

# Η χρήση της ετανερσέπτης στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας: ανασκόπηση μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας

Ε. ΚΑΤΣΗ  
Α. ΚΑΡΟΚΗΣ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια νόσος, η οποία προσβάλλει το 0,5-1% του πληθυσμού και προκαλεί σημαντικές βλάβες στις αρθρώσεις, πόνο και κινητικά προβλήματα. Έχειδειχθεί ότι προκαλεί σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ επιφέρει υψηλό κόστος στο σύστημα υγείας και το κοινωνικό σύνολο. Η εισαγωγή κατά τα τελευταία χρόνια στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση της ΡΑ των TNF-αναστολέων, όπως η ετανερσέπη, έχει φέρει νέα δεδομένα, αυξάνοντας σημαντικά την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, αυξάνοντας παράλληλα σημαντικά το φαρμακευτικό κόστος. Πλήθος μελετών έχουν δείξει ότι η ΡΑ έχει σημαντικό κόστος, πέραν της φαρμακευτικής αγωγής, το οποίο σχετίζεται με χειρουργικές επεμβάσεις, ιατρικές επισκέψεις, μείωση παραγωγικότητας στην εργασία κ.λπ.

Είναι σαφές ότι το αυξημένο κόστος μιας φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να σταθμιστεί κατάλληλα με τη μείωση άλλων υγειονομικών δαπανών και με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής που είναι αποτέλεσμα της βελτιωμένης αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Για τον σκοπό αυτό έχει δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια σημαντικός αριθμός μελετών με σκοπό την οικονομική αξιολόγηση της ετανερσέπτης στη θεραπεία της ΡΑ, με τη χρήση του δείκτη Οικονομικής Αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio - ICER).

Η παρούσα εργασία επιχειρεί μια συστηματική ανασκόπηση των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας της ετανερσέπτης στη θεραπεία της ΡΑ. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης υποδεικνύουν ότι η χρήση της ετανερσέπτης στη θεραπεία της ΡΑ είναι οικονομικά αποτελεσματική, σύμφωνα με τα γενικά αποδεκτά όρια του δείκτη ICER. Ωστόσο, το αποτέλεσμα της οικονομικής αξιολόγησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από διαφορές στη

μεθοδολογία των μελετών, εκ των οποίων οι πιο σημαντικές αφορούν την επιλογή των φαρμάκων έναντι των οποίων θα συγκριθεί η ετανερσέπτη και την επιλογή των δαπανών που θα ενταχθούν στον υπολογισμό του κόστους.

Ελληνική Ρευματολογία 2006,17(3):227-245

**Όροι ευρετηρίου:** ρευματοειδής αρθρίτιδα, κόστος-αποτελεσματικότητα, ετανερσέπτη.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια νόσος που προκαλεί σημαντικές βλάβες στις αρθρώσεις και έχει ως συνέπεια έντονο πόνο και μερική απώλεια της κινητικής ικανότητας. Ως αποτέλεσμα, η νόσος προκαλεί περιορισμό της ποιότητας ζωής του ασθενούς, ενώ παράλληλα επιφέρει μεγάλο κόστος στο σύστημα υγείας και την κοινωνία, λόγω των αυξημένων δαπανών για την απαιτούμενη υγειονομική φροντίδα των ασθενών και τη μειωμένη παραγωγικότητα των πασχόντων ως συνέπεια της νόσου. Η μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της πορείας της νόσου και για τον σκοπό αυτό χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός φαρμάκων, αρκετά διαφορετικών μεταξύ τους.

Η πιο νέα κατηγορία φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι οι TNF-αναστολείς (βιολογικοί παράγοντες), στους οποίους ανήκει η ετανερσέπτη. Τα φάρμακα αυτά έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν ιδιαίτερα υψηλή αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ανεκτικότητα, τα οποία όμως συνδυάζονται και με σημαντικά αυξημένο κόστος θεραπείας<sup>1-3</sup>. Ωστόσο τα φάρμακα αυτά έχουν εξαιρετικά θετικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, ενώ παράλληλα μειώνουν άλλα υγειονομικά κόστη, εκτός αυτών της φαρμακευτικής αγωγής<sup>4</sup>. Για τον λόγο αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντική η σφαιρική αξιολόγησή τους, μέσω φαρμακοοικονομικών αναλύσεων που θα λαμβάνουν υπόψη τη συνολική επίδραση του φαρμάκου στο κόστος και την ποιότητα ζωής.

Σκοπός του άρθρου είναι η ανασκόπηση των

μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας που έχουν δημοσιευθεί για την ετανερσέπτη στη θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Προηγείται η περιγραφή των βασικότερων εννοιών των οικονομικών της υγείας και των κυριότερων εργαλείων που χρησιμοποιούνται στις φαρμακο-οικονομικές αναλύσεις, καθώς και μια σύντομη περιγραφή των κυριότερων επιπτώσεων της ΡΑ στην κλινική εικόνα και στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για τη συλλογή των φαρμακο-οικονομικών αξιολογήσεων της ετανερσέπτης χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων PubMed και Ovid, με τη χρήση των όρων etanercept, cost-effectiveness, cost-effective, cost-utility, pharmaco-economic, rheumatoid arthritis σε διάφορους συνδυασμούς. Από τη βάση δεδομένων εντοπίστηκαν και posters συνεδρίων που αφορούσαν την οικονομική αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης. Επίσης πραγματοποιήθηκε έλεγχος των βιβλιογραφικών αναφορών των εργασιών που είχαν ήδη εντοπισθεί, καθώς και προηγούμενων ανασκοπήσεων. Από το σύνολο των 14 μελετών που συλλέχθηκαν ως αποτέλεσμα της έρευνας<sup>5-18</sup> δεν περιελήφθησαν τελικά στην ανάλυση 5 μελέτες<sup>8,10,15-17</sup>, οι οποίες είτε δεν παρείχαν αποτελέσματα με μορφή Δείκτη Κόστους Αποτελεσματικότητας (Incremental Cost-Effectiveness Ratio - ICER) είτε παρουσίαζαν συγκεντρωτικά αποτελέσματα χωρίς να διαχωρίζουν μεταξύ των διαφορετικών βιολογικών παραγόντων. Τελικώς συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση 6 δημοσιευμένες μελέτες<sup>5-7,9,11-12</sup> καθώς και 3 posters<sup>13,14,18</sup>. Μελέτες οι οποίες αξιολογούσαν τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας περισσότερων του ενός βιολογικών παραγόντων συμπεριλήφθησαν στην παρούσα ανασκόπηση, ωστόσο αναφέρονται μόνο τα αποτελέσματα που αφορούν στην ετανερσέπτη.

## 1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η ΡΑ είναι μια χρόνια, συστηματική φλεγμονώδης νόσος του ανοσοποιητικού συστήματος που επηρεάζει τις αρθρώσεις. Οι πιο πρόσφατες

μελέτες εκτιμούν ότι η επίπτωση της νόσου παγκοσμίως κυμαίνεται στα επίπεδα του 0,03%, ενώ ο επιπολασμός βρίσκεται στα επίπεδα του 0,5% με 1,0%<sup>19</sup>. Ειδικότερα για την Ελλάδα, δύο επιδημιολογικές μελέτες έχουν ερευνήσει τον επιπολασμό της ΡΑ. Στην πρώτη μελέτη<sup>20</sup>, ο επιπολασμός που προέκυψε έπειτα από μελέτη των αρχείων ρευματολογικών κλινικών ήταν 0,33%, ενώ μια πιο πρόσφατη μελέτη<sup>21</sup> εκτίμησε τον επιπολασμό σε 0,67%, έπειτα από έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο γενικό πληθυσμό.

### 1.1. Ποιότητα ζωής

Όπως έχει δείξει μεγάλος αριθμός μελετών μέχρι σήμερα, οι επιπτώσεις της ΡΑ στην ποιότητα ζωής των ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Συγκεκριμένα η νόσος μπορεί να προκαλέσει έντονο πόνο και παραμόρφωση στις αρθρώσεις, καθώς και απώλεια της κινητικής ικανότητας. Μακροπρόθεσμα μπορεί να καταλήξει σε εκτεταμένη καταστροφή των αρθρώσεων, η οποία πρέπει να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση<sup>22</sup>. Επιπλέον, η απώλεια της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών έχει ως αποτέλεσμα να αισθάνονται συναισθηματικά και ψυχικά αδύναμοι και να εμφανίζουν έλλειψη αυτοσεβασμού, ως αποτέλεσμα του πόνου, της απώλειας

ικανότητας εργασίας και της συναισθηματικής κόπωσης<sup>23,24</sup>. Τα συμπτώματα αυτά θεωρείται ότι συμβάλλουν σε αυξημένη εμφάνιση κατάθλιψης μεταξύ ασθενών που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ επηρεάζουν και πολλούς τομείς της κοινωνικής ζωής τους.

### 1.2. Κόστος

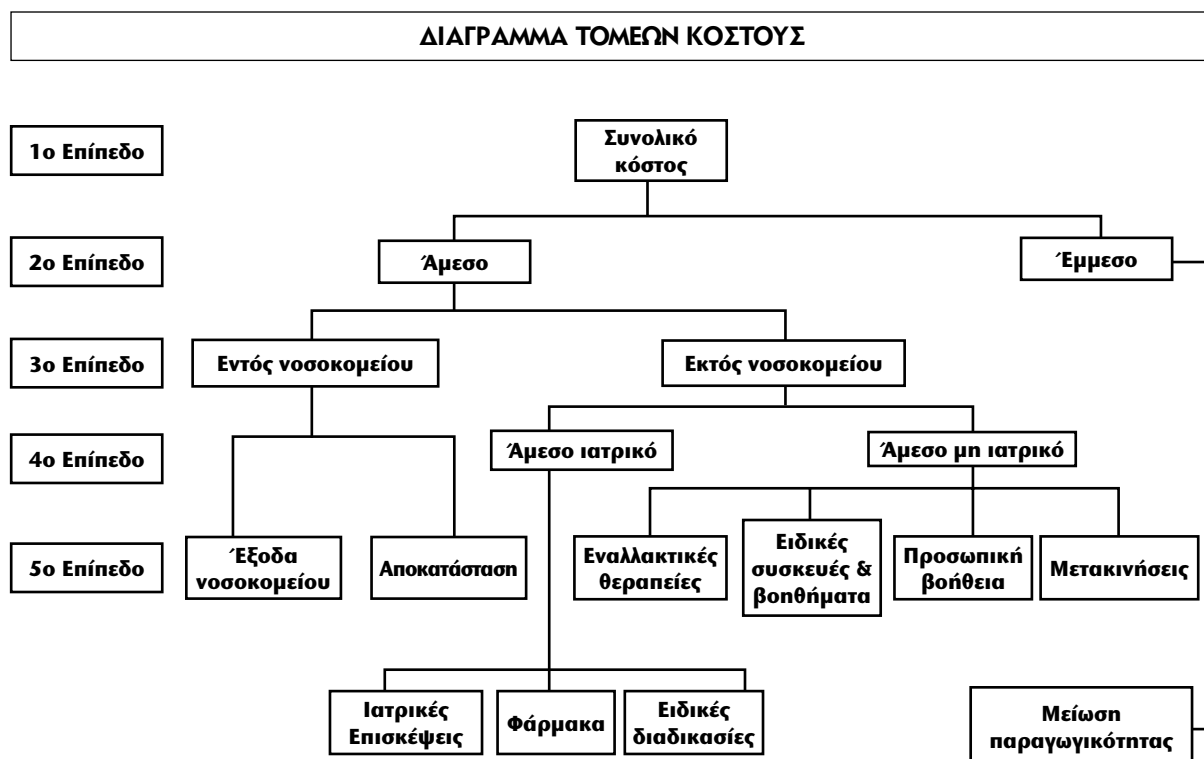
Ιδιαίτερα σημαντική είναι και η οικονομική επιβάρυνση που επιφέρει η ΡΑ. Η κλινική πορεία της νόσου μεταβάλλεται στη διάρκεια ζωής του ασθενούς με εναλλασσόμενες περιόδους έντονης έξαρσης και σημαντικής υποχώρησης των συμπτωμάτων<sup>7</sup>. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, ενώ έχει εκτιμηθεί ότι μέχρι και το ένα τρίτο των ασθενών θα χρειασθεί να υποβληθεί σε αρθροπλαστική χειρουργική επέμβαση εντός δέκα ετών από την εμφάνιση της νόσου<sup>22</sup>. Ο πίνακας 1 που ακολουθεί παρέχει δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με το ύψος του άμεσου και έμμεσου κόστους (όλα τα ποσά είναι σε € του 2003).

Όπως προκύπτει από δημοσιευμένες μελέτες, τα σημαντικότερα κόστη της ΡΑ για το σύστημα υγείας (άμεσα κόστη) προκύπτουν από τη φαρμακευτική αγωγή, τις ιατρικές επισκέψεις για την παρακολού-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΑΜΕΣΟ ΚΑΙ ΕΜΜΕΣΟ ΚΟΣΤΟΣ ΣΤΗ ΡΑ (ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΠΟ RAT & BOISSIER 2004<sup>25</sup>)**

Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Μέση διάρκεια ασθένειας	Μέση ηλικία ασθενούς	Άμεσο κόστος € 2003	Έμμεσο κόστος € 2003	Συνολικό κόστος € 2003
Meenan et al.	1978	USA	10	48	8.345	24.508	32.853
Stone	1984	USA	--	--	10.435	37.994	48.429
Jonsson et al.	1992	Sweden	19	66	6.784	5.188	11.972
Magnusson	1996	Sweden	8	48	3.815	10.190	14.005
Clarke	1997	Canada	18	61	4.337	2.478	6.815
Clarke	1997	Canada	26	65	5.330	1.828	7.158
Birnbaum et al.	2000	USA	--	50	6.899	1.678	8.577
Kobelt	1999	Sweden	<2	52	1.812	5.511	7.323
Newhall	2000	USA	<1	47	3.173	4.458	7.631
Leardini et al.	2002	Italy	2	55	3.959	11.229	15.188

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. ΚΥΡΙΑ ΚΟΣΤΗ ΣΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΟΡΩΝ ΣΤΗ ΡΑ (ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΠΟ ROSERY 2005<sup>42</sup>)**



θηση του ασθενούς και τα νοσοκομειακά έξοδα που προκύπτουν από χειρουργικές επεμβάσεις<sup>25-27</sup>. Παράλληλα, ακόμα σημαντικότερο είναι το έμμεσο κόστος της νόσου, καθώς η μειωμένη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και ο έντονος πόνος έχουν ως συνέπεια την αδυναμία να εκτελέσουν σημαντικό αριθμό καθημερινών δραστηριοτήτων. Αυτό μπορεί να συνεπάγεται σημαντικά κόστη που προκύπτουν από μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία, αποχή από την εργασία, αδυναμία φροντίδας της οικογένειας και ανάγκη για προσωπική φροντίδα στο σπίτι<sup>25-27</sup>. Το διάγραμμα 1 παρέχει ένα χρήσιμο οδηγό για τα κύρια κόστη που επιβαρύνουν τους ασθενείς, το σύστημα υγείας και το κοινωνικό σύνολο στη ΡΑ.

## 2. ΤΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ Η ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

### 2.1. Ανάγκη διενέργειας φαρμακοοικονομικής αξιολόγησης

Κατά τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί

σημαντική πρόοδος για την αντιμετώπιση της ΡΑ, με την ανάπτυξη νέων φαρμάκων τα οποία μπορούν να ελέγξουν σε σημαντικό βαθμό την πορεία της νόσου και να αποτρέψουν την αρθρική βλάβη σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Πρόκειται για τους TNF-αναστολείς (βιολογικοί παράγοντες), οι οποίοι έχουν αλλάξει ριζικά το μοντέλο κλινικής αντιμετώπισης της ασθένειας. Έτσι ενώ στο παρελθόν η φαρμακευτική αγωγή απέβλεπε κυρίως στην ανακούφιση του ασθενούς από τον πόνο και τα άλλα συμπτώματα της νόσου, τώρα στοχεύει στην αναστολή της πορείας της νόσου και την αποτροπή της ακτινολογικά επιβεβαιωμένης βλάβης των αρθρώσεων όσο τον δυνατό νωρίτερα<sup>28</sup>. Ωστόσο, το αυξημένο κόστος αυτών των φαρμάκων έχει φέρει στην επιφάνεια την ανάγκη για συστηματική αξιολόγησή τους, ώστε να ληφθούν υπόψη όλοι οι παράγοντες κόστους και ποιότητας ζωής που σχετίζονται τόσο με τη ΡΑ όσο και με τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες.

## 2.2. Τα οικονομικά της υγείας: μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας

Η οικονομική αξιολόγηση των φαρμάκων αλλά και των τεχνολογιών υγείας, όπως είναι διάφορες τεχνικές επεμβάσεων, τεχνικές διάγνωσης και εξοπλισμός υγείας, έχει καθιερωθεί σε μεγάλο αριθμό χωρών ως ένα «τέταρτο εμπόδιο» κατά την εισαγωγή νέων προϊόντων. Έτσι, σε χώρες όπως η Αγγλία, η Γερμανία και άλλες, τα νέα φάρμακα πρέπει να αποδεικνύουν όχι μόνο επαρκή δραστηριότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια αλλά και ότι έχουν οικονομική αποδοτικότητα (cost-effectiveness), ότι δηλαδή το κόστος τους στο σύστημα υγείας δικαιολογείται επαρκώς από την αποτελεσματικότητά τους. Την οικονομική αξιολόγηση των νέων προϊόντων και τεχνολογιών στον χώρο υγείας αναλαμβάνει ο κλάδος των οικονομικών της υγείας, με κύριο μέσο τη διενέργεια οικονομικών αξιολογήσεων ή, όπως αλλιώς είναι γνωστές στο χώρο του φαρμάκου, φαρμακοοικονομικών μελετών.

Η πιο γνωστή μορφή οικονομικής αξιολόγησης είναι οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας ή κόστους-χρησιμότητας. Οι μελέτες αυτές αφορούν πάντα τη συγκριτική ανάλυση δυο διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών, όπου συνήθως ένα νέο και καινοτόμο φάρμακο Α συγκρίνεται με μια παλαιότερη και δοκιμασμένη θεραπεία Β όσον αφορά τόσο το κόστος όσο και την αποτελεσματικότητα, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 2.

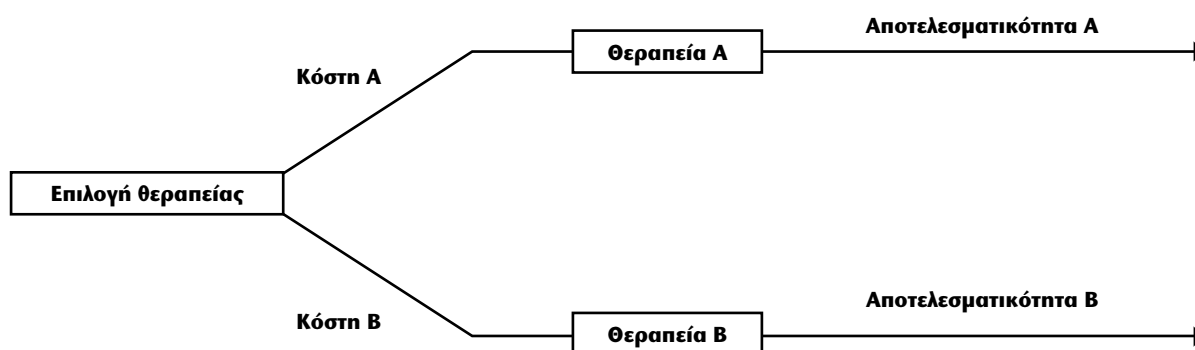
Από τη σύγκριση των δύο θεραπειών προ-

κύπτει ο δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας (Incremental Cost Effectiveness Ratio – ICER), ο οποίος ισούται με  $\frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$ , όπου  $C_A$  και  $E_A$  είναι αντίστοιχα το κόστος και η αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας Α, ενώ στην παλαιότερη θεραπεία Β αντιστοιχούν τα  $C_B$  και  $E_B$ .

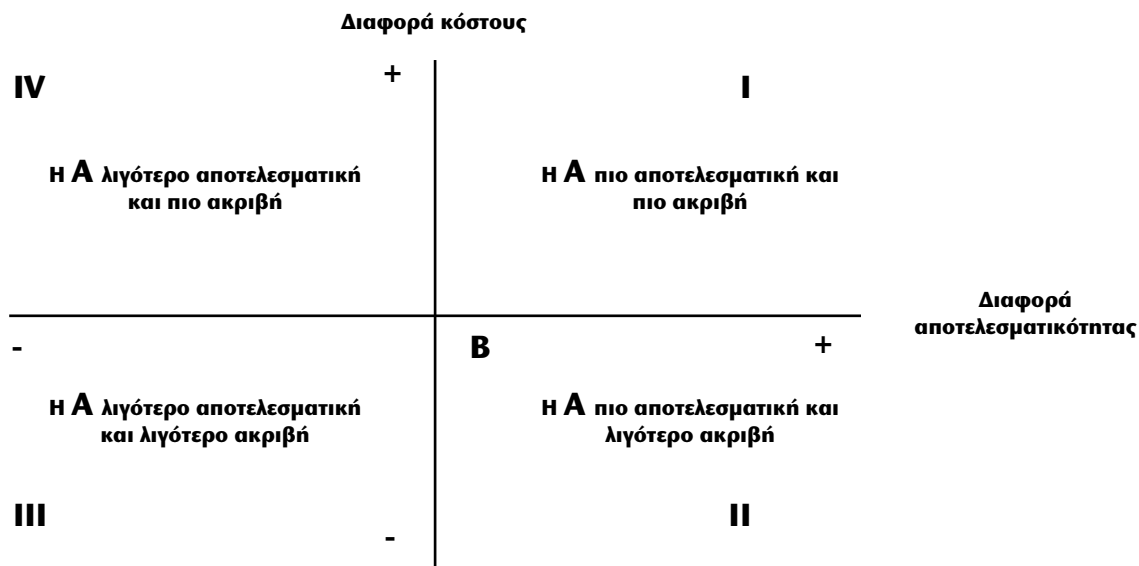
Όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 3, η νέα θεραπεία μπορεί να είναι περισσότερο ακριβή και περισσότερο αποτελεσματική (περιοχή I), περισσότερο ακριβή και λιγότερο αποτελεσματική (περιοχή IV), λιγότερο ακριβή και περισσότερο αποτελεσματική (περιοχή II) ή λιγότερο ακριβή και λιγότερο αποτελεσματική (περιοχή III), σε σχέση με την παλαιότερη θεραπεία. Όταν μια νέα θεραπεία είναι λιγότερο αποτελεσματική και περισσότερο ακριβή (περιοχή IV) είναι φυσικό να απορριφθεί, ενώ αντίθετα, θα γίνει αποδεκτή μια θεραπεία η οποία είναι πιο αποτελεσματική ενώ ταυτόχρονα εξοικονομεί πόρους (περιοχή II). Και στις δύο αυτές περιπτώσεις η διενέργεια φαρμακοοικονομικής ανάλυσης δεν είναι απαραίτητη.

Ωστόσο, στην πραγματικότητα, οι νεότερες θεραπείες είναι κατά κανόνα πιο αποτελεσματικές από τις ήδη υπάρχουσες ή καλύπτουν κενά στις θεραπευτικές επιλογές για ορισμένους ασθενείς, και αντίστοιχα κοστολογούνται ακριβότερα από τις ήδη υπάρχουσες (περιοχή I). Στις περιπτώσεις αυτές οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας μπορούν να σταθμίσουν το επιπλέον κόστος με

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2. ΜΕΛΕΤΗ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ  
(ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΠΟ DRUMMOND 2005<sup>43</sup>)**



**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3. ΔΙΑΦΟΡΑ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ: DRUMMOND 2005<sup>43</sup>)**

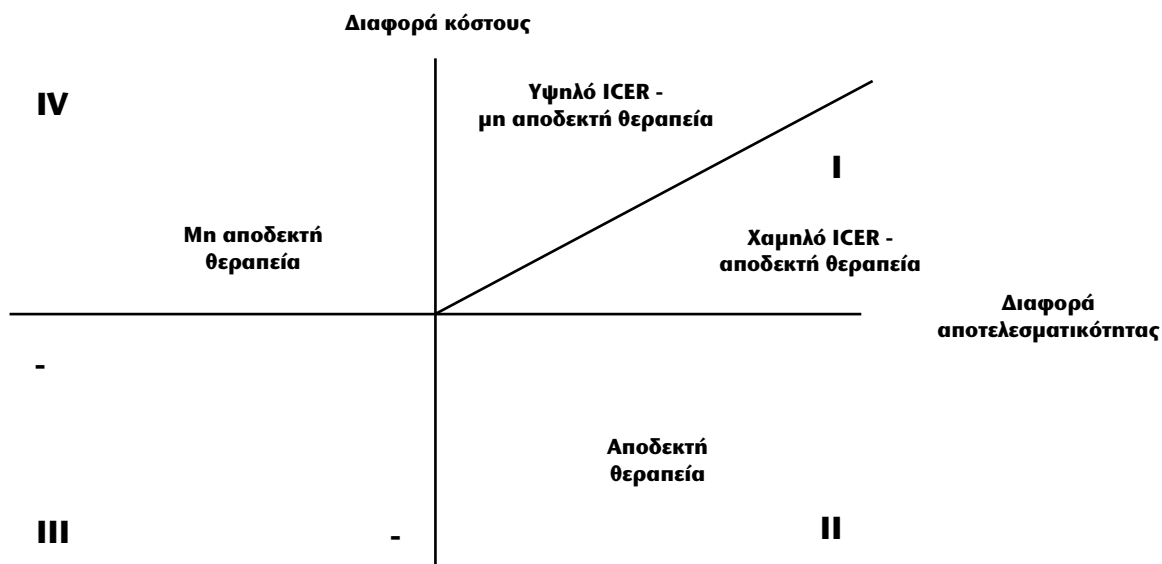


τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και να δείξουν μια πιο ρεαλιστική εικόνα του πραγματικού κόστους μιας θεραπείας.

Οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας μπορούν να συνδυάσουν στοιχεία αποτελεσματικότητας από διαφορές κλινικές δοκιμές αλλά και από την κλινική πρακτική, ενώ όσο αφορά στο κόστος,

δεν περιορίζονται στο κόστος της συγκεκριμένης θεραπείας αλλά μπορούν να συμπεριλάβουν το σύνολο των δαπανών υγείας του ασθενούς αλλά και το κόστος που επέρχεται από την απώλεια παραγωγικότητα εξαιτίας της νόσου. Έτσι δίνουν μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα της επίπτωσης της θεραπείας στις δαπάνες υγείας, ενώ ταυτόχρονα

**ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4. ΜΗ ΑΠΟΔΕΚΤΗ ΔΙΑΦΟΡΑ ΚΟΣΤΟΥΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**



η δημιουργία και χρήση μοντέλων επιτρέπει την εξαγωγή μακροπρόθεσμων δεδομένων από τα βραχυχρόνια κλινικά αποτελέσματα κλινικών δοκιμών.

Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η μετάφραση των οικονομικών της υγείας σε πολιτικές υγείας δεν είναι τόσο απλή όσο φαίνεται. Η εξαγωγή του δείκτη ICER δεν μπορεί από μόνη της να καταδείξει κατά πόσο ένα φάρμακο αξίζει να ενταχθεί στην κλινική πρακτική και ο καθορισμός του ύψους του δείκτη, πάνω από τον οποίο ένα φάρμακο δεν γίνεται αποδεκτό, όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 4, είναι ένα ζήτημα που επαφίεται περισσότερο στην πολιτική παρά στην επιστήμη.

Αν και σε κάποιες χώρες υπάρχουν όρια (thresholds), κάτω από τα οποία θεωρείται ότι μια νέα ιατρική τεχνολογία είναι οικονομικά αποδοτική, η απόφαση για την ένταξη ή απόρριψη νέων ιατρικών τεχνολογιών, λαμβάνει υπόψη ποικίλους παράγοντες, όπως είναι η υπάρχουσα ανάγκη για θεραπεία (unmet medical need) κ.ά. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η οικονομική αξιολόγηση δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζεται μόνο ως εμπόδιο για την ένταξη νέων προϊόντων, αλλά μπορεί να αποδειχτεί ωφέλιμη τόσο για το σύστημα υγείας, περιορίζοντας τις δαπάνες σε προϊόντα με υψηλή αξία (value for money) όσο και για τις εταιρίες παραγωγής των προϊόντων, αφού τους δίνει ένα μέσο διαφοροποίησης των προϊόντων τους, με βάση και την οικονομική αποδοτικότητά τους.

### 2.3. Μέτρηση αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών θεραπειών

Ένα σημαντικό ζήτημα σε κάθε φαρμακοοικονομική μελέτη είναι η επιλογή του τρόπου με τον οποίο θα μετρηθεί η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας. Τόσο στην περίπτωση της PA όσο και για τις περισσότερες νόσους, ο συνιστώμενος δείκτης είναι τα Ποιοτικά Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής (Quality Adjusted Life Years - QALYs). Με τη χρήση των QALYs γίνεται εφικτή η ταυτόχρονη μέτρηση της επίπτωσης μιας θεραπείας τόσο στη νοσηρότητα όσο και στη θνησιμότητα, με έναν μόνο δείκτη, ενώ

ταυτόχρονα γίνεται εφικτή η σύγκριση των ICER μεταξύ διαφορετικών θεραπειών και διαφορετικών ασθενειών. Ωστόσο, τα απαραίτητα δεδομένα για τον υπολογισμό των QALYs δεν είναι κάθε φορά διαθέσιμα στους ερευνητές, καθώς πολλές κλινικές δοκιμές δεν περιλαμβάνουν ερωτηματολόγια αξιολόγησης των θεραπειών όπως το EQ-5D ή το SF-36.

Ένας εναλλακτικός δείκτης μέτρησης των επιπτώσεων της θεραπείας στην υγεία του ασθενούς είναι ο δείκτης του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR), ο οποίος μετρά την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής θεραπείας και αποτελείται από ένα συνδυασμό αντικειμενικών και υποκειμενικών κριτηρίων. Έτσι η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αξιολογείται με βάση το πόσοι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση του δείκτη κατά 20% (ACR20), 50% (ACR50) ή 70% (ACR70) κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης. Τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στον δείκτη αφορούν τον αριθμό των ευαίσθητων ή με οίδημα αρθρώσεων, την αξιολόγηση του πόνου από τον ασθενή, τη γενική αξιολόγηση της υγείας του ασθενούς από τον ίδιο και τον ιατρό, την αξιολόγηση της κινητικής ικανότητας του ασθενούς από τον ίδιο, κ.ά.<sup>33</sup>

Για την υποκειμενική αξιολόγηση της κινητικής ικανότητας του ασθενούς χρησιμοποιείται κυρίως το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης Υγείας (Health Assessment Questionnaire)<sup>34</sup>. Το ερωτηματολόγιο αυτό, στη σύντομη μορφή του, διερευνά την ικανότητα του ασθενούς να εκτελέσει απλές καθημερινές δραστηριότητες και χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας φαρμάκων στη PA, όχι μόνο ως συστατικό μέρος του ACR αλλά και αυτόνομα.

Η σχέση του HAQ με το κόστος και την ποιότητα ζωής στη PA έχει ιδιαίτερα μεγάλη σημασία κατά τη διενέργεια φαρμακοοικονομικών αξιολογήσεων. Σχετικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι όσο αυξάνεται ο HAQ (χειροτερεύει η κατάσταση του ασθενούς) τόσο αυξάνεται το κόστος (άμεσο και έμμεσο). Αντίστοιχα, η αντίθετη σχέση έχει δειχθεί για τη χρησιμότητα (QALYs) που αυξάνεται όσο μειώνεται ο HAQ<sup>11,26</sup>. Ο πίνακας 2 που ακολουθεί

παρέχει στοιχεία για τη συσχέτιση του HAQ με το κόστος και την ποιότητα ζωής.

Όπως γίνεται εμφανές, ένα φάρμακο που έχει ιδιαίτερα αυξημένη αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της κινητικής ικανότητας του ασθενούς μπορεί να έχει διπλό όφελος, αυξάνοντας αφενός τα προσδοκώμενα QALYs και μειώνοντας αφετέρου μέρος του κόστους. Έτσι, μέσω αυτών των αλληλεπιδράσεων, ένα πολύ αποτελεσματικό αλλά ακριβό φάρμακο μπορεί να αντισταθμίσει μέρος του επιπλέον κόστους, όχι μόνο μέσω της αύξησης της ποιότητας ζωής αλλά και μέσω της μείωσης άλλων δαπανών. Αυτή είναι η περίπτωση των βιολογικών παραγόντων, στα οποία ανήκει η ετανερσέπτη. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι το κόστος αγοράς του φαρμάκου επιβαρύνει άμεσα το σύστημα υγείας, ενώ αντίθετα τα όποια οφέλη από τη μείωση άλλων υγειονομικών δαπανών και την αύξηση της παραγωγικότητας είναι πιο μακροπρόθεσμα και μπορεί να μην γίνονται αντιληπτά αμέσως. Το γεγονός αυτό τονίζει ακόμα περισσότερο την ανάγκη για τη διενέργεια φαρμακο-οικονομικών μελετών με μακροπρόθεσμο ορίζοντα και κοινωνική οπτική της ανάλυσης.

#### 2.4. Μεθοδολογικά ζητήματα φαρμακο-οικονομικών μελετών για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ανάγκη για συστηματική οικονομική αξιο-

λόγηση των νέων φαρμάκων για τη ΡΑ έχει ως αποτέλεσμα σημαντικό αριθμό σχετικών δημοσιεύσεων κατά τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, παρά την πληθώρα των μελετών, οι σημαντικές διαφορές που συχνά παρατηρούνται στα αποτελέσματα των μελετών δυσχεραίνουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών. Οι διαφορές αυτές οφείλονται βέβαια στα διαφορετικά συστήματα υγείας κάθε χώρας, αλλά κυρίως πρέπει να αποδοθούν σε μεθοδολογικά ζητήματα.

Τα σημαντικότερα μεθοδολογικά προβλήματα σχετίζονται με τη χρόνια φύση της νόσου, καθώς οι κλινικές δοκιμές, που αποτελούν τη βάση των σχετικών δεδομένων των οικονομικών αξιολογήσεων, αφορούν αρκετά συντομότερο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών. Κατά συνέπεια, οι συγγραφείς αναγκάζονται να καταφύγουν σε μεγάλο αριθμό υποθέσεων, προκειμένου από τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών να εκτιμήσουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των φαρμακολογικών θεραπειών στους ασθενείς. Άλλα προβλήματα αφορούν στην επιλογή των δαπανών για υπηρεσίες υγείας που θα χρησιμοποιηθούν αλλά και τον υπολογισμό του έμμεσου κόστους.

Στα ζητήματα αυτά προσπάθησε να δώσει λύσει η ομάδα εργασίας Outcome Measures in

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ HAQ ΜΕ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΣΤΗ ΡΑ**

Kobelt et al, 1999 <sup>26</sup> (τα ποσά σε Σουηδικές Κορόνες του 1997)			Kobelt et al, 2005 <sup>11</sup> (τα ποσά σε Ευρώ του 2004)		
Βαθμολογία	Συνολικό	QALYs	Βαθμολογία	Συνολικό	QALYs
HAQ	κόστος	(EQ-5D)	HAQ	κόστος	(EQ-5D)
<0,5	5.407	0.7154	<0,6	4.242	0.768
0,5-1,1	46.427	0.6197	0,6<1,1	8.950	0.645
1,1-1,6	89.767	0.5190	1,1-1,6	12.179	0.539
1,6-2,1	154.248	0.5388	1,6-2,1	13.494	0.488
2,1-2,6	160.486	0.4210	>2,1	18.595	0.239
>2,6	155.222	0.2245			



**ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΦΑΡΜΑΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΗ ΡΑ (ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΑΠΟ GABRIEL, 2003<sup>29</sup>)**

Μεθοδολογικό Στοιχείο	Προτάσεις
1. Ορίζοντας μελέτης	Ανάλυση βασισμένη σε μελέτη διάρκειας τουλάχιστον 1 έτους; Ανάλυση βασισμένη σε μοντελοποίηση διάρκειας τουλάχιστον 5-10 ετών
2. Διάρκεια θεραπείας	Συνεχής
3. Επέκταση ανάλυσης πέραν της διάρκειας της θεραπείας	Ξεχωριστή αναφορά στοιχείων της κλινικής μελέτης και επέκταση (με μοντέλο) κάνοντας σύνθεση δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, κλινικές δοκιμές και άλλες πηγές με ανάλυση ευαισθησίας (ελαχιστοποίηση της χρήσης της γνώμης ειδικών)
4. Μοντελοποίηση πέραν της διάρκειας της θεραπείας	Κανένα επιπρόσθετο όφελος ή βλάβη από τη διακοπή της θεραπείας
5. Σύνθεση συγκρίσεων όπου δεν υπάρχουν απευθείας (head-to-head) μελέτες	Συνθετικές συγκρίσεις με τη χρήση σχετικών αποτελεσμάτων από κλινικές δοκιμές
6. Μέτρηση των κλινικών αποτελεσμάτων	Μέτρηση αρθρώσεων, μέτρηση πόνου με Οπτική Αναλογική Κλίμακα, μέτρηση φυσικής λειτουργικότητας (π.χ. HAQ), μέτρηση φλεγμονής (CRP/ESR), Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής (HRQoL), Τοξικότητα (αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών με τον ασθενή ως μονάδα ανάλυσης)
7. Θνησιμότητα	Ποσοστά κινδύνου θνησιμότητας από επιδημιολογικές μελέτες
8. Αξιολόγηση της κατάστασης υγείας (π.χ. QALYs)	Αξιολόγηση από τους ασθενείς των κλινικών επιλογών, αξιολόγηση του γενικού πληθυσμού για αποφάσεις υγειονομικής πολιτικής
9. Χρήση υγειονομικών πόρων	Ένταξη όλων των σχετικών άμεσων ιατρικών και μη ιατρικών δαπανών στην ανάλυση, αλλά ξεχωριστή αναφορά του έμμεσου κόστους (απώλεια παραγωγικότητας).
10. Διακοπή θεραπείας	Χρήση ποσοστών διακοπής θεραπείας από κλινικές μελέτες, προσαρμοσμένες με τη χρήση επιδημιολογικών δεδομένων.
11. Θεραπευτική ακολουθία	Μοντελοποίηση της πιο κοινά χρησιμοποιούμενης θεραπευτικής ακολουθίας με τη χρήση ανάλυσης ευαισθησίας, ώστε να εξεταστούν και εναλλακτικές θεραπευτικές στρατηγικές
12. Διαστρωμάτωση πληθυσμιακού κινδύνου	Καθαρός ορισμός του πληθυσμού της ανάλυσης, που θα περιλαμβάνει ομάδες χαμηλού και υψηλού κινδύνου

Rheumatology (OMERACT), μια διεθνής πρωτοβουλία που επιχειρεί τη βελτίωση της μέτρησης των κλινικών αποτελεσμάτων για τα ρευματικά νοσήματα. Το 2003 η OMERACT δημοσίευσε δύο κείμενα<sup>29,30</sup>, στα οποία προτείνεται ένα μεθοδολογικό πλαίσιο για τη διεξαγωγή φαρμακο-οικονομικών μελετών στη ΡΑ. Η πρόταση αυτή αναφέρεται σε δώδεκα σημεία-κλειδιά (πίνακας 3) και έχει σκοπό την προτυποποίηση των συγκεκριμένων μελετών, ώστε να διευκολυνθεί η ερμηνεία τους και η χρήση τους στην άσκηση πολιτικής υγείας.

Οι κυριότερες προτάσεις αφορούν τη χρήση των QALYs (Ποιοτικά Προσαρμοσμένα Έτη Ζωής) ως μέτρο αξιολόγησης της υγείας του ασθενούς, τη χρήση της πιο κοινής θεραπευτικής εναλλακτικής ως παράγοντα σύγκρισης και τον ταυτόχρονο υπολογισμό του άμεσου και έμμεσου κόστους. Οι περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες αντλούν επίσης προτάσεις από τις οδηγίες του αγγλικού National Institute of Clinical Excellence (NICE)<sup>31</sup> και του αντίστοιχου σουηδικού Pharmaceuticals Benefit Board LFNAR<sup>32</sup>.

### 3. Η ΕΤΑΝΕΡΣΕΠΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η ετανερσέπτη (Enbrel®) είναι ένας διαλυτός ανθρώπινος υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης όγκων (Tumor Necrosis Factor), ο οποίος παράγεται με βιοτεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA και παρεμποδίζει τη σύνδεση του κυκλοφορούντος ενδογενούς TNF σε υποδοχείς στην κυτταρική επιφάνεια. Η ετανερσέπτη, χορηγούμενη μόνη της ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει τη φυσική λειτουργία (περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος).

#### 3.1. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ετανερσέπτης στη θεραπεία της ΡΑ έχουν μελετηθεί στη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή TEMPO, η οποία συγκρίνει την ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία και τον συνδυασμό ετανερσέπτης και μεθοτρεξάτης με τη μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία. Η μεθοτρεξάτη είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο στη θεραπεία της ΡΑ, και μια από τις πρώτες επιλογές κατά τα πρώτα στάδια της νόσου<sup>28</sup>. Τα αποτελέσματα στα 2 και στα 3 χρόνια συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου στα πλαίσια της TEMPO έδειξαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν τον συνδυασμό ετανερσέπτης και μεθοτρεξάτης είχαν σημαντική βελτίωση σε σχέση με τις δύο μονοθεραπείες, τόσο στις μετρήσεις του HAQ όσο και του EuroQol-5D. Ιδιαίτερα σημαντικό ήταν ότι η βελτίωση στη ποιότητα ζωής διατηρούνταν καθόλη τη διάρκεια της 3ετούς συνεχούς λήψης της φαρμακευτικής αγωγής<sup>1,35</sup>.

Και άλλες μελέτες έχουν δείξει επίσης τη μακροχρόνια ασφάλεια της ετανερσέπτης. Σε μια άλλη μελέτη<sup>36</sup>, ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει μέρος σε κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης συνέχισαν να λαμβάνουν την αγωγή στα πλαίσια ανοιχτής κλινικής μελέτης (open label extension study). Τα αποτελέσματα έδειξαν διατήρηση υψηλών επιπέδων βελτίωσης στους δείκτες ACR20, 50 και 70 καθώς και στον HAQ, η οποία διατηρήθηκε μετά από 7 χρόνια συνεχούς λήψης συνδυασμέ-

νης θεραπείας ετανερσέπτης και μεθοτρεξάτης. Ταυτόχρονα δεν σημειώθηκε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια των 7 ετών.

#### 3.2. Η θέση της ετανερσέπτης στην κλινική πρακτική

Για τη διενέργεια φαρμακο-οικονομικών μελετών και την επιλογή των φαρμάκων σύγκρισης είναι ιδιαίτερα σημαντική η θέση της θεραπείας υπό εξέταση στη συνήθη κλινική πρακτική, δηλαδή, πώς η θεραπεία που θέλουμε να αξιολογήσουμε εντάσσεται στο θεραπευτικό μοντέλο που ακολουθούν οι γιατροί στην αντιμετώπιση αυτής της νόσου. Κατά τα τελευταία χρόνια το μοντέλο φαρμακευτικής αγωγής για την ΡΑ έχει αλλάξει αρκετά, καθώς όλο και περισσότερο γίνεται αντιληπτή η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και γρήγορη αντιμετώπιση της νόσου, προτού προκληθεί ανεπανόρθωτη βλάβη στις αρθρώσεις<sup>28</sup>. Ωστόσο, η ετανερσέπτη, όπως και οι υπόλοιποι βιολογικοί παράγοντες εξακολουθούν να χορηγούνται συνήθως αφού ο ασθενής έχει δοκιμάσει ένα ή δύο άλλα φάρμακα της κατηγορίας των τροποποιητικών της νόσου αντιρρευματικών φαρμάκων (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs – DMARDs). Αυτό προτείνουν και οι κλινικές οδηγίες των σημαντικότερων Ρευματολογικών Ενώσεων σε Ευρώπη και Αμερική. Η Βρετανική Εταιρεία Ρευματολογίας (British Society for Rheumatology) προτείνει, σύμφωνα και με τις οδηγίες του NICE, τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με συνεχή κλινικά ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι δεν έχουν δείξει επαρκή ανταπόκριση σε τουλάχιστον δύο DMARDs, συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης<sup>37,38</sup>. Αντίθετα η Ιρλανδική Εταιρεία Ρευματολογίας (Irish Society for Rheumatology) προτείνει τη χρήση βιολογικών παραγόντων μετά από την ανεπιτυχή θεραπευτική δοκιμή ενός μόνο DMARD (συχνότερα της μεθοτρεξάτης)<sup>39</sup>. Το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας στις οδηγίες του για τη φαρμακευτική θεραπεία της νόσου προτείνει την έναρξη της χορήγησης DMARDs εντός τριών μηνών από τη διάγνωση της νόσου, ενώ προτείνει τη χρήση βιολογικών παραγόντων εφόσον

η ανταπόκριση του ασθενούς στη μεθοτρεξάτη είναι κάτω του επιθυμητού. Ως εναλλακτικές της μεθοτρεξάτης προτείνονται η υδροξυκλωροκίνη και η σουλφασαλαζίνη<sup>40</sup>.

Σχετικές συστάσεις παρέχει και η Ελληνική Ρευματολογική Εταιρία με τις «Συστάσεις για τη Θεραπεία των Ρευματικών Νοσημάτων με Βιολογικούς Παράγοντες»<sup>41</sup>. Σύμφωνα με αυτές, οι βιολογικοί παράγοντες προτείνεται να χορηγούνται αφού έχουν επαρκώς δοκιμαστεί τουλάχιστον δύο DMARDs, στα οποία θα περιλαμβάνεται η μεθοτρεξάτη, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Παράλληλα, απαιτείται ο ασθενής να παρουσιάζει ενεργό νόσο, με DAS28 4.

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, οι περισσότερες φαρμακο-οικονομικές μελέτες για την ετανερσέπτη είτε την εντάσσουν σε μια ακολουθία θεραπευτικών αγωγών είτε τη συγκρίνουν απευθείας με τη μεθοτρεξάτη ή με κάποιο άλλο κοινό DMARD. Αντίθετα η απευθείας σύγκριση κόστους δύο η περισσότερων βιολογικών παραγόντων αποφεύγεται, καθώς δεν υπάρχουν και απευθείας (head-to head) κλινικές δοκιμές βιολογικών παραγόντων.

#### 4. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία μιας φαρμακο-οικονομικής μελέτης είναι η επιλογή του φαρμάκου σύγκρισης που θα χρησιμοποιηθεί. Η επιλογή αυτή αντικατοπτρίζει τις περισσότερες φορές τη συνήθη κλινική πρακτική ή τις εκάστοτε οδηγίες για τη χρήση του φαρμάκου, και αποτελεί το πλαίσιο που χρησιμοποιεί η παρούσα ανασκόπηση. Στη ΡΑ οι περισσότερες μελέτες επιλέγουν είτε την κατασκευή μιας θεραπευτικής ακολουθίας DMARDs στην οποία εντάσσουν την ετανερσέπτη ή την απευθείας σύγκριση της ετανερσέπτης με ένα ή περισσότερα DMARDs. Κάποιες πιο πρόσφατες μελέτες επιλέγουν την απευθείας σύγκριση της ετανερσέπτης με άλλους βιολογικούς παράγοντες, παρότι κάτι τέτοιο δεν συστήνεται στη βιβλιογραφία. Το σύνολο των μελετών και τα κύρια χαρακτηριστικά τους πα-

ρουσιάζονται στον πίνακα 4.

##### 4.1. Μελέτες στις οποίες η ετανερσέπτη εντάσσεται σε θεραπευτική ακολουθία DMARDs

Την ένταξη της ετανερσέπτης σε μια ακολουθία DMARDs επιλέγουν οι μελέτες των Jobanputra et al.<sup>7</sup>, Brennan et al.<sup>9</sup> και Taylor et al.<sup>18</sup> Συγκεκριμένα, και οι τρεις μελέτες συγκρίνουν το κόστος και την αποτελεσματικότητα μιας ακολουθίας φαρμάκων στην οποία περιλαμβάνεται η ετανερσέπτη, με το κόστος και την αποτελεσματικότητα της ίδιας ακολουθίας χωρίς την ετανερσέπτη. Επίσης, και οι τρεις μελέτες χρησιμοποιούν τα QALYs για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής. Οι σημαντικότερες διαφορές εντοπίζονται στην επιλογή της θέσης της ετανερσέπτης στη φαρμακευτική ακολουθία, ενώ κάποιες μελέτες παρέχουν συμπληρωματικά αποτελέσματα που προκύπτουν από την τοποθέτηση της ετανερσέπτης νωρίτερα ή αργότερα στην πορεία της θεραπείας. Η μελέτη των Jobanputra et al.<sup>7</sup> περιλαμβάνει μια θεραπευτική ακολουθία 9 φαρμάκων (8 χωρίς το βιολογικό παράγοντα), όπου η ετανερσέπτη τοποθετείται στην τρίτη θέση, μετά τη σουλφασαλαζίνη και τη μεθοτρεξάτη (σχήμα 1). Το μοντέλο ξεκινά από τη στιγμή που ο ασθενής αρχίζει θεραπεία με κάποιο DMARD και συνεχίζεται για το σύνολο της ζωής του, ενώ ο χρόνος που ο ασθενής παραμένει σε κάθε φάρμακο προσδιορίζεται από κατανομές Weibull, οι οποίες προέκυψαν από τις κλινικές μελέτες του κάθε φαρμάκου. Για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου οι συγγραφείς συνδύασαν με μετά-ανάλυση τα αποτελέσματα 5 κλινικών δοκιμών που μέτρησαν τη σχετική αποτελεσματικότητα χρησιμοποιώντας τους δείκτες ACR και HAQ.

Σύμφωνα με τη βασική ανάλυση του μοντέλου, με τη χρήση της ετανερσέπτης στη φαρμακευτική ακολουθία, το κόστος και τα αναμενόμενα QALYs ανέρχονται σε £28.431 και 0,947 αντίστοιχα. Στην περίπτωση μη χρήσης της ετανερσέπτης τα αντίστοιχα μεγέθη ανέρχονται σε £14.546 και 0,733. Ο δείκτης κόστους αποτελεσματικότητας

(Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER) ανέρχεται σε £64.881 ανά QALY. Οι συγγραφείς εξέτασαν επίσης την περίπτωση μετακίνησης της ετανερσέπτης στο τέλος της θεραπευτικής ακολουθίας. Στην περίπτωση αυτή το ICER μειωνόταν στις £33.011 ανά QALY. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι το μοντέλο περιλαμβάνει μόνο το κόστος του φαρμάκου και έτσι αποτυγχάνει να λάβει υπόψη τις επιπτώσεις του κάθε φαρμάκου σε άλλες δαπάνες υγείας (αρθροπλαστικές, νοσηλεία) καθώς και στα έμμεσα κόστη. Επίσης εξετάζει την ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία, ωστόσο τα πρόσφατα αποτελέσματα κλινικών ερευνών έχουν δείξει την ανώτερη αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με τη μεθοτρεξάτη<sup>1</sup>.

Την ετανερσέπτη ως μονοθεραπεία στην τρίτη θέση μιας ακολουθίας DMARDs εξετάζει και η μελέτη των Brennan et al.<sup>9</sup> Και πάλι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας προσδιορίζεται ανάμεσα στην ακολουθία με ή χωρίς την ετανερσέπτη, με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης και σουλφασαλαζίνης πριν τη χρήση της ετανερσέπτης. Για την μετάβαση από ένα φάρμακο στο επόμενο χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία αποτελεσματικότητας (ACR20 και HAQ) από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές, ενώ τα προσδοκώμενα QALYs προέκυψαν από μελέτες που συσχέτιζαν το HAQ με τη χρησιμότητα. Όσον αφορά το κόστος, στη μελέτη περιλαμβάνονται και άλλες άμεσες δαπάνες υγείας, εκτός από το κόστος του φαρμάκου, όχι όμως και το έμμεσο κόστος. Σύμφωνα με την κεντρική εκτίμηση του μοντέλου, το συνολικό κόστος της θεραπευτικής ακολουθίας με και χωρίς την ετανερσέπτη ανέρχεται σε £36.213 και £9.199 αντίστοιχα, ενώ τα QALYs είναι 7.5261 και 5.8718 αντίστοιχα. Ο ICER ανέρχεται σε £16.330 ανά QALY για το σύνολο της ζωής του ασθενούς.

Η τρίτη και πιο πρόσφατη μελέτη των Taylor et al.<sup>18</sup> εξετάζει τη συνδυασμένη θεραπεία ετανερσέπτης και μεθοτρεξάτης σε μια ακολουθία 6 φαρμάκων, τα οποία περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη μεθοτρεξάτη, τη σουλφασαλαζίνη, τη λεφλουνομίδη και το χρυσό. Ούτε αυτή η μελέτη δεν συμπεριλαμβάνει έμμεσα κόστη, ενώ βασίζεται τις εκτιμήσεις της χρησιμότητας στις βαθμολογίες

του HAQ. Οι συγγραφείς εξέτασαν την τοποθέτηση της ετανερσέπτης σε διάφορα σημεία της θεραπευτικής ακολουθίας με τα ακόλουθα αποτελέσματα: με τη χρήση της ετανερσέπτης ως πρώτη επιλογή προκύπτουν 1,713 περισσότερα QALYs και κατά £28.053 αυξημένο κόστος για το σύνολο της ζωής του ασθενούς, σε σχέση με τη μη χρήση της ετανερσέπτης. Το ICER που προκύπτει είναι £16.379 ανά QALY. Με τη τοποθέτηση της ετανερσέπτης (συν μεθοτρεξάτη) αργότερα στη θεραπευτική ακολουθία το ICER αυξάνεται και ανέρχεται σε £19.924 ανά QALY για τη δεύτερη θέση και £18.405 ανά QALY για την τρίτη θέση.

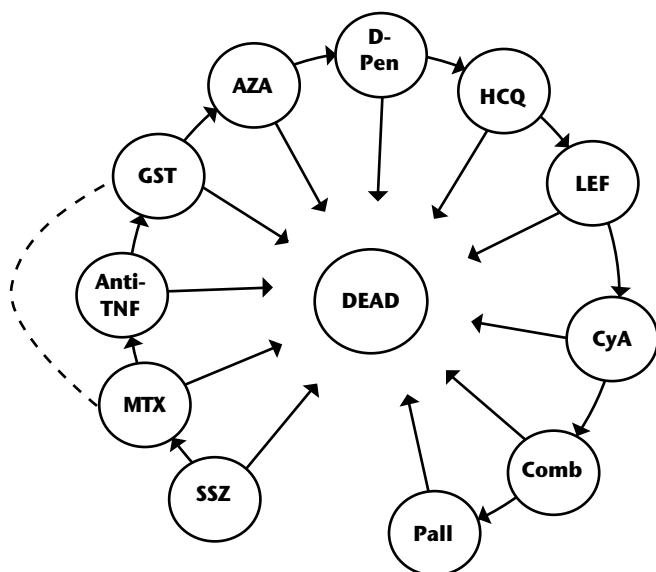
Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των πιο πάνω μελετών, το ICER της ετανερσέπτης κυμαίνεται σε ικανοποιητικά επίπεδα. Ειδικά το ICER των £16.000 που δίνουν οι πιο πρόσφατες μελέτες των Brennan et al. και Taylor et al. βρίσκεται εντός των γενικά αποδεκτών ορίων, που για την Αγγλία κυμαίνονται περίπου στις £30.000. Το μεγαλύτερο ICER της μελέτης, των Jobanputra et al., μπορεί και να αποδοθεί στο γεγονός ότι η μελέτη λαμβάνει υπόψη μόνο το κόστος του φαρμάκου, καθώς έχει δείξει ότι οι υπόλοιπες ιατρικές δαπάνες μπορεί να μειωθούν σημαντικά με θεραπείες που βελτιώνουν αποτελεσματικά τη φυσική λειτουργικότητα του ασθενούς. Επιπλέον, είναι σημαντικό ότι αυτή η μελέτη δεν εξετάζει το συνδυασμό ετανερσέπτης και μεθοτρεξάτης, που επιδεικνύει τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Αντίθετα η πιο πρόσφατη μελέτη, η οποία εξετάζει τη συνδυαστική θεραπεία δίνει πολύ μικρότερο ICER, το οποίο μάλιστα μειώνεται καθώς η ετανερσέπτη τοποθετείται πιο νωρίς στη θεραπευτική ακολουθία. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι καμία μελέτη από τις παραπάνω μελέτες δεν περιλαμβάνει το έμμεσο κόστος της νόσου, το οποίο επίσης μειώνεται σημαντικά καθώς βελτιώνεται η φυσική λειτουργικότητα του ασθενούς.

#### 4.2. Απευθείας σύγκριση της ετανερσέπτης με άλλα DMARDs

Η πρώτη μελέτη αυτής της κατηγορίας ανήκει στους Kobelt et al.<sup>11</sup> και χρησιμοποιεί στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της ετανερσέπτης από

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΦΑΡΜΑΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΗ ΡΑ

Συγγραφείς	Έτος – Χώρα	Χρονικός ορίζοντας	Φάρμακο σύγκρισης	Κόστος	ICER (κεντρικό αποτέλεσμα)
Jobanputra et al. <sup>7</sup>	2002 – UK	Εφ' όρου ζωής	Ακολουθία DMARDs με την ετανεροσέπτη στην 3η θέση	Φαρμακευτικό κόστος μόνο	£64.881/QALY (£33.011 με την ετανεροσέπτη στην τελευταία θέση £16.330/QALY
Brennan et al. <sup>9</sup>	2004 – UK	Εφ' όρου ζωής	Ακολουθία DMARDs με την ετανεροσέπτη στην 3η θέση	Άμεσο κόστος	£16.379/QALY (1η θέση) £19.924/QALY (2η θέση) £18.405/QALY (3η θέση) €37.331/QALY
Taylor et al. <sup>18</sup>	2005 – UK	Εφ' όρου ζωής	Ακολουθία DMARDs	Άμεσο κόστος με την ετανεροσέπτη στην 1η, 2η και 3η θέση	Άμεσο και έμμεσο κόστος
Kobelt et al. <sup>11</sup>	2004 – Sweden	10 χρόνια	ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη VS μεθοτρεξάτη	Άμεσο και έμμεσο κόστος	US\$42.600/ACR20 US\$34.800/ACR70WR
Choi et al. <sup>5</sup>	2000 – USA	6 μήνες	Ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη VS υδροξυχλωροκίνη + σουλφασαζίνη + μεθοτρεξάτη	Άμεσο και έμμεσο κόστος	US\$41.900/ACR20 (για τη σουλφασαζίνη) US\$40.800/ACR70WR (για τη μεθοτρεξάτη)
Choi et al. <sup>6</sup>	2002 – USA	6 μήνες	Ετανεροσέπτη VS σουλφασαζίνη ή μεθοτρεξάτη	Άμεσο και έμμεσο κόστος	€36.927/ACR50 & €42.480/ACR20 (για ετανεροσέπτη) €35.760/ACR50 & €51.976/ACR20 (για ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη) Η ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη ήταν η κυρίαρχη θεραπεία (το μικρότερο κόστος και η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα) Η ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη ήταν η κυρίαρχη θεραπεία (το μικρότερο κόστος και η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα)
Bansback et al. <sup>12</sup>	2005 – Sweden	Εφ' όρου ζωής	Ετανεροσέπτη ή ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη VS DMARDs	Άμεσο κόστος	Άμεσο κόστος
Chiou et al. <sup>14</sup>	2004 – USA	1 έτος	Ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη VS ανταλιμουμάμπη ή ανταλιμουμάμπη + μεθοτρεξάτη ή ινφλιξιμιάμπη + μεθοτρεξάτη	Άμεσο κόστος	Άμεσο κόστος
Chiou et al. <sup>9</sup>	2004 – USA	1 έτος	Ετανεροσέπτη + μεθοτρεξάτη VS ανταλιμουμάμπη ή ανταλιμουμάμπη + μεθοτρεξάτη ή ινφλιξιμιάμπη + μεθοτρεξάτη	Άμεσο κόστος	Άμεσο κόστος



Σχήμα 1. Θεραπευτική ακολουθία 9 φαρμάκων κατά Jobanputra et al.<sup>7</sup>

SSZ: Σουλφαζαλαζίνη  
 MTX: Μεθοτρεξάτη  
 Anti-TNF  
 GST: Χρυσός  
 AZA: Αζαθειοπρίνη  
 D-Pen: D-Πενικιλλαμίνη  
 HCQ: Υδροξυκλωροκίνη  
 LEF: Λεφρουνομίδη  
 CyA: Κυκλοσπορίνη A  
 Comb: Συνδυασμένη αγωγή  
 Pall: Ανακουφιστική αγωγή

τα πρώτα 2 χρόνια της μελέτης TEMPO, η οποία συνέκρινε την ετανερσέπτη και τον συνδυασμό ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης σε 682 ασθενείς. Για την επέκταση της ανάλυσης σε 10 χρόνια, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο Markov\*, ενώ τη μετάβαση στα στάδια του Markov καθόριζαν οι βαθμολογίες του δείκτη HAQ. Επίσης η μελέτη συμπεριέλαβε όλα τα άμεσα και έμμεσα κόστη που σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η ετανερσέπτη σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη είχε αυξημένο κόστος κατά €18,557 και 0,15 περισσότερα QALY. Καλύτερα ήταν τα αποτελέσματα για τη συνδυασμένη θεραπεία ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης, η οποία σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη είχε αυξημένο κόστος κατά €14,221 και 0,38 περισσότερα QALY. Το ICER της συνδυασμένης θεραπείας σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη ήταν €37,331 ανά QALY για 10 χρόνια.

Δύο παλαιότερες μελέτες των Choi et al.<sup>5,6</sup> αξιολόγησαν την οικονομική αποτελεσματικό-

τητα της ετανερσέπτης χρησιμοποιώντας όχι QALYs αλλά το δείκτη ACR για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας. Στην πρώτη μελέτη<sup>5</sup>, οι συγγραφείς σύγκριναν τη συνδυασμένη θεραπεία ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης με την εφαρμογή τριπλής θεραπείας με υδροξυκλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη και μεθοτρεξάτη, σε ασθενείς οι οποίοι είχαν ήδη χρησιμοποιήσει τουλάχιστον δύο DMARDs χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η μελέτη έλαβε υπόψη και το έμμεσο κόστος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το ICER για το συνδυασμό ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης είναι US\$42.600 για 20% βελτίωση του δείκτη ACR (ACR20) και US\$ 34.800 για 70% βελτίωση του ACR (ACR70WR\*\*), για μια περίοδο 6 μηνών. Η ίδια μελέτη έδειξε την υπεροχή της συνδυασμένης θεραπείας ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης σε σχέση με τη μονοθεραπεία ετανερσέπτης, εφόσον συνδυάζει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με μικρότερο κόστος (όταν ληφθούν υπόψη όλοι οι παράγοντες κόστους).

Στη δεύτερη μελέτη τους οι Choi et al.<sup>6</sup> συ-

\*Τα υποδείγματα Markov είναι υποδείγματα λήψης αποφάσεων στα οποία η ακολουθία των θεραπευτικών προσεγγίσεων περιγράφεται με τη μορφή «καταστάσεων υγείας», στις οποίες ο ασθενής μπορεί να βρεθεί σε διάφορα χρονικά σημεία. Τα υποδείγματα αυτά προσφέρουν τη δυνατότητα να ενσωματωθεί στη διαδικασία της οικονομικής αξιολόγησης η έννοια του χρόνου, κατά τον οποίο ο ασθενής βρίσκεται σε διαφορετικά στάδια θεραπείας, καθώς και το γεγονός ότι σε περιπτώσεις χρόνιων ασθενειών ο ασθενής μπορεί να επανέλθει σε κάποια προηγούμενη «κατάσταση υγείας», π.χ. εμφάνιση νόσου θεραπεία πλήρης ίαση υποτροπή θεραπεία πλήρης ίαση κ.λπ.<sup>43</sup>

\*\*Σταθμισμένος δείκτης που περιλαμβάνει τους ACR20, ACR50, ACR70.

νέκριναν τη μονοθεραπεία ετανερσέπτης με τη μονοθεραπεία λεφλουνομίδης, μεθοτρεξάτης ή σουλφασαλαζίνης σε ασθενείς που δεν είχαν χρησιμοποιήσει στο παρελθόν μεθοτρεξάτη (methotrexate-naive). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, με την ετανερσέπτη να είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία, ενώ το ICER σε σχέση με τη σουλφασαλαζίνη ήταν \$41.900/ACR20 και σε σχέση με τη μεθοτρεξάτη ήταν \$40.800/ACR70WR.

Η πιο πρόσφατη μελέτη των Bansback et al.<sup>12</sup> εξέτασε τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της ετανερσέπτης και του συνδυασμού ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης σε σχέση με κοινώς χρησιμοποιούμενα DMARDs, χωρίς ωστόσο να προσδιορίζει ακριβώς ποια DMARDs χρησιμοποιεί για τη σύγκριση. Για τα στοιχεία αποτελεσματικότητας οι συγγραφείς συνδύασαν δεδομένα από παλιότερες κλινικές δοκιμές της ετανερσέπτης αλλά και στοιχεία από την κλινική πρακτική, ενώ δεν συμπεριέλαβαν το έμμεσο κόστος. Τα αποτελέσματα είναι συνεπή με αυτά των προηγούμενων μελετών, με το ICER για την ετανερσέπτη να κυμαίνεται στα €36.927/ACR50 και €42.480/ACR20 και για το συνδυασμό ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης στα €35.760/ACR50 και €51.976/ACR20.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών βρίσκονται εντός των γενικά αποδεκτών ορίων για το ICER, τα οποία κυμαίνονται στα €50.000 για την Ευρώπη και μεταξύ των \$50.000-\$70.000 για τις ΗΠΑ. Επίσης αυτές οι μελέτες, παρότι παλιότερες, τονίζουν την υπεροχή της συνδυασμένης θεραπείας ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, έναντι όλων υπολοίπων DMARDs.

#### **4.3 Απευθείας σύγκριση της ετανερσέπτης με άλλους βιολογικούς παράγοντες**

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, η απευθείας σύγκριση της σχέσης κόστους αποτελεσματικότητας μεταξύ βιολογικών παραγόντων δεν είναι εύκολη, εξαιτίας της απουσίας απευθείας κλινικών δοκιμών, και κατά συνέπεια, δεν υπάρχει σχετική μελέτη δημοσιευμένη σε επιστημονικό

περιοδικό. Ωστόσο, οι λίγες σχετικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία δύο χρόνια, ως posters σε σχετικά συνέδρια, παρουσιάζουν αρκετό ενδιαφέρον. Δύο από αυτές τις μελέτες ανήκουν στους Chiu et al.<sup>13,14</sup> και συγκρίνουν την ετανερσέπτη (ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη) με την ανταλιμουμάμπη (ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη) και το συνδυασμό ινφλιξιμάμπης και μεθοτρεξάτης, ενώ χρησιμοποιούν ως μέτρο αποτελεσματικότητας τη βελτίωση του δείκτη ACR. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα για το δείκτη ICER, η συνδυασμένη θεραπεία ετανερσέπτης-μεθοτρεξάτης υπερέχει έναντι όλων των υπολοίπων TNF-αναστολέων (dominant therapy), καθώς συνδύαζε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με χαμηλότερο κόστος. Η μονοθεραπεία ετανερσέπτης εμφάνιζε το μικρότερο κόστος από όλες τις άλλες επιλογές, είχε ωστόσο μειωμένη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τη συνδυασμένη θεραπεία<sup>14</sup>. Μια παρόμοια μελέτη των Chiu et al.<sup>13</sup> που βασίζεται σε πραγματική δοσολογία στην κλινική πρακτική, κατέληξε σε παρόμοια αποτελέσματα.

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Πλήθος κλινικών δοκιμών έχουν δείξει τις θετικές επιπτώσεις της ετανερσέπτης στην πορεία της νόσου, στην κατάσταση των αρθρώσεων και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς. Είναι ωστόσο ιδιαίτερα σημαντικό ότι μια αποτελεσματική θεραπεία, όπως η ετανερσέπτη, πέρα από τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, μπορεί επίσης να έχει θετικές επιπτώσεις και στο κόστος. Όπως συμβαίνει με τις περισσότερες καινοτόμες και ιδιαίτερα αποτελεσματικές θεραπείες, οι μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας βασίζονται ακριβώς σε αυτή τη δυνατότητα αντιστάθμισης του κόστους της φαρμακευτικής θεραπείας μέσω της μείωσης άλλων δαπανών υγείας και της αύξησης της παραγωγικότητας του ασθενούς, που προκύπτει από τη βελτίωση της υγείας του μέσω της θεραπείας.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο που προκύπτει από κάποιες μελέτες, και ιδίως τις πιο πρόσφατες,

είναι η καθαρή σχέση που υπάρχει μεταξύ της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς (όπως μετράται με τον δείκτη HAQ) και της ποιότητας ζωής, όπως την αξιολογεί ο ίδιος ο ασθενής. Αντίστοιχα καθαρή σχέση προκύπτει μεταξύ του κόστους της νόσου (τόσο του άμεσου όσο και του έμμεσου) και της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς. Αυτό παρέχει ένα πλεονέκτημα διευκολύνοντας μελλοντικές αναλύσεις τέτοιων φαρμάκων, αλλά και τη διαισθητική αντίληψη σχετικά με το αν ένα φάρμακο μπορεί να είναι οικονομικά αποτελεσματικό, έχοντας διαθέσιμα μόνο στοιχεία κλινικών μελετών που δείχνουν πόσο αποτελεσματικό είναι στη βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς.

Η υιοθέτηση από τις περισσότερες μελέτες ενός ορίζοντα αρκετών ετών, που μερικές φορές καλύπτει το σύνολο της ζωής του ασθενούς, ενέχει αρκετούς κινδύνους για λανθασμένες υποθέσεις δεδομένης της σχετικά μικρής διάρκειας των κλινικών μελετών. Ωστόσο είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι οι μελέτες αυτές μπορούν να συνδυάσουν το βραχυπρόθεσμο οικονομικό βάρος της φαρμακευτικής δαπάνης με το μακροπρόθεσμο οικονομικό όφελος που μπορεί να έχει η βελτιωμένη υγεία του ασθενούς στο άμεσο και έμμεσο κόστος.

Παρά τις σημαντικές μεθοδολογικές διαφορές των μελετών κόστους-αποτελεσματικότητας που παρουσιάστηκαν στην ανασκόπηση, αλλά και τα διαφορετικά συστήματα υγείας από τα οποία προέρχονται τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη, τα αποτελέσματα τους συγκλίνουν σημαντικά. Επιπλέον, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλειοψηφία των ερευνητών ακολούθησαν τις γενικά αποδεκτές αρχές για τη διενέργεια τέτοιων μελετών.

Παράλληλα, το ICER που προκύπτει από τις περισσότερες μελέτες βρίσκεται μέσα στα γενικά αποδεκτά επίπεδα των ICER, όπως αυτά αναδεικνύονται από τη μελέτη των προηγούμενων αποφάσεων έγκρισης νέων θεραπειών από τις ελεγκτικές αρχές. Αν και σε καμία χώρα δεν υπάρχουν αυστηρά καθορισμένα ICER πάνω από τα οποία μια θεραπεία δε γίνεται δεκτή για

αποζημίωση, μπορεί ωστόσο κανείς να βγάλει συμπεράσματα για τα αποδεκτά όρια από τις μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας ακριβών θεραπειών, οι οποίες ωστόσο έχουν καθιερωθεί στη συνήθη κλινική πρακτική. Τη δυνατότητα αυτή μας δίνει και η επικράτηση της χρησιμοποίησης των QALYs ως δείκτη μέτρησης της αποτελεσματικότητας μιας θεραπείας, γεγονός που επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ τελείως διαφορετικών ασθενειών και θεραπειών. Αρκετοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να καταλήξουν σε συμπεράσματα για το ποια θεωρούνται αποδεκτά όρια για το ICER μιας θεραπείας, αναλύοντας τις αποφάσεις κρατικών οργανισμών όπως το NICE που βασίζονται σε αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας και επηρεάζουν σημαντικά τη χρήση θεραπειών, εκδίδοντας κλινικές οδηγίες. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση οι Eichler et al<sup>44</sup> παρουσιάζουν συνοπτικά αυτά τα όρια, τα οποία μπορεί να κυμαίνονται από \$40.000 σε \$100.000. Σημειώνουν παράλληλα την πρόταση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, η οποία το 2002 πρότεινε τον υπολογισμό του αποδεκτού ορίου για το ICER ως το τριπλάσιο του Ακαθάριστου Εγχώριου Προϊόντος της κάθε χώρας. Σύμφωνα με την πρόταση αυτή, τα όρια για τις μεγαλύτερες ανεπτυγμένες χώρες κυμαίνονται περίπου από \$54.000 (για την Ισπανία) έως \$108.600 για τις ΗΠΑ, διάστημα το οποίο θεωρείται πλέον ως “gold standard” από μεγάλο αριθμό φαρμακο-οικονομικών μελετών.

Συμπερασματικά, μπορούμε να καταλήξουμε ότι, με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η ετανερσέπτη μπορεί να θεωρηθεί ως μια κλινικά αποτελεσματική θεραπεία των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Παρέχοντας σημαντική βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς, η ετανερσέπτη είναι παράλληλα και οικονομικά αποτελεσματική, καθώς έχει τη δυνατότητα να αποτρέψει σημαντικές δαπάνες που επιβαρύνουν τόσο το σύστημα υγείας όσο και το κοινωνικό σύνολο και είναι απόρροια των συμπτωμάτων της νόσου. Ταυτόχρονα, προσφέρει σημαντική ανακούφιση και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό, στην



περίπτωση μιας χρόνια νόσου όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα που προκαλεί έντονο πόνο και δυσχεραίνει εξαιρετικά την καθημερινή ζωή των ασθενών.

## ABSTRACT

### The use of etanercept in the treatment of Rheumatoid Arthritis: a review of cost-effectiveness analyses

E. Katsi, A. Karokis

*Department of Government and Public Affairs, Wyeth Hellas SA*

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic disease that affects 0.5%-1% of the population and causes significant joint damage, pain and functional impairment. It has been shown that the disease significantly lowers patients' quality of life, while it also brings considerable cost to the health system and society. The introduction in clinical practice for RA treatment during the recent years, of the TNF- $\alpha$  inhibitors like etanercept, has significantly raised the effectiveness of treatment, but at the same time it has also created considerable pharmaceutical costs.

Several studies have shown that RA causes substantial financial burden, aside of the cost of drugs, which can be associated with surgical operations, medical visits, productivity loss etc. It is obvious that some of the medical cost that is caused by the new pharmaceutical treatment can be offset by the reduction in the use of other health services and the improvement in quality of life, which is a result of the improved effectiveness of the new drug treatment. In order to assess this effect, a large number of recent studies have been published in recent years which evaluate the cost-effectiveness of etanercept in the treatment of RA by using the Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER).

The present essay attempts a systematic review of the cost-effectiveness studies for the use of etanercept in the treatment of RA. The results of this review suggest that the use of etanercept in RA is cost effective, according to the generally

accepted ICER thresholds. However, the results of a cost-effectiveness analysis depend on a large degree, on the methodology differences among the different studies, of which the most important concern are the choice of comparators for the analysis and the choice of resources to be included in the estimation of costs.

*Hellenic Rheumatology 2006; 17(3):227-245*

**Key words:** *rheumatoid arthritis, cost-effectiveness, etanercept*

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singh A, Klareskog L, Pedersen R, Fatenejad S. Results of patient-reported outcomes in a 3-year double blind study of etanercept and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis: TEMPO trial. *ACR 2005*
2. Lyseng-Williamson KA, Plosker GL. Etanercept: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics 2004; 22(16):1071-95.*
3. Roberts L, McColl GJ. Tumor Necrosis factor inhibitors: risks and benefits in patients with rheumatoid arthritis. *Internal Medicine Journal 2004; 34(12):687-93.*
4. Bansback NJ, Regier DA, Ara E et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: focus on TNF- $\alpha$  antagonists. *Drugs 2005; 65(4):473-96.*
5. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A CEA of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum 2000; 43(10):2316-27.*
6. Choi Hk, Seeger JD, Kuntz KM. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatology 2002; 29(6):1156-65.*
7. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess 2002; 6(21):1-110.*
8. Welsing PMJ, Severens JL, Hartman M, van Riel PLCM, Laan RFJM. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumour necrosis factor-blocking agents and

- leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis Rheum* 2004; 51(6):964-73
9. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 2004; 43:62-72.
  10. Kobelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:4-10.
  11. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based in the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1174-9.
  12. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:995-1002.
  13. Chiou CF, Wanke LA, Reyes E, Malone DC, Singh A. A cost-efficacy comparison of TNF Inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis based on actual dosing in clinical practice. FRI0112, EULAR 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl III.
  14. Chiou CF, Malone DC, Wanke LA, Yu EB. A cost-efficacy comparison of TNF-inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. FRI0070, EULAR 2004 *Ann Rheum Dis* 2004; 63 Suppl III.
  15. Malone DC, Ortmeier BG. Cost efficacy of etanercept versus infliximab plus methotrexate in the treatment of DMARD-resistant arthritis. EULAR 2002.
  16. Malone DC, Ortmeier BG. Cost efficacy of etanercept versus infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis based on radiographic data. EULAR 2002.
  17. Chiou CF, Wanke LA, Reyes CM, Malone DC, Ortmeier BG, Ofman J, Weisman M. A cost efficacy comparison of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. 238, EULAR 2003. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 Suppl III.
  18. Taylor M, Treuman P, Reynolds AV, Pearce D, Conway P. Economic benefits of achieving clinical and radiographic remission with etanercept in patients with rheumatoid arthritis: and analysis using TEMPO data. ACR 2005.
  19. Arthritis Foundation (online). Available from URL: <http://www.arthritis.org/conditions/DiseaseCenter/RA/default.asp> (Accessed 2005 Jul 26)
  20. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwestern Greece 1987-1995. *J Rheumatology* 1997; 24:2129-33.
  21. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of Rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG study. *J Rheumatology* 2003; 30(7):1589-1601.
  22. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(Suppl. 1):1-12.
  23. Hunsche E, Chancellor JVM, Bruce N. The burden of arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory treatment - a European literature review. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 suppl. 1:1-15.
  24. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:1327-30.
  25. Rat AC, Boissier MC. Rheumatoid Arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* 2004; 71:518-24.
  26. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson and Jonsson B, "Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden", *Arthritis Rheum* 1999, 42:347-356.
  27. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1209-18.
  28. Weaver AL. The impact of new biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43(Suppl. 3):iii17-iii23.
  29. Gabriel S, Drummond M, Maetzel A, et al. "OMERACT 6 Economics working group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 2003; 30(4):886-90.
  30. Maetzel A, Tugwell P, Boers M, et al. Economic evaluation of programs or interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case. *J Rheumatology* 2003; 30(4):891-6.
  31. NICE: Guide to the methods of Technology Appraisal (Reference N0515), April 2004. Available from URL: [www.nice.org.uk/TAP\\_methods.pdf](http://www.nice.org.uk/TAP_methods.pdf)

- (Accessed 1 August 2005).
32. General Guidelines for economic evaluation from the Pharmaceuticals Benefit Board (LFNAR 2003:2). Available from URL: [www.lfn.se/upload/english/eng\\_lfnar2003-eng.pdf](http://www.lfn.se/upload/english/eng_lfnar2003-eng.pdf) (Accessed 1 August 2005).
  33. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. ACR Preliminary Definition of Improvement in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(6):727.
  34. Health Assessment Questionnaire and HAQ Instructions. Stanford University of Medicine, Division of Immunology and Rheumatology. Available from URL: <http://aramis.stanford.edu/HAQ.html>
  35. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2006, 54(4):1063-74.
  36. Klareskog L, Moreland LW, Cohen SB, et al. The safety and efficacy of over seven years of continuous etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe. SAT0006, EULAR 2005. *Ann Rheum Dis* 2005;64, Suppl III.
  37. Kennedy T, McCabe C, Struthers G, et al. BSR guidelines on standards of care for persons with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2005; 44(4):553-6.
  38. NICE: Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Technology Appraisal No.36 March, 2002 Available from URL: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=35993> (Accessed 10 March 2006)
  39. Irish Society for Rheumatology committee members (Devlin J, Ramakrishnan SA and FitzGerald O). Guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis. Available from URL: <http://www.isr.ie/documents/default.asp?NCID=56&NID=418> (Accessed 10 March 2006)
  40. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
  41. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία. Συστάσεις της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας για τη Θεραπεία των Ρευματικών Νοσημάτων με Βιολογικούς Παράγοντες. Αθήνα, Φεβρουάριος 2005.
  42. Rosery H, Bergemann R and Maxion-Bergemann S. International variation in resource utilization and treatment costs for Rheumatoid Arthritis. *Pharmacoeconomics* 2005, 23(3):243-57.
  43. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press, 2005.
  44. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004; 7(5):518-28.