

# Health Technology Assessment



## HTA-rapport TNF-hämmare vid tidig RA

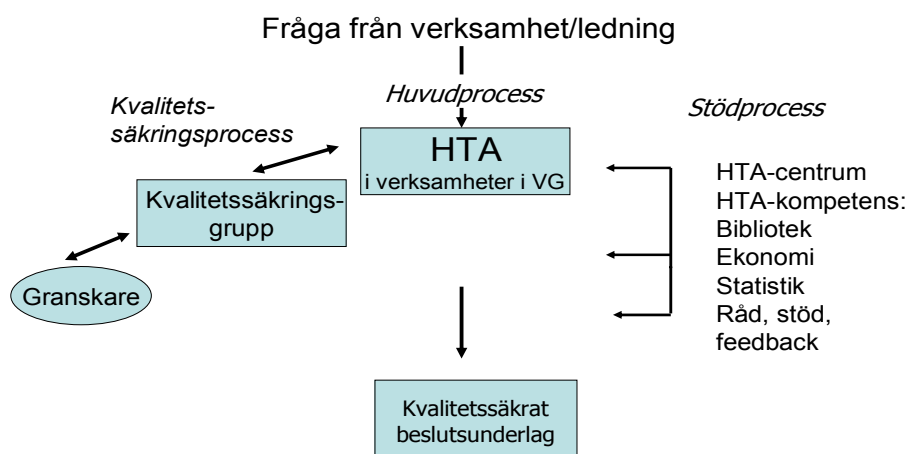
# HTA-centrum



## Vad är HTA?

HTA står för Health Technology Assessment – en systematisk granskning av den vetenskapliga dokumentationen för en metod eller teknologi inom hälso- och sjukvården. Avsikten med ett HTA-projekt är att värdera en viss teknik eller metod avseende.

- Effekten i form av patientnytta och risker
- Etiska aspekter
- Organisatoriska aspekter
- Kostnader



**Christina Bergh, professor, HTA-chef  
HTA-centrum**

## Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

### Behandling av tidig reumatoid artrit med kombination methotrexat + TNF-alfa-hämmare, jämfört med behandling med methotrexat enbart.

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerande teknologin.

Denna HTA har genomförts på begäran av Anna Lindhé, Läkemedelsenheten i VGR, med stöd av Boel Mörck, enhetschef reumatologi inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. En arbetsgrupp har utsetts bestående av Helena Forsblad d'Elia, Catharina Lindholm och Maria Bokarewa, samtliga från sektionen för reumatologi vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Från HTA-centrum har Henrik Sjövall och Lennart Andrén deltagit som stödpersoner. Ansvariga från biblioteket har varit Therese Svanberg och Eva Alopaeus. HTA-rapporten och åberopad och förtecknad litteratur har sedan granskats av Maria Skogby och Maria Svensson. Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid HTA-kvalitetssäkrings-gruppens möte 2009-09-30.

Frågeställning: Är behandling med TNF-hämmare+ metotrexat bättre avseende effekt på sjukdomsaktivitet, fysisk funktion, skelettpåverkan, livskvalitet, och arbetsförmåga, jämfört med behandling med metotrexat enbart, hos patienter med tidig RA som har hög sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer?

#### PICO:

P= Patienter med tidig RA (sjukdomsduration  $\leq$  3 år), hög aktivitet

I= TNF-hämmare + metotrexat

C= Enbart metotrexat

O= Förbättrad sjukdomsaktivitet, mätt med validerade skalor. (DAS 28, ACR minst 20%)

Funktionsmått, mätt med HAQ

Ledförändringar upptäckta via röntgen

Livskvalitet Arbetsförmåga

#### **Resultatet av HTA-processen:**

Metod och målgrupp:

En systematisk litteratursökning har företagits och följts av en formaliserad exklusionsprocess.

Denna exklusionsprocess genererade totalt 30 artiklar varav åtta bedömdes uppfylla PICO. Med ett undantag hänförde sig dessa artiklar till tre olika patientmaterial: ASPIRE (n=1049, St Clair et al 2004), PREMIER (n=525, Breedveld et al 2006) och COMET (n=542, Emery et al 2008). Tre olika TNF-hämmare har använts (ASPIRE: infliximab; PREMIER: adalimumab; COMET: etanercept) men studierna har poolats med hypotesen att det rör sig om klasseffekter. Då det föreligger flera stora RCT:er har vi limiterat till 100 patienter och enbart RCT. Vad gäller biverkningssidan har detta enbart redovisats för de tre stora randomiserade nyckelstudierna. Huvudskälet till detta är att biverkningslitteraturen är baserad på andra patientmaterial än det som utgör målgruppen för denna HTA.

[www.sahlgrenska.se](http://www.sahlgrenska.se)

### Evidensläge för studerad patientnytta:

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag (evidensgrad 3) för en kliniskt relevant positiv effekt av kombinationsbehandling vid utfallsmåttet sjukdomsaktivitet, fysisk funktionsgrad, röntgenologiskt påvisbara skelettförändringar samt hälsorelaterad livskvalitet. Underlaget bedöms otillräckligt (evidensgrad 4) vad gäller utfallsvariabeln arbetsförmåga. Huvudskälet till att dessa stora RCT-studier i två fall tilldelats medelhögt och i ett fall lågt bevisvärde är genomgående bristande redovisning av extern validitet, samt i en studie oacceptabelt stort bortfall i metotrexat gruppen.

### Risker

I de inkluderade studierna bedöms biverkningsprofilen vara acceptabel invägt behandlingsindikationen och storleken på svaret. Huvudproblemet är en ökad risk för allvarliga infektioner.

### Etiska aspekter:

Införande av anti-TNF-alfa-behandling vid tidig RA kommer att innebära en betydande kostnadsökning med risk för undanträngningseffekter. Det är å andra sidan svårt att etiskt försvara undanhållande av effektiv terapi för att förebygga utveckling av invalidiserande sjukdom i denna relativt unga patientgrupp.

### Ekonomiska aspekter

Baserat på en genomsnittlig årskostnad per patient på 110 000 kr förväntas ökade läkemedelskostnader om ca 10 miljoner kronor/år i Västra Götaland. Mot detta skall vägas ökat behov av öppenvårdsresurser, förväntat minskat behov av slutenvårdsplatser och på sikt förväntat minskad sjukskrivning.

### Sammanfattning och slutsats

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för en kliniskt relevant positiv effekt av tillägg av TNF- hämmare till methotrexat för behandling av tidig reumatoid artrit med prognostiskt ogynnsamma tecken. De direkta kostnaderna för ett införande beräknas i Västra Götaland uppgå till ca 10 miljoner/år. Till detta kan komma svårberäknade omställningskostnader i vårdorganisationen. Biverkningsproblematiken bedöms som hanterbar med hänsyn tagen till sjukdomens svårighetsgrad.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2009-09-30

Christina Bergh

Ordförande

Litteraturlista: enligt redovisning i HTA:n

HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Eva Alopaeus

Åsa Axelsson

Magnus Hakeberg

Hans Hedelin

Peter Johansson

Lennart Jivegård

Anders Larsson

Ola Samuelson

Henrik Sjövall

Maria Skogby

Annika Strandell

Therese Svanberg

Statement from the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden

## Treatment of early rheumatoid arthritis with a combination of TNF-alpha inhibitors and methotrexate, versus methotrexate alone

### Question at issue:

Is treatment with TNF-alpha inhibitors and methotrexate better regarding effect on disease activity, physical function, bone alterations, quality of life, and ability to work, compared to treatment with methotrexate alone, in patients with early rheumatoid arthritis (RA) with high disease activity and negative prognostic factors?

### PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

- P = Patients with early RA (duration  $\leq 3$  yrs.), high disease activity
- I = TNF-alpha inhibitor + methotrexate
- C = Methotrexate alone
- O = Disease activity, measured with validated scale (DAS 28, ACR at least 20%)  
Physical function, measured with HAQ  
Radiographic joint alterations  
Quality of life  
Ability to work

### **Summary of the health technology assessment:**

#### Method and patient category:

A systematic literature search was undertaken and followed by a formalized exclusion process. This exclusion process generated a total of 30 articles, of which eight were judged to meet the PICO. With one exception, these articles were based on three different patient populations: ASPIRE (n=1049, St Clair et al 2004), PREMIUM (n=525, Breedveld et al 2006) and COMET (n=542, Emery et al 2008). Three different TNF inhibitors were used (ASPIRE: infliximab; PREMIER: adalimumab; COMET: etanercept), but based on the assumption of a class effect, the studies were pooled. Since there were several large RCTs, we included a limitation to studies of 100 patients or more, and only RCTs. Regarding side effects, these were only reported for the three large randomized 'key' trials. The main reason for this decision was that the adverse events literature was based on other patient populations than the population targeted in this HTA.

#### Level of evidence:

There is limited scientific evidence (level of evidence 3) for a clinically relevant positive effect of combined treatment for the outcomes: disease activity, physical function, radiographic skeletal alterations, and health-related quality of life. The scientific support was considered to be insufficient (level of evidence 4) for the outcome ability to work. The main reasons for assigning these large RCTs in two cases moderate and in one case low level of evidence, is the lack of report of items related to external validity throughout the articles, and, in one of the trials, an unacceptably high drop-out rate in the methotrexate group.

Adverse effects and risks

In the included studies we consider that there is an acceptable balance between the side effects profile, the therapeutic indication, and the magnitude of the therapeutic response. The main problem is the increased risk of serious infections.

Ethical aspects:

Introduction of anti-TNF-alpha therapy for early RA will entail a substantial cost increase with risk of displacement effects. On the other hand, it is difficult to ethically justify withholding an efficient therapy for prevention of progression of an incapacitating disease in this relatively young patient population.

Economical aspects

Based on an average annual cost of 110,000 SEK per patient, the drug costs are expected to increase by about 10 MSEK/year in Västra Götaland Region. Against this must be weighed the increased need for outpatient resources, the expected reduced need for inpatient beds, as well as the anticipated long-term reduction in sick leave.

Concluding remarks

There is limited scientific support for a clinically relevant positive effect, by addition of a TNF-alpha inhibitor to methotrexate, for treatment of patients with early rheumatoid arthritis and unfavorable prognostic signs. The direct cost of the introduction is expected amount to about 10 MSEK/year in Västra Götaland Region. In addition, it is difficult to estimate restructuring costs in the health care organization. The side effect issue is considered manageable, taking into account the severity of the disease.

On behalf of the Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

Göteborg, Sweden, 2009-09-30.

Christina Bergh, Professor, MD.

Head of Regional HTA Centre of Region Västra Götaland, Sweden.

Innehållsförteckning

Vilken metod vill ni utvärdera? .....	2
Aktuell sjukdom och vård .....	2
Aktuell teknologi .....	6
Evidensprövning .....	7
Etiska aspekter .....	11
Organisationen .....	11
Ekonomi .....	12
Obesvarade frågeställningar .....	14
Sammanfattning .....	14

Bilagor:

Bilaga 1 Inkluderade artiklar

Bilaga 2 Exkluderade artiklar

Bilaga 3 Litteratursökningsprocessen

## Vilken metod vill ni utvärdera?

**Användning av TNF-hämmare vid tidig reumatoid artrit med prognostiskt ogynnsam klinisk bild.**

### 1. Vem skall leda projektet?

Helena Forsblad-d'Elia, Överläkare, Medicine Doktor, Docent

#### 1 a. Vem har ställt frågan?

Anna Lindhé, Apotekare, Läkemedelsenheten i VGR

#### 1 b. Ytterligare frågeställare?

Medarbetare:

Catharina Lindholm, ST-läkare, Docent

Maria Bokarewa, Överläkare, Docent

#### 1 c. Övriga medverkande, från HTA-centrum och externa granskare

Henrik Sjövall, Professor, överläkare, SU/S

Lennart Andrén, Docent, överläkare, Klinisk Farmakologi, SU/S

Therese Svanberg, Bibliotekarie, SU/S

Eva Alopaeus, Bibliotekschef, SU

Inger Thorin, Sekreterare, SU

Externa granskare: Maria Skogby, Medicine Doktor, Barnmedicin, SU/Ö och

Maria Svensson, docent, Njurmedicinska kliniken, SU/S

#### 1 d. Föreligger intressekonflikter för förslagsställare eller någon i arbetsgruppen?

Nej.

## Aktuell sjukdom och vård

### 2. Aktuell sjukdom och dess svårighetsgrad

Reumatoid Artrit (RA)

- a) Risk för förtida död
- b) Risk för permanent sjukdom eller skada och nedsatt livskvalitet.
- c) Påverkan för funktionsförmåga och hälsorelaterad livskvalitet.

### 3. Aktuella sjukdomens prevalens och incidens?

I Nordeuropa ligger prevalensen (förekomsten vid en viss tidpunkt) på cirka 0.5 % och incidensen (nyinsjuknandegraden) på cirka 30/100000 invånare och år. Omräknat på en population i VGR av cirka 1.2 milj ger detta en prevalens på ca 6000 personer och en incidensen av 360 personer/år. Totalt sett är RA 2-3 ggr vanligare hos kvinnor men förhållandet varierar i olika åldersgrupper. I 20-

30 årsåldern är incidensen mkt högre hos kvinnor. Medianåldern för insjuknandet är 55-60 år, men RA kan debutera i alla åldrar.

Nedanstående siffror gällande den faktiska prevalensen i VGR är hämtade från vårddatabasen Vega. Tabellen visar på antalet patienter med RA diagnos (M05 eller M06) som kontrolleras på olika sjukhus i VGR. En del patienter med RA sköts inte på sjukhus utan följs och behandlas inom primärvården, vilket kan förklara den lilla skillnaden mellan förväntad och faktisk prevalens.

Grupp	Enhet	Antal personer
ALS	Alingsås lasarett	197
KS	Kungälv's sjukhus	1
NU	Uddevalla sjukhus	753
SkaS	Kärnsjukhuset i Skövde	813
SkaS	Lidköpings sjukhus	72
SU	Reumatologi	2869
SÄS	Skene lasarett	87
SÄS	Borås lasarett	620
	Alla	<b>5412</b>

Grupperat till sjukhusenhet ger detta en andel för Reumatologi SU (SU, Kungälv) på 53%, för SÄS (Alingsås, Skene, Borås) 17%, för SKAS (Skövde, Lidköping) 16% och för NU (Uddevalla) 14%. Ungefär hälften av patienterna sköts således utanför SU.

#### 4. Nuvarande handläggning av den aktuella sjukdomen inom primärvård/slutenvård/tandvård?

Enligt gällande riktlinjer bör patienter med misstänkt inflammatorisk reumatisk sjukdom så snart som möjligt bedömas av reumatologspecialist, antingen ute i primärvården via reumatologkonsult, eller på reumatologklinik/mottagning efter remiss från primärvård eller annan vårdgivare. Enligt riktlinjer från Sektorsrådet i reumatologi i VGR bör en patient med tidig RA och hög sjukdomsaktivitet bedömas inom 2 veckor och vid måttlig sjukdomsaktivitet inom 4 veckor.

Anamnesupptagning med inriktning på symtomutbredning, sjukdomsduration, morgonstelhet och hereditet utförs. Klinisk undersökning görs på patienten inkluderande ledstatus med bedömning av förekomst av ledinflammationer/synoviter och eventuell förekomst av reumatiska noduli.

Patienterna genomgår en laboriemässig utredning med kontroll av inflammatoriska parametrar, hematologiskt status, njurfunktion och leverstatus. Immunologisk diagnostik görs med i första hand, kontroll av reumatoid faktor (RF), anti-CCP antikroppar och ANA. Röntgen av händer och fötter utförs för att bedöma om patienten har röntgenologiska tecken på leddestruktion såsom periartikulär urkalkning och/eller usurer/erosioner.

Internationella diagnoskriterier för RA:

Minst fyra kriterier skall vara uppfyllda för diagnos.

1. Morgonstelhet, minst 1 tim
2. Artrit i 3 eller fler ledområden (PIP, MCP, handleder, armbågar, knän, fotleder, MTP)
3. Artrit i händerna
4. Symmetrisk artrit
5. Reumatiska noduli
6. Reumatoid faktor
7. Röntgenförändringar (erosioner och/eller periartikulär urkalkning)

Patienterna besvarar ofta ett funktionsfrågeformulär (HAQ) samt värderas vad gäller smärta och global bedömning av hälsan och/eller sjukdomsaktivitet med hjälp av sk visual analogue scales (VAS). HAQ graderas från 0-3, där 0 står för avsaknad av handikapp och 3 uttalat handikapp definierat som behov av hjälp av annan person för att klara av dagliga aktiviteter. Undersökande läkare bedömer också den globala sjukdomsaktiviteten på skala från 0-4. Ett sjukdomsaktivitets score baserat på bedömning av 28 leder kan nu beräknas, det så kallade disease activity score 28 (DAS28) enligt följande ekvation:

$$\text{DAS28} = 0.56\sqrt{\text{TEN28}} + 0.28\sqrt{\text{SW28}} + 0.70\ln(\text{ESR}) + 0.014(\text{VAS})$$

TEN= tender joints, SW= swollen joints, ESR= sedimentation rate ("sänka"), VAS= visual analogue scales av global hälsa och/eller global sjukdomsaktivitet.

DAS28 (som således är ett kombinerat utfallsmått baserat på ledstatus, laboratorieprover och symptom) är den vanligaste utfallsvariabeln i läkemedelsstudier. DAS28<2.6 bedöms som remission (frånvaro av sjukdomsaktivitet), 2.7-3.1 låg sjukdomsaktivitet, 3.2-5.1 medelhög sjukdomsaktivitet och >5.1 hög sjukdomsaktivitet.

Effekten av insatt behandling bedöms vanligen enligt de europeiska EULAR respons kriterierna, (se tabellen nedan). En nedgång på minst 0.6 poäng krävs för att man skall bedöma att behandlingen har haft effekt. Vid god effekt skall både DAS28 ha minskat med minst 1.2 poäng och patientens DAS28 värde skall ligga på max 3.2 poäng.

EULAR Response Criteria

DAS28 at endpoint	Improvement of DAS28 from baseline		
	>1.2	>0.6 and ≤ 1.2	≥ 0.6
≤3.2	Good	Moderate	None
>3.2 and ≤ 5.1	Moderate	Moderate	None
>5.1	Moderate	None	None

I internationella studier bedöms effekten dessutom ofta utifrån de amerikanska ACR respons kriterierna, ACR20, ACR50, ACR70 och ACR90. ACR response kriterierna speglar den procentuella minskningen av flera olika sjukdomsaktivitetsmått och man bedömer om patienten har uppnått respons eller ej. De olika sjukdomsaktivitetsmått som ingår är; 1) minskning av antalet ömma leder, 2) minskning av antalet svullna leder och 3) minskning av minst 3 av följande 5 parametrar: a) patientens bedömning av smärtan med VAS, b) patientens bedömning av sin globala sjukdomsaktivitet med VAS, c) doktors bedömning av global sjukdomsaktivitet med VAS eller Likert skala, d) HAQ (funktion och livskvalitet) samt e) blodkemiska markörer för inflammation (CRP eller SR).

Att uppnå ACR70 innebär en betydande förbättring. Att uppnå ACR20 och ACR50 innebär också en signifikant förbättring dock av mindre uttalad grad. "Major clinical response" som innebär att ACR70 response har uppnåtts och kvarstått under 6 månader jämförs inte sällan med remissionsmättet för DAS28, dvs DAS28<2.6.

Patienten besvarar dessutom frågor om arbete, eventuell sjukskrivning samt fyller i hälsoenkäten EQ-5D utvecklad av EuroQoL Group. Uppgifterna läggs in i ett nationellt register för tidig RA inom det Svenska Reumatologi Registret (SRR).

Det skall betonas att samtliga mått, DAS28, HAQ, VAS, EQ-5D är validerade instrument som används mycket både nationellt och internationellt såväl i vanlig klinisk verksamhet som i forskningssammanhang.

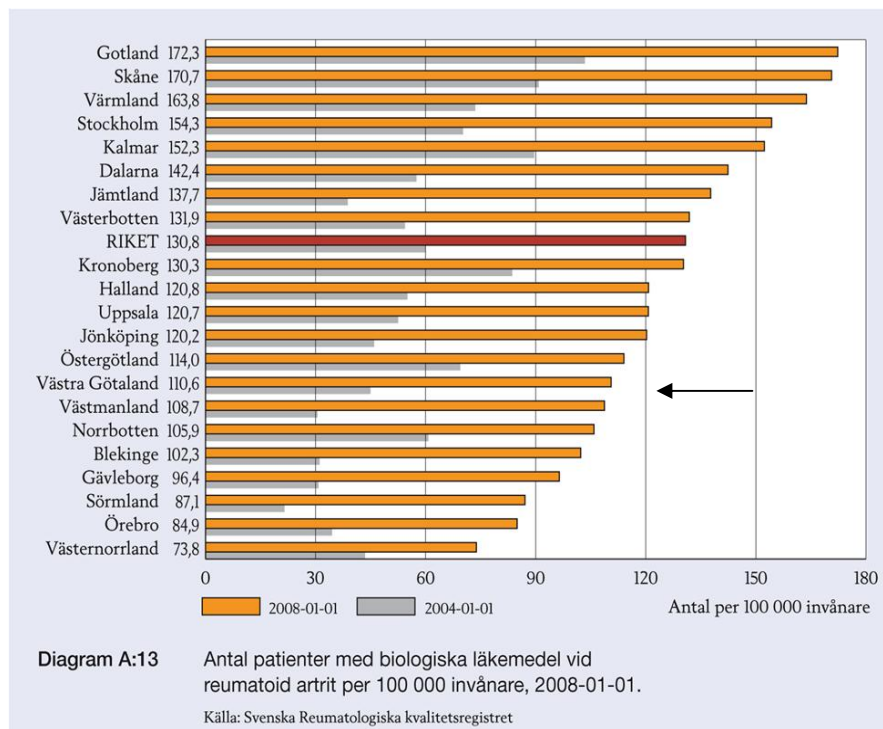
Efter initial utvärdering påbörjar patienten som regel behandling med ett DMARD (disease modifying anti-rheumatic drug) såsom Metotrexat (Mtx) eller Sulfasalazin (SSZ) oftast i kombination med lågdos peroral kortisonbehandling. Kontrollprover tas två veckor efter behandlingsstart och därefter enligt riktlinjer för specifikt DMARD. Patienten erhåller skriftlig information om medicineringen samt muntlig information av läkare och av sjuksköterska. Uppföljning av behandlingseffekten sker efter cirka 4 månader till patientansvarig läkare.

### TNF- hämmare

I slutet av 1990-talet introducerades en ny grupp läkemedel inom reumatologi, s.k. biologiska läkemedel. Dessa preparat utgör monoklonala antikroppar mot specifika steg i de processer som driver inflammationen. Preparaten är tekniskt komplicerade att framställa och därför dyra. Initialt var det framförallt RA patienter med svår, handikappande och långvarig sjukdom som erbjöds denna typ av behandling. Indikationerna har successivt utvidgats och preparaten är nu även godkända för fler inflammatoriska reumatiska sjukdomar som ankyloserande spondylit, psoriasisartrit och juvenil kronisk artrit. Indikationerna omfattar även vissa patienter med tidig RA.

Nationella behandlingsriktlinjer för RA och för spondartriter har utarbetats av Svensk Reumatologisk Förening. De TNF- hämmande läkemedlen har här fått en mer framträdande roll och har bedömts kunna komma i fråga även tidigt i sjukdomsförloppet.

Patienter som behandlas med TNF-hämmare och andra biologiska läkemedel registreras i ett nationellt register, ARTIS (Anti Reumatisk Terapi I Sverige) som är en del av SRR. Bland annat erhålls uppgifter på effekten av behandlingen och förekomst av biverkningar. Skillnader beträffande exempelvis behandlingsmönster mellan olika delar av Sverige kan också studeras. Man noterar att VGR behandlar 111 patienter/100 000 invånare jämfört med riket som ligger på 131. Andra universitetsområden ligger markant högre, exempelvis Skåne på 171 och Stockholm på 154 patienter/100 000 invånare. I VGR ligger således kostnaden för TNF-hämmare per invånare på ca 135 kronor jämfört med i riket som helhet ca 195 kronor per 100 000 invånare.



I VGR rekommenderar den regionala terapigruppen för reumatologi användning av TNF-hämmaren Remicade när det är möjligt före de andra två TNF-hämmarna, Enbrel och Humira eftersom årskostnaden för Remicade är lägre och ligger på ca 80 000 kr/ år och patient, jämfört med årskostnaden för Enbrel

och Humira på ca 145 000 kr/år. De nationella riktlinjerna för läkemedelsbehandling vid RA rangordnar inte preparaten eftersom tillgängliga data inte ger stöd för att någon TNF- hämmare är mer effektiv än någon annan.

**4 a. Antal patienter som utreds/behandlas på nuvarande sätt per år?**

Se utredning under punkt 3.

**4 b. Patientens normala väg genom vården.**

Var god se punkt 3.

**4 c. Faktisk väntetid till utredning/behandling i dagar.**

Enligt rapporten öppna jämförelser från Sveriges kommuner och landsting (2008) låg andelen patienter som väntat längre än 90 dagar på besök på reumatologmottagning i VGR på 13.2%, jämfört med 22.7% i riket som helhet. Reumatologi SU uppfyller vårdgarantin.

## Aktuell teknologi

**5 a. Namn, beteckning för aktuell teknologi som detta HTA-projekt avser.**

HTA- projektet avser behandling med läkemedel, sk TNF (tumor necrosis factor) -hämmare vid tidig RA med hög sjukdomsaktivitet, negativa prognostiska faktorer och tidigt påvisad erosivitet på röntgen.

**5 b. Verksamhetens/ HTA-projektgruppens uppfattning om teknologins potentiella värde. Max 1A4**

**Framställan:**

De nya nationella riktlinjerna för RA från 2008 anger att TNF-hämmare i kombination med metotrexat är en möjlig första hands medicinering vid tidig, nydebuterad RA (diagnosnummer M05, M06) med hög inflammatorisk aktivitet, negativa prognostiska faktorer och tidigt påvisade lederosioner på röntgen. Denna patientgrupp har tidigare behandlats med metotrexate i monoterapi eller kombinerat med ffa sulfasalazin och hydroxyklorokin. Vi genomför nu en HTA-process för att kartlägga det vetenskapliga underlaget för en ev. implementering av den nya strategin i VGR.

**5 c. Fokusera frågan för aktuellt HTA-projekt i en mening**

Är behandling med TNF-hämmare+ metotrexat bättre avseende effekt på sjukdomsaktivitet, fysisk funktion, livskvalitet, skelettpåverkan och arbetsförmåga jämfört med behandling med metotrexat enbart, hos patienter med tidig RA som har en hög sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer?

**5 d. Ange PICO**

P= Patienter med tidig RA (sjukdomsduration  $\leq$  3 år), hög aktivitet

I= TNF-hämmare\* + metotrexat

C= Enbart metotrexat

O= Förbättrad sjukdomsaktivitet, mätt med validerade skalor. (DAS 28, ACR minst 20%)

Funktionsmått, mätt med HAQ

Livskvalitet

Ledförändringar upptäckt via röntgen

Arbetsförmåga

\* Här avses registrerade TNF-hämmare, dvs. Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) och Etanercept (Enbrel®),

**5 e. Ämnesord.**

Tidig reumatoid artrit, behandling, TNF-hämmare,

Early or recent rheumatoid arthritis, treatment, TNF-inhibitors

<b>Evidensprövning</b>
------------------------

**6. Systematisk litteratursökning - görs av biblioteket i samråd med projektgruppen och HTA-centrum**

Biblioteket utförde under mars 2009 sökningar i databaserna PubMed, Cochrane Library, CINAHL samt ett antal kompletterande HTA-databaser. I tillägg gick biblioteket igenom referenslistor till relevanta artiklar. Sökningarna uppdaterades i augusti 2009. Sammanlagt identifierades 618 artiklar, varav 549 abstracts kunde sorteras bort av biblioteket. 38 artiklar sorterades bort av biblioteket; 30 originalartiklar och en 1 annan HTA-rapport skickades vidare till gruppen. 8 av dessa artiklar stämde med PICO och utgör underlag för rapporten. Sökstrategier, inklusions- och exklusionskriterier, limitering och urvalsprocess redovisas i detalj i bilaga 3, tillsammans med referenslistor. Sökning samt bortsortering av abstracts genomfördes av två bibliotekarier, i samråd med HTA-gruppen och HTA-centrum.

Artikelgranskningen i projektet baseras på SBU:s granskningsmallar (2008). Dessa mallar har utarbetats av professor Olle Nyrén, Karolinska Institutet, Stockholm.

## 7a. Beskriv kortfattat kunskapsläget för teknologin

### Klinisk effekt

Kunskapsläget utgår huvudsakligen från tre stora randomiserade kontrollerade kliniska studier med tre olika TNF-alfa-hämmare: ASPIRE av St Clair et al (influximab) från 2004 med 1049 patienter, PREMIER av Breedveld et al (adalimumab) från 2006 med 525 patienter och COMET av Emery et al (etanercept) från 2008 med 542 patienter. I analysen av dessa har vi gjort en samlad bedömning trots att man använt tre olika TNF-alfahämmare, dvs vi har arbetat under hypotesen att det rör sig om en klasseffekt.

Ett problem som har framkommit vid vår genomgång av litteraturen är betydande brister gällande redovisningen av den externa validiteten. I synnerhet redovisas exklusionskriterierna endast översiktligt. Det kan vara så att kompletta listor över inklusions- och exklusionskriterier inte är redovisade i artiklarna på grund av svårighet att av utrymmesskäl få med all information. Redovisning av detaljerade inklusions- och exklusionskriterier eliminerar dock inte problemet vad gäller extern validitet. Parametern är mycket viktig, eftersom den berör överförbarheten av erhållna data till en större, blandad patientpopulation vilket blir en nyckelfråga vid ett införande i rutinsjukvård.

En svårighet vad gäller den interna validiteten har varit att värdera det betydande bortfallet i studierna. I PREMIER som är en två-årig studie ligger bortfallet i adalimumab + metotrexat gruppen på 24 % och i placebo + metotrexat gruppen på 34 %. I ASPIRE, en ett-årig studie ligger bortfallet i influximab + metotrexat gruppen på 18 % och i placebo + metotrexat gruppen på 20 %. I COMET, en ett-årig studie, ligger bortfallet i etanercept + metotrexat gruppen på 19 % och i placebo + metotrexat gruppen på 29 %. Enligt granskningsmallen bör man starkt ifrågasätta den interna validiteten (= exklusion) när bortfallet ligger > 30 %, vilket är fallet i placebogruppen i PREMIER studien. PREMIER studien pågick dock längre än de två andra studierna, två år jämfört med ett år, vilket möjligen kan ha bidragit till ett högre bortfall. I PREMIER föll 18 % av patienterna i placebogruppen bort på grund av utebliven effekt, jämfört med endast 5 % i adalimumab+ metotrexat gruppen.

Samtliga studiers precision bedöms som godtagbar, och eftersom samtliga studier är positiva med kliniskt relevant utfallsmått blir precisionen ingen nyckelvariabel i bevisvärdesgraderingen.

Med tanke på betydande brister vad gäller extern validitet i samtliga tre nyckelstudier kan dessa rimligen åsättas maximalt ett medelhögt bevisvärde. Utöver detta gör det stora bortfallet i Premierstudien (34%) att den bör åsättas ett lågt bevisvärde. Den sammanvägda evidensstyrkan för dessa tre grundläggande arbeten blir därför 3 (= begränsat vetenskapligt underlag) för relevant utfallsvariabel (SBU 2008).

Utifrån detta grundmaterial har det sedan publicerats ett större antal arbeten med fokus på olika effektmått, vilket redovisas i Bilaga 1 och sammanfattat i fritext nedan. Effektmåtten som bedömts i HTA rapporten är: 1. Sjukdomsaktivitet (DAS28, ACR minst 20 %), 2. Funktion mätt med HAQ, 3. Röntgenologiska förändringar, 4. Livskvalitet och 5. Arbetsförmåga. Nedan följer en sammanfattning av de olika effekterna. Effektmåtten finns även tabellerade, var god se bilagor.

**Sjukdomsaktivitet:** I ASPIRE, PREMIER och COMET påvisades signifikant bättre effekt med kombinationsbehandling jämfört med metotrexat beträffande ACR20, ACR50 och ACR70 respons. Signifikant fler uppnådde remission (DAS28 <2.6) av kombinationsbehandling jämfört med metotrexat i PREMIER och COMET och vid högre dos influximab i ASPIRE (6 mg/kg kroppsvikt,  $p < 0.001$  men gränsvärde för lägre dos 3 mg/kg kroppsvikt,  $p = 0.065$ ). Nedgången av DAS28 var

signifikant mer uttalad i både 6 mg och 3 mg infliximab grupperna jämfört med metotrexat enbart. Andelen patienter med DAS28<2.6 respektive ACR70 var ca 50% vid kombinationsbehandling jämfört med ca 20% med MTX enbart. Sammantaget bedöms evidensgraden för effekt på sjukdomsaktiviteten som 3, dvs begränsat vetenskapligt underlag, och storleken på effekten bedöms som kliniskt relevant.

**Funktion mätt med HAQ:** I ASPIRE, PREMIER och COMET fann man signifikant mer uttalad förbättring av funktionen med kombinationsbehandling jämfört med metotrexat. I ASPIRE, PREMIER och COMET redovisas också andel av patienter som erhöll en funktionsförbättring som bedöms vara kliniskt relevant. Andelen med kliniskt relevant funktionsförbättring var signifikant högre av kombinationsbehandling jämfört med metotrexat enbart. I COMET redovisat också andel av patienter som uppnådde ett funktionsmått som bedöms återspegla normal funktion. Andelen som uppnådde detta var signifikant högre av kombinationsbehandling jämfört med av metotrexat. Sammantaget bedöms evidensgraden för effekt på funktionen som 3 (begränsat vetenskapligt underlag) och effekten som kliniskt relevant.

**Röntgenologiska förändringar:** I ASPIRE, PREMIER och COMET fann man signifikant mindre progress av röntgenologiska ledsador i händer och fötter av kombinationsbehandling jämfört med av metotrexat. I ASPIRE och COMET anges också andel av patienter där röntgenskadorna inte tilltar. Andelen röntgenologiskt icke progredierande patienter var signifikant större i kombinationsgrupperna jämfört med i metotrexat grupperna. Sammantaget bedöms evidensgraden för effekt på skelettskador som 3, dvs begränsat vetenskapligt underlag.

**Livskvalitet:** I en publikation av Kimel et al som utgår från PREMIER studien redovisas effekten på hälsorelaterad livskvalitet mätt med SF-36. Man fann en större förbättring i kombinationsgruppen jämfört med metotrexat efter 12, 52 och 104 veckor. Kombinationsbehandling resulterade i en livskvalitet i nivå med normalbefolkningens efter 52 och 104 veckor. I ASPIRE ökade livskvaliteten mätt med SF-36 signifikant mer i kombinationsgruppen (6 mg/kg kroppsvikt) jämfört med i metotrexatgruppen. I en publikation av Kekow et al som utgår från COMET populationen fann man bättre effekt på SF-36, smärta och trötthet i kombinationsgruppen jämfört med metotrexat enbart. Sammantaget bedöms evidensgraden för effekt på livskvalitet som 3, dvs begränsat vetenskapligt underlag.

**Arbetsförmåga:** Effekten på arbetsförmågan finns redovisad i en artikel av Smolen et al som utgår från ASPIRE studien, i en artikel av Kimel et al som utgår från PREMIER studien och i COMET studien. Smolen skriver att andelen av patienter som övergick från att vara arbetsföra till att inte vara det under studiens gång var signifikant lägre i kombinationsgruppen jämfört med i metotrexatgruppen. Andelen av patienter som förlorade arbetsdagar till följd av sin RA var också signifikant lägre i kombinationsgruppen jämfört med i metotrexatgruppen. Kimel presenterar bland annat kriteriebaserade data som utgår från SF-36 och utmynnar i ett slags risk att förlora arbetet. I kombinationsgruppen fick man en mer uttalad minskad risk från 30.9%- 13.3% jämfört med i metotrexat gruppen 30.3% till 17.3%. I COMET redovisas att andel patienter av dem med arbetsförmåga vid studiestart som under studiens gång var arbetsoförmögna under någon period var signifikant lägre i kombinationsgruppen jämfört med i metotrexatgruppen. Sammanfattningsvis bedöms evidensgraden för arbetsförmåga som 4, dvs otillräckligt, men resultaten pekar mot att kombinationsbehandlingen har gynnsam effekt på arbetsförmågan. En svårighet med bedömning av arbetsförmågan är att det saknas vedertagna effektmått och att uppföljningstiden i studierna är relativt kort.

**Biverkningar:**

Läkemedlen är godkända och det finns därför ett omfattande register på rapporterade biverkningar som gjorts tillgängliga för HTA-gruppen via Läkemedelsverkets databas. Biverkningarna domineras av infektionsproblematik. Man skall emellertid komma ihåg att denna databas bygger på biverkningar hos en annan patientgrupp än den som diskuteras i vår HTA-rapport. Under de år biverkningarna rapporterades tillämpades en ”step-up”-strategi för användning av TNF-alfa-hämmare, dvs de användes i huvudsak på de allra svårast sjuka patienterna. Eftersom slutsatserna i rapporten vad gäller effekt baseras på de tre stora materialen (ASPIRE, infliximab, 2004; PREMIER, adalimumab 2006; och COMET, etanercept 2008) är det därför rimligt att fokusera på biverkningsprofilen i just dessa tre material:

ASPIRE (infliximab, St Clair et al 2004, n=1049): Biverkningar i samband med infusion sågs hos 21% (3 mg/kg) respektive 15% (6 mg/kg) jämfört med 7% med placebo. Två patienter i vardera gruppen (0.5%) hade allvarliga reaktioner och tre patienter i högdosgruppen hade anafylaktoid reaktion (fördefinierad). Man såg en ökad andel allvarliga infektioner i infliximabgruppen (ca 5% vs 2.1 % i kontrollgruppen). Vanligaste infektionen var samhällsförvärd pneumoni. Man såg 4 fall av TB med i två fall initialt negativ PPD. 4 patienter fick cancerdiagnos, alla i MTX-infliximab 6 mg/kg gruppen. Ett dödsfall pga MTX-relaterad lungtoxicitet (således ej infliximab-relaterat).

PREMIER (adalimumab, Breedveld et al 2006, n=525): Inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller adverse events (AE) eller serious AEs. I kombinationsgruppen sågs 9 allvarliga infektioner inkluderande ett fall av TB (TB-profylax gavs till riskpatienter). 10 cancrar sågs, varav i två kombinationsterapi- gruppen, fyra i monoterapigruppen och fyra i MTX-gruppen.

COMET (etanercept, Emery et al 2008, n=542): 92% i MTX-gruppen och 90% i kombinationsbehandlingsgruppen rapporterade adverse events. Inga skillnader mot MTX enbart, snarare tendens till fördel för kombinationsterapi. 8 allvarliga infektioner i MTX-gruppen och fem i kombinationsgruppen fick allvarliga infektioner. 8 cancrar, varav 4 i MTX-gruppen och fyra i kombinationsgruppen.

**7b. Inkluderade artiklar - bilaga 1****7c. Exkluderade artiklar - bilaga 2****8 a. Pågående vetenskapliga studier?**

Det pågår flera nya läkemedelsstudier inom området.

**9. Vilken specialitetsförening eller sektorsråd rekommenderar teknologin?**

- Specialistföreningar
- Sektorsråd
- Annat

**Vilken specialistförening eller sektorsråd?**

Specialistförening: Svensk Reumatologisk Förening  
Sektorsråd: Sektorsrådet i reumatologi i VGR

## Etiska aspekter

### 10 a. Etiska konsekvenser

Om läkemedlen är effektiva är det rimligt att behandling startas i tidigt skede, för att motverka tilltagande handikapp med associerat ökat lidande, försämrad livskvalitet och förkortad livslängd för patienterna. Utbredd användning av dessa dyra läkemedel riskerar emellertid att skapa betydande undanträngningseffekter i en pressad sjukvårdsekonomi. Som ett uttryck för detta problem finns det en heterogenitet vad gäller förskrivningsmönstret för TNF-alfa-hämmare inom landet, vilket skapar etiska frågetecken.

### 10 b. Riskerar andra patientgrupper eller annan vård att trängas undan till följd av ett införande av den nya teknologin?

Utbredd användning av dessa mycket dyra läkemedel kan mycket väl skapa undanträngningseffekter.

## Organisationen

### 11 a. När kan den nya teknologin börja användas?

Omgående. Läkemedlen finns och organisationen för att kunna sätta in och administrera läkemedlen finns.

### 11 b. Används teknologin på andra sjukhus i VGR eller Sverige?

Inte i VGR men på andra enheter i Sverige.

### 11 c. Medför nya teknologin enligt projektgruppen konsekvenser för personalen?

Ökad behandling med TNF- hämmare medför behov av fler sjuksköterskor som ger Remicade infusioner och fler behandlingsplatser. Det resulterar också i ett ökat behov av sjuksköterskeresurser inom öppenvården som bland annat informerar patienterna om medicinerna och om injektionstekniken till de patienter som inte kan använda Remicade utan istället behandlas med Enbrel eller Humira som ges subcutant (spruta under huden).

Den förändrade vårdformerna för reumatologin avspeglar sig i siffrorna som inhämtats från Vega, vårddatabasen. Antalet vårddagar med huvuddiagnos RA (M05, M06) minskar i regionen. Färre patienter är så pass allvarligt sjuka att de är i behov av inläggande vård och mer vård kan skötas polikliniskt eller via dagsjukvård.

### 12. Påverkan för andra kliniker eller servicefunktioner på sjukhuset eller i övriga VGR?

Kan medföra ökat behov av blodprovskontroller och därmed ökad belastning på klin kem laboratorier.

<b>Ekonomi</b>
----------------

**13. Nuvarande kostnader?**

Årskostnaden för metotrexat ligger på ca 450 kr/ patient och år. En mindre andel patienter får gastro-intestinala biverkningar såsom illamående av metotrexat tabletter och då kan metotrexat i injektionsform prövas istället. Årskostnaden ligger då på cirka 15 000 kr /patient och år.

**14. Förväntade kostnader med nya teknologin?**

Cirka 25 % av patienterna med tidig RA (omräknat från ovanstående siffror knappt 100 patienter/år) bedöms kunna bli föremål för tidig insättning av TNF- hämmare. Enligt de nationella behandlingsriktlinjerna skall det vara patienter med hög sjukdomsaktivitet, ogynnsamma prognostiska faktorer samt med tidigt påvisade erosioner på röntgen.

Förekomst av reumatoid faktor och/eller anti-CCP antikroppar, hög SR eller CRP, tidig förekomst av röntgenologiskt påvisbara erosioner och många svullna leder utgör negativa prognostiska faktorer för tilltagande lederosivitet. Påverkan av funktionen mätt med HAQ är också en negativ prediktor för utveckling av tilltagande funktionshandikapp, co-morbiditet och mortalitet.

Utifrån fördelningen av det uppskattade antalet patienter med tidig RA och att man kan överväga behandling med TNF- hämmare till 25 % av dessa patienter får man fram att det årligen handlar om cirka 49 patienter på SU, 16 patienter på SÄS, 15 på SKAS och 14 inom NU-sjukvården.

Årskostnaden för Remicade per patient år 1 ligger på 84 000 kr för den lägsta dosen, 200 mg/infusion. Patienter som väger mer kan behöva högre dos, dosen är 3 mg/kg kroppsvikt vid RA. Kostnaden för att administrera varje dropp ligger på cirka 1500 kr och för att ge droppen under ett år på cirka 12000 kr (uträknat för några år sedan vid Reumatologi SU). Alla patienter tål inte Remicade utan man kan behöva byta till Enbrel eller Humira vars årskostnad ligger på cirka 145 000 kr per patient.

Baserat på en genomsnittlig årskostnad per patient på 110 000 kr får man ökade läkemedelskostnader enligt nedan tabell.

Sjukhus/region	Antal patienter	Årskostnad, SEK
SU	49	5 390 000
SÄS	16	1 760 000
SKAS	15	1 650 000
NU	13	1 430 000
<b>Totalt</b>	<b>93</b>	<b>10 230 000</b>

**15. Totala kostnadsförändringar?**

För reumatologiklinikerna innebär introduktion av insättning av TNF – hämmare vid tidig RA en ökad läkemedelskostnad för klinikerna enligt beräkningen under fråga 14.

Organisationen inom Reumatologi SU har omdanats från fler slutenvårdsplatser till fler behandlings och dagsjukvårdsplatser. Personalstyrkan och lönekostnaderna är däremot väsentligen oförändrade.

## 16. Finns utrymme för merkostnader inom egen budget? (verksamhet/område/sjukhus)

Nej.

## 17. Finns hälsoekonomiska analyser?

Det finns än så länge relativt begränsat med data vad det gäller de hälsoekonomiska konsekvenserna på längre sikt av behandling med TNF- hämmare utifrån svenska förhållanden.

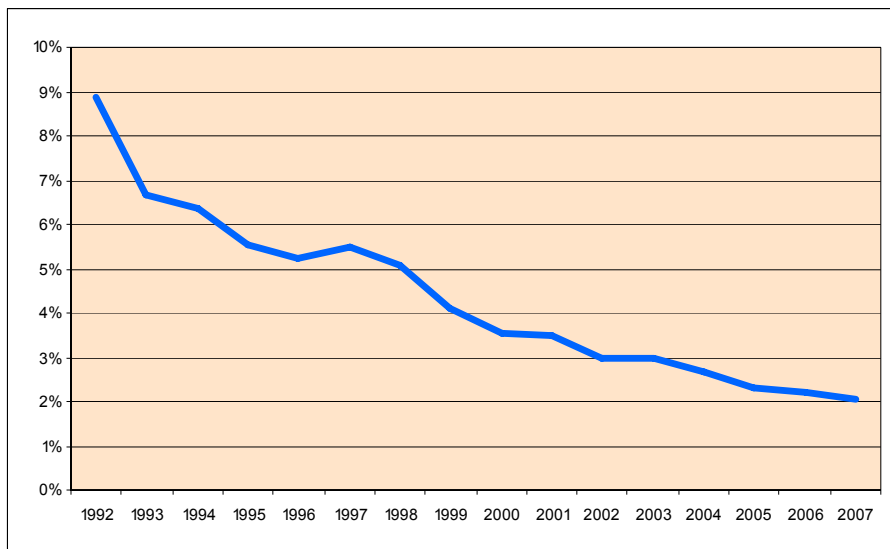
I en artikel som byggde på en två-årig studie med Enbrel till patienter med etablerad RA konkluderar man att kostnaden för behandlingen med Enbrel + metotrexat jämfört med metotrexat hamnade på en acceptabel nivå (Kobelt et al Ann Rheum Dis 2005;64:1174-1179).

I en annan studie av 637 RA patienter som behandlats med Remicade under i medel 5.1 år och som ingår i STURE (Stockholm TNF-alpha follow-up registry) registret fann man att behandlingen användes på ett kostnadseffektivt sätt (Lekander et al, Abstract Riksstämman 2008).

I en nyligen publicerad artikel som också bygger på data från STURE registret på 594 RA patienter som följdes upp under cirka 5 år fann man att antalet arbetstimmar/vecka hade ökat signifikant på cirka 6.5 timmar. Patienternas medelålder var cirka 40 år och sjukdomsdurationen cirka 9 år. Man fann också att HAQ vid base-line var starkt associerat till arbetskapaciteten (Augustsson J et al. Ann Rheum Dis, published online 25 May 2009).

Proteskirurgi hos patienter med inflammatorisk reumatisk sjukdom har minskat i landet.

Bilden nedan visar på den kraftigt minskade andelen av höftproteser vid inflammatorisk reumatisk sjukdom (uppgifter från höftprotesregistret, Garellick)



Antalet västragötalänningar med RA som huvuddiagnos och som har genomgått ledplastik har också successivt minskat (Vårddatabasen Vega). Minskningen sammanfaller tidsmässigt med användning av mer potent medicinering av RA patienterna och med introduktionen av biologiska läkemedel. Man skall dock komma ihåg att denna utveckling rör hela gruppen RA-patienter, inte bara den undergrupp som studeras i denna HTA.

## Obesvarade frågeställningar

### 18. Viktiga vetenskapliga kunskapsluckor?

Långtidseffekter saknas bland annat vad det gäller mer långsiktiga hälsoekonomiska konsekvenser och effekt på mortalitet.

### 19. Finns det inom er verksamhet intresse för att initiera studier inom området?

Det finns intresse av att initiera studier inom området exempelvis för att belysa och jämföra effekter mellan de olika TNF- hämmarna och mellan TNF- hämmare och andra biologiska läkemedel, MabThera (B-cells depletion), Orencia (T-cells hämmare) och RoActemra (IL-6 hämmare). Det finns även intresse av att studera utglesning av administreringstillfällena alternativt utsättning efter uppnådd remission.

## Sammanfattning

### 20. Sammanfattning

#### Metod och målgrupp:

Tidig RA med hög sjukdomsaktivitet är ett tillstånd som kan leda till progredierande leddestruktion och funktionsnedsättning vilket resulterar i försämrad livskvalitet och påverkan på arbetsförmågan. RA patienter har kortare livslängd jämfört med normalbefolkningen som bland annat är sammankopplat med funktionsnedsättningen. TNF- hämmare är biologiska läkemedel som är komplicerade att framställa och som utgörs av monoklonala antikroppar eller fusionsproteiner med lösliga receptorer som blockerar effekten av det inflammationsstimulerande ämnet TNF. TNF – hämmare har god effekt på och används frekvent vid etablerad RA som har längre sjukdomsduration. I detta HTA - projekt har effekten av TNF- hämmare i kombination med metotrexat i jämförelse med placebo + metotrexat studerats hos patienter med tidig RA (sjukdomsduration < 3 år) och hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare har behandlats med metotrexat.

#### Frågeställning P I C O:

Är behandling med TNF- hämmare + metotrexat bättre avseende effekt på sjukdomsaktivitet, fysisk funktion, skelettpåverkan, livskvalitet, och arbetsförmåga jämfört med behandling med metotrexat hos patienter med tidig RA som har en hög sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer?

#### Studerad patientnytta och risker:

Kunskapsläget baseras till största delen på tre stora randomiserade kontrollerade studier, ASPIRE, PREMIER och COMET.

*Sjukdomsaktiviteten:* Två arbeten med medelhögt och två med lågt bevisvärde. Signifikant bättre effekt på sjukdomsaktiviteten i kombinationsgruppen jämfört med i metotrexatgruppen, där storleken på effekten bedöms vara kliniskt relevant (evidensgrad 3, begränsat vetenskapligt underlag).

*Fysiska funktionen:* Tre arbeten (varav två av dessa utgår från samma studiepopulation) med medelhögt och två med lågt bevisvärde, med signifikant bättre effekt på den fysiska funktionen i kombinationsgruppen jämfört med i metotrexatgruppen (evidensgrad 3, begränsat vetenskapligt underlag). Storleken på effekten bedöms vara kliniskt relevant.

*Skelettskador (röntgenologiska förändringar):* Ett arbete med lågt och två med medelhögt bevisvärde (evidensgrad 3, begränsat vetenskapligt underlag). Studierna visar på signifikant mindre progression av röntgenförändringar i skelettet av kombinationsbehandling jämfört med av enbart metotrexat.

*Livskvalitet:* Två arbeten med lågt och två med medelhögt bevisvärde (evidensgrad 3 begränsat vetenskapligt underlag). Samtliga studier visar på signifikant bättre effekt på livskvaliteten av kombinationsbehandling jämfört med av metotrexat enbart.

*Arbetsförmågan:* Två arbeten med lågt och två med medelhögt bevisvärde, varav två med avsaknad av skillnader mellan grupperna i det primära utfallsmåttet men i sekundära utfallsmått (evidensgrad 4, otillräckligt vetenskapligt underlag). En svårighet med bedömning av arbetsförmågan är att det saknas vedertaget och accepterat effektmått på denna variabel Uppföljningstiden är också kort för att studera långsiktiga effekter på arbetsförmågan.

Vad gäller biverkningssidan finns det en heterogenitet mellan de tre studierna, där man i ASPIRE (infiximab) såg en ökning av både infusionsreaktioner och allvarliga infektioner i kombinationsgruppen. I PREMIER och COMET sågs inga signifikanta skillnader mellan mono- och kombinationsterapi. Det är oklart om dessa skillnader i biverkningsmönstret är substansspecifika eller ej. Invänt sjukdomens svårighetsgrad och storleken på behandlingseffekten bedöms biverkningsprofilen vid kombinationsbehandling som acceptabel.

#### **Etiska frågeställningar:**

Utbredd användning av dessa dyra läkemedel kan skapa betydande undanträngningseffekter i en pressad sjukvårdsekonomi. Samtidigt känns det etiskt oförsvarbart att undanhålla effektiva läkemedel enbart av ekonomiska skäl. Dilemmat belyses av att det finns en betydande heterogenitet vad gäller förskrivningsmönstret för TNF-alfa-hämmare inom landet. Det finns en icke negligerbar biverkningsproblematik och långtidseffekterna av dessa potenta substanser är ofullständigt kända. Nationella register finns i Sverige och flera andra länder som bevakar/följer långtidseffekter med stor noggrannhet.

#### **Ekonomiska aspekter**

Ett införande i rutinsjukvård i VGR skulle ge en uppskattad direkt ökning av läkemedelskostnaderna på ca 10 miljoner årligen. Till detta kommer kostnader för läkemedelshantering och läkemedelsadministration. Å andra sidan förväntas en effektivare behandling av dessa som regel arbetsföra patienter att minska behovet av slutenvård, sjukfrånvaro och arbetslöshet. Det finns ännu inte redovisat några svenska hälsoekonomiska analyser av patienter med tidig RA som erhållit behandling med TNF- hämmare. De tre stora internationella randomiserade kontrollerade studierna talar dock för att behandlingen motverkar RA-sjukdomens negativa effekt på arbetsförmågan och förbättrar den hälsorelaterade livskvaliteten.

#### **Samlad bedömning av evidensläget**

Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag (evidensgrad 3) för en kliniskt relevant positiv effekt av kombinationsbehandling vid utfallsmåtten sjukdomsaktivitet, fysisk funktionsgrad, röntgenologiskt påvisbara skelettförändringar samt hälsorelaterad livskvalitet. Underlaget bedöms otillräckligt (evidensgrad 4) vad gäller utfallsvariabeln arbetsförmåga. Biverknings- problematiken bedöms vara hanterbar men kräver särskilt vad gäller infektionsproblematiken och långtidseffekter fortsatt noggrann uppföljning, vilket också sker inom ramen för befintliga register.

Bilaga 1

**Utfallsmått: Arbetsförmåga.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Bejarano, 2008, multicenter, UK Germany, ref nr 4	RCT, <2 år sjd dur, DAS28 i Ada+mtx=5.9 och i Pl+mtx=6.0 148 pat, Ada+mtx=75, placebo+mtx=73 Ada+mtx, bortfall 25 st, 33%, ITT=75 Pl+mtx, bortfall 37 st, 50%, ITT=73 Inkluderade pat som hade en anställning med lön och som rapporterade RA relaterade arbetshinder.	Primary outcome ”job loss of any cause and/or imminent job loss” I 16 v, ada+mtx 12 st vs pl+mtx 20 st, p=0.092 II 56 v, ada+mtx 14 st vs pl+mtx 29 st, p=0.005 Mängd förlorad arbetstid: ada+mtx 8.6% vs pl+mtx 18.4%, p=0.038 Signifikant förbättring av WIS score i ada+mtx vs pl+mtx, p=0.025	Studien designad för att i första hand studera effekt på arbete vid 16 v, om pat uppfyllde ”job loss of any cause and/or imminent job loss” togs pat ur studien av etiska skäl. WIS=work disability scale följdes	Lågt bevisvärde  (mkt stort bortfall)
Kimmel 2008, multicenter, USA, Australien, Europa Ref nr 17 Subanalys av PREMIER N=525	RCT, <3 års sjd dur, 2 år, DAS28 i Ada+mtx=6.3, (Ada+pl= 6.4), pl+mtx=6.3 Aktiv sjukdom ( $\geq 8/68$ svullna + $\geq 10/66$ ömma leder + CRP $\geq 15$ mg/L eller RF positiv eller erosioner) N=525 (799) pat Ada+mtx=268, (Ada+pl= 274), pl+mtx=257 Bortfall: Ada+mtx=65, 24% (Ada+pl= 107, 39%) pl+mtx=88, 34% SF-36 jämförs med två amerikanska referensdatabaser. Testar inte	Exempel: Criterion based: Förlora arbete % 0 v och 104 v: Komb: 30.9-13.3 Mtx+pl: 30.3-17.3  Content-based: Svårt gå ett kvarter % 0v och 104v: Komb: 46.2-7.5 Mtx+pl: 44.4-13.3	ITT för ACR responses patienter som föll bort räknades som non-responders. Ej skillnad i klinisk effekt mellan ada+pl och pl+mtx men skillnad i rtg. Ada+pl redovisas inte alls	Lågt bevisvärde  (stora bortfall)

## Utfallsmått: Arbetsförmåga.....

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
	skillnader mellan behandlingsgrupperna utan jfr med referenser. Ej enkät för arbetsförmåga utan content-based och criterion based info om arbetet utifrån SF-36 resultat.			
Emery, 2008, multicenter, 70 st, Eur, Latin Am, Asien, Austr, ref nr 12 COMET	RCT, Dubbelblind, 52 veckor ITT med LOCF för missing data Duration 3-24 månader (medel 9) Aktiv sjukdom: - DAS28>3.2 + SR>28 mm/h eller CRP>20 mg/L 92 % med DAS28>5.1 Medel för DAS28: 6.5 73% kvinnor, Medel 51 år N=542 Etanercept 50mg/vecka +mtx= 274 placebo + mtx=268 Bortfall: etan+mtx, 19.3% Pl+mtx, 29.5%	Andel patienter av dem med arbetsförmåga vid studiestart som under studiens gång var arbetsförmögna under någon period. 9% vs 24%, p=0.004		Medelhögt bevisvärde
Smolen, 2006, multicenter, 122 st, Nordamerika, Europa, ref nr 20 Subanalys av ASPIRE, endast patienter <65 år	RCT, Dubbelblind, 54 veckor ITT med LOCF, duration ≤ 3 år (medel 0.9 år) Aktiv sjukdom: ≥ 10/68 svullna + ≥12/66 ömma leder + CRP ≥20 mg/L o/eller RF positiv o/eller erosioner N=856 varav 235 mtx+placebo och 621 mtx+ infl låg el högdos.  (ASPIRE: Medel för DAS28: 6.7, 82 %	Ingen signifikant skillnad mellan andel i arbete mellan infl+mtx och pl+mtx. Andel av patienter som ändrades från arbetsför till inte arbetsför var 8% infl+mtx vs 14% pl+mtx, p=0.05 En mindre andel av patienter i infl+mtx gruppen förlorade arbetsdagar vs andelen i	Frågor: 1. Arbetsför: ja eller nej Ja= har ett arbete eller känner sig tillräckligt bra för att arbeta om arbete fanns. Nej= har inget arbete eller känner sig inte tillräckligt bra för att	Medelhögt bevisvärde (bygger på ASPIRE, med låg extern validitet, neg studie vad gäller primär endpoint)

Bilaga 1

**Utfallsmått: Arbetsförmåga.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
	erosiva N=1049 71% kvinnor, Medel 50 år Infliximab 6 mg/kg eller 3 mg/kg vecka 0, 2 och 6, därefter var 8:e vecka + methotrexate vs placebo + methotrexate Bortfall: Infl 6 mg/kg+mtx 20%, Infl 3 mg/kg +mtx, 18%, pl+mtx, 20%)	pl+mtx gruppen, p=0.010 Tex andel som förlorade > 10 dgr: 9.6% (infl+mtx) vs 16.7% (pl+mtx), p=0.02 Tex andel som förlorade 0 dgr: 79% (infl+mtx) vs 67% (pl+mtx), p<0.01	arbeta om arbete fanns.  2. Patienter som hade ett arbete fick ange hur många dagar de inte kunnat arbeta pga av sin sjukdom sedan den sista uppföljningen.	

## Utfallsmått: Livskvalitet.....

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Bejarano, 2008, multicenter, UK Germany, ref nr 4	RCT, <2 år sjd dur, DAS28 i Ada+mtx=5.9 och i Pl+mtx=6.0  148 pat, Ada+mtx=75, Pl+mtx=73 Ada+mtx, bortfall 25 st, 33%, ITT=75 Pl+mtx, bortfall 37 st, 50%, ITT=73	$\Delta$ RAQol 56 v Pl+mtx, -4.7, Ada+mtx, -7.6, p=0.027	Studien designad för att i första hand studera effekt på arbete vid 16 v, om pat uppfyllde ”job loss of any cause and/or imminent job loss” togs pat ur studien av etiska skäl	Lågt bevisvärde  (mkt stort bortfall, tveksam extern validitet)
Kimmel 2008, multicenter, USA, Australien, Europa Ref nr 17 Subanalys av PREMIER	RCT, <3 års sjd dur, 2 år, DAS28 i Ada+mtx=6.3, (Ada+pl= 6.4), pl+mtx=6.3 Aktiv sjukdom ( $\geq 8/68$ svullna + $\geq 10/66$ ömma leder + CRP $\geq 15$ mg/L eller RF positiv eller erosioner) N=525 (799) pat Ada+mtx=268, (Ada+pl= 274), pl+mtx=257 Bortfall: Ada+mtx=65, 24% (Ada+pl= 107, 39%) pl+mtx=88, 34% SF-36 jämförs med två amerikanska referensdatabaser.	Förbättring i SF-36 fysisk komponent summa poäng (PCS) efter 12 veckor: 11.8 vs 7.2 $\Delta$ 4.6 efter 52 veckor: 15.8 vs 12.0 $\Delta$ 3.8 efter 104 veckor: 16.1 vs 12.2 $\Delta$ 3.9 >2.5 poängs skillnad= kliniskt betydelsefullt Kombinationsbehandling gav SF-36 poäng i samma nivå som normalbefolkningens efter 52 och 104 v.	ITT för ACR responses patienter som föll bort räknades som non-responders.	Lågt bevisvärde (stora bortfall)

**Utfallsmått: Livskvalitet.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
St Clair 2004, multicenter, 122 st, Nordamerika, Europa, ref nr 22 ASPIRE	RCT, Dubbelblind, 54 veckor ITT med LOCF, duration ≤ 3 år (medel 0.9 år) Aktiv sjukdom: ≥ 10/68 svullna + ≥12/66 ömma leder + CRP ≥20 mg/L o/eller RF positiv o/eller erosioner Medel för DAS28: 6.7, 82 % erosiva N=1049 71% kvinnor, Medel 50 år Infliximab 6 mg/kg eller 3 mg/kg vecka 0, 2 och 6, därefter var 8:e vecka + methotrexate vs placebo + methotrexate Bortfall: Infl 6 mg/kg+mtx 20%, Infl 3 mg/kg +mtx, 18%, pl+mtx, 20%	Förbättring i SF-36, fysisk komponent summa poäng 13.2 (6 mg/kg) 11.7 (3 mg/kg) vs 10.1 (placebo) Δ3.1 (p=0.05) respektive Δ1.6 (p=0.10)	Effekt på SF-36, mental komponent summa poäng är inte rapporterad.	Medelhögt bevisvärde (stora bortfall, gränssignifikant effekt)
Kekow, 2009 Europa, Sydamerika, Asien, Australien Ursprungsmaterial COMET	RCT < 2 år sjukdomsdur (mean 9 mån) Mean DAS28 6.5 vid baseline 528 pat, eta+MTX 265, Pl+MTX 263 Uppföljning 52 veckor Sekundära endpoints från COMET; HAQ, EuroQoL, VAS trötthet, VAS smärts, HADS, SF-36 Bortfall: eta+MTX 62 (23%), Pl+MTX 93 (35%)	Mtt (minst en behandling+en uppföljning rapporterad). LOCF för missing data. Sign större förbättringar hos eta+MTX vs pl+MTX; EQ-5D utility: 0.34 (eta+MTX) vs 0.29 (pl+MTX), p=0.011 EQ-5DVAS: 26.6 (eta+MTX) vs 21.7 (pl+MTX), p=0.003	Inga skillnader i HADS depression eller ångest, förbättring i båda grupperna. Ej heller SF-36 (mental). Pat som uppnådde remission hade signifikant större förbättring i alla PROs än pat som uppnådde låg sids aktivitet med	Medelhögt bevisvärde

Bilaga 1

**Utfallsmått: Livskvalitet.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
		VAS trötthet: -29.7 (eta+MTX) vs -19.7 (pl+MTX), p<0.001 VAS smärta: -41.9 (eta+MTX) vs -31.4 (pl+MTX), p<0.001 SF-36 (fysisk): 13.7 (eta+MTX) vs 10.7 (pl+ MTX), p=0.003.	ej remission som i sin tur hade sign förbättring jmf m pat som ej uppnådde låg sjds akt (gäller alla PROs utom HADS ångest).	

**Utfallsmått: Röntgenförändringar.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Breedveld, 2006, multicenter Australien, Europa, Nord-Amerika, ref nr 7 PREMIER	RCT, Dubbelblind, 2 år, <3 års sjukdom, DAS28 i Ada+mtx=6.3, (Ada+pl=6.4), pl+mtx=6.3 Aktiv sjukdom ( $\geq 8/68$ svullna + $\geq 10/66$ ömma leder + CRP $\geq 15$ mg/L eller RF positiv eller erosioner) N=525 (799) pat Ada+mtx=268, (Ada+pl= 274), pl+mtx=257 Bortfall: Ada+mtx=65, 24% (Ada+pl= 107, 39%) pl+mtx=88, 34% Erosiva Ada+mtx=93%, (Ada+pl=94%), pl+mtx=95%	Medelförändring av modifierad total Sharp Score efter 1 år: 1.3 vs 5.7, $p < 0.001$ efter 2 år: 1.9 vs 10.4, $p < 0.001$	ITT för ACR responses patienter som föll bort räknades som non-responders.	Lågt bevisvärde (låg extern validitet, stort bortfall )
Emery, 2008, multicenter, 70 st, Eur, Latin Am, Asien, Austr, ref nr 12 COMET	RCT, Dubbelblind, 52 veckor ITT med LOCF för missing data Duration 3-24 månader (medel 9) Aktiv sjukdom: - DAS28 $>3.2$ + SR $>28$ mm/h eller CRP $>20$ mg/L 92 % med DAS28 $>5.1$ Medel för DAS28: 6.5 73% kvinnor, Medel 51 år N=542 Etanercept 50mg/vecka +mtx= 274 placebo + mtx=268 Bortfall: etan+mtx, 19.3% Pl+mtx, 29.5%	Medelförändring av total Sharp Score 0.27 (95% KI -0.13-0.68) vs 2.44 (95% KI 1.45-3.43) $\Delta$ 2.17  Non-progression mTSS $<0.5$ : 80% vs 59%, $\Delta$ 21%, $p < 0.001$	Minsta kliniska viktiga skillnad ej definierad eller redovisad	Medelhögt bevisvärde  (problem med extern validitet i COMET-studien)

**Utfallsmått: Röntgenförändringar.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
St Clair 2004, multicenter, 122 st, Nordamerika, Europa, ref nr 22 ASPIRE	RCT, Dubbelblind, 54 veckor ITT med LOCF, duration ≤ 3 år (medel 0.9 år) Aktiv sjukdom: ≥ 10/68 svullna + ≥12/66 ömma leder + CRP ≥20 mg/L o/eller RF positiv o/eller erosioner Medel för DAS28: 6.7, 82 % erosiva N=1049 71% kvinnor, Medel 50 år Infliximab 6 mg/kg eller 3 mg/kg vecka 0, 2 och 6, därefter var 8:e vecka + methotrexate vs placebo + methotrexate Bortfall: Infl 6 mg/kg+mtx 20%, Infl 3 mg/kg +mtx, 18%, pl+mtx, 20%	Medelförändring av modifierad total Sharp Score 0.5 ( 6mg/kg), 0.4 (3mg/kg), vs 3.7 (placebo), p<0.001 för båda jämförelserna Andel pat som med radiologisk progression över SDD (>9.03) var 1.9% (6mg/kg), 3.9% (3mg/kg), vs 11.0% (placebo), p<0.001 för båda jämförelserna SDD= smallest detectable difference tSS range 0-448		Medelhögt bevisvärde  (bristande extern validitet i original-materialet)

## Utfallsmått: Funktionen HAQ.....

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Bejarano, 2008, multicenter, UK Germany, ref nr 4	RCT, <2 år sjd dur, 56 v, DAS28 i Ada+mtx=5.9 och i Pl+mtx=6.0 148 pat, Ada+mtx=75, Pl+mtx=73 Ada+mtx, bortfall 25 st, 33%, ITT=75 Pl+mtx, bortfall 37 st, 50%, ITT=73	$\Delta$ HAQ 56 v Pl+mtx, -0.4, Ada+mtx, -0.7, p=0.005	Studien designad för att i första hand studera effekt på arbete vid 16 v, om pat uppfyllde ”job loss of any cause and/or imminent job loss” togs pat ur studien av etiska skäl	Lågt bevisvärde  (mkt stort bortfall)
Breedveld, 2006, multicenter Australien, Europa, Nord-Amerika, ref nr 7 PREMIER	RCT, <3 års sjd dur, 2 år, DAS28 i Ada+mtx=6.3, (Ada+pl= 6.4), pl+mtx=6.3 Aktiv sjukdom ( $\geq 8/68$ svullna + $\geq 10/66$ ömma leder + CRP $\geq 15$ mg/L eller RF positiv eller erosioner) N=525 (799) pat Ada+mtx=268, (Ada+pl= 274), pl+mtx=257 Bortfall: Ada+mtx=65, 24% (Ada+pl= 107, 39%) pl+mtx=88, 34% Erosiva Ada+mtx=93%, (Ada+pl= 94%), pl+mtx=95%	Förbättring i HAQ efter 1 år: -1.1 vs -0.8, p<0.001 efter 2 år: -1.0 vs -0.9, p<0.05  Förbättring i HAQ $\geq 0.22$ (MKVS): 72% vs 63%, $\Delta 9\%$ p<0.05	ITT för ACR responses patienter som föll bort räknades som non-responders. Ej skillnad i klinisk effekt mellan ada+pl och pl+mtx men skillnad beträffande rtg.	Lågt bevisvärde  (låg extern validitet, stort bortfall)
Emery, 2008, multicenter, 70 st, Eur, Latin Am, Asien, Austr, ref nr 12 COMET	RCT, Dubbelblind, 52 veckor ITT med LOCF för missing data Duration 3-24 månader (medel 9) Aktiv sjukdom: - DAS28>3.2 + SR>28 mm/h eller CRP>20 mg/L	Förbättring i HAQ Eta+mtx, 1.7-0.7, Pl+mtx, 1.6-0.9 Minskning med 1.0 vs 0.7, $\Delta 0.3$ , p<0.0001	Minsta kliniska viktiga skillnad ej definierad eller redovisad i denna publikation men i Kekow, 2009.	Medelhögt bevisvärde (låg extern validitet, betydande)

Bilaga 1

**Utfallsmått: Funktionen HAQ.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
	92 % med DAS28>5.1 Medel för DAS28: 6.5 73% kvinnor, Medel 51 år N=542 Etanercept 50mg/vecka +mtx= 274 placebo + mtx=268 Bortfall: etan+mtx, 19.3% Pl+mtx, 29.5%	HAQ<0.5: 55% vs 39%, Δ 16%, p=0.0004 (HAQ>0.5= normalvärde)		bortfall)
Kekow, 2009, multicenter, 70 st, Eur, Latin Am, Asien, Austr, COMET	RCT, Dubbelblind, 52 veckor ITT med LOCF för missing data Duration 3-24 månader (medel 9) Aktiv sjukdom: - DAS28>3.2 + SR>28 mm/h eller CRP>20 mg/L 92 % med DAS28>5.1 Medel för DAS28: 6.5 73% kvinnor, Medel 51 år N=542 Etanercept 50mg/vecka +mtx= 274 placebo + mtx=268 Bortfall: etan+mtx, 19.3% Pl+mtx, 29.5%	Förbättring i HAQ≥0.22 (MKVS): Eta+mtx 88% vs Pl+mtx 78%, Δ10% p<0.006		Medelhögt bevisvärde  (låg extern validitet, betydande bortfall)
St Clair 2004, multicenter, 122 st, Nordamerika, Europa, ref nr 22 ASPIRE	RCT, Dubbelblind, 54 veckor ITT med LOCF, duration ≤ 3 år (medel 0.9 år) Aktiv sjukdom: ≥ 10/68 svullna + ≥12/66 ömma leder + CRP ≥20 mg/L o/eller RF positiv o/eller erosioner Medel för DAS28: 6.7, 82 % erosiva	Förbättring i HAQ: 0.88 (6 mg/kg), 0.80 (3 mg/kg) Vs 0.68 (placebo), Δ 0.20 (p<0.001) respektive Δ 0.12 (p=0.03) Förbättring i HAQ≥0.22 (MKVS): 76% (6 mg/kg)		Medelhögt bevisvärde  (låg extern validitet, rel stora bortfall)

Bilaga 1

**Utfallsmått: Funktionen HAQ.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
	N=1049 71% kvinnor, Medel 50 år Infliximab 6 mg/kg eller 3 mg/kg vecka 0, 2 och 6, därefter var 8:e vecka + methotrexate vs placebo + methotrexate Bortfall: Infl 6 mg/kg+mtx 20%, Infl 3 mg/kg +mtx, 18%, pl+mtx, 20%	75% (3 mg/kg) vs 65% (placebo), $\Delta 11\%$ $p=0.003$ respektive $\Delta 11\%$ $p=0.004$		

## Utfallsmått: Sjukdomsaktivitet.....

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
Bejarano, 2008, multicenter, UK Germany, ref nr 4	RCT, Dubbelblind, 56 v, <2 år sjd dur, DAS28 i Ada+mtx=5.9 och i Pl+mtx=6.0 148 pat, Ada+mtx=75, Pl+mtx=73 Ada+mtx, bortfall 25 st, 33%, ITT=75 Pl+mtx, bortfall 37 st, 50%, ITT=73	<b>ACR20</b> Pl+mtx, 58%, Ada+mtx, 72%, <b>p=0.034</b> <b>ACR50</b> Pl+mtx, 45%, Ada+mtx, 56%, p=0.189 <b>ACR70</b> Pl+mtx, 38%, Ada+mtx, 51%, p=0.108 <b>DAS28 56v</b> Pl+mtx, 3.8, Ada+mtx, 3.0, p=0.013 <b>DAS28&lt;2.6</b> Pl+mtx, 36%, Ada+mtx, 48%, p=0.145	Studien designad för att i första hand studera effekt på arbete vid 16 v, om pat uppfyllde ”job loss of any cause and/or imminent job loss” togs pat ur studien av etiska skäl	Lågt bevisvärde  (mycket stort bortfall)
Breedveld, 2006, multicenter Australien, Europa, Nord-Amerika, ref nr 7 PREMIER	RCT, Dubbelblind, 2 år, <3 års sjd dur, DAS28 i Ada+mtx=6.3, (Ada+pl=6.4), pl+mtx=6.3 Aktiv sjukdom ( $\geq 8/68$ svullna + $\geq 10/66$ ömma leder + CRP $\geq 15$ mg/L eller RF positiv eller erosioner) N=525 (799) pat Ada+mtx=268, (Ada+pl= 274), pl+mtx=257 Bortfall: Ada+mtx=65, 24% (Ada+pl= 107, 39%) pl+mtx=88, 34% Erosiva Ada+mtx=93%, (Ada+pl=	<b>ACR20</b> efter 1 år: 73% vs 63%, $\Delta 10\%$ (p=0.022) efter 2år: 89% vs 56%, $\Delta 33\%$ (p<0.001) <b>ACR50</b> efter 1 år: 62% vs 46%, $\Delta 16\%$ (p<0.001) efter 2 år: 59% vs 43%, $\Delta 16\%$ (p<0.001) <b>ACR70</b> efter 1 år: 46% vs 28%, $\Delta 18\%$ , p<0.001	ITT för ACR responses patienter som föll bort räknades som non-responders. Ej skillnad i klinisk effekt mellan ada+pl och pl+mtx men skillnad i rtg.	Lågt bevisvärde  (låg extern validitet, stort bortfall)

Bilaga 1

**Utfallsmått: Sjukdomsaktivitet.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
	94%), pl+mtx=95%	efter 2 år: 47% vs 28%, $\Delta$ 19%, $p < 0.001$ <b>DAS &lt; 2.6</b> efter 1 år: 43% vs 21%, $\Delta$ 22%, $p < 0.001$ efter 2 år: 49% vs 23%, $\Delta$ 26%, $p < 0.001$		
Emery, 2008, multicenter, 70 st, Eur, Latin Am, Asien, Austr, ref nr 12 COMET	RCT, Dubbelblind, 52 veckor ITT med LOCF för missing data Duration 3-24 månader (medel 9) Aktiv sjukdom: DAS28 > 3.2 + SR > 28 mm/h eller CRP > 20 mg/L 92 % med DAS28 > 5.1 Medel för DAS28: 6.5 73% kvinnor, Medel 51 år N=542 Etanercept 50mg/vecka +mtx= 274 placebo + mtx=268 Bortfall: etan+mtx, 19.3% Pl+mtx, 29.5%	<b>ACR20</b> 86% vs 67 %, $\Delta$ 19%, $p < 0.001$ <b>ACR50</b> 71% vs 48%, $\Delta$ 23%, $p < 0.001$ <b>ACR70</b> 48% vs 28%, $\Delta$ 20%, $P < 0.0001$  <b>DAS28 &lt; 2.6</b> 50% vs 28 %, $\Delta$ 22 %, $p < 0.001$  <b>Swjc red:</b> 12.4-1.8 (85%) vs 12.3-4.3 (65%)		Medelhögt bevisvärde  (låg extern validitet, betydande bortfall)
St Clair 2004, multicenter, 122 st, Nordamerika, Europa, ref nr 22 ASPIRE	RCT, Dubbelblind, 54 veckor ITT med LOCF, duration $\leq$ 3 år (medel 0.9 år) Aktiv sjukdom: $\geq$ 10/68 svullna + $\geq$ 12/66 ömma leder + CRP $\geq$ 20 mg/L o/eller RF positiv o/eller erosioner Medel för DAS28: 6.7, 82 % erosiva	<b>ACR20</b> 62-66% vs 53%, $\Delta$ 9-15%, $p = 0.028$ , $p = 0.001$ <b>ACR50</b> 45-50% vs 32%, $\Delta$ 12-18%, $p < 0.001$ <b>ACR70</b>	<b>ACR-N</b> 46.7%, (6 mg/kg) 38.9% (3 mg/kg) vs 26.4% (placebo), $\Delta$ 20.3%, $\Delta$ 12.5%, $p < 0.001$ för båda jämförelserna.	Medelhögt bevisvärde  (låg extern validitet, rel stora bortfall)

**Utfallsmått: Sjukdomsaktivitet.....**

Författare, år, land, referens nr	Studiedesign, antal patienter, bortfall	Resultat Interventions- resp. kontrollgrupp	Kommentarer	Bevis värde
	<p>N=1049 71% kvinnor, Medel 50 år Infliximab 6 mg/kg eller 3 mg/kg vecka 0, 2 och 6, därefter var 8:e vecka + methotrexate vs placebo + methotrexate Bortfall: Infl 6 mg/kg+mtx 20%, Infl 3 mg/kg +mtx, 18%, pl+mtx, 20%</p>	<p>37% (6 mg/kg), 32% (3 mg/kg) vs 21% (placebo), <math>\Delta</math> 16% (p&lt;0.001) respektive <math>\Delta</math> 11% (p=0.002) <b>Förbättring i DAS28</b> 3.0 (6 mg/kg), 2.7 (3 mg/kg) vs 2.1 (placebo), <math>\Delta</math> 0.9 (p&lt;0.001), respektive <math>\Delta</math> 0.6 (p=0.001) <b>DAS&lt;2.6</b> 31% (6 mg/kg), 21% (3 mg/kg), vs 15% (placebo), <math>\Delta</math> 16% (p&lt;0.001) respektive <math>\Delta</math> 6% (p=0.065)</p>	<p>Infliximab var associerat med högre förekomst av allvarliga infektioner.</p>	

## Bilaga 2

Redovisa exkluderade artiklar efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

nr	Studie	Anledning till exklusion
1	Allart, 2007	Sammanfattning av Allart 2006
2	Allart, 2006	Ingen jämförelse med MTX enbart
3	Bathon, 2006	Tidigare publicerade data, bara åldersstratifierade säkerhetsdata nya
5	Bernatsky, 2008	Enbart säkerhetsdata
6	Bernatsky, 2007	Enbart säkerhetsdata
8	Choy, 2005	Föråldrad metaanalys
9	Davies, 2009	Kostnadseffektivitet, modellering
10	Donahue, 2008	Icke-systematisk review, stämmer ej med PICO
11	Du Pan, 2007	Föråldrad metaanalys
13	Goekoop-Ruiterman, 2005	Ingen jämförelse med MTX enbart
14	Han, 2008	Blandad kontrollgrupp (incomplete responders). Utfallsmått employability
15	Hoff, 2008	Bentäthet enbart mätt med DXR
16	Kaiser, 2008	Komplikationer i blandade RA-populationer
18	Komano, 2009	Beskriver hantering av viss komplikation

## Bilaga 2

Redovisa exkluderade artiklar efter bibliotekets sortering enligt principerna i bifogad tabell.

nr	Studie	Anledning till exklusion
21	Smolen, 2006	Prediktorer av ledsador
23	van der Kooij, 2009	Ej direkt jämförelse med MTX enbart (sekventiellt terapiupplägg).
24	Visvanathan, 2006	Ingen jämförelse med MTX enbart
25	Wolfe, 2007	Interstitiell lungsjukdom vid RA
26	Aletha, 2009	Beskriver relation röntgenfynd – kliniskt förlopp
27	Emery, 2009	Beskriver relation röntgenfynd – kliniskt förlopp. Efteranalys av PREMIER-materialet.
29	Kim, 2007	Studerar enbart non-responders
30	Smolen, 2009	Skelettförändringar relaterade till kliniskt förlopp
31	Chen, 2006	Blandade RA-populationer, saknar data från COMET-materialet

### **Bilaga 3: Fråga 6, Litteratursökningsprocessen**

#### **PICO:**

P= Patienter med tidig RA (sjukdomsduration  $\leq$  3 år), hög aktivitet

I= TNF-hämmare\* + metotrexat

C= Enbart metotrexat

O= Förbättrad sjukdomsaktivitet, mätt med skalor. (DAS 28, ACR minst 20%)

Funktionsmått, mätt med HAQ

Livskvalitet

Ledförändringar upptäckt via röntgen

Arbetsförmåga

\* Här avses registrerade TNF-hämmare, dvs. Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Rencade®)

#### **Fokuserad fråga:**

Är behandling med TNF-hämmare+ metotrexat bättre avseende effekt på sjukdomsaktivitet, fysisk funktion, livskvalitet, skelettpåverkan och arbetsförmåga jämfört med behandling med metotrexat enbart, hos patienter med tidig RA som har en hög sjukdomsaktivitet och negativa prognostiska faktorer?

#### **6a) Sökstrategi:**

##### **PubMed 2009-03-05**

early[All Fields] OR recent[All Fields] OR recent-onset[All Fields]

AND

"arthritis, reumatoid"[MeSH Terms] OR

"arthritis"[All Fields] AND ("rheumatoid"[All Fields] OR "rheumatoid arthritis"[All Fields])

OR

"rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]

**AND**

"adalimumab"[Substance Name] OR "adalimumab"[All Fields] OR "TNFR-Fc fusion protein"[Substance Name] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields] OR "etanercept"[All Fields] OR "infliximab"[Substance Name] OR "infliximab"[All Fields] OR "humira"[All Fields] OR "enbrel"[All Fields] OR "remicade"[All Fields]

OR

"tumor necrosis factor-alpha"[MeSH Terms]

OR

("tumor"[All Fields] AND "necrosis"[All Fields] AND "factor-alpha"[All Fields])

OR

"tumor necrosis factor-alpha"[All Fields]

OR

"tnfalpha"[All Fields]

OR  
anti-TNF-alpha[All Fields]  
OR  
TNF[All Fields]  
OR  
("tnf"[All Fields] AND "alpha"[All Fields])  
OR  
"tnf alpha"[All Fields])  
OR  
("tumour necrosis factor"[All Fields]  
OR  
("tumor"[All Fields] AND "necrosis"[All Fields] AND "factor"[All Fields])  
OR  
"tumor necrosis factor"[All Fields])

**AND**

"methotrexate"[MeSH Terms] OR "methotrexate"[All Fields]

**284 träffar**

**Uppdaterad 2009-08-13, What's new for selected  
25 träffar**

**CINAHL, uppdaterad 2009-08-19**

early OR recent OR recent-onset

**AND**

"rheumatoid arthritis" or (MH "Arthritis, Rheumatoid")

**AND**

"tumor necrosis factor" or (MH "Tumor Necrosis Factor") or tumour necrosis factor or TNF\*  
or anti-TNF\*

**AND**

"methotrexate" or (MH "Methotrexate")

**69 träffar**

**Cochrane 2009-03-05, uppdaterad 2009-08-19**

"TNF\* OR tumor necrosis factor OR tumour necrosis factor in **Title, Abstract or Keywords**

**AND**

rheumatoid arthritis in **Title, Abstract or Keywords**

Cochrane reviews 4  
Other reviews 14  
Technology Assessments 15  
Economic evaluations 56

Cochrane Clinical trials 34

Då med tillägg av sökorden  
Methotrexate  
AND  
Early OR recent OR recent-onset

### **Litteraturlistor, related articles etc.**

**44 träffar**

### **CRD, uppdaterad 2009-08-18**

TNF\* OR tumor necrosis factor OR tumour necrosis factor  
AND  
rheumatoid arthritis

**73 träffar**

### **SBU, Kunnskapssenteret, Sundhedsstyrelsen**

Inget nytt tillkom

### **b) Exklusions- och inklusionskriterier för artiklar:**

Studietyper: RCT, minst 100 patienter

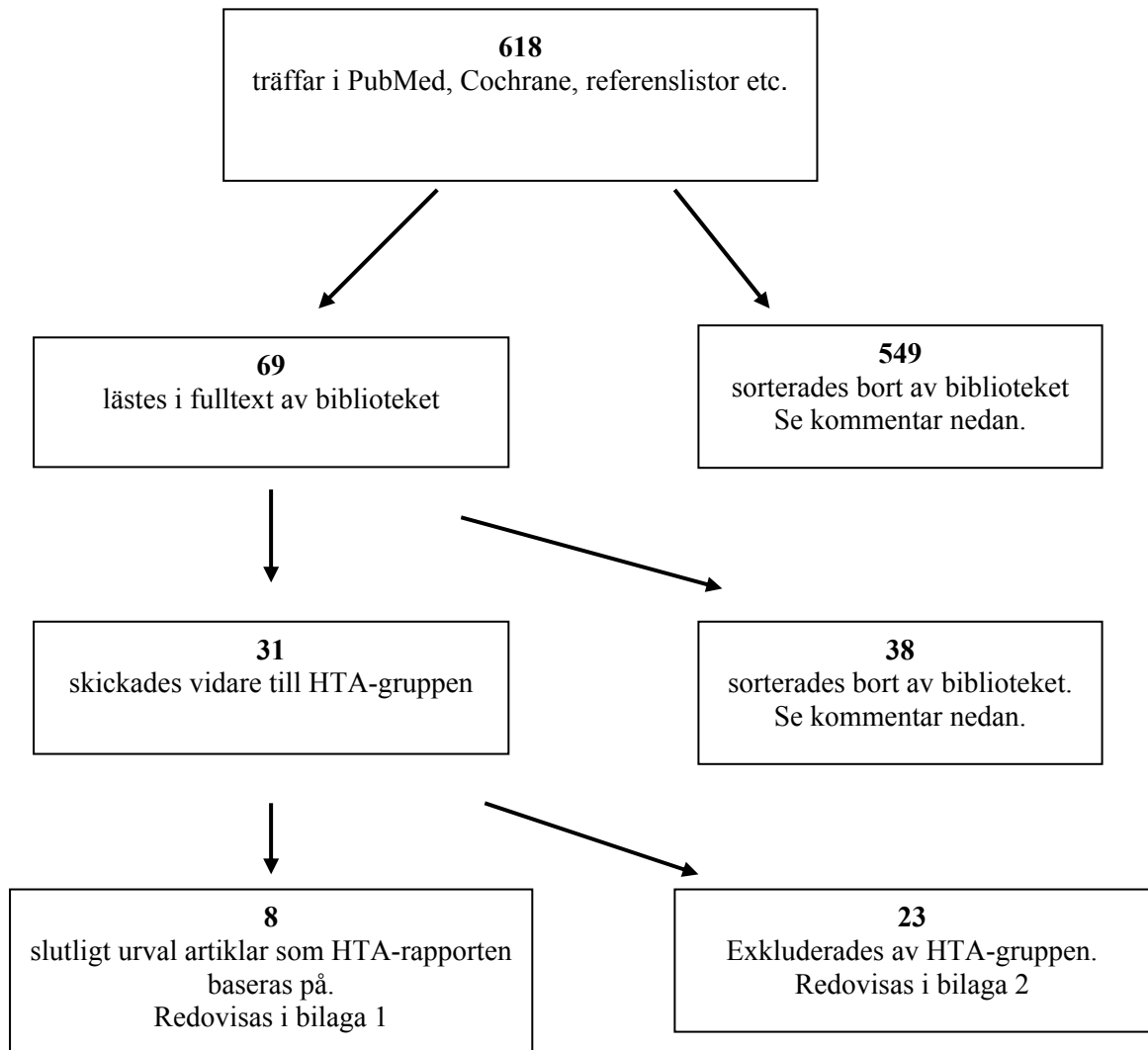
Separat sökning på komplikationer/biverkningar, särskilt tuberkulos. Då är det ingen begränsning på studietyp. Register och observationsstudier.

Ålder på patienterna: Vuxna, minst 18 år

### **c) Limitering:**

Språk: Engelska, svenska, danska, norska

#### d) Urvalsprocessen:



#### Kommentar till bortsortering/exkludering:

Sammanlagt 587 abstracts/artiklar sållades bort av biblioteket enligt nedan, då de inte stämde överens med PICO och andra exklusionskriterier.

Patient/problem: **42**

Dubletter: **126**

Intervention: **29**

Fel inriktning: **56**

Comparison: **34**

Fel ämne: **35**

Outcome: **38**

Språk: **40**

Fel studietyp/metod: **187**

## e) Referenslista:

### Inkluderade studier:

**4. Bejarano V**, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P; Yorkshire Early Arthritis Register Consortium.

Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis.

**Arthritis Rheum.** 2008 Oct 15;59(10):1467-74.

**7. Breedveld FC**, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT.

The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment.

**Arthritis Rheum.** 2006 Jan;54(1):26-37.

**12. Emery P**, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B.

Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial.

**Lancet.** 2008 Aug 2;372(9636):375-82.

**17. Kimel M**, Cifaldi M, Chen N, Revicki D.

Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA.

**J Rheumatol.** 2008 Feb;35(2):206-15.

**19. Smolen JS**, van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D, St Clair EW.

Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: Independence of erosions and joint space narrowing.

**Ann Rheum Dis.** 2008 Oct 28. [Epub ahead of print]

**20. Smolen JS**, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Kalden JR, Schiff M, Bala M, Baker D, Han J, Maini RN, St Clair EW.

Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis.

**Arthritis Rheum.** 2006 Mar;54(3):716-22.

**22. St Clair EW**, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, Keystone E, Schiff M, Kalden JR, Wang B, Dewoody K, Weiss R, Baker D;

Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group.

Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial.

**Arthritis Rheum.** 2004 Nov;50(11):3432-43.

**28. Kekow J**, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, Pedersen R, Robertson D, Freundlich B, Sato R. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial.

**Ann Rheum Dis.** 2009 Mar 16. [Epub ahead of print]

## **Exkluderade studier:**

- 1. Allaart CF**, Breedveld FC, Dijkmans BA.  
Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study.  
**J Rheumatol Suppl.** 2007 Nov;80:25-33.
- 2. Allaart CF**, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BA; FARR study group.  
Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study.  
**Clin Exp Rheumatol.** 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43):S-77-82.
- 3. Bathon JM**, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y, White B.  
Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis.  
**J Rheumatol.** 2006 Feb;33(2):234-43.
- 5. Bernatsky S**, Clarke A, Suissa S.  
Lung cancer after exposure to disease modifying anti-rheumatic drugs.  
**Lung Cancer.** 2008 Feb;59(2):266-9.
- 6. Bernatsky S**, Hudson M, Suissa S.  
Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis.  
**Rheumatology (Oxford).** 2007 Jul;46(7):1157-60.
- 8. Choy EH**, Smith C, Doré CJ, Scott DL.  
A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal.  
**Rheumatology (Oxford).** 2005 Nov;44(11):1414-21.
- 9. Davies A**, Cifaldi MA, Segurado OG, Weisman MH.  
Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis.  
**J Rheumatol.** 2009 Jan;36(1):16-26.
- 10. Donahue KE**, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN.  
Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis.  
**Ann Intern Med.** 2008 Jan 15;148(2):124-34.
- 11. Du Pan SM**, Gabay C, Finckh A.  
A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis.  
*Ther Clin Risk Manag.* 2007 Oct;3(5):905-11.
- 13. Goekoop-Ruiterman YP**, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendaal JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA.  
Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial.  
**Arthritis Rheum.** 2005 Nov;52(11):3381-90.

- 14. Han C**, Smolen J, Kavanaugh A, St Clair EW, Baker D, Bala M.  
Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis.  
**Arthritis Rheum.** 2008 Apr 15;59(4):510-4.
- 15. Hoff M**, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Haugeberg G.  
Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: Explorative analyses from the PREMIER study.  
**Ann Rheum Dis.** 2008 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 16. Kaiser R.**  
Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature.  
**Clin Lymphoma Myeloma.** 2008 Apr;8(2):87-93.
- 18. Komano Y**, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N.  
Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: A retrospective review and case-control study of 21 patients.  
**Arthritis Rheum.** 2009 Mar 15;61(3):305-12.
- 21. Smolen JS**, Van Der Heijde DM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Schiff M, Baker D, Han C, Han J, Bala M; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group.  
Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial.  
**Arthritis Rheum.** 2006 Mar;54(3):702-10.
- 23. van der Kooij SM**, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, Kerstens PJ, Peeters AJ, van Zeben D, Breedveld FC, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF.  
Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis.  
**Arthritis Rheum.** 2009 Jan 15;61(1):4-12.
- 24. Visvanathan S**, Wagner C, Smolen J, St Clair EW, Hegedus R, Baker D, Keenan G.  
IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.  
**Arthritis Rheum.** 2006 Sep;54(9):2840-4.
- 25. Wolfe F**, Caplan L, Michaud K.  
Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease.  
**Scand J Rheumatol.** 2007 May-Jun;36(3):172-8.
- 26. Aletaha D**, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS.  
Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment.  
**Arthritis Rheum.** 2009 May;60(5):1242-9.

**27. Emery P**, Genovese MC, van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis.

**J Rheumatol.** 2009 Jul;36(7):1429-41. Epub 2009 Apr 15.

**29. Kim H-Y**, Lee S-K, Song YW, Yoo D-H, Koh E-M, Yoo B, Luo A

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate

**APLAR Journal of Rheumatology.** 2007; 10(1): 9-16.

**30. Smolen JS**, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade.

**Ann Rheum Dis.** 2009 Jun;68(6):823-7.

**31. Chen YF**, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A.

A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness.

**Health Technol Assess.** 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. Review.

### Övriga referenser:

**Alamanos Y**, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review.

**Semin Arthritis Rheum.** 2006 Dec;36(3):182-8.

**Arnett FC**, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.

**Arthritis Rheum.** 1988 Mar;31(3):315-24.

**Augustsson J**, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF. Rheumatoid arthritis (RA) patients treated with TNF-antagonists increase their participation in the work-force - potential for significant long-term indirect cost gains. Data from a population-based registry.

**Ann Rheum Dis.** 2009 May 25. [Epub ahead of print]

**Gonzalez A**, Maradit Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM 3rd, Thorneau TM, Roger VL, Gabriel SE. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population.

**Arthritis Rheum.** 2007 Nov;56(11):3583-7.

**Jacobsson LT**, Turesson C, Nilsson JA, Petersson IF, Lindqvist E, Saxne T, Geborek P. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis.  
**Ann Rheum Dis.** 2007 May;66(5):670-5.

**Jacobsson LT**, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.  
**J Rheumatol.** 2005 Jul;32(7):1213-8.

**Klareskog, L**, Saxne, T & Enman, Y (red.) (2005).  
*Reumatologi*. Lund: Studentlitteratur

**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

**Kobelt G**, Jönsson 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.

**Lekander, I**, et. al. A cost effectiveness analysis of infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis (RA) in Sweden, based on data from the STURE registry.

**Riksstämmans programbok 2008**. Svenska Läkaresällskapets handlingar. Band 117, häfte 2. 67P (202)

**Naz SM**, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis.  
**Best Pract Res Clin Rheumatol.** 2007 Oct;21(5):871-83.

**Riktlinjer** för läkemedelsbehandling vid RA, Svensk Reumatologisk Förening 2008,  
<http://www.srfonline.org/>

**Riktlinjer** för läkemedelsbehandling vid RA, Svensk Reumatologisk Förening 2009,  
<http://www.srfonline.org/>

**Öppna jämförelser** av hälso- och sjukvårdens kvalitet och effektivitet: jämförelser mellan landsting 2008. (2008). *Stockholm: Socialstyrelsen*