknet med alternativ behandling. Årsaksammenhengen bygger dermed på observasjonsstudier og antagelser.

I modellens hovedalternativ inkluderes kun direkte helsekostnader men i sensitivitetsanalysene inkluderes andre direkte kostnader som pleie og omsorg (bla sykehjemsutgifter) og indirekte kostnader dvs produksjonstap.

Inklusjon av produktivitetstap og tapt fritid pga sykdom og død er omstridt (Drummond 1997 s. 104). Noen hevder de helt eller delvis indirekte måles gjennom nyttemål som EQ-5D (Brouwer 2005). De er også avhengig av eksterne faktorer som arbeidsmarkedets utvikling (dvs arbeidsledighet eller knapphet på arbeid). Noen hevder det er uetisk å inkludere slike kostnader da det vil verdsette livene og tiden til produktive personer høyere (Drummond 1997 s. 106). Hvordan man verdsetter tapt arbeidstid er også omstridt. Enkelte bruker bruttolønn, mens andre hevder at produktivitetstapet i stor grad vil bli hentet inn ved at andre arbeider mer, man arbeider mer når man kommer tilbake eller det ansettes nye personer. Kostnadene er begrenset til de ressurser som må brukes for å gjenopprette produktiviteten. Enkelte anbefaler kun å inkludere produksjonstap og tapt fritid i sensitivitetsanalyser (Bansback 2005).

### ***5.2.9 Resultater***

Modellen kjøres for 10 000 pasienter. Legemiddelkostnadene (inkludert monitorering) beregnes å være 30 519 £ høyere per pasient i Enbrel sekvensen. Enbrel sekvensen gir en innsparing på andre helsekostnader på 3 505 £ slik at netto kostnadsforskjell blir 27 014 £. Det beregnes at Enbrelsekvensen gir en mergevinst på 1,65 QALY per pasient. Hvilket gir en kostnad per QALY på 16 330 £. Når produktivitetstap inkluderes gir dette en innsparing på 10 – 12000 £ per pasient ved bruk av etanercept og en kostnad per QALY under 10 000 £.

Det gjennomføres kun enveis sensitivitetsanalyser dvs kun en variabel varieres av gangen.

Hvis den langsiktige underliggende HAQ utviklingen settes lik for Enbrel og andre DMARD dvs til 0,03 per år stiger kostnadene per QALY sterkt dvs til over 42 000 £. Variasjon av alle andre variable innenfor det forfatterne oppfatter som rimelige verdier resulterer i små endringer i kostnad per QALY.

#### *5.2.10 Behandlingen i NICE*

NICE publiserte sin anbefaling i mars 2002 (NICE 2002). Studien til Brennan inngikk som del av den helseøkonomiske dokumentasjon som dannet grunnlag for beslutningen. Ved litteratursøk fant man 3 helseøkonomiske analyser av etanercept. To var imidlertid kun publisert som abstract og en hadde et sykdomsspesifikt effektmål. NICE fikk derfor laget en egen helseøkonomisk analyse (den såkalte Birminghamgruppens modell). I tillegg vurderte man en helseøkonomisk analyse innsendt av Wyeth (senere publisert som Brennan 2003).

#### Birmingham gruppens modell

Denne likner i design på Brennan. Også her sammenliknes Enbrel som tredje legemiddel i en sekvens med DMARDs med en sekvens med kun DMARDs.

Denne modellen avviker imidlertid på noen punkter fra Brennans modell. Når det gjelder mortaliteten til pasienter med revmatoid artritt justeres mortaliteten til normal befolkningen kun med 1,5. Når det gjelder opprinnelig HAQ-gevinst for respondere på Enbrel regner man kun med 0,6 ikke 0,84 som hos Brennan. Det brukes også en noe lavere verdier for effekten av andre DMARDs. Man bruker imidlertid samme konverteringsrate fra HAQ-score til QALY.

Den største forskjellen ligger på kostnadssiden der man ikke inkluderer effekten av legemidlene på kirurgi, sykehusinnleggelse og dødelighet. Man inkluderer heller ikke produktivitetstap – ikke i sensitivitetsanalysen en gang. Begrunnelsen for dette er at den langsiktige effekten av legemidlene på slike parametere er ukjent. Resultatet av modellen er en god del over det som vanligvis regnes som kostnadseffektivt.

I sin vurdering av denne modellen la NICE vekt på visse svakhetene ved modellen bla at man ikke inkluderte effekt på kirurgi, sykehusinnleggelser og dødelighet og anså modellen som et øvre estimat for kostnadseffektiviteten. Man anså imidlertid Brennans (Wyeths) modell som for optimistisk på en del punkter og fikk modellen kjørt på nytt med nye verdier. De viktigste antagelsene man anså som for optimistiske var:

- Klinisk effekt av Enbrel på HAQ dvs HAQ forbedring som følge av oppstart av behandling. Som vi så reduserte Birmingham gruppen denne til 0,6
- Man reduserte den underliggende HAQ-forverringen for de som ikke responderer.
- Man reduserte også HAQ-tapet som følge av at behandlingen slår feil og man avbryter behandlingen.

Man bemerket videre at langsiktig effekt av Enbrel er for dårlig dokumentert.

Man kom da fram til en kostnad per QALY på 27 000 – 35 000 pund. NICE konkluderte med å anbefale TNF-hemmere som et mulig behandlingsvalg for pasienter med klinisk aktiv

revmatoid artritt som ikke har respondert tilfredsstillende på minst to DMARDs inklusive metotreksat.

Enbrel synes å være en god del billigere i England enn i Norge.

#### 5.2.11 Justering av modellen for norske forhold

Norske legemiddelkostnader ble brukt. Disse framgår av tabellen under.

Tabell 7. Legemiddelkostnader for Enbrel og enkelte DMARDs brukt i modellen.

Legemiddel	Utgift per år AUP. NOK
Enbrel	151 700
Gull	5500
Leflunomid	7800
MTX + cyklosporin	22800

Prisen på gullpreparater kan være for høy når det gjelder injiserbart gull (myocrisin).

Til forskjell fra den britiske studien (Brennan 2003) ble svenske kostnadsdata fra Kobelt 2002 brukt. Disse ble så konvertert til norske kroner. I Kobelts studie ble data fra to kohorter av pasienter brukt til å lage to simuleringsmodeller for å analysere kostnadseffektiviteten av nye behandling som påvirker revmatoid artritt. Man tok her utgangspunkt i to observasjonsstudier av to kohorter pasienter med nyoppdaget revmatoid artritt. Den ene kohorten var fra Sverige og den andre fra Storbritannia. De svenske pasientene ble inkludert i studien i 1985 – 89 og fulgt opp i 10 år. Ved inklusjon var gjennomsnittlig alder 52 år, pasientene hadde hatt RA i 11 måneder og HAQ-score var 0,93. Data om bruk av helseressurser og livskvalitet (målt med EQ-5D) ble samlet inn i løpet av studien. Pasientene ble behandlet med DMARDs. Antall pasienter med høy uførhet (over 2,1) var få. Livskvalitet og ressursbruk for grupper med ulik HAQ-score ble beregnet.

Ut fra dataene modellerte man forventet ressursbruk og livskvalitet over 10 år for pasienter som startet i de ulike HAQ-gruppene. F. eks vil en pasient som starter i gruppen 1,1 – 1,6 generere kostnader på 963 000 svenske kroner og nytte på 4,9 QALY. Verdiene er diskontert med 3 %. En frisk ville generere 6,1 QALY slik at nyttetapet er 1,2 QALY. Når det gjelder kostnader inkluderte man både indirekte og direkte kostnader. Disse ble dominert av produktivitetstap. De indirekte kostnadene var mye høyere i Sverige enn i den britiske studien og skyldtes at færre pasienter forble i jobb. Direkte ressursbruk var ganske lik i de to landene. I Sverige står direkte helsekostnader står for ¼ - 1/5 av kostnadene for pasienter med lav til moderat uførhet og for 10 % for pasienter med høy uførhet. Dette viser at hvordan man behandler indirekte kostnader i den helseøkonomiske modellen blir svært avgjørende for resultatet. Direkte kostnader domineres av sykehusinnleggelser.

I den norske søknaden er ressursbruken i den svenske studien hentet fra Kobelt 2002 konvertert til norske kroner og det er kjørt en regresjonsanalyse mot HAQ-score. Ett poengs økning i HAQ betyr 7 414 NOK i økte direkte helsekostnader og 108 450 NOK i økt produktivitetstap. Legemiddelutgifter er her holdt utenfor. Produktivitetstap beregnes som arbeidstid tapt som multipliseres med brutto inntekt i Sverige. Å bruke verdien fra Sverige kan forsvares fordi bruttoinntekten er minst like høy i Norge, hevdes det. QALY og kostnader diskonteres med 3,75 %.

Justeringen av modellen for norske forhold hviler på en antagelse om at sammenhengen mellom HAQ-score og ressursbruk er den samme i Norge og Sverige. Ekspertene som ble innkalt til blåreseptnemndas behandling av søknaden bekreftet at dette var en rimelig antagelse i hvert fall for direkte helseressurser. Antagelsen gjelder imidlertid også kortids- og langtidsfravær fra arbeid og for tidlig pensjonering. Det er ikke dokumentert i søknaden at det er grunn til å anta at disse forholdene er like i Norge og Sverige. Det er antakelig større sannsynlighet for at norske og svenske forhold er forskjellige når det gjelder produktivitetstap enn når det gjelder direkte kostnader. Dette viser f. eks forskjellene mellom den svenske og britiske kohorten i Kobelts studie. Den direkte ressursbruken i de to landene var nokså lik mens de indirekte kostnadene var mye høyere i Sverige. Kanskje er Sverige mer likt Norge på dette punktet men dette er likevel et usikkerhetsmoment.

### *5.2.12 Resultater fra den norske modellen*

Legemiddelutgiftene ved inklusjon av Enbrel i behandlingssekvensen er 623 000 kroner høyere enn uten, men man sparer inn 39 000 kroner på direkte helseressurser og 405 000 på redusert produktivitetstap. Enbrelsekvensen gir 1,33 flere QALY. Kostnader per QALY vunnet blir 133 000 når indirekte kostnader inkluderes og 437 000 når kun direkte helseressurser inkluderes.

Det framgår av resultatene at hvordan man håndterer produktivitetstap er avgjørende for resultatet. Enbrel kan hindre produktivitetstap på to måter:

1. Ved at pasientene kan gjenvinne deltakelsen i arbeid
2. Ved å forhindre at deltakelsen i arbeidslivet reduseres.

Det er rimelig å anta at å hindre redusert deltakelse i arbeidslivet er lettere enn å få personer tilbake i arbeid. Det finnes imidlertid ingen randomiserte kliniske studier som viser at Enbrel kan føre til noen av disse to. Det finnes observasjonsstudier som viser en sammenheng mellom HAQ og arbeidsdeltakelse dvs jo høyere HAQ-score pasientene har jo lavere er deres deltakelse i arbeidslivet. At man har funnet en statistisk sammenheng mellom HAQ-score og deltakelse i arbeidslivet viser ikke at Enbrel kan føre til at de som helt eller delvis har falt utenfor arbeidslivet kan gjenoppta arbeidet. Når man har vært utenfor arbeidslivet noen år kan det ha kommet til andre hindringer for å tre tilbake igjen enn bare leddgikten. Man behandler i dag pasienter med gjennomsnittlig ganske høy grad av uførhet slik at mange ikke deltar i arbeidslivet når behandlingen starter. For en del pasienter kan det sykdommen være en del av flere årsaker til at de har falt utenfor arbeidslivet. For disse pasientene kan en bedring i sykdommen være en nødvendig men ikke tilstrekkelig betingelse for at de kommer i arbeid igjen. Det er kanskje større sannsynlighet for at Enbrel kan hindre framtidig tap av deltakelse i arbeidslivet. Men for en del pasienter som har falt utenfor arbeidslivet vil det antakelig være for sent. Om man unngår ytterligere tap av HAQ eller til og med forbedring betyr ikke dette automatisk at pasientene kommer i arbeid igjen. Per i dag vet man for lite om disse forholdene til å kunne kvantifisere sammenhengene. Det er sannsynlig at produktivitetsgevinsten Enbrel fører til i følge modellen bør reduseres pga disse forholdene men hvor mye er usikkert.

Selv om man finner en statistisk sammenheng mellom HAQ og frafall fra arbeidslivet er det ikke sikkert at revmatoid artritt er hovedgrunnen eller eneste grunn til at man må redusere arbeidsaktiviteten. Når den reduserte arbeidsaktiviteten skyldes andre forhold er det ikke rimelig å anta at bruk av DMARDs kan forårsake øket arbeidsdeltakelse. I Youngs studie fra 2000 ble det inkludert 941 pasienter med nylig oppdaget RA som ikke hadde brukt DMARDs. Disse ble fulgt opp etter 5 år, da data fra 732 av dem ble analysert. 84 % av disse brukte da

DMARDs. 48 % av pasientene var i lønnet arbeid ved inklusjon, dvs 353 pasienter. Av disse var 60 % fortsatt i arbeid etter 5 år dvs at 40 % (142) hadde sluttet. Men kun litt over halvparten av disse (56 %) hadde hovedsakelig sluttet pga revmatoid artritt (dvs 79 eller 22 % av de opprinnelige 353). For ytterligere 13 % var revmatoid artritt en av flere faktorer som var årsak til tidlig pensjonering. For de resterende 31 % skyldes pensjoneringen andre forhold. Ved regresjonsanalyser analyser av sammenhengen mellom HAQ nivå og deltakelse i arbeidslivet er det mulig, i hvert fall delvis, å kontrollere for slike forhold. I hvilke grad dette er gjort i Brennans studie eller den norske tilpassningen er ikke beskrevet.

Sensitivitetsanalysen viser at modellen er ganske sensitiv for den initiale HAQ-forbedringen til respondere på Enbrel. Bruker man det nedre konfidensintervall fra Moreland studie (0,66) øker kostnad per QALY vunnet til 267 000 (produktivitetstap inkludert i modellen). Sensitivitetsanalyse er begrenset i og med at kun en og en variabel eller en og en gruppe av nært forbundne variable varieres samtidig. Enveis sensitivitetsanalyser vil ikke oppdage effekten av samspill mellom flere parametere.

### *5.2.13 Oppsummering*

En rekke parametere i modellen er forbundet med betydelig usikkerhet. Dette gjelder f. eks forskjeller mellom de ulike legemidlene når det gjelder effekt på ACR20, HAQ, andel som avbryter behandlingen, langsiktig utvikling i uførhet. Verdiene for de ulike legemidlene er hentet fra ulike studier som til dels også har ulikt design. I enkelte tilfeller bygger verdiene på ekstrapolasjoner av data fra disse relativt kortvarige studiene og av og til rene antagelser.

Når det gjelder sammenhengen mellom legemiddel, uførhetsutvikling, livskvalitet, dødelighet og ressursbruk er denne basert på statistiske sammenhengen vist i observasjonsstudier og av og til rene antagelser. Det er ikke vist i randomisert kliniske studier at Enbrel kan redusere dødelighet, direkte ressursbruk eller produktivitetstap. I flere av tilfellene kan en slik årsakssammenheng virke sannsynlig ut fra teoretiske betraktninger og de vedlagte observasjonsstudiene. Størrelsen på sammenhengen er imidlertid likevel usikker.

Modellen er i stor grad basert på utenlandske data. Dette gjelder også data om ressursbruk. Behandlingsalternativene i modellen avviker fra det som kan antas å være vanlig norsk behandling og modellen er antakelig relevant kun for et mindretall av norske pasienter.

Modellen gir resultater som vanligvis vil regnes som kostnadseffektive når man inkluderer produktivitetstap. Om dette skal inkluderes er imidlertid omstridt. Det er også grunn til å sette spørsmålsteget ved størrelsen på den innsparingen Enbrel kan gi i følge modellen. Det er kun utført enveis sensitivitetsanalyse. Når man reduserer produktivetsgevinsten og samtidig reduserer verdien på andre variable til Enbrels disfavør vil resultatet antakelig gi en betydelig høyere kostnad per QALY.

Når man kun inkluderer direkte kostnader gir modellen resultater som er på grensen av eller utenfor det intervall som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. Som sagt er flere variable usikre og verdier som svekker kostnadseffektiviteten ytterligere er sannsynlige.

## **5.3 Helseøkonomisk analyse av bruk av Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene.**

Denne helseøkonomiske analysen er basert på artikkelen til Kobelt (2005), som ble sponset av Wyeth. Den helseøkonomiske modellen tar utgangspunkt i behandlingseffekter og pasientkjennetegn fra studien til Klareskog (se over). Man ser ikke på sekvenser av behandling men Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenliknes med de to behandlingene gitt alene.

En av de grunnleggende antagelsene bak design av modellen er at sykdomsaktivitet, uavhengig av HAQ-score, har en selvstendig effekt på livskvalitet. Modellen som er en Markov modell operer derfor med helsetilstander inndelt etter HAQ-nivå (<0,6; 0,6 – 1,1; 1,1 – 1,6; 1,6 – 2,1; > 2,1) sykdomsaktivitet (høy eller lav). Enbrel er imidlertid ikke testet ut på pasienter med lav sykdomsaktivitet og har ikke indikasjon for behandling av disse pasientene.

Overgangssannsynligheter mellom tilstandene i modellen (f. eks en forverring i HAQ) er basert på resultater fra Klareskogs studie for de første 2 årene (data er imidlertid kun publisert etter ett år). Utover dette benytter man årlig forverring i HAQ på 0,03 fra hentet fra Scott 2000 (se over).

HAQ-utvikling for pasienter som avbryter behandlingen ble modellert på følgende måte:

- Enbrel gruppen og Enbrel + metotreksat gruppen. Disse pasientene går ved avbrudd av behandling tilbake til opprinnelig HAQ-nivå.
- Pasienter som kun behandles med metotreksat som har en HAQ-score over 1,1 gis imidlertid ett lite tillegg (ekstra forverring). Dette begrunnes med at i Klareskogs studie viste at pasientene som kun ble behandlet med metotreksat fikk en ytterligere leddødeleggelse sammenliknet med utgangspunktet, noe enbrelpasientene ikke fikk. Sammenhengen mellom leddødeleggelse og HAQ er imidlertid ikke godt dokumentert og størrelsen på sammenhengen må sees som en antagelse

Modellen har ett års sykluser. I hovedalternativet antar at behandling gis i 2 år, deretter går pasientene tilbake til HAQ i utgangspunktet som beskrevet over (med liten forverring for metotreksat). Modellen kjøres over 5 eller 10 år.

Når det gjelder dødelighet viser studier ingen økt dødelighet for tidlig revmatoid artritt. Man bruker derfor dødelighet som for normalbefolkningen for HAQ-score opp til 1,1. Deretter justeres mortalitet for normalbefolkningen med 1,3 eller 2,0 avhengig av om pasientene har aktiv sykdom eller ikke. I utgangspunktet har alle pasienter aktiv sykdom.

Helsenytte for ulike HAQ-nivåer og for pasienter med eller uten aktiv sykdom ble samlet inn i en annen sydsvensk studie enn den som ble brukt av Brennan. Denne gang var det en tverrsnittstudie (spørreundersøkelse) av 1016 pasienter med revmatoid artritt i 1997 som ble fulgt opp i 2002. Gjennomsnittsalder var 65 år og sykdomsvarighet 17 år. Disse pasientene er mao eldre og har hatt revmatoid artritt lengre enn gjennomsnittspasienten som er aktuell for TNF-hemmer i Norge i dag og pasientene i de kliniske studiene. Nytte ble korrelerte både med HAQ-nivå og sykdomsaktivitet. Pasienter med høy sykdomsaktivitet hadde lavere livskvalitet enn de med lav aktivitet på samme HAQ-nivå.

Denne studien så imidlertid ikke på forskjell i livskvalitet mellom pasienter som brukte TNF-hemmere og pasienter som brukte DMARDs. For å finne denne forskjellen har man sett på data fra Klareskogs studie der man samlet inn data om livskvalitet ved hjelp av Euro Qol VAS dvs ikke EQ-5D, men en VAS-skala (Visiuell Analog Skala). Bruk av VAS er tvilsom fordi pasientene ikke gir opp tid (NICE 2002). Klareskog fant at pasienter behandlet med Enbrel

og metotreksat, på samme HAQ-nivå, hadde høyere verdier enn pasienter behandlet kun med Enbrel som igjen hadde høyere verdier enn pasienter kun behandlet med metotreksat. Nytte scoren til pasienter som fikk enbrel i kombinasjon med metotreskat ble derfor i modellen satt 0,04 høyere enn for pasienter som kun fikk metotreksat. Nytte-scoren til pasienter som kun fikk Enbrel alene ble satt 0,02 over pasienter som fikk metotreskat alene.

Ressursdata ble hentet fra samme studie og både direkte og indirekte kostnader ble inkludert. I de direkte kostnadene inkluderte man også ressurser brukt på omsorg som hjemmehjelp og uformell omsorg. Indirekte kostnader inkluderte produksjonstap og også tap av fritid. Produksjonstap ble verdsatt ved bruttolønn inkludert sosiale utgifter. Verdien av uformell omsorg og fritid ble satt til 35 % av bruttolønn, inkludert sosiale utgifter. Det er mao inkluderte et bredere spekter av kostnader enn det som er inkludert i Brennans studie og også i den norske versjonen av modellen som bygger på ressursdata fra Kobelt 2002. Inklusjon av produktivitetstap i helseøkonomiske modeller er omstridt. Og dette gjelder i enda større grad inklusjon av tapt fritid. Ikke minst er hvordan man verdsetter tapt fritid omdiskutert.

Kostnader og helseeffekter ble diskontert med 3 %.

Man fant at kostnader korrelerte med HAQ men ikke med sykdomsaktivitet, med unntak av sykefravær. Produksjonstap dominerer kostnadene og utgjør ca 75 % for gruppene med lavest funksjonstap. I gruppen med størst funksjonstap utgjør imidlertid direkte helseutgifter en større andel.

Resultatene av kjøringene av modellen viser at Enbrel i kombinasjon med metotreksat koster 25 000 € mer enn metotreksat i behandlingkostnader, men sparer inn 11 000 € mer i andre helseutgifter slik at merutgiften blir 14 000 € over 10 år. Dette gir 0,38 QALY mer til en kostnad av 37 331 € per QALY.

Man har også et annet alternativ der behandlingen fortsettes i 10 år. Man ekstrapolerer da resultatene etter 2 år i Klareskogs studie. Frafallsrate var 22 % for Metotreskat, 16 % for Enbrel og 13 % for Enbrel i kombinasjon med metotreksat i det andre året av Klareskogs studie. Disse ekstrapoleres over 10 år. Dette må anses å være svært usikkert. Kostnad per QALY steg da til 46 000 €.

Resultatene er mest sensitive for endringer i behandlingkostnader og nytte forskjellen mellom behandlingsgruppene.

Kobelts metode der etanercept i kombinasjon med metotreksat sammenliknes med metotreksat alene stemmer ikke overens med klinisk praksis (Bansback 2005). Pasientene vil ha prøvd andre DMARDs, inkludert metotreksat før de prøver etanercept og de vil gå over til andre TNF-hemmere eller DMARDs når behandlingen avbrytes. Kostnadseffektiviteten burde derfor vært analysert ved hjelp av en modell som sammenlikner sekvenser av DMARDs.

En annen hovedinnvending mot Kobelts studie er at pasientpopulasjonen i den kliniske studien den bygger på, ikke er representativ for den typiske pasient som får etanercept i Norge. Pasientene i Klareskogs studie så på pasienter som tidligere ikke hadde brukt metotreksat eller som tidligere hadde respondert på metotreksat. Flertallet av de som behandles med etanercept i Norge i dag er imidlertid pasienter som har prøvd flere DMARDs, inkludert metotreksat, og der denne behandlingen har slått feil. Det ønskelige hadde derfor



vært at en behandlingssekvens der Enbrel i kombinasjon med metotreksat inngikk som andre eller tredjevalg ble sammenliknet med en sekvens av DMARDs.

## 5.4 Kunnskapsoppsummeringer av kostnadseffektiviteten til etanercept

### 5.4.1 *Bansback 2005*

Denne kunnskapsoppsummeringen finner 6 artikler som undersøkte kostnadseffektiviteten til TNF-hemmere. 2 av studiene så kun på infliximab. En av studiene som analyserte etanercept brukte et sykdomsspesifikt effektmål. Vi står dermed igjen med 3 studier av interesse for oss: Jobanputra, Brennan og Kobelt 2004. Jobanputras analyse er identisk med analysen til Birmingham-gruppen som ble laget på oppdrag av NICE. Denne er diskutert over. Det gjelder også studien til Brennan. Denne kunnskapsoppsummeringen identifiserer kun en relevant helseøkonomisk analyse som ikke er diskutert over, nemlig Kobelt 2004. Kobelts analyse fra 2005 har kommet til i etterkant.

Kobelts studie fra 2004 var en før-etter studie, uten kontrollgruppe, der ressurs og livskvalitetsdata ble samlet inn som del av den kliniske studien. 160 pasienter som hadde forsøkt minst 2 DMARDs inklusive metotreksat ble fulgt opp over ett år etter at de skiftet over til monoterapi med en TNF-hemmer. 113 pasienter fikk etanercept. Man fikk inn data fra i alt 116 pasienter (85 behandlet med etanercept). Livskvalitet ble målt med EQ-5D og det ble samlet inn data om helseressurser inkludert sykehusinnleggelser, kirurgi, legemiddelbruk, kort- og langtids sykefravær og pensjonering. Pasientene opplevde betydelig forbedring i uførhet og sykdomsaktivitet det første året målt med HAQ og DAS28. Pasientene opplevde en betydelig livskvalitetsforbedring på 0,37 fra 0,28 til 0,65. Bruken av direkte helseressurser (sett bort fra legemiddelutgifter) gikk ned med 40 % noe som skyldes reduksjon i sykehusinnleggelser og kirurgi. Økningen i arbeidsevne var beskjeden. Totale innsparinger utgjorde likevel kun 2520 Euro mens TNF-hemmere ga økte utgifter på 14 700 euro per pasient slik at totale merutgifter ble 12 200 €. Dette ga en kostnad per QALY vunnet på 43 500 €.

Denne studien har mange svakheter sett ut fra vårt formål: det var en før-etter studie uten kontrollgruppe, den blander resultater fra behandling med etanercept og infliximab, den varte kun ett år og fanger dermed ikke opp alle relevante helseeffekter og konsekvenser for ressursbruk, den ser på monoterapi med TNF-hemmer og ser ikke på en behandlingssekvens. Studien har flere spesielle resultater. Det ene er den store livskvalitetsforbedringen, noe som gjenspeiler at pasientene var svært dårlige i utgangspunktet. Dette gjør at man må være forsiktig med å generalisere resultatene. Den beskjedne effekten på arbeidsevne gjenspeiler antakelig at pasientene var svært dårlige i utgangspunktet og at over 50 % var langtidssykmeldte/uførepensjonert. Resultatet avviker imidlertid fra flere helseøkonomiske modeller som viser stor effekt på arbeidsdeltakelse. Igjen må man være forsiktig med å generalisere resultatene, men de viser at det kan være vanskelig å overføre en forbedring i uførhet og sykdomsaktivitet til en hurtig forbedring i produktivitet for de med mest alvorlig sykdom.

Bansback konkluderer sin kunnskapsoppsummering med at sammenlikning av studiene er vanskelig fordi metodene som brukes er så forskjellige. Resultatene varierer også stort. Kostnadene for TNF-behandling varierer mellom 30 000 \$ og 93 000 \$ og QALY vunnet mellom 0,21 og 1,66. Kostnadene for sammenlikningsalternativene varierer også stort, mellom 23 000 \$ og 84 000\$. Ikke alle metodene framstår som like rimelige.

Bansback identifiserer også flere prinsipielle spørsmål knyttet til studiene. Det ene er om kombinasjonen av data fra blindede randomiserte studier og ikke randomisert observasjonsstudier gir uriktige resultater. Et annet problem er om effektmål som ACR og HAQ som ikke brukes i klinisk praksis vil føre til at analysene gir resultater som avviker fra det en vil få i klinisk praksis. I tillegg kommer spørsmålet om man skal inkludere produktivitetstap og tapt fritid.

Et annet grunnleggende usikkerhetsmoment er langsiktig effekt av behandlingen.

- Hvor lenge vil pasientene stå på de ulike behandlingene
- Hvordan går det med effekten av legemidlene utover den tiden vi har data om fra blindede randomiserte studier
- Hva er frekvensen av bivirkninger på lang sikt og hvilke bivirkninger snakker vi om.
- Hvordan går det med pasientene etter at de avbryter behandlingen?

Pasienter med revmatoid artritt er en heterogen gruppe. Sykdommen varierer i aktivitet, og forløp og dette har også sammenheng med alder og hvor lenge man har hatt sykdommen. Pasientene vil respondere ulik på ulike legemidler og gå gjennom ulike sekvenser av behandlinger. Man må derfor være bevisst at resultater fra en gruppe pasienter ikke uten videre kan ekstrapoleres til andre grupper av pasienter. Det er også vanskelig å overføre resultater fra ett land til et annet.

#### 5.4.2 *Lyseng-Williamson*

Denne kunnskapsoppsummering (Lyseng-Williamson 2004) fant i tillegg til studiene nevnt over en spansk helseøkonomisk analyse der etanercept er sammenliknet med infliximab i kombinasjon med metotreksat og to helseøkonomiske studier av etanercept fra USA. Disse to siste modellene hadde kun en varighet på 6 mnd. Og vil dermed ikke fange opp alle relevante helseeffekter og konsekvenser for ressursbruk.

### 5.5 Helseøkonomiske analyser ved andre indikasjoner

Etanercept har også andre indikasjoner som faller inn under pkt 17:

- Psoriasis artritt
- Bekhterevs sykdom
- aktiv polyartikulær juvenil kronisk artritt hos barn 4 til 17 år som har en inadekvat respons på eller er intolerante for metotreksat

Wyeth har av disse indikasjonene kun søkt refusjon for aktiv polyartikulær juvenil kronisk artritt. Den helseøkonomiske dokumentasjonen består av en artikkel av Haapasaari som imidlertid ikke var vedlagt.

#### 5.5.1 *Polyartikulær juvenil artritt*

Det er begrenset helseøkonomisk dokumentasjon når det gjelder polyartikulær juvenil revmatoid artritt. Søk i (Cochrane) NHS-EED, OHEED, medline, TRIP avslører kun en helseøkonomisk analyse foretatt av NICE.

NICE

Denne helseøkonomiske vurderingen (NICE 2002) tar utgangspunkt i en cost-utility analyse innsendt av Wyeth. Ingen andre helseøkonomisk studier ble funnet (inntil februar 2001). Wyeths søknad bruker data fra den ene randomiserte kliniske studien på juvenil artritt i en helseøkonomisk økonomisk modell for voksne pasienter. Mer-effekten av Enbrel sees i forhold til placebo, noe som er mer troverdig for pasienter med juvenil artritt enn for voksne med RA fordi dokumentasjonen for effekten av alternative DMARDs til metotreksat er mye svakere for barn. Det finnes ingen studier som sammenlikner etanercept med andre legemidler for denne pasientgruppen og slike kan medføre etiske problemer pga antagelser om de andre legemidlenes manglende effekt.

At man bruker en modell utviklet for voksne pasienter med revmatoid artritt skaper imidlertid en rekke problemer og krever en del antagelser som ikke er dokumentert og er vanskelig å forsvare (NICE):

- I den kliniske studien ble det samlet inn data om uførhet ved hjelp av HAQ for barn (CHAQ). Det antas at CHAQ=HAQ. Det finnes imidlertid ingen dokumentasjon for dette.
- Man antar at sammenhengen mellom HAQ og nytte og dødelighet man fant for voksne med revmatoid artritt også gjelder for barn. Det finnes ingen dokumentasjon for dette. Alvorlig juvenil artritt er forbundet med økt uførhet, men man vet foreløpig lite om langsiktige prognoser for pasienter med juvenil artritt som ikke responderer på metotreksat. Man vet også lite om sammenhengen mellom uførhet og livskvalitet og dødelighet hos disse pasientene. Det finnes lite data om livskvalitet hos pasienter med juvenil artritt.
- Det antas at ressursbruk hos barn er som hos voksne. Dette er lite troverdig. Det har ikke blitt samlet inn data om ressursbruk hos barn.
- Den kliniske studien manglet en kontrollgruppe i første fase slik at man ikke fikk sammenliknet andelen som responderer på etanercept med placebo. Responsrate relativt til placebo mangler derfor. Design av studien medførte også at man ikke fikk målt CHAQ hos ikke respondere. Dette førte til at man måtte bruke data fra voksne.

NICE konkluderer med at modellen ikke er valid og at det mangler data for å konstruere en helseøkonomisk modell for juvenil artritt.

NICE har anbefalt etanercept som en behandlingsmulighet for barn med polyartikulær juvenil revmatoid artritt som ikke responderer på behandling med metotreksat eller som er intolerante for metotreksat.

#### Haapasari

Den innsendte helseøkonomiske dokumentasjonen for bruk av etanercept ved juvenil revmatoid artritt består av en studie av Haapasaari (2004).

Dette var en før-etter studie uten kontrollgruppe. 31 barn med juvenil revmatoid artritt som ikke responderte tilstrekkelig på DMARDs deltok. Disse utgjorde de 2,5 % av barn med juvenil revmatoid artritt i Finland som hadde mest alvorlig sykdom. Etanercept ble lagt til standard behandling med DMARDs og NSAIDs. Pasientene ble fulgt opp 6 måneder før og 12 måneder etter etanercept ble lagt til og data om ressursbruk ble samlet inn. Dette var ikke en kostnadseffektivitets analyse og ingen livskvalitetsdata ble samlet inn og ingen kostnad per effektenhet ble regnet ut.

Man fant gjennomsnittlig endring i kostnader per 3 måneders periode før og etter etanercept ble lagt til. Direkte kostnader (unntatt kostnad for etanercept) gikk ned med 54 % (ca 10 000 \$ på årsbasis). Dette ble hovedsakelig utgjort av redusert antall døgn på sykehus. Indirekte kostnader ble redusert med 50 % (ca 1700 \$ per år). Dette ble hovedsakelig utgjort av reduksjon i foreldrenes fravær fra arbeid knyttet til sykehusinnleggelsene. Etanercept ga en merkostnad på 15 000 \$ per år slik at de totale merkostnadene ble omkring 2 700 \$ per år.

Studien inneholder som sagt ingen effektdata og kan derfor ikke si noe om effekten av behandlingen er verdt merutgiftene. Det kommer imidlertid implisitt fram at forfatterne mener etanercept er kostnadseffektiv behandling sett i lys av den betennelsesdempende effekten man har sett i kliniske studier på pasienter med juvenil revmatoid artritt og sannsynlig langtidseffekter på uførhet. Det finnes imidlertid lite data om livskvalitet og langtidseffekter på uførhet blant barn med juvenil revmatoid artritt behandlet med etanercept.

Studien er gjort ved ett senter i Finland og det er en fare for at resultatene ikke er overførbare til andre sentre i andre land. For det første ser det ut til at man i ganske stor grad legger inn pasienter som opplever forverring noe som bla skyldes store reiseavstander i og med at alle pasienter i hele Finland behandles ved ett senter. Videre er det en mulighet for at behandlingspraksis avviker fra andre land ved at man gjør aktiv bruk av DMARDs og kun bruker NSAIDs ved behov dvs at NSAID ikke er førstevalg i behandlingen slik det er mange andre steder.

Studiens design, manglende innsamling av effektdata og muligheten for at resultatene ikke kan overføres til andre land gjør at den har begrenset verdi som dokumentasjon for kostnadseffektiviteten av etanercept brukt på pasienter med juvenil revmatoid artritt i Norge.

### 5.5.2 Psoriasis artritt

Helseøkonomisk dokumentasjon innenfor denne indikasjonen er begrenset. Søk i (Cochrane) NHS-EED, OHEED, medline, TRIP avslører kun en helseøkonomisk vurdering foretatt av NICE.

Både diagnostiske kriterier og effektmål ved psoriasis artritt er omstridt ifølge NICE (NICE 2005). Prevalens er mellom 0,1 og 1 %. PsARC er eneste effektmål spesielt utviklet for psoriasis artritt, ellers bruker kliniske studier samme effektmål som for revmatoid artritt.

De samme legemidler som for revmatoid artritt brukes, men gull, antimalaria legemidler og kortikosteroider brukes i noe mindre grad fordi de potensielt kan forverre psoriasis.

Det er gjort 2 blindede randomiserte kliniske studier, hvorav den lengste varte i 24 uker. Begge studier var placebokontrollerte og ingen av studiene krevde at pasientene skulle ha mangelfull respons på DMARDs før oppstart av behandling med etanercept. Etanercept viste signifikant bedre effekt enn placebo for PsARC, ACR50 og leddødeleggelse målt med SHARP (kun målt i 24 ukers studien).

Produsenten sendte inn en helseøkonomisk modell som var svært lik den som ble sendt inn for revmatoid artritt. Sekvensen av DMARDs var imidlertid noe annerledes da gull brukes i mindre grad. Man fant en kostnad per QALY vunnet på 28 000 £. Mange av svakhetene ved modellen utviklet for revmatoid artritt vil også gjelde for denne modellen. I tillegg kommer at de kliniske effektdataene er hentet fra studier der det ikke var et krav at pasientene skulle ha

utilfredsstillende respons på andre DMARDs. Enbrel har kun indikasjon for pasienter med aktiv og progressiv psoriasis artritt når respons på tidligere DMARD behandling ikke har vært tilstrekkelig.

NICE fikk utført en egen helseøkonomisk analyse der etanercept ble sammenliknet med infliximab og "supportive care". Man så her på pasienter som ikke responderte på tilgjengelige DMARD. Man så på ulike tidsperspektiv fra 1 år – 40 år. Kostnad per QALY varierte fra 15 000 £ - 49 000 £. Etanercept ble funnet mer kostnadseffektivt enn infliximab pga høyere innkjøps og administrasjonskostnader for det siste legemidlet (i Norge vil det første ikke stemme). Modellen inkluderte ikke forbedringer i psoriasisdelen av sykdommen. Vurderingsgruppen finner etanercept kostnadseffektiv for pasientgruppen over. NICE har ikke fattet endelig vedtak om man vil anbefale etanercept brukt for pasienter med psoriasis artritt for pasienter som ikke responderer på andre DMARDs.

### 5.5.3 Ankyloserende spondylitt (Bekhterevs sykdom)

Helseøkonomisk dokumentasjon innenfor denne indikasjonen er begrenset. Søk i (Cochrane) NHS-EED, OHEED, Medline, TRIP avslører ingen helseøkonomisk studier når det gjelder etanercept. Det er imidlertid foretatt en helseøkonomisk analyse når det gjelder infliximab. NICE holder imidlertid på med en helseøkonomisk vurdering.

Data fra NOR-DMARD antyder at effekten kan være bedre hos pasienter med ankyloserende spondylitt enn hos pasienter med revmatoid artritt. Dette er imidlertid foreløpig ikke blitt knyttet sammen med helseøkonomiske data.

## 6 Diskusjon og konklusjon

### 6.1 En totalvurdering

Det er levert inn tre helseøkonomiske analyser som del av søknaden om generell refusjon for etanercept.

1. En helseøkonomisk analyse der Enbrel fulgt av en sekvens av DMARDs sammenliknes med en sekvens av DMARDs. Pasientgruppen er pasienter med langvarig revmatoid artritt som har respondert dårlig på minst ett DMARD. Behandlingssekvensen ser først og fremst på monoterapi med etanercept og dekker ikke kombinasjonsbehandling. Ifølge norske revmatologer er det vanligst å bruke TNF-hemmere i kombinasjon med metotreksat i Norge. Denne helseøkonomiske modellen er dermed ikke relevant for de som står på kombinasjonsbehandling og synes derfor relevant kun for et mindretall av norske pasienter som er aktuelle for behandling med TNF-hemmere.

Modellen gir resultater som vanligvis vil regnes som kostnadseffektive når man inkluderer produktivitetstap. Om dette skal inkluderes er imidlertid omstridt. Det er også grunn til å sette spørsmålstegn ved størrelsen på den innsparingen Enbrel kan gi i følge modellen. Dette gjelder f. eks produktivetsgevinsten som følger av sammenhengen mellom HAQ-score og deltakelse i arbeidslivet. Det er grunn til å anta at ikke hele den statistiske sammenhengen man finner faktisk kan hentes ut ved behandling med etanercept pga andre bidragende årsaker. Det er også knyttet usikkerhet til flere andre forhold i modellen som den initiale HAQ-forbedringen for respondere eller den underliggende HAQ-forverringen over lang tid. Det er kun utført enveis sensitivitetsanalyse noe som ikke vil få fram effekten av samspill mellom flere variable. Når man reduserer produktivetsgevinsten ved behandling med Enbrel

og samtidig endrer verdien på andre variable, innenfor sannsynlige verdier, i Enbrels disfavør vil resultatet antakelig gi en betydelig høyere kostnad per QALY.

Når man kun inkluderer direkte kostnader gir modellen resultater som er på grensen av eller utenfor det intervall som vanligvis regnes som kostnadseffektivt. Flere av parametrene er beheftet med betydelig usikkerhet og verdier som svekker kostnadseffektiviteten ytterligere er sannsynlige.

2. En helseøkonomisk analyse av bruk av Enbrel i kombinasjon med metotreksat sammenliknet med metotreksat alene. Analysen var basert på TEMPO-studien (Klareskog 2004). Studien til Klareskog inkluderte pasienter som tidligere ikke hadde brukt metotreksat eller som hadde vist respons under behandling med metotreksat. Behandling av pasienter som har vist respons på metotreksat med Enbrel er utenfor dagens indikasjon. Flertallet av de som behandles med etanercept i Norge i dag er pasienter som har prøvd flere DMARDs, inkludert metotreksat, og der denne behandlingen har slått feil. Modellen ser heller ikke på behandling med DMARDs og TNF-hemmere som en behandlingssekvens der de fleste pasienter vil bytte mellom flere legemidler over tid. Modellen synes derfor lite relevant for det store flertall av norske pasienter som behandles med TNF-hemmere. Det ønskelige hadde derfor vært at en behandlingssekvens der Enbrel i kombinasjon med metotreksat inngikk som andre eller tredjevalg ble sammenliknet med en sekvens av DMARDs.

3. Juvenil revmatoid artritt. Dokumentasjonen består av en finsk før-etter studie uten kontrollgruppe som ser på å legge etanercept til eksisterende behandling hos barn med kronsikk juvenil artritt som ikke responderer på vanlige DMARDs. Studien inneholder ingen effektdata og kan derfor ikke si noe om effekten av behandlingen er verdt merutgiftene. Studiens design, manglende innsamling av effektdata og muligheten for at resultatene ikke kan overføres til andre land gjør at den har begrenset verdi som dokumentasjon for kostnadseffektiviteten av etanercept brukt på pasienter med juvenil revmatoid artritt i Norge.

Modellene avdekker flere generelle problemer knyttet til helseøkonomiske analyser av TNF-hemmere:

- Det ene er om kombinasjonen av data fra blindede randomiserte studier og ikke randomisert observasjonsstudier kan gi skjeve resultater. Effektverdier for samme parameter bør viss mulig hentes fra studier med samme studiedesign. Slike studier vil ikke alltid være tilgjengelig, og bruk av data fra studier med ulik design kan da bidra til å øke informasjonsmengden. Dette kan imidlertid gå på bekostning av økt usikkerhet i analysene.
- I tillegg kommer spørsmålet om man skal inkludere produktivitetstap og tapt fritid.
- Et annet grunnleggende usikkerhetsmoment er de langsiktige effektene av behandlingen. Når det gjelder alvorlig bivirkninger er dette ikke inkludert i noen av modellene ut fra at det ikke er vist overhyppighet av slike bivirkninger for pasienter behandlet med Enbrel. De kliniske ekspertene som uttalte seg til Blåreseptnemnda var likevel av den oppfating at risikoen for å utvikle alvorlig bivirkninger er tilstede og at man bør utvise stor forsiktighet ved bruk av TNF-hemmere inntil langtidsdata foreligger. Blåreseptnemnda mener dette er en grunn til å være tilbakeholden med generell refusjon (referat fra Blåreseptnemnda 01.06.05).

Ett hovedproblem med refusjonssøknaden er at det mangler helseøkonomisk dokumentasjon for hovedgruppen av norske pasienter som per i dag er aktuelle for behandling med TNF-hemmere. Dette er pasienter som har prøvd metotreksat og der dette har feilet. Flertallet av

disse pasientene vil bli satt på behandling med kombinasjon av metotreskat og TNF-hemmere. Den helseøkonomiske dokumentasjonen fokuserer ikke på disse pasientene og kan derfor ikke dokumentere om etanercept er kostnadseffektiv behandling innen den vanligste pasientgruppen og bruksmåten i Norge per i dag. Når det gjelder de pasientgruppene som den helseøkonomiske dokumentasjonen fokuserer på og som er beskrevet over er dokumentasjonen beheftet med så stor usikkerhet at det ikke er mulig å konkludere om Enbrel er kostnadseffektiv behandling eller ikke.

NOR-DMARD viser at mange norske pasienter som behandles med TNF-hemmere (som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat) har god effekt av denne behandlingen. Tilsvarende helseøkonomisk dokumentasjon mangler imidlertid. Ut fra den forbedring man har sett i randomisert kliniske studier og i observasjonsstudier er det sannsynlig at mange pasienter får en betydelig livskvalitetsforbedring samtidig som deres deltakelse i arbeidslivet kanskje øker og man unngår sykehusinnleggelser og kirurgi. Til tross for den høye prisen kan det derfor for mange pasienter synes velbegrunnet å gi behandling med TNF-hemmere. Man mangler per i dag imidlertid totalbildet når det gjelder helseøkonomien rundt TNF-hemmerene. Ikke alle pasienter har like god effekt av behandlingen og det er f. eks stor usikkerhet knyttet til behandlingens konsekvenser for deltakelsen i arbeidslivet. Det er derfor usikkert om behandling med TNF-hemmere oppfyller dagens vilkår for generell refusjon.

Pasienter som behandles med TNF-hemmere får i dag denne behandlingen refundert av folketrygden over 10. år etter individuell søknad eller de får den som sykehusbehandling. Dette utgjør per i dag en betydelig utgift for folketrygden og økningen har vært betydelig. Per i dag er det usikkert om dette er kostnadseffektiv behandling for hele den gruppen som får behandling i dag. Det er derfor stort behov for mer og bedre helseøkonomisk dokumentasjon enn det som foreligger i dag. Et bidrag til dette kunne være å etablere et helseregister for disse pasientene der relevante data ble samlet inn. Ansvar for dette kunne f. eks legges til ett av helseforetakene. Man kan her bygge på NOR-DMARD registeret, men det vil være ønskelig at det i et framtidig register ble lettere å følge individer og den behandling de får over tid.

## 6.2 Valg av refusjonsordning

Legemiddelverket går inn for at Enbrel fortsatt refunderes etter individuell søknad under § 10.a. Søknader som oppfyller følgende retningslinjer kan behandles på laveste nivå i trygdeetaten:

- To DMARD`s (§ 9 pkt 17 f og/eller g) er forsøkt
- Begrunnelse for at overnevnte preparat /preparatgrupper ikke kan benyttes skal oppgis i søknaden.
- Behandlingen skal være instituert av reumatologisk sykehusavdeling.

Disse er til revurdering.

Retningslinjene er ikke uttømmende dvs at også pasienter som ikke oppfyller disse kravene kan få refusjon. Søknaden må da imidlertid behandles på et høyere nivå i trygdeetaten.

Statens Legemiddelverk 2005-09-12

Lars Granum  
Seniorrådgiver

Erik Hviding  
sekssjonssjef



## Litteraturliste

- Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT.: Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000 Jan;43(1):22-9.
- Bakland G., Nordvåg BY, Nossent HC.: Behandling med etanercept ved kronisk polyartritt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2561-4.
- Bansback N, Brennan A, Reynolds A, Conway P. In Rheumatoid Arthritis utility calculations should be derived from EQ-5D rather than SF-36 due to floor effects. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (suppl.): 1552, S311.
- Bansback NJ, Regier DA, Ara R, Brennan A, Shojania K, Esdaile JM, Anis AH, Marra CA.: An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis : focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs.* 2005;65(4):473-96.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Genovese MC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Finck BK. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30;343(22):1586-93.
- Blumenauer B, Judd M, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg M, Tugwell P, Wells G. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD004525. DOI: 10.1002/14651858.CD004525.
- Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Jan;43(1):62-72. Epub 2003 Jul 30.
- Brennan A, Bansback N.: Re: Wolfe et al. Do rheumatology cost-effectiveness analyses make sense? *Rheumatology (Oxford).* 2004 May;43(5):677-8.
- Brouwer WB, Koopmanschap MA. The friction-cost method : replacement for nothing and leisure for free? *Pharmacoeconomics.* 2005;23(2):105-11.
- Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health Technology Assessment* 2002;6 (17).
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW.: *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Second Edition. Oxford University Press. 1997.
- Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomer B, Van Den Bosch F, Nordstrom D, Bjorneboe O, Dahl R, Horslev-Petersen K, Rodriguez De La Serna A, Molloy M, Tikly M, Oed C, Rosenberg R, Loew-Friedrich I.: A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jun;39(6):655-65.
- European Public Assessment Report. Enbrel – Scientific discussion. EMEA 2004
- Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T; South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2002 Sep;61(9):793-8.

Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK.: Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1443-50.

Haapasaari J, Kautiainen HJ, Isomaki HA, Hakala M. Etanercept does not essentially increase the total costs of the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004 Nov;31(11):2286-9.

Hawthorne G, Buchbinder R, Defina J.: Functional status and health related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Centre for Health Program Evaluation, Monash University, December 2000.

Hjardem E, Hetland ML, Ostergaard M, Krogh NS, Kvien TK; Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology Study Group.: Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first 3 years of post-marketing use in Denmark and Norway: criteria are becoming less stringent. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1220-3. Epub 2005 Jan 7.

Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 Nov;62 Suppl 2:ii13-6.

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 May;36(5):551-9.

James D, Young A, Kulinskaya E, Knight E, Thompson W, Ollier W, Dixey J; Early Rheumatoid Arthritis Study Group (ERAS), UK.: Orthopaedic intervention in early rheumatoid arthritis. Occurrence and predictive factors in an inception cohort of 1064 patients followed for 5 years. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Mar;43(3):369-76. Epub 2004 Jan 13.

Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A.: The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2002;6(21):1-110.

Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. 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 Feb 28;363(9410):675-81.

Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B.: Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum.* 1999 Feb;42(2):347-56.

Kobelt G, Jonsson L, Lindgren P, Young A, Eberhardt K.: Modeling the progression of rheumatoid arthritis: a two-country model to estimate costs and consequences of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2310-9.

Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2004 Jan;63(1):4-10.

Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis*. 2005 Aug;64(8):1174-9. Epub 2005 Feb 11.

Kvien TK, Uhlig T, Kristiansen IS.: Criteria for TNF-targeted therapy in rheumatoid arthritis: estimates of the number of patients potentially eligible. *Drugs*. 2001;61(12):1711-20.

Kvien TK, Mikkelsen K, Nordvåg B, Kaufmann C, Rodevand E, Schrupf M, Mowinckel P.: Effectiveness of TNF-blocking agents compared to traditional DMARD regimens in patients with rheumatoid arthritis (ra) – a longitudinal observational study. Abstract. Eular 2004.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK.: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):763-9.

Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Etanercept: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(16):1071-95..

Maetzel A, Wong A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Sep;39(9):975-81.

Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL, Ettlinger RE, Cohen S, Koopman WJ, Mohler K, Widmer MB, Blosch CM. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med*. 1997 Jul 17;337(3):141-7.

Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999 Mar 16;130(6):478-86.

Munro R, Hampson R, McEntegart A, Thomson EA, Madhok R, Capell H. Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1998 Feb;57(2):88-93.

NICE 2002: Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Technology Appraisal no. 35. March 2002.

NICE 2002: Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology Appraisal no. 36. March 2002.

NICE 2005: Appraisal Consultation Document: Psoriatic arthritis - etanercept and infliximab. June 2005.

Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell 2004. Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok. Oslo 2004.

Oppdatering av terapianbefaling: Behandling av revmatoid artritt. Nytt om legemidler nr 8, 2001. Statens legemiddelverk.

Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, Wells G. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. No.: CD002047. DOI: 10.1002/14651858.CD002047.

Scott DL, Garrood T. (Scott 2000 a): Quality of life measures: use and abuse. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000 Dec;14(4):663-87.

Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, Hieke K (Scott 2000 b). The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Feb;39(2):122-32.

Scott DL, Smith C, Kingsley G.: Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S20-7.

Smolen JS, Emery P. Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39 Suppl 1:48-56.

Strand V, Tugwell P, Bombardier C, Maetzel A, Crawford B, Dorrier C, Thompson A, Wells G.: Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum*. 1999 Sep;42(9):1870-8.

Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW, Tugwell P, Crawford B; Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Groups.: Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005 Apr;32(4):590-601.

Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2*. Art. No.: CD002048. DOI: 10.1002/14651858.CD002048.

Sunhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Leddegikt – medicinsk teknologivurdering av diagnostikk og behandling. *Medicinsk Teknologivurdering 2002*: 4(2).

Terapianbefaling: Behandling av reumatoid artritt. *Nytt om legemidler*. Vol. 22. Supplement 5. 1999. Statens legemiddelverk.

Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, McKendry R, Tesser J, Baker P, Wells G. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. N Engl J Med*. 1995 Jul 20;333(3):137-41.

Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ.: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999 Jan 28;340(4):253-9.

Weisman MH, Gano AD Jr, Gabriel SE, Hochberg MC, Kavanaugh A, Ofman JJ, Prashker M, Suarez-Almazor ME, Yelin E, Nakelsky SD, Croft JD Jr; Evidence-Based Medicine Working Groups in Rheumatology.: Reading and interpreting economic evaluations in rheumatoid arthritis: an assessment of selected instruments for critical appraisal. *J Rheumatol*. 2003 Aug;30(8):1739-47.

Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Do rheumatology cost-effectiveness analyses make sense? *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jan;43(1):4-6. Epub 2003 Oct 1.

Yelin E, Wanke LA.: An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum*. 1999 Jun;42(6):1209-18.

Yelin E, Trupin L, Wong B, Rush S.: The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Sep;29(9):1851-7.