

# **Omkostninger vedrørende de biologiske farmaka Remicade, Enbrel og Humira (TNF-hæmmere) ved behandling af patienter med kronisk leddegigt (arthritis rheumatoïdes)**

## **Baggrund**

Dette notat er udarbejdet som et supplement til indkøbsanalyse af lægemidler i Region Midtjylland 16.07.08 udarbejdet af regionens hospitalsapoteker og Klinisk Farmakologisk Afdeling, som i bilag 1, side 6-8, rummede overvejelser vedrørende omkostninger forbundet med behandling med ovennævnte farmaka.

Overvejelserne er inspireret af vejledningen udarbejdet i Region Hovedstaden, hvor man har valgt at anvende Remicade som det første præparat når der findes indikation for behandling af patienter med leddegigt med TNF-hæmmer, dvs. et af præparaterne Remicade, Enbrel eller Humira. Vejledningen er udarbejdet af Det Sundhedsfaglige Råd for Reumatologi i Region Hovedstaden.

Det er ved et efteruddannelseskursus i Dansk Reumatologisk Selskab 11.09.08 af overlæge Hanne Rolighed Christensen, Klinisk Farmakologisk Enhed, Bispebjerg Hospital, som også er formand for Lægemiddelkommitteen i Region Hovedstaden, oplyst, at der ikke forud for formulering af vejledningen er udført specifikt analysearbejde.

Der har været fremført betydelige nationale faglige og økonomiske reservationer vedrørende hensigtsmæssigheden i denne vejledning, og der er derfor fundet behov for at kvalificere overvejelserne, som kunne ligge til grund for en sådan vejledning, og herunder især at vurdere mulighederne for en evt. økonomisk gevinst ved bestemte behandlingsvalg.

Der har fra medicinalindustriens side været udtrykt ønske om at mødes med repræsentanter for regionen, og for at honorere dette ønske, og mhp. at kvalificere vurderingen af præparaterne bedst muligt, har der 17.09.08 været afholdt møde med deltagelse af de 3 firmaer (Schering-Plough, Wyeth og Abbott), som forhandler præparaterne og med deltagelse fra Århus Sygehus og Region Midtjylland af kontorchef Flemming Bøgh Mikkelsen Sundhedsplanlægning, sygehusapoteker Henny Jørgensen, chef for Klinisk Farmaci Inge Vand og klinisk farmaceut Anita Gorm Pedersen Hospitalsapoteket, overlæge Ulrik Tarp og ledende overlæge Bjarne Thomsen Reumatologisk Afdeling, Århus Sygehus og overlæge Lars Peter Nielsen, Farmakologisk Institut Århus Universitet.

De aktuelt markedsførte TNF-hæmmere er:

- Remicade (Infliximab, Schering-Plough).  
Medicinen gives som i.v. infusion (i drop) i ambulatorium eller dagafsnit på hospital hver 6.-8. uge. Anbefalet startdosis på 3 mg/kg kan øges ved utilstrækkelig effekt. Administrationsmåden indebærer en beskeden risiko for umiddelbare akutte reaktioner (og i værste fald shock), som kræver umiddelbar behandling og hyppigt efterfølgende kortvarig indlæggelse.
- Enbrel (Etanercept, Wyeth).  
Medicinen gives som subkutan injektion (injektion i underhuden af patienterne i hjemmet efter oplæring) én gang pr. uge. Dosis er fast 50 mg/uge, dvs. uafhængig af effekt og patientens vægt.
- Humira (Adalimumab, Abbott).

Medicinen gives som Enbrel med 40 mg hver 2. uge. Doseringen er uafhængig af effekt og patientens vægt.

### Vurdering af den foreliggende dokumentation

Der foreligger ingen internationale rekommendationer for førstevalg af TNF-hæmmer. Præparatvalget er bestemt af patientkarakteristika. Heri indgår sygdomsspecifikke forhold, forekomst/fravær af fx allergi, bopæl (afstand fra sygehus), beskæftigelsesforhold, patientpræferencer samt afdelingerne praktiske muligheder for tilrettelæggelse af behandlingerne.

Behandling med TNF-hæmmer anvendes på flere indikationer/diagnoser. I reumatologien drejer det sig om leddegigt, hvirvelsøjlegigt (Bechterew), psoriasisigt, børneleddegigt og visse sjældne bindvævssygdomme. Kun ca. 50% af de aktuelt behandlede i Reumatologisk Afdeling U, Århus Sygehus, har leddegigt.

Det fremgår af ovennævnte vejledning fra Region Hovedstaden, at den anbefalede fremgangsmåde udelukkende er begrundet i økonomiske argumenter. Der foreligger som anført ikke nogen forudgående økonomisk analyse, men der var forventninger om besparelser, som tog udgangspunkt i en standarddosering af præparaterne. Doseringen af Remicade indgår som en væsentlig forudsætning for denne vurdering, fordi det ofte er nødvendigt at øge doseringen eller reducere intervallet mellem infusionerne for at opnå tilstrækkelig effekt. I modsætning hertil ligger doseringen af Humira og Enbrel fast. Implementeringen af vejledningen har medført ændringer i forbrugsmønstret, mens de økonomiske konsekvenser er uafklarede. Der er således ingen opgørelser over DDD anvendt pr. patient og præparat i behandlingsperioderne, hverken for respondere eller patienter, som har måttet ophøre med behandlingen (især non-respondere).

Den foreliggende litteratur, og herunder studier baseret på registerundersøgelse fra klinisk praksis i Holland og Sverige, rummer enslydende konklusioner baseret på vurdering af effektivitet og omkostninger, som viser, at Humira og Enbrel er omrent ligeværdige og begge må foretrækkes frem for Remicade.

Hertil kommer, at en dansk undersøgelse, som snart offentliggøres i Ugeskrift for Læger, og som er udført på sygehusene i Hjørring, Esbjerg og Frederiksberg, konkluderer, at der intet økonomisk klart rationale er for at vælge det ene præparat frem for det andet ved behandling med TNF-hæmmere.

I disse analyser indgår omkostninger til medicin (inkl. forekomst af pauser), samt afledte omkostninger til personale og utensilier.

Der er tidligere redejort detaljeret for omkostninger, som ligger ud over den konventionelle sygdomsmodificerende behandling i rapporten "Behandling af leddegigtpatienter med nye biologiske lægemidler i Region Nord", dateret 01.06.03.

I relation hertil må det fastslås, at analyser udført på udvalgte patientgrupper og uden en samtidig analyse af sammenhængen mellem dosering og effekt, og baseret på data fra den danske database Danbio, ikke kan udgøre et tilstrækkeligt grundlag for et rationelt behandlingsvalg. Der er meget gode informationer at opnå fra Danbio-rapporter, men desværre også begrænsninger, bla. pga. utilstrækkelige indberetninger.

Hertil kommer, at en væsentlig del af patienterne i forløbet vil skifte præparat, enten pga. utilstrækkelig effekt eller pga. bivirkninger, og at den evt. umiddelbare gevinst ved at indlede med et bestemt præparat vil blive reduceret over tid, jf. at behandlingerne anvendes sekventielt.

Desuden bør patienternes foretrukne valg af behandling indgå i behandlingsindikationen. Administrationsmåden spiller en væsentlig rolle for dette, og ikke mindst fordi patienterne ved anvendelse af Remicade må regne med fravær fra arbejde og andre aktiviteter på behandlingsdagene.

Eksistensen af valgmulighed mellem de forskellige præparater bidrager væsentligt til muligheden for at opnå optimal effekt og økonomi.

## Konklusion

Der foreligger ikke evidens for anbefaling af Remicade som førstevælg ved TNF-hæmmerbehandling af patienter med leddegigt. Dette gælder ved vurdering af såvel faglige som økonomiske forhold.

Der er ved firmaernes præsentation ikke fremkommet argumenter, som kunne ændre denne vurdering.

Vurdering af mulighederne for præparatvalg må baseres på forventninger til behandlingens effekt, som også indebærer en vurdering af, om patienterne tåler anden samtidig nødvendig behandling. Hertil kommer en vurdering af sikkerhed, compliance og behandlingsstedets muligheder for at gennemføre behandlingen mht. at rekruttere personale og honorere lokalekrav, som pga. den intravenøse behandling med Remicade stiller særlige krav ved anvendelsen af dette præparat.

Det har, mens anvendelsen af disse farmaka har stået på, været og er fortsat vurderingen i Reumatologisk Afdeling U, Århus Sygehus, at en stram lægefaglig organisation er en væsentlig forudsætning for, at de rigtige patienter udvælges til behandlingen og at der kan opnås gode resultater med behandlingerne, jf. dokumentation i årsrapporter fra Danbio. Vurdering af indikationen og overvågning/supervision af behandlingerne her i afdelingen er således varetaget af 1-2 speciallæger. Det bemærkes, at disse vurderinger og valg har afgørende indflydelse på omfanget af behandlede patienter, og dermed også de samlede omkostninger.

Der pågår aktuelt et nationalt arbejde mhp. at udarbejde en revurdering af MTV vedrørende anvendelse af biologiske farmaka, og det er en forventning, at dette arbejde publiceres i løbet af foråret 2009. Det er stillet i udsigt, at denne rapport skulle give et aktuelt dansk grundlag for planlægning af biologisk behandling af patienter med leddegigt, og herunder analyse af organisering og tilrettelæggelse af behandling i forhold til bla. ordinationer (hvilke patienter der behandles og efter hvilke kriterier) samt vurdering af omkostninger i forhold til anerkendte responskriterier. Det anbefales, at ovennævnte revurderes når MTV'en foreligger, og at relevante specialråd (reumatologi, dermatologi, gastroenterologi og evt. flere) involveres i vurderingerne.

Afslutningsvis bemærkes, at behandlingsvejledningen for Region Hovedstaden alene omfatter patienter med leddegigt. Ved andre diagnoser (fx hvirvelsøjlegigt og psoriasisagtigt) anbefales Remicade doseret med 5 mg/kg hver 6.-8. uge med deraf følgende konsekvenser for omkostninger til medicin. Overvejelser vedrørende omkostninger og evt. heraf afledte rekommendationer vedrørende førstevælg ved leddegigt, må naturligt ledsages af anbefalinger angående patienter med andre diagnoser.

## Litteratur

NICE Technology appraisal guidance vedr. anvendelse af TNF-hæmmer ved leddegit, psoriasisgigt og hvirvelsøjlegigt (morbus Bechterew).

Chen U-F et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effective-ness.

Health Technology Assessment 2006; vol 10, No 42.

Editorial: Infliximab, etanercept and adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: cost-effectiveness evidence and NICE guidance.

Rheumatology 2008; 47: 119-120.

van Vollenhoven RF et al. Infliximab dosage and infusion frequency in clinical practice: experiences in the Stockholm biologics registry STURE.

Scandinavian Journal of Rheumatology 2007; 36: 418-423.

Kievit W et al. Evaluating guidelines of continuation of anti-TNF treatment after three month: clinical effectiveness and costs of observed care and different alternative strategies. Ann Rheum Dis 2008; published online 14. Jul.

Kievit W et al. The effectiveness and medication costs of three anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Ann Rheum Diss; 67: 1229-1234.

Kristensen LE et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Scand J rheumatol 2007; 36: 411-417.

Wailoo AJ et al. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the medicare program. Arthritis Rheumatism 2008; 58: 939-946.

Doan QV et al. Review of eight pharmaco-economic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. Journal of Managed Care Pharmacy 2006; 12: 555-569.

Sørensen, Jan. Ny MTV-rapport på vej. Best Practice, september 2008, 8-9.

26. september 2008

Bjarne Thomsen og Ulrik Tarp