

Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar

Hälsoekonomiska underlag
Bilaga

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats.

Förord

Socialstyrelsen har i detta dokument samlat det hälsoekonomiska underlaget för de *Nationella riktlinjerna för rörelseorganens sjukdomar*.

Socialstyrelsen har endast tagit fram hälsoekonomiskt underlag för de frågeställningar i riktlinjerna där det funnits anledning att anta att kostnadseffektiviteten kunnat påverka myndighetens rekommendation om åtgärden.

Underlaget beskriver åtgärdens kostnadseffektivitet vid det aktuella hälsotillståndet och vilken evidens som finns för det. I de fall där effektutvärderingen utgår från ett konsensuspåstående som inte beskriver effektens storlek är det inte möjligt att göra kostnadseffektivitetsberäkningar. För en del av dessa frågeställningar har Socialstyrelsen dock valt att göra en översiktlig kostnadsbeskrivning utifrån tillgängliga data och antaganden som beskriver svenska förhållanden.

Det hälsoekonomiska underlaget är framtaget av Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU).

De fullständiga riktlinjerna finns publicerade på myndighetens webbplats, www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer.

Dokumentet har inte korrekturlästs, det kan därför finnas vissa språkliga och andra formmässiga fel.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Artros – Kirurgi	7
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit	30
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit	121
Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid psoriasis artrit.....	170

Artros – Kirurgi

Rad: A4:0

Tillstånd: Artros i knä och misstänkta degenerativa menisksador

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Jämförelsealternativ: A) Placebo; B) Träning, medicinsk och fysisk terapi

Sammanfattande bedömning

- Artroskopisk kirurgi i form av partiell meniskresektion för patienter med knäartros medför högre kostnader än medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. De högre kostnaderna för artroskopisk kirurgi gäller även på lång sikt och i ett samhällsekonomiskt perspektiv som inkluderar kostnader för frånvaro från arbete för träning och minskad arbetsförmåga. Kirurgi ger få eller inga öknings i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med dessa behandlingar. Artroskopisk kirurgi är därför inte kostnadseffektivt i jämförelse med medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. Underlaget bestod av tre studier och osäkerheten i resultaten är låg.
- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi jämfört med placebo.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldata-baser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 8). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur 3 artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1-3]. Alla tre studierna var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de tre studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros	1 516
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå	52
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	3
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	3

Resultat

Tre studier inkluderas i underlaget; en från USA [3], en från Kanada [1] och en från Holland [2]. Alla jämför artroskopisk kirurgi i form av meniskresektion med standardbehandling utan kirurgi för en patientgrupp med knäartros. Den amerikanska studien [3] jämför dock dessutom omedelbar meniskresektion med en senare operation, om smärta finns kvar efter tre månaders standardbehandling. Standardbehandlingen tycks vara mest omfattande i den kanadensiska studien [2]. Studierna baseras på olika datamaterial; en randomiserad kontrollerad prövning [1] och två modellanalyser baserade på data från en prövning [3] eller från databasen Osteoarthritis Initiative [2].

Trots de ekonomiska utvärderingarnas olikheter visar de alla att artroskopisk kirurgi är mer kostsamt än behandling utan kirurgi. Detta gäller även på lång sikt och i ett samhällsekonomiskt perspektiv som inkluderar kostnader för minskad arbetsförmåga. Det avgörande för kostnadseffektiviteten blir därför om hälsoeffekterna för kirurgi jämfört med ingen kirurgi är tillräckligt stora. Den kanadensiska studien [1] visade att kirurgi inte gav fler QALYs (kvalitetsjusterade levnadsår). Resultatet från den studien var därför att artroskopi var dominerat av standardbehandling, vilket innebär högre kostnader och färre QALYs. Den holländska ekonomiska utvärderingen [2] visade en liten vinst i QALYs för kirurgi jämfört med standardbehandling, men kostnaden per QALY uppgick till 1,67 miljoner kronor¹. Detta är en mycket hög kostnad per QALY².

Studien av Losina och medförfattare [3] studerar tre jämförelsealternativ: fysioterapi mot två situationer med artroskopisk meniskresektion, antingen omedelbart eller efter tre månaders fysioterapi som inte gett smärtlindring. Det är en mycket liten skillnad mellan alternativen i QALYs efter tio år. Senarelagd meniskresektion då fysioterapi prövats i tre månader utan smärtlindring dominerar enbart fysioterapi, det vill säga har en lägre kostnad och ger fler QALYs. Den senarelagda meniskresektionen gav emellertid något färre QALYs än en omedelbar operation, så kostnaden per QALY för omedelbar

¹ Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-04-25 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

² Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

operation uppgick till 660 000 kronor jämfört med senarelagd operation. Detta är en hög kostnad per QALY. Osäkerheten i dessa resultat är dock särskilt stor, eftersom skillnaderna i kostnader och QALYs mellan alternativen är mycket liten. Osäkerheten avspeglas även i känslighetsanalyserna. Om smärtlindringen blir densamma efter omedelbar och senarelagd artroskopi, blir den senarelagda operationen dominant. Den probabilistiska analysen visar att från en betalningsvilja knappt under 500 000 svenska kronor och högre, har omedelbar och senarelagd meniskresektion cirka 50 procents chans vardera att vara kostnadseffektivt. Det finns alltså en tydlig osäkerhet över vilket av de tre alternativen som är kostnadseffektivt. Slutsatserna för detta underlag baseras därför på de andra två studierna.

Diskussion

De hälsoekonomiska utvärderingarna i detta underlag visar alla att artroskopisk kirurgi i form av meniskresektion medför högre kostnader än standardbehandlingen medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. För att kirurgen ska kunna vara kostnadseffektiv krävs då att effekterna av operationerna, i form av smärtlindring och kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs), är tillräckligt stora för att balansera de högre kostnaderna. Två av de tre studierna visar att effekterna inte är så stora [1,2]. I den ena studien ger kirurgi färre QALYs än medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi och i den andra studien ger kirurgi så få extra QALYs jämfört med ingen kirurgi att kostnaden per QALY blir 1,67 miljoner kronor, vilket är en mycket hög kostnad. Den tredje studien är behäftad med så stor osäkerhet om skillnaderna i kostnader och QALYs mellan kirurgi och fysioterapi att den inte kan inkluderas i slutsatserna. Det låga antalet extra QALYs för kirurgi förklaras tydligt i det medicinska vetenskapliga underlaget för denna TÅ-rad; effekterna i form av minskad smärta, förbättrad funktion och ökad livskvalitet är små eller mycket små för operation jämfört med icke-operation.

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Losina, 2015	Kostnadseffektiviteten för artroskopisk partiell meniskresektion vid smärta jämfört med enbart fysioterapi och med senarelagd meniskresektion om smärta kvarstår efter 3 månaders fysioterapi för patienter med samtidig artros i knä	Hälso- och sjukvårdskostnader för artroskopisk kirurgi, eftervård och rehabilitering, komplikationer, inklusive total knäplastik, fysioterapi och smärtlindring	QALY	Senarelagd meniskresektion: 37 600 USD och 6,723 QALYs Fysioterapi: 38 200 USD och 6,637 QALYs Meniskresektion: 38 300 USD och 6,732 QALYs	Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall
[3]	Markov modell med 3 månaders cykler. Effekter av kirurgi efter 12 månader och patientdata hämtade från METEOR-studien [4], förekomst och progression av artros hämtad från [5].	Produktionsbortfall p.g.a. behandlingar, inklusive fysioterapi, sjukfrånvaro och nedsatt produktivitet under arbetstid	Långsiktig livskvalitet skattas baserat på smärta enligt KOOS-värden	Inkrementell kostnad per QALY jämfört med senarelagd meniskresektion: Fysioterapi: Dominerad Meniskresektion 72 200 USD	Mycket små skillnader i kostnader och QALYs mellan alternativen, så hög grad av osäkerhet i resultatet
USA	Tidshorizonten är 10 år	Kostnaderna presenteras i USD år 2013.	Diskontering 3 %	Probabilistisk känslighetsanalys (med endast hälso- och sjukvårdskostnader) visar att fysioterapi var kostnadseffektivt vid en betalningsvilja lägre än 13 000 USD per QALY, medan meniskresektion var kostnadseffektivt först vid en betalningsvilja över	
	Samhällsekonomiskt perspektiv	Diskontering 3 %			

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Marsh 2016	Kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi med ledstödning och meniskresektion tillsammans med optimal standardbehandling jämfört med endast optimal standardbehandling för patienter med symptomatisk radiografisk knäartros	Hälso- och sjukvårdskostnader för artroskopisk kirurgi och eftervård, fysioterapi och läkemedelsbehandling, patienters kostnader för läkemedel, fysioterapi och hjälpmedel, produktionsbortfall pga behandlingar, frånvaro från arbete samt från fritidsaktiviteter	Patientrapporterade QALYs under 24 månader.	100 000 USD. Vid en betalningsvilja på 100 000 USD var senarelagd meniskresektion kostnadseffektivt endast i 50 % av skattningarna. Artroskopi: 2 633 CAD (hälso- och sjukvård), 3 826 CAD (samhälle) och 1,64 QALYs Standardbehandling: 737 CAD (hälso- och sjukvård), 1 614 CAD (samhälle) och 1,66 QALYs	Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall
[1] Kanada	Optimal standardbehandling inkluderar patientanpassad fysisk träning, fysioterapi och läkemedel	Kostnaderna presenteras i CAD år 2014 Diskontering 0 %	Diskontering 0 %.	Artroskopi dominerad av standardbehandling	
Rongen 2018	Effekter och patientdata hämtas från en RCT [6] med uppföljningstid 24 månader Perspektivet på analysen är hälso- och sjukvård samt samhälle	Kostnaderna presenteras i CAD år 2014 Diskontering 0 %		Probabilistisk känslighetsanalys visar att artroskopi har mindre än 20 % sannolikhet att vara kostnadseffektiv vid en betalningsvilja på 50 000 CAD.	
[2]	Kostnadseffektiviteten för artroskopisk partiell meniskresektion jämfört med standardbehandling (ingen	Hälso- och sjukvårdskostnader för artroskopisk kirurgi och knäplastik, samt	Patientrapporterade QALYs	Meniskresektion: 21 345 EUR och 8,09 QALYs	Medelhög metodkvalitet och medelhög överför-

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Holland	<p>kirurgi) för patienter med symptomatisk knäartros</p> <p>Markov modell med 1 års cykler</p> <p>Effekter och patientdata hämtas från registret Osteoarthritis Initiative (OAI), med patienter för standardbehandling utvalda genom propensity score</p> <p>Tidshorisonten är 9 år</p> <p>Perspektivet för analysen är samhällsekonomiskt</p>	<p>knäartros-relaterade kostnader. Produktionsbortfall för frånvaro från arbete</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2015</p> <p>Diskontering 4 %</p>	Diskontering 1,5 %	<p>Ingen kirurgi: 16 284 EUR och 8,05 QALYs</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY för meniskresektion jämfört med ingen kirurgi: 150 754 EUR</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att meniskresektion har 20 % sannolikhet att vara kostnadseffektiv vid en betalningsvilja på 50 000 EUR.</p>	barhet till svenska förhållanden, bedömt med SBU:s granskningsmall

Slutsatser

- Artroskopisk kirurgi i form av partiell meniskresektion för patienter med knäartros medför högre kostnader än medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. De högre kostnaderna för artroskopisk kirurgi gäller även på lång sikt och i ett samhällsekonomiskt perspektiv som inkluderar kostnader för frånvaro från arbete för träning och minskad arbetsförmåga. Kirurgi ger få eller inga ökningarna i kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) jämfört med dessa behandlingar. Artroskopisk kirurgi är därför inte kostnadseffektivt i jämförelse med medicinsk smärtbehandling i kombination med fysioterapi, inklusive träning. Underlaget bestod av tre studier och osäkerheten i resultaten är låg.
- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi jämfört med placebo.

Referenser

1. Marsh JD, Birmingham TB, Giffin JR, Isaranuwatthai W, Hoch JS, Feagan BG, et al. Cost-effectiveness analysis of arthroscopic surgery compared with non-operative management for osteoarthritis of the knee. *BMJ Open* 2016;6:e009949.
2. Rongen JJ, Govers TM, Buma P, Rovers MM, Hannink G. Arthroscopic meniscectomy for degenerative meniscal tears reduces knee pain but is not cost-effective in a routine health care setting: a multi-center longitudinal observational study using data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage* 2018;26:184-194.
3. Losina E, Dervan EE, Paltiel AD, Dong Y, Wright RJ, Spindler KP, et al. Defining the Value of Future Research to Identify the Preferred Treatment of Meniscal Tear in the Presence of Knee Osteoarthritis. *PLoS One* 2015;10:e0130256.
4. Katz JN, Brophy RH, Chaisson CE, de Chaves L, Cole BJ, Dahm DL, et al. Surgery versus physical therapy for a meniscal tear and osteoarthritis. *N Engl J Med* 2013;368:1675-84.
5. Jordan J, Helmick C, Renner J, Luta G, Dragomir A, Woodard J, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol* 2007;34:172-80.
6. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin JR, Willits KR, Wong CJ, et al. A randomized trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2008;359:1097-107.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18

Search terms		Items found
		HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
		732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation));kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*);kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory)	198939

Search terms	Items found
NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deformat*):kw,ti	
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost*:ab,ti OR costs*:ab,ti OR costly*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR price*:ab,ti OR prices*:ab,ti OR pricing*:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
2008 - 2018	
NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905

Search terms	Items found
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³	
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrom*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrom*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condi-	13638

³Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
tion*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[Title] or ankyl* spondyl*[Other Term] or Bechterew*[Title] or Bechterew*[Other Term] or Bechterev*[Title] or inflammatory back pain[Title] or inflammatory back pain[Other Term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[Title] or spinal arthrit*[Other Term] or spondylarthr*[Title] or spondylarthr*[Other Term] or spondylitis ankylopoietica*[Title] or spondylitis ankylopoietica*[Other Term] or vertebral ankylosis*[Title] or vertebral ankylosis*[Other Term] or (ankylosing[Title] AND rheumatoid[Title]) OR (ankylosing[Other Term] AND rheumatoid[Other Term])	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[Title/Abstract] and rheumatoid[Title/Abstract])) NOT medline[sb]	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other	79912

Search terms	Items found
Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall"[Title/Abstract] or "fragility fracture"[Title/Abstract] or "hip fracture"[Title/Abstract] or "trochanteric fracture"[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: A4:1

Tillstånd: Artros i höft och andra misstänkta degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI)

Åtgärd: Artroskopisk kirurgi

Jämförelsealternativ: A) Placebo; B) Träning, medicinsk och fysisk terapi

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi för patienter med artros i höft eller andra degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI).

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldata-baser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för kirurgi hos patienter med artros.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 2). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet kirurgi vid artros genererade 1 516 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 52 vara relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur en artikel inklusionskriterierna (PICO) [1]. Denna studie var inte av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att kunna inkluderas i underlaget. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan belysa kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi för patienter med artros i höft och andra misstänkta degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI).

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av kirurgi vid artros	1 516
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för kirurgi vid artros, som granskades på fulltextnivå	52
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	1
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	0

Slutsatser

- Det finns inget hälsoekonomiskt underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för artroskopisk kirurgi för patienter med artros i höft eller andra degenerativa tillstånd i höft (till exempel labrumskada, FAI).

Referenser

1. Mather RC, 3rd, Nho SJ, Federer A, Demiralp B, Nguyen J, Saavoss A, et al. Effects of Arthroscopy for Femoroacetabular Impingement Syndrome on Quality of Life and Economic Outcomes. *Am J Sports Med* 2018;46:1205-1213.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18

		HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
		732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthritis* or artrit* or arthros* or factor* or diseases* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation));kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*);kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*);kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*);kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*);kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*);kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*);kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	

Search terms	Items found
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) 2008 - 2018 NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) [embase]/lim NOT [medline]/lim	27811665
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ⁴	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352

⁴Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739

Search terms	Items found
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[Title] or ankyl* spondyl*[Other Term] or Bechterew*[Title] or Bechterew*[Other Term] or Bechterev*[Title] or inflammatory back pain[Title] or inflammatory back pain[Other Term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[Title] or spinal arthrit*[Other Term] or spondylarthr*[Title] or spondylarthr*[Other Term] or spondylitis ankylopoietica*[Title] or spondylitis ankylopoietica*[Other Term] or vertebral ankylosis*[Title] or vertebral ankylosis*[Other Term] or (ankylosing[Title] AND rheumatoid[Title]) OR (ankylosing[Other Term] AND rheumatoid[Other Term])	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[Title/Abstract] and rheumatoid[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporos*[Title] or osteoporos*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "slip and fall"[Other Term] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608

Search terms	Items found
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall"[Title/Abstract] or "fragility fracture"[Title/Abstract] or "hip fracture"[Title/Abstract] or "trochanteric fracture"[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
(("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms		Items found
DARE via CRD (York)		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
	1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit

Rad: R3:2

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit, ingen tidigare behandling med metotrexat, medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel: TNF-hämmare eller tocilizumab som enskild behandling

Jämförelsealternativ: Behandling med metotrexat som enskild behandling

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tre biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen som enskild behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De tre läkemedlen är etanercept, adalimumab och tocilizumab.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar kan bli missvisande.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel som enskild behandling jämfört med metotrexat som enskild behandling för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat beror på skillnaden i pris mellan läkemedlen. Ju mindre skillnad i pris mellan biologiskt läkemedel och metotrexat, desto lägre blir kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av en studie (av TNF-hämmaren etanercept) och osäkerheten i resultatet är måttlig.
- För de övriga biologiska läkemedlen saknas hälsoekonomiskt underlag, förutom för etanercept.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldata-baser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för

biologiska läkemedel för patienter med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 7). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde en artikel inklusions-kriterierna (PICO) [1]. Studien kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och bedömdes vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av studien.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit	2 437
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå	150
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	1
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	1

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

För patienter med tidig reumatoid artrit som inte tidigare har behandlats med metotrexat finns tre biologiska läkemedel som kan ges som monoterapi i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 3, varav två är TNF-hämmare (etanercept och adalimumab). TLV har bedömt läkemedlen och ansåg då att de var kostnadseffektiva. Vid en omprövning år 2011 beslutade TLV att alla TNF-hämmare skulle kvarstå i läkemedelsförmånen. Läkemedlen bedömdes ha samma effekt, så TLV anger att det är mest kostnadseffektivt att behandla med den TNF-hämmare som har lägst behandlingskostnad [2]. Senare beslut (se Tabell 3) har baserats enbart på prisjämförelser (Benepali jämfört med Enbrel; Erelzi jämfört med Benepali; AMGEVITA, Hulio, Hyrimoz och Imraldi jämfört med Humira). I oktober 2017 beslutade TLV om en pris-tolerans på drygt 92 000 kronor per år i genomsnittlig läkemedelskostnad för

subkutana TNF-hämmare för att bevilja generell subvention för behandling av patienter med reumatoid artrit [3]. Även TLV:s beslut om IL6-hämmaren RoActemra baserades på en prisjämförelse med TNF-hämmarna. Inget av TLV:s beslut baserades på en jämförelse med metotrexat. Dessutom rekommenderas att läkemedlen i Tabell 3 endast förskrivs i monoterapi för patienter där metotrexat inte är lämpligt, så patientgruppen och jämförelse-alternativen för TLV:s beslut överensstämmer inte med detta underlagsfrågeställning (PICO).

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Davies 2009 [1] USA	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (etanercept) som enskild behandling jämfört med metotrexat som enskild behandling för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare metotrexatbehandling och med medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Behandlingssekvenser med 4 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler med behandlingsvar (ACR50) från tre RCT:er [4-6]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare).</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering, tester och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2007.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>QALYs,</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden från kliniska prövningar av adalimumab.</p> <p>Diskontering 5 %.</p>	<p>Kostnader: Etanercept 147 735 USD Metotrexat 96 967 USD</p> <p>QALYs: Etanercept 3,005 Metotrexat 2,001</p> <p>ICER: Metotrexat har lägre kostnad och färre QALYs än etanercept.</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat har högst sannolikhet att vara det kostnads-effektiva alternativet vid en betalningsvilja upp till 50 000 USD. Biologiskt läkemedel som enskild behandling (etanercept) har noll sannolikhet att vara kostnads-effektivt vid all betalningsvilja.</p>	<p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan etanercept och metotrexat är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p>

Tabell 3: Subventionerade biologiska läkemedel som enskild behandling för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare behandling med metotrexat enligt TLV

Aktiv substans	Namn	Datum för senaste beslut	Begränsning eller kommentar
Etanercept	Benepali Enbrel Erelzi	Mars 2016 Dec 2011 Sept 2017	I monoterapi om metotrexat är olämpligt.
Adalimumab	AMGEVITA Hulio Humira Hyrimoz Imraldi	Nov 2018 Nov 2018 Dec 2011, nov 2018 Nov 2018 Nov 2018	Även för svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat. I monoterapi om metotrexat är olämpligt.
Tocilizumab	RoActemra	Nov 2009	Även för svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit som inte tidigare behandlats med metotrexat. I monoterapi om metotrexat är olämpligt.

Källa: TLV:s databas, tillgänglig 2019-08-13 och 2019-08-27, FASS tillgänglig 2019-08-13

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av en studie, som jämför ett biologiskt läkemedel som enskild behandling (TNF-hämmaren etanercept) med metotrexat som enskild behandling för en patientgrupp med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som tidigare inte behandlats med metotrexat [1]. Studien är genomförd för förhållanden i USA och finansierad av läkemedelsföretaget Abbott (numera AbbVie).

Studien rapporterar att det biologiska läkemedlet som enskild behandling inte är kostnadseffektivt i jämförelse med metotrexat för patientgruppen. Detta beror på den stora skillnaden i kostnader, 535 000 svenska kronor⁵ högre för det biologiska läkemedlet, tillsammans med den lilla skillnaden i hälsoeffekter, endast 1 QALY mer än metotrexat under en patients livstid. Skillnaden i kostnader beror till största delen på läkemedelspriserna i studien, som var 580 000 kronor högre för det biologiska läkemedlet. Kostnaderna för behandling av biverkningar är betydligt högre för det biologiska läkemedlet, medan övriga hälso- och sjukvårdskostnader är något lägre för det biologiska läkemedlet än för metotrexat.

Resultaten är alltså kraftigt beroende av priserna på läkemedlen, se Tabell 4 och Bilaga 1 för det uppskattade aktuella svenska prisintervallet.

Tabell 4: Läkemedelspriser för 6 månaders behandling i Davies 2009 [1] i svenska kronor år 2018 och skattade svenska prisintervall

	Pris i Davies [1]	Svenska prisintervall (se Bilaga 1)
etanercept	92 381	10 000 – 15 000
metotrexat (tablettform)	2 332	200 - 300

Priset på metotrexat baseras på en måldos på 20 mg/vecka, med ett pris enligt FASS (hämtat 2019-08-18) för Methotrexate Orion på 97 kr för 100 tabletter a 2.5 mg.

⁵Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPi-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-08-13 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

Det biologiska läkemedlet har betydligt lägre priser i Sverige idag med ett skattat prisintervall på 10 000 till 15 000 kronor för sex månaders behandling, men även metotrexat har ett lägre pris än i studien. Då det skiljer 1 QALY under en patients livstid mellan det biologiska läkemedlet och metotrexat som enskilda behandlingar, så kan den hälsovinsten sättas i relation till den aktuella prisskillnaden mellan läkemedlen⁶. En prisskillnad mellan läkemedlen under en patients livstid på 100 000 kronor skulle exempelvis kunna innebära en låg kostnad per hälsoeffekt. Är prisskillnaden högre, på livstidsbasis, blir kostnaden måttlig.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit som inte behandlats med metotrexat tidigare består av en publicerad studie, från USA [1]. Studien visade att en TNF-hämmare (etanercept) som enskild behandling inte var kostnadseffektiv i jämförelse med metotrexat som enskild behandling.

Kostnadseffektiviteten för biologiska läkemedel i jämförelse med metotrexat beror i huvudsak på prisskillnaderna mellan läkemedlen. De svenska läkemedelspriserna på TNF-hämmare har sjunkit under senare år, se Bilaga 1 för skattade aktuella prisintervall för olika grupper av läkemedel. Detta innebär att tidigare ekonomiska utvärderingar, som baseras på en större prisskillnad än i den aktuella svenska situationen, kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt för det biologiska läkemedlet jämfört med metotrexat.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tre biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen som enskild behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De tre läkemedlen är etanercept, adalimumab och tocilizumab.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar kan bli missvisande.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel som enskild behandling jämfört med metotrexat som enskild behandling för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat beror på skillnaden i pris mellan läkemedlen. Ju mindre skillnad i pris mellan biologiskt läkemedel och metotrexat, desto lägre blir kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av en studie (av TNF-hämmaren etanercept) och osäkerheten i resultatet är måttlig.
 - För de övriga biologiska läkemedlen saknas hälsoekonomiskt underlag, förutom för etanercept.

⁶ Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

Referenser

1. Davies A, Cifaldi M, Segurado O, Weisman M. Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis (Structured abstract). *J Rheumatol* 2009;36:16-26.
2. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). TNF-hämmare kvar i högkostnadsskyddet. Tillgänglig 2019-08-27 på <https://tlv.se/download/18.467926b615d084471ac32609/1510316394021/sammanfattning-omprovning-tnf-hammare-111219.pdf>
3. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). Beslut om Humira. Tillgänglig 2019-08-27 på https://tlv.se/download/18.4705150a16733f9541f9e6a4/1543216697099/bes181123_humira.pdf
4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37.
5. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
6. Smolen JS, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. 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;54:702-10.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthritis* OR arthrit* OR arthros* OR factor* OR disease* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('ankyli* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarth* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18

Search terms	Items found
	HTA/72 EED/114
9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
	732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939

Search terms	Items found
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom* :ab,ti OR cost :ab,ti OR costs :ab,ti OR costly :ab,ti OR costing :ab,ti OR price :ab,ti OR prices :ab,ti OR pricing :ab,ti OR pharmacoeconomic* :ab,ti OR (expenditure* NOT energy) :ti,ab OR (value NEXT/2 money) :ab,ti OR budget* :ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost) :ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost) :ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure) :ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
2008 - 2018	
NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ⁷	
Combined sets	

⁷Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	

Search terms	Items found
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[<i>sb</i>])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[<i>sb</i>]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[Title] or ankyl* spondyl*[Other Term] or Bechterew*[Title] or Bechterew*[Other Term] or Bechtere*v*[Title] or inflammatory back pain[Title] or inflammatory back pain[Other Term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[Title] or spinal arthrit*[Other Term] or spondylarthr*[Title] or spondylarthr*[Other Term] or spondylitis ankylopoietica*[Title] or spondylitis ankylopoietica*[Other Term] or vertebral ankylosis*[Title] or vertebral ankylosis*[Other Term] or (ankylosing[Title] AND rheumatoid[Title]) OR (ankylosing[Other Term] AND rheumatoid[Other Term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechtere*v*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[Title/Abstract] and rheumatoid[Title/Abstract])) NOT medline[<i>sb</i>])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608

Search terms	Items found
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall"[Title/Abstract] or "fragility fracture"[Title/Abstract] or "hip fracture"[Title/Abstract] or "trochanteric fracture"[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Uppskattade läkemedelskostnader i Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Rörelseorganens Sjukdomar 2019

Faktiska kostnader beror förutom listpris på sekretessbelagda avtal om återbäring från läkemedelsföretagen till regionerna. Dessa avtal förhandlas fram inom ramarna av trepartsöverläggningar mellan TLV, aktuella läkemedelsföretag och regionerna. Avtalen har begränsad löptid och villkoren kan därmed ändras i samband med att nya avtal tecknas. Eftersom återbäringsavtalen är belagda med sekretess utgår Socialstyrelsen från antagandet att priset efter återbäring ligger i intervallet 20-30 procent under lägsta officiella listpris i aktuell läkemedelsgrupp. Avtal om återbäring finns för närvarande för subkutana TNF-hämmare utan giltigt patent för originalläkemedel, samt för JAK-hämmare. Uppskattade ungefärliga prisintervall för underhållsdoser enligt produktresumé framgår av tabellen nedan.

Läkemedelklass	Kostnad per 12 månader enligt officiella listpriser, kr	Kostnad per 12 månader efter antagande om återbäring, kr
Subkutana TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet*	30 000 – 55 000	21 000 – 24 000
Infliximab	40 000 – 75 000****	(Inga avtal)
TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet**	120 000 - 130 000	(Inga avtal)
Övriga biologiska läkemedel***	100 000 – 140 000	(Inga avtal)
JAK-hämmare	110 000	77 000 – 88 000

*adalimumab, etanercept

**certolizumab och golimumab

***abatcept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

****Beräknat på patient med 75 kg kroppsvikt

Rad: R3:3

Tillstånd: Tidig reumatoid artrit. Patienter utan tidigare metotrexatbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, tocilizumab) i kombination med metotrexat

Jämförelsealternativ: Behandling med metotrexat i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat sju biologiska läkemedel (i vissa fall med begränsningar) i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling tillsammans med metotrexat av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De sju läkemedlen är etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab och abatacept. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat varierar mellan studier. Alla studier, utom en som har metodologiska svagheter, rapporterar att biologiskt läkemedel med metotrexat ger fler hälsoeffekter till en högre kostnad än metotrexat i monoterapi. Kostnaden per hälsoeffekt varierar mellan måttlig, hög och mycket hög. Om svenska aktuella skattade prisförhållanden hade tillämpats i en av studierna hade kostnaden per hälsoeffekt i studien kunnat minska från måttlig till låg. Underlaget består av sex studier (av TNF-hämmare) och osäkerheten i resultatet är hög.
- För det biologiska läkemedlet abatacept saknas hälsoekonomiskt underlag.

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för biologiska läkemedel för patienter med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 15). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde sex artiklar inklusions-kriterierna (PICO) [1-6]. Studierna kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och bedömdes alla vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de sex studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit	2 437
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå	150
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	6
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	6

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

För patienter med tidig reumatoid artrit som inte tidigare har behandlats med metotrexat finns fem biologiska läkemedel som kan ges tillsammans med metotrexat i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 3, varav tre är TNF-hämmare (etanercept, adalimumab och certolizumabpegol). Vid en omprövning år 2011 beslutade TLV att alla TNF-hämmare skulle kvarstå i läkemedelsförmånen. Läkemedlen bedömdes ha likvärdig effekt, så TLV anger att det är mest kostnadseffektivt att behandla med den TNF-hämmare som har lägst behandlingstkostnad [7]. Senare beslut (se Tabell 3) har baserats enbart på prisjämförelser (Benepali jämfört med Enbrel; Erelzi jämfört med Benepali; AMGEVITA, Hulio, Hyrimoz och Imraldi jämfört med Humira). I oktober 2017 beslutade TLV om en pristolerans på drygt 92 000 kronor per år i genomsnittlig läkemedelskostnad för subkutana TNF-hämmare för att bevilja generell subvention för behandling av reumatoid artrit [22]. Även TLV:s beslut om IL6-hämmaren RoActemra baserades på en

prisjämförelse med TNF-hämmarna. Endast beslutet om Oencia baserades på en jämförelse med metotrexat. Dessutom rekommenderas att flera av läkemedlen i Tabell 5 endast förskrivs för svår reumatoid artrit, så patientgruppen och jämförelse--alternativen för TLV:s beslut överensstämmer inte med detta underlags frågeställning (PICO).

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Davies 2009 [1] USA	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab och infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare metotrexat-behandling och med medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Behandlings-sekvenser med 4 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler med behandlingssvar (ACR50) från tre RCT:er [8-10]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare).</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga hälso- och sjukvårds-kostnader skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2007.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden från kliniska prövningar av adalimumab.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>Kostnader: Metotrexat 96 967 USD Adalimumab + metotrexat 155 367 USD Infliximab + metotrexat 144 922 USD</p> <p>QALYs: Metotrexat 2,001 Adalimumab + metotrexat 3,240 Infliximab + metotrexat 2,896</p> <p>ICER mot metotrexat: Adalimumab + metotrexat 47 135 USD per QALY Infliximab + metotrexat 53 581 USD per QALY</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat har högst sannolikhet att vara det kostnadseffektiva alternativet vid en betalnings-vilja upp till 50 000 USD, därefter har adalimumab + metotrexat högst sannolikhet.</p>	<p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Finckh 2009 [2] USA	<p>Kostnadseffektiviteten i biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med konventionella syntetiska anti-reumatika för patienter med mycket tidig reumatoid artrit (diagnos <3 månader).</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserat på behandlingssvar (utmärkt, bra, måttligt eller ingen) efter 6 månader från en metaanalys [8,11-15]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ) och ledsador.</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare) och samhällsekonomiskt.</p>	<p>Läkemedelskostnader och kostnader för biverkningar. Lång-siktiga hälso- och sjukvårdskostnader och produktionsbortfall skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i USD år 2007.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden, ålder, sjukdomsduration och medsjuklighet.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>Kostnader (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat 196 003 USD Antireumatika 133 340 USD</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 14,8 Antireumatika 15,0</p> <p>ICER (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat dominerad av anti-reumatika.</p> <p>Majoriteten av känslighetsanalyserna visar att anti-reumatika dominerar biologiskt läkemedel, även då produktionsbortfall inkluderas och läkemedelspriserna sänks till 25 %.</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Effektdata som används innefattar en studie som jämförde etanercept i monoterapi med metotrexat.</p> <p>Studien har kritiserats för att tolka resultaten alltför försiktigt [16,17].</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p>
Hout 2009 [3] Nederländerna	<p>Kostnadseffektiviteten i biologiskt läkemedel (infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med tidig aktiv reumatoid artrit (diagnos <2 år) som inte tidigare</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och patientrapporterad hälso- och sjukvård, andra kostnader och utgifter, hemhjälp och informell</p>	<p>QALYs.</p> <p>Patientrapporterad livskvalitet under 2 år.</p>	<p>Kostnader (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat 25 557 EUR Metotrexat 11 921 EUR</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	<p>behandlats med antireumatika. Behandlingssekvenser med upp till 6 läkemedel.</p> <p>Analysen baseras på data från BeST-prövningen [15] vid 2 års uppföljning.</p> <p>Tidshorisonten är 2 år.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt, Nederländerna.</p>	<p>vård samt tidsåtgång för besök och frånvaro från betalt och obetalt arbete under 2 år.</p> <p>Grundanalysen värderar sjukfrånvaro enligt friktionskostnadsmetoden, men värdering enligt humankapitalmetoden redovisas även.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2008.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>Engelska och holländska värderingssystem för EQ-5D används.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>Kostnader (samhälle, humankapitalmetoden): Biologiskt läkemedel + metotrexat 12 545 EUR Metotrexat 25 256 EUR</p> <p>QALYs (engelska värderingssystemet): Biologiskt läkemedel + metotrexat 1,41 Metotrexat 1,29</p> <p>ICER (hälso- och sjukvård): 113 633 EUR per QALY</p> <p>ICER (samhälle, humankapitalmetoden): Biologiskt läkemedel + metotrexat dominerar metotrexat i monoterapi.</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys (hälso- och sjukvårds-kostnader) visar att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat har störst sannolikhet att vara kostnads-effektivt vid en betalningsvilja över 180 000 EUR.</p>	<p>Priset på infliximab är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p> <p>Uppgiften på produktionsbortfall värderat med humankapitalmetoden kan vara missvisande, se diskussion i [18,19].</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Kobelt 2011 [4] Sverige	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (etanercept) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i mono-terapi för patienter med tidig aktiv reumatoid artrit. Patientdata tagen från prövningen COMET [20]. Patienter med biologiskt läkemedel som uppnådde DAS28 <2,6 fick reducerad dos av läkemedlet från år 1. Behandlingssekvenser enligt svenskt register, SSATG.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserad på utfall från RCT:er COMET [20] efter 2 år. Modellen skattar långsiktig påverkan på ledsador och sjukdomsaktivitet (DA28).</p> <p>Tidshorisonten är 10 år.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt.</p>	<p>Hälso- och sjukvårdskostnader, patientkostnader och sjukfrån-varo skattade baserade på HAQ-värden enligt svensk enkätstudie.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2008.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden, ålder och kön enligt svensk enkätstudie.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 170 800 EUR Metotrexat 155 300 EUR</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 5,30 Metotrexat 4,15</p> <p>ICER: 13 518 EUR per QALY</p> <p>Känslighetsanalys visar att ICER ökar till 34 105 EUR om endast hälso- och sjukvårdskostnader inkluderas. Probabilistisk känslighetsanalys visar 100 % sannolikhet att ICER understiger 20 000 EUR.</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Läkemedelspris i studien rapporteras inte.</p>
Stephens 2015 [5] Storbritannien	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i mono-terapi hos patienter med tidig aggressiv reumatoid som inte tidigare behandlats med metotrexat. Patientdata hämtad från prövningen PREMIER</p>	<p>Läkemedelskostnader enligt prövningen PREMIER. Långsiktiga kostnader för sjukhusvård och läkarbesök samt produktionsbortfall skattades baserade på</p>	<p>QALYs.</p> <p>Livskvalitet skattad baserad på HAQ-värden, från PREMIER.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p>	<p>Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 146 164 GBP Metotrexat 47 607 GBP</p> <p>QALYs:</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	<p>[8]. Behandlingssekvenser med 3 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserad på behandlingssvar (ACR50) från RCT:n PREMIER [8]. Modellen skattar långsiktig påverkan på ledsador och sjukdomsaktivitet.</p> <p>Tidshorisonten är 30 år.</p> <p>Perspektivet är NICE:s hälso- och sjukvård (produktionsbortfall i känslighetsanalys).</p>	<p>HAQ-värden, från PREMIER.</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP år 2012.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p>		<p>Biologiskt läkemedel + metotrexat 6,83 Metotrexat 3,79</p> <p>ICER: 32 425 GBP per QALY</p> <p>Känslighetsanalys visar att om den långsiktiga påverkan på leder exkluderas ökar ICER till 78 809 GBP medan ICER minskar till 27 238 GBP om produktionsbortfall inkluderas. Probabilistisk känslighetsanalys visar 100 % sannolikhet att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat är kostnadseffektivt om betalningsviljan överstiger 45 000 GBP, men 0 % sannolikhet om betalningsviljan är lägre än cirka 23 000 GBP.</p>	<p>lägre i Sverige idag än i studien.</p>
<p>Stevenson 2016</p> <p>[6]</p> <p>Errata i [21]</p> <p>Storbritannien</p>	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab, ctrolizumab pegol, golimumab, tocilizumab och abatacept) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med svår reumatoid artrit som inte</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga kostnader för sjukhusvård skattas baserat på HAQ-värden.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden och skattad smärta.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p>	<p>Kostnad per QALY: 58 290 GBP</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat i monoterapi har högst sannolikhet att vara kostnads-effektivt upp till en betalnings-vilja på 60 000 GBP.</p>	<p>Hög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skattningarna baseras på effekter av etanercept, eftersom effekten av de olika biologiska läkemedlen antas vara likvärdig.</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	<p>tidigare behandlats med metotrexat eller annan konventionell syntetisk antireumatika. Behandlingssekvenser med upp till 5 läkemedel.</p> <p>Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation), baserad på EULAR-behandlingsvar (god, måttlig eller inget) vid 6 månader, från metaanalys. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är NICE:s hälso- och sjukvård.</p>	<p>Kostnaderna presenteras i GBP, men oklart vilket år.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p>			<p>Många datauppgifter är sekretessmarkerade och rapporteras inte.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p>

Tabell 3: Subventionerade biologiska läkemedel i kombination med metotrexat för patienter med tidig reumatoid artrit utan tidigare behandling med metotrexat enligt TLV.

Aktiv substans	Namn	Datum för senaste beslut	Begränsning eller kommentar
Etanercept	Benepali Enbrel Erelzi	Mars 2016 Dec 2011 Sept 2017	
Adalimumab	AMGEVITA Hulio Humira Hyrimoz Imraldi	Nov 2018 Nov 2018 Dec 2011, nov 2018 Nov 2018 Nov 2018	
Certolizumabpe- gol	Cimzia	Dec 2011	Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras Cimzia endast för patienter där etanercept inte är lämpligt
Infliximab	Flixabi Inflectra Remicade Remsima	Dec 2018 Dec 2015 Dec 2015 -	Inflectra och Remicade subventioneras inte vid nyinsättning, hos vuxna bionäva patienter (som inte tidigare behandlats med en TNF- α -hämmare)
Golimumab	Simponi	Dec 2015, mars 2016, sept 2017	
Abatacept	Orencia	Sept 2007, dec 2012, juni 2015	För högaktiv och progressiv reumatoid artrit
Tocilizumab	RoActemra	Nov 2009	För svår, aktiv och progressiv (fortskridande) reumatoid artrit

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-13 och 2019-09-03, FASS tillgänglig 2019-09-03

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av sex studier [1-6], som jämför biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat med metotrexat i monoterapi. Tre av studierna är finansierade av läkemedels-företag [1,4,5] medan en är en rapport framtagen för den engelska besluts-fattarorganisationen NICE [6]. En studie baserar resultaten direkt på en klinisk prövning, den tvååriga BeST-studien [3], medan de övriga är modellbaserade ekonomiska utvärderingar. En av de modellbaserade studierna hämtar dock sin data enbart från den kliniska prövningen PREMIER [5]. Två av studierna är genomförda i USA [1,2], två i Storbritannien [5,6] och en vardera från Nederländerna [3] och Sverige [4]. Gemensamt för studierna är att patienterna som resultaten baseras på hade tidig, aktiv sjukdom, i de flesta fall med prognostiska faktorer som tyder på en hög risk för framtida allvarligare ledsador. Samtliga studiepopulationer utgjordes av patienter som inte fått tidigare behandling med metotrexat. Den svenska studien [4] är den enda med patienter som fått reducerad dos av biologiskt läkemedel (etanercept) om de uppnått låg sjukdomsaktivitet, baserat på resultat från den kliniska prövningen COMET.

I de flesta studierna är biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat dyrare men ger även mer hälsoeffekter än metotrexat i monoterapi, förutom i en [2]. I den studien ger metotrexat något fler QALYs och dominerar därför biologiskt läkemedel, det vill säga ger fler hälsoeffekter och till en lägre kostnad. Resultatet är detsamma även i ett samhällsekonomiskt perspektiv, då produktionsbortfall inkluderas i kostnaderna. Studien baserades på effekt-

data från olika kliniska prövningar, varav en jämförde TNF-hämmaren etanercept i monoterapi med metotrexat i monoterapi. Detta kan vara en förklaring till det avvikande resultatet. Övriga studier rapporterar att biologiska läkemedel innebär högre kostnader men även högre antal QALYs än metotrexat.

Ingen av studierna rapporterade en låg kostnad per hälsoeffekt⁸. En studie redovisade en mycket hög kostnad per hälsoeffekt, på 1,38 miljoner svenska kronor per QALY⁹, vilket kan bero på den korta uppföljningstiden på två år. För en patientgrupp med tidig reumatoid artrit kan betydande negativa hälsoeffekter förväntas uppstå på lång sikt, på grund av långvarig inflammation som ökar leddskadorna och relaterad påverkan på patienternas funktion.

Tre av studierna rapporterar en måttlig kostnad per hälsoeffekt, med den lägsta inkrementella kostnadseffektivitetskvoten på 164 000 kronor per QALY i den svenska studien [4]. Studiens antagande att patienter som uppnår låg sjukdomsaktivitet får en reducerad dos av det biologiska läkemedlet påverkar emellertid kostnaden per QALY; en minskad andel patienter med dosreduktion ger en kostnad per QALY på 235 000 kronor. Studien har ett samhällsekonomiskt perspektiv, så om endast hälso- och sjukvårdens kostnader inkluderas ökar kostnaden per QALY till 413 000 svenska kronor. Två studier rapporterar resultat strax under 500 000 kronor per QALY [1,5] för analyser som jämför TNF-hämmaren adalimumab i kombination med metotrexat med metotrexat i monoterapi. Den engelska studien [5] inkluderar långsiktiga skador på lederna förutom sjukdomsaktivitet i modellskattningarna, vilket har stor påverkan på kostnaden per QALY. Om endast sjukdomsaktivitet modelleras, ökar kostnaden per QALY till 1,1 miljoner svenska kronor. Om produktionsbortfall inkluderas i analysen, så att studien rapporterar ett samhällsekonomiskt perspektiv, sjunker kostnaden per QALY till 380 000 kronor. Denna studie har valts ut för en mer detaljerad genomgång nedan, för att försöka anpassa dess resultat till svenska aktuella förhållanden.

Slutligen rapporterar en studie en hög kostnad per hälsoeffekt på 817 000 svenska kronor per QALY [6]¹⁰. Studien, som publicerats av NICE, har en snävare patientgrupp än övriga studier, endast patienter med svår reumatoid artrit. Analysen utgår ifrån att alla biologiska läkemedel (TNF-hämmarna adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumabpegol och golimumab samt tocilizumab och abatacept) har en likvärdig effekt, och genomförs därför med datauppgifter för etanercept.

Tabell 4: Läkemedelspriser för 6 månaders behandling i Stephens 2015 [5] och Stevenson 2016 [6] i svenska koronor år 2018 samt skattade svenska prisintervall.

⁸ Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

⁹ Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-08-28 på <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

¹⁰ Prisåret anges inte tydligt i studien, men kan antas vara år 2012. Om prisåret är senare än år 2012 minskar kostnaden i svenska kronor något.

	Pris i Stephens {Stephens, 2015 #22}	Pris i Stevenson {Stevenson, 2016 #10}	Svenska prisintervall (se Bilaga 1)
Metotrexat (tablettform)	161	291	200–300§
Adalimumab + metotrexat	79 000	-	10 000–15 000*
Etanercept	-	65 200	10 000–15 000

*Prisintervall är exklusive metotrexat.

§ Priset på metotrexat baseras på en måldos på 20 mg/vecka, med ett pris enligt FASS (hämtat 2019-08-18) för Methotrexate Orion på 97 kr för 100 tabletter à 2,5 mg.

Resultaten i de ekonomiska utvärderingarna beror i hög grad på läkemedelskostnaderna. I Tabell 4 finns läkemedelspriserna i de två studier som bedömts ha hög överförbarhet till svenska aktuella förhållanden (och som rapporterar priser) och de skattade svenska aktuella prisintervallen, se även Bilaga 1 för fullständiga uppgifter. Priset på metotrexat är likartat i studierna och i Sverige idag, men priserna på de biologiska läkemedlen är fem gånger högre i studierna. Kostnadseffektiviteten beror dock inte bara på skillnader i läkemedelspriser. Läkemedelskostnaderna kan uppvägas av besparingar i andra hälso- och sjukvårdskostnader för det läkemedel som har bäst effekt. Dessa besparingar var emellertid tämligen små i Stephens [5], se Tabell 5, så priserna på jämförelsealternativen biologiskt läkemedel och metotrexat har en avgörande betydelse för kostnaden per QALY. Ett kraftigt reducerat pris på det biologiska läkemedlet jämfört med studiens pris kan innebära att kostnaden per QALY sjunker till en låg kostnad per hälsoeffekt, särskilt om man även inkluderar minskat produktionsbortfall för ett samhällsekonomiskt perspektiv på analysen.

Tabell 5: Totala kostnader för biologiskt läkemedel och metotrexat under 30 år från Stephens [5], i svenska kronor år 2018.

	Metotrexat	Adalimumab + metotrexat	Skillnad
Läkemedel	36 298	1 525 446	1 489 148
Sjukhusvård	609 407	503 276	-106 131
Primärvård	21 745	20 497	-1 248
Totala kostnader	667 450	2 049 219	1 381 769

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget för biologiskt läkemedel tillsammans med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit som inte behandlats med metotrexat tidigare består av sex publicerade studier [1-6]. Studierna har något skilda patientgrupper, vilket delvis kan förklara de skillnader i resultat som de redovisar. En studie med vissa metodsvagheter rapporterar att metotrexat i monoterapi innebär lägre kostnader och fler QALYs än biologiskt läkemedel med metotrexat [2]. Övriga studier redovisar högre kostnader men även fler QALYs för biologiskt läkemedel. Kostnaden per hälsoeffekt i studierna varierar mellan mått-

lig, hög och mycket hög. Det är därför hög osäkerhet i bedömningen av kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat.

Priserna på TNF-hämmare har sänkts i Sverige under senare år, vilket gör att tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiska läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt. Prisförändringarna sinsemellan de olika biologiska läkemedlen påverkar däremot främst val mellan de biologiska läkemedlen. Den studie som valts ut för en mer detaljerad genomgång för att öka tillämpbarheten till aktuella svenska förhållanden [5] rapporterar en måttlig kostnad per hälsoeffekt på strax under 500 000 kronor per QALY. Om priset på det biologiska läkemedlet (TNF-hämmaren adalimumab) är avsevärt mycket lägre i Sverige idag än i studien och ett samhällsekonomiskt perspektiv används i analysen, kan kostnaden per hälsoeffekt i jämförelse med metotrexat minska till under 100 000 svenska kronor, det vill säga en låg kostnad per hälsoeffekt.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat sju biologiska läkemedel (i vissa fall med begränsningar) i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling tillsammans med metotrexat av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet och som inte tidigare behandlats med metotrexat. De sju läkemedlen är etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumabpegol, golimumab, tocilizumab och abatacept. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för en patientgrupp med tidig reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet som inte tidigare behandlats med metotrexat varierar mellan studier. Alla studier, utom en som har metodologiska svagheter, rapporterar att biologiskt läkemedel med metotrexat ger fler hälsoeffekter till en högre kostnad än metotrexat i monoterapi. Kostnaden per hälsoeffekt varierar mellan måttlig, hög och mycket hög. Om svenska aktuella skattade prisförhållanden hade tillämpats i en av studierna hade kostnaden per hälsoeffekt i studien kunnat minska från måttlig till låg. Underlaget består av sex studier (av TNF-hämmare) och osäkerheten i resultatet är hög.
- För det biologiska läkemedlet abatacept saknas hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

- Davies A, Cifaldi M, Segurado O, Weisman M. Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis (Structured abstract). *J Rheumatol* 2009;36:16-26.
- Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009;151:612-21.
- Hout WB, Goekoop-Ruiterman YP, Allaart CF, Vries-Bouwstra JK, Hazes JM, Kerstens PJ, et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis (Provisional abstract). *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and Research)* 2009;61:291-299.
- Kobelt G, Lekander I, Lang A, Raffener B, Botsios C, Geborek P. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment (Structured abstract). *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:193-200.
- Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, van Hout BA. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open* 2015;5:e006560.
- Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-610.
- TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). TNF-hämmare kvar i högkostnadsskyddet. Tillgänglig 2019-08-27 på <https://tlv.se/download/18.467926b615d084471ac32609/1510316394021/sammanfattning-omprovning-tnf-hammare-111219.pdf>
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26-37.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
- Smolen JS, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. 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;54:702-10.
- Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:864-72.

- Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:27-35.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, SchiffMH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586-93.
- St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al; 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;50:3432-43.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90.
- Boers M. Cost-effectiveness of biologics in early rheumatoid arthritis: Response. *Annals of Internal Medicine* 2010;152:334.
- Finckh A, Bansback N, Liang MH. Cost-effectiveness of biologics in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2010;152:333-4; author reply 334.
- Boers M. The cost-utility analysis of the BeSt trial: is a camel in fact a horse with abnormalities in the distribution of dorsal fat? Comment on the article by van den Hout et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:1616-7; author reply 1617-8.
- Van den Hout WB. Author reply. *Arthritis Rheum* 2009;61:1617-8.
- Emery P, Breedveld F, Heijde Dvd, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: A two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:674-682.
- Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Corrigendum: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:611-614.
- TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). Beslut om Humira. Tillgänglig 2019-08-27 på https://tlv.se/download/18.4705150a16733f9541f9e6a4/1543216697099/bes181123_humira.pdf

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell* or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteopor* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114
9	CDSR/12

Search terms	Items found
	DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
	732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	

Search terms	Items found
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) 2008 - 2018 NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) [embase]/lim NOT [medline]/lim	27811665
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹¹	5347225
	8834905
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352

¹¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739

Search terms	Items found
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthrit*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthrit*[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608

Search terms	Items found
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall"[Title/Abstract] or "fragility fracture"[Title/Abstract] or "hip fracture"[Title/Abstract] or "trochanteric fracture"[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author
 [OT]= Other term
 [TW] = Text Word
 Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews
 * = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms		Items found
DARE via CRD (York)		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
	1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Uppskattade läkemedelskostnader i Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Rörelseorganens Sjukdomar 2019

Faktiska kostnader beror förutom listpris på sekretessbelagda avtal om återbäring från läkemedelsföretagen till regionerna. Dessa avtal förhandlas fram inom ramarna av trepartsöverläggningar mellan TLV, aktuella läkemedelsföretag och regionerna. Avtalen har begränsad löptid och villkoren kan därmed ändras i samband med att nya avtal tecknas. Eftersom återbäringsavtalen är belagda med sekretess utgår Socialstyrelsen från antagandet att priset efter återbäring ligger i intervallet 20-30 procent under lägsta officiella listpris i aktuell läkemedelsgrupp. Avtal om återbäring finns för närvarande för subkutana TNF-hämmare utan giltigt patent för originalläkemedel, samt för JAK-hämmare. Uppskattade ungefärliga prisintervall för underhållsdoser enligt produktresumé framgår av tabellen nedan.

Läkemedelklass	Kostnad per 12 månader enligt officiella listpriser, kr	Kostnad per 12 månader efter antagande om återbäring, kr
Subkutana TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparat*	30 000 – 55 000	21 000 – 24 000
Infliximab	40 000 – 75 000****	(Inga avtal)
TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparat**	120 000 - 130 000	(Inga avtal)
Övriga biologiska läkemedel***	100 000 – 140 000	(Inga avtal)
JAK-hämmare	110 000	77 000 – 88 000

*adalimumab, etanercept

**certolizumab och golimumab

***abatcept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

****Beräknat på patient med 75 kg kroppsvikt

Rad: R3:5

Tillstånd: Reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab)

Jämförelsealternativ: A) behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi B) behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD C) behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab) i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat nio biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen i kombination med metotrexat som är indicerade för behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet som fått otillräcklig effekt av metotrexat. De nio läkemedlen är TNF-hämmarna etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab och golimumab, samt de biologiska läkemedlen abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av metotrexat varierar mellan måttlig och hög kostnad per hälsoeffekt i studier. Om svenska aktuella skattade prisintervall hade tillämpats i studierna hade kostnaden per QALY blivit lägre. En anpassning till svenska prisförhållanden kan därför medföra att alla studier får resultatet en måttlig kostnad per hälsoeffekt. Underlaget består av fem studier (av TNF-hämmare, abatacept och tocilizumab) och osäkerheten i resultatet är medelhög.
- Kostnadseffektiviteten varierar för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av metotrexat, eftersom biologiskt läkemedel jämförs med olika kombinationer av DMARD och i

olika patientpopulationer. Jämförelse med trippelterapi har visat ge en mycket hög kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel, medan jämförelse med leflunomid tillsammans med metotrexat rapporteras ge en måttlig kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av två studier och osäkerheten i resultatet är hög.

- För de biologiska läkemedlen anakinra och sarilumab samt för jämförelsealternativet biologiskt läkemedel i monoterapi saknas hälsoekonomiskt underlag.

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldata-baser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 19). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde 10 artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1-10]. Studierna kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och 7 av dem bedömdes vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 3 för en beskrivning av de 7 studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit	2 437
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå	150
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	10
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	7

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade biologiska läkemedel för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

För patienter med medelhög till hög reumatoid artrit som inte fått tillräcklig effekt metotrexat finns nio biologiska läkemedel som kan ges tillsammans med metotrexat i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 2. Vid en omprövning år 2011 beslutade TLV att alla TNF-hämmare skulle kvarstå i läkemedelsförmånen. Läkemedlen bedömdes ha likvärdig effekt, så TLV anger att det är mest kostnadseffektivt att behandla med den TNF-hämmare som har lägst behandlingskostnad [11]. Senare beslut (se Tabell 2) har baserats enbart på prisjämförelser (Benepali jämfört med Enbrel; Erelzi jämfört med Benepali; AMGEVITA, Hulio, Hyrimoz och Imraldi jämfört med Humira; Flixabi jämfört med Remsima). Vid en omprövning år 2015 av de TNF-hämmare som ges som infusion (Remicade, Inflectra och Remsima) jämfördes endast priserna på läkemedlen mot det billigaste läkemedlet Remsima. Eftersom prisskillnaden var för stor jämfört med Remsima beslutade TLV att införa begränsningar i subventionerna för läkemedlet Inflectra och Remicade.

Tabell 2: Subventionerade biologiska läkemedel i kombination med metotrexat för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit och otillräcklig effekt av metotrexat enligt TLV.

Aktiv substans	Namn	Datum för senaste beslut	Begränsning eller kommentar
Etanercept	Benepali Enbrel Erelzi	Mars 2016 Dec 2011 Sept 2017	
Adalimumab	AMGEVITA Hulio Humira Hyrimoz Imraldi	Nov 2018 Nov 2018 Dec 2011, nov 2018 Nov 2018 Nov 2018	
Certolizumabpegol	Cimzia	Dec 2011	Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras Cimzia endast för patienter där etanercept inte är lämpligt.
Infliximab	Flixabi Inflectra Remicade Remsima	Dec 2018 Dec 2015 Dec 2015 -	Inflectra och Remicade subventioneras inte vid nyinsättning, hos vuxna bionäva patienter (som inte tidigare behandlats med en TNF- α -hämmare).
Golimumab	Simponi	Dec 2015, mars 2016, sept 2017	Vid nyinsättning av TNF-hämmare subventioneras Simponi endast för patienter där etanercept inte är lämpligt*
Abatacept	Orencia	Sept 2007, dec 2012, juni 2015	
Anakinra	Kineret	-	
Sarilumab	Kevzara	Nov 2017	Subventioneras endast för patienter som behandlats med TNF-hämmare eller där detta ej är lämpligt.
Tocilizumab	RoActemra	Nov 2009	

* Denna begränsning tycks ha tagits bort i TLV:s beslut 2016-03-18, men finns angiven i beslutsdatabasen.

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-13, 2019-09-03 och 2019-09-11, FASS tillgänglig 2019-09-03 och 2019-09-11

Tabell 3: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
A) Behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi					
Kvamme 2015	Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med konventionell DMARD i mono-terapi för patienter med aktiv reumatoid artrit och ofillräcklig effekt av konventionell be-handling, vanligen metotrexat.	Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) för infliximab), hälso- och sjukvårdskostnader, produktionsbortfall och patienters reskostnader skattas baserat på SF-6D-värden, från de norska registren.	QALYs.	Kostnader (hälso- och sjukvård): Biologiskt läkemedel + metotrexat 124 941 EUR DMARD 65 593 EUR	Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.
[5]	Modellen är en Markov modell med tremånaders-cykler, baserad på SF-6D värden från norska register (NOR-DMARD och ORAR). Modellen skattar långsiktig påverkan på hälso-relaterad livskvalitet, mätt med SF-6D.	Kostnaderna presenteras i EUR år 2012.	Långsiktig livskvalitet skattas baserat på SF-6D-värden, från de norska registren.	Kostnader (samhälle): Biologiskt läkemedel + metotrexat 476 653 EUR DMARD 438 012 EUR	Antagen långsiktig årlig försämring i SF-6D-värden: Biologiskt läkemedel oklart DMARD 0,0.
Norge	Tidshorisonten är 10 år. Perspektivet är samhällsekonomiskt.	Diskontering 4 %.	Diskontering 4 %.	QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 4,79 DMARD 3,82 ICER: Hälso- och sjukvård 61 285 EUR per QALY Samhälle 39 841 EUR per QALY Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel har 100 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt jämfört med	Läkemedelspriser rapporteras inte.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
				DMARD vid en betalningsvilja på 67 300 EUR.	
Lekander 2013 [3] Sverige	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med konventionell DMARD i mono-terapi för patienter med aktiv reumatoid artrit och otillräcklig effekt av konventionell behandling, vanligen metotrexat.</p> <p>Modellen är en Markov modell med ettårs-cykler, baserad på HAQ-värden efter 1 års behandling med biologiskt läkemedel från Svensk Reumatologiskt Kvallitetsregister (SRQ). Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden) och sjukdomsaktivitet (DAS28-värden).</p> <p>Tidshorisonten är 20 år.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt.</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering för infliximab) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader, patienters kostnader och produktionsbortfall för sjukfrånvaro och förtidspension skattas baserat på HAQ-värden enligt svensk studie.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2011.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden och sjukdomsaktivitet enligt svensk enkätstudie.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>DMARD vid en betalningsvilja på 67 300 EUR.</p> <p>Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 249 837 EUR DMARD 200 421 EUR</p> <p>QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 6,694 DMARD 5,78</p> <p>ICER: 54 066 EUR per QALY</p> <p>Känslighetsanalys visar att om den antagna långsiktiga försämringen i HAQ-värden för DMARD ökar till 0,065 halveras nästan kostnaden per QALY för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med DMARD. Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel har 100 % sannolikhet att vara kostnads-effektivt jämfört med DMARD vid en betalningsvilja på 65 000 EUR.</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Antagen långsiktig årlig försämring i HAQ-värden: Biologiskt läkemedel 0,0005 DMARD 0,03</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är lägre i Sverige idag än i studien.</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
<p>Soini 2012</p> <p>[7]</p> <p>Finland</p>	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (TNF-hämmarna adalimumab och etanercept samt tocilizumab) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i mono-terapi för patienter med aktiv medelsvår till svår reumatoid artrit och ofillräcklig effekt av en eller flera DMARD. Patientdata hämtad från 3 prövningar av tocilizumab (OPTION, TOWARD och LITHE [12-14]. Behandlings-sekvenser med upp till 4 läkemedel.</p> <p>Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation) baserad på behandlingssvar (ACR20) vid 6 månader från en nätverksmetaanalys av tocilizumab-prövningar [15]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p> <p>Perspektivet är samhällsekonomiskt.</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering för infliximab och tocilizumab samt uppföljning) och patienters reskostnader. Lång-siktiga kostnader för sjukhusvård skattat baserat på HAQ-värden samt produktionsbortfall enligt svensk studie.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2010.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden från tocilizumab-prövningar.</p> <p>Diskontering 3 %.</p>	<p>Kostnader (samhälle): Adalimumab + metotrexat 192 373 EUR Etanercept + metotrexat 190 184 EUR Tocilizumab + metotrexat 183 633 EUR Metotrexat 111 927 EUR</p> <p>QALYs: Adalimumab + metotrexat 9,515 Etanercept + metotrexat 9,515 Tocilizumab + metotrexat 10,029 Metotrexat 5,833</p> <p>ICER mot metotrexat: Tocilizumab + metotrexat 17 091 EUR Adalimumab + metotrexat och etanercept + metotrexat är dominerade av tocilizumab + metotrexat (ger högre kostnad och färre QALYs).</p> <p>Känslighetsanalys visar att den antagna långsiktiga förbättringen i HAQ-värden för tocilizumab har stor påverkan på resultatet; ingen förändring (0,0) ökar ICER för toci-</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Antagen långsiktig årlig försämring i HAQ-värden: Biologiskt läkemedel 0 Tocilizumab -0,01622 Metotrexat 0,03</p> <p>Skillnaden i pris mellan TNF-hämmarna och tocilizumab är annorlunda i Sverige idag än i studien.</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
				lizumab + metotrexat mot metotrexat i monoterapi till 20 500 EUR. Alla alternativa livskvalitetsvikter ökar ICER, upp till 24 818 EUR. Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat i monoterapi har högst sannolikhet att vara kostnadseffektivt vid en betalningsvilja upp till 17 726 EUR.	
Stevenson 2016 [9] [16] Errata i [17] Storbritannien	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab och abatacept) i kombination med metotrexat jämfört med varandra och med metotrexat i monoterapi för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit och otillräcklig effekt av intensiv behandling med konventionell syntetisk DMARD (inklusive metotrexat). Patient-data hämtas från British Society for Rheumatology Biologics Registry. Behandlingssekvenser med upp till 5 läkemedel.</p> <p>Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation), baserad på behandlingssvar</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Långsiktiga kostnader för sjukhusvård skattas baserat på HAQ-värden.</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP, men oklart vilket år.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden och skattad smärta.</p> <p>Diskontering 3,5 %.</p>	<p>Endast inkrementella resultat i intervall kan presenteras av sekretesskäl.</p> <p>Inkrementell kostnad: 60 000–100 000 GBP</p> <p>Inkrementell QALYs: 1,5–2,0</p> <p>ICER: 48 800–52 300 GBP per QALY Median: 51 100 GBP per QALY</p> <p>Probabilistisk känslighetsanalys visar att metotrexat i monoterapi har 100 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt jämfört med biologiskt läkemedel upp till en betalningsvilja på 40 000 GBP.</p>	<p>Hög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i kostnader och QALYs mellan de olika biologiska läkemedlen är så små och osäkra att studien avråder från jämförelser mellan de olika biologiska läkemedlen.</p> <p>Många datauppgifter är sekretessmarkerade och rapporteras inte.</p> <p>Priserna på de flesta biologiska läkemedlen är betydligt lägre i Sverige idag än i studien.</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	(EULAR) (god, måttlig eller inget) vid 6 månader, från nätverksmetaanalys. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden). Tidshorisonten är livslång. Perspektivet är NICE, hälso- och sjukvård.				Studien rapporterar även resultat för patienter med svår reumatoid artrit.
Vera-Llonch 2008 [8] USA	Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (aba-tacept) i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med reumatoid artrit, otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdoms-aktivitet. Patienten är kvinna i åldern 55–64 år, med HAQ-värden från prövningen AIM [18]. Modellen är händelsestyrd (DES, discrete event simulation), baserad på HAQ-värden vid 6 månader från prövningen AIM [18]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ-värden).	Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning). Långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader skattas baserat på HAQ-värden. Kostnaderna presenteras i USD år 2006. Diskontering 3 %.	QALYs. Långsiktig livskvalitet skattas baserat på HAQ-värden. Diskontering 3 %.	Kostnader: Biologiskt läkemedel + metotrexat 147 853 USD Metotrexat 80 096 USD QALYs: Biologiskt läkemedel + metotrexat 5,5 Metotrexat 3,9 ICER: 43 041 USD per QALY Känslighetsanalys visar att om den långsiktiga försämringen i HAQ-värden antas vara likvärdig för läkemedlen ökar ICER till 52 474 USD. Probabilistisk känslighetsanalys visar att abatacept i	Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden. Antagen långsiktig årlig försämring i HAQ-värden: Abatacept 0,015 Metotrexat 0,065 Skillnader i pris mellan läkemedlen är högre, och priserna är lägre, i Sverige idag än i studien.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	Tidshorisonten är livslång. Perspektivet är USA:s hälso- och sjukvård (betalare).			kombination med metotrexat har 99 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt mot metotrexat i monoterapi vid en betalningsvilja på 50 000 USD.	

B) **Behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD**

Eriksson 2015 [1] Sverige	<p>Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel (infliximab) i kombination med metotrexat jämfört med trippelterapi (metotrexat, sulfasalazin och hydroxyklorokin) för patienter med tidig reumatoid artrit och otillräcklig effekt av metotrexat.</p> <p>Effekter och patientdata hämtas från Swefotprövningen [19] med uppföljningstid 21 månader.</p> <p>Patientdata justerad för skillnader i ålder, kön och baslinjedata samt kostnader 60 dagar före randomisering.</p> <p>Tidshorisonten är 21 månader.</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), hälso- och sjukvårdskostnader samt produktionsbortfall på grund av sjukfrånvaro och förtids-pensionering från Swefot.</p> <p>Kostnaderna presenteras i EUR år 2011.</p> <p>Ingen diskontering.</p>	<p>QALYs.</p> <p>Patientrapporterad livskvalitet från Swefot.</p> <p>Ingen diskontering.</p>	<p>Kostnader (hälso- och sjukvård): Infliximab + metotrexat 27 487 EUR Trippelterapi 10 364 EUR</p> <p>Kostnader (samhälle): Infliximab + metotrexat 61 291 EUR Trippelterapi 39 584 EUR</p> <p>QALYs: Infliximab + metotrexat 1,10 Trippelterapi 1,12 Justerad skillnad: 0,01 QALY högre för infliximab + metotrexat</p> <p>ICER: Hälso- och sjukvård: 1 948 919 EUR per QALY Samhälle: 2 404 197 EUR per QALY</p>	<p>Hög metodkvalitet och hög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Priset på biologiska läkemedlet (infliximab) är betydligt lägre i Sverige idag än i studien. Behandlingen gavs vid sjukhusbesök.</p>
--	--	---	--	---	---

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	Perspektivet är samhällsekonomiskt.			Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med trippelterapi har 0 % sannolikhet att vara kostnads-effektivt vid en betalningsvilja på 50 000 EUR och 38 % sannolikhet vid en betalningsvilja på 1 miljon EUR.	
Park 2016 [10] Sydkorea	<p>Kostnadseffektiviteten i biologiskt läkemedel (etanercept) i kombination med metotrexat jämfört med leflunomid i kombination med metotrexat för patienter med aktiv reumatoid artrit och otillräcklig effekt av metotrexat. Patientdata hämtad från [20]. Behandlingssekvenser med upp till 5 läkemedel.</p> <p>Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserat på behandlingssvar (EULAR) vid 6 månader enligt en nätverksmetaanalys av 3 RCT:er [20-22]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitetsförmåga (HAQ).</p> <p>Tidshorisonten är livslång.</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar.</p> <p>Kostnaderna presenteras i koreansk valuta KRW år 2016.</p> <p>Diskontering 5 %</p>	<p>QALYs.</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattad baserad på HAQ-värden.</p> <p>Diskontering 5 %.</p>	<p>Kostnader: Etanercept + metotrexat 82,9 miljoner KRW Leflunomid + metotrexat 71,1 miljoner KRW</p> <p>QALYs: Etanercept + metotrexat 4,89 Leflunomid + metotrexat 3,66</p> <p>ICER: 9,6 miljoner KRW per QALY</p> <p>Alla känslighetsanalyser med alternativa livskvalitetsvikter ger högre ICER, upp till 12,7 miljoner KRW, och alla alternativa antaganden för utsättning av biologisk behandling gav högre ICER,</p>	<p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.</p> <p>Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt högre i Sverige idag än i studien.</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	<p>Perspektivet är hälso- och sjukvård i Korea, inklusive patientavgifter.</p>			<p>upp till 12,1 miljoner KRW. Probabilistisk känslighetsanalys visar att biologiskt läkemedel har 98 % sannolikhet att vara kost-nadseffektivt jämfört med leflunomid vid en betalningsvilja på 20 miljoner KRW.</p>	

I oktober 2017 beslutade TLV om en pristolerans på drygt 92 000 kronor per år i genomsnittlig läkemedelskostnad för subkutana TNF-hämmare för att bevilja generell subvention för behandling av patienter med reumatoid artrit [23]. Även TLV:s beslut om IL6-hämmaren RoActemra baserades på en prisjämförelse med TNF-hämmarna, medan beslutet om IL-6-hämmaren Kevzara baserades på en prisjämförelse med RoActemra. Endast beslutet om Orenzia baserades på en jämförelse med metotrexat, så jämförelsealternativen för TLV:s beslut överensstämmer inte med detta underlags frågeställning (PICO).

Det hälsoekonomiska underlaget består av sju studier, varav fem behandlar metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel i jämförelse med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi [3,5,7,8,9] medan två studier har jämförelsealternativet metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD [1,10]. Eftersom kostnadseffektiviteten tycks variera mellan jämförelsealternativen behandlas studierna i varsitt avsnitt.

Jämförelsen med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi

Alla fem studierna är modellbaserade och belyser förhållanden i Sverige [3], Norge [5], Finland [7], Storbritannien [9] och USA [8]. Studiernas tids-horisont är livslånga, förutom en studie med tioårsskattningar [5] och en med tjugo år [3]. Två studier baserar skattningar av läkemedlens effekt på register-data [3,5], medan övriga studier använder data från kliniska prövningar, varav en genomför en egen metaanalys [9]. Tre av studierna finansieras av läke-medelsföretag [3,7,8].

Alla studierna rapporterar att biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat ger högre kostnader men även fler hälsoeffekter än konventionella DMARD i monoterapi. Alla studier rapporterade en måttlig eller hög kostnad per hälsoeffekt¹².

Tre av studierna redovisar en måttlig kostnad per hälsoeffekt, där studien som inkluderar tocilizumab rapporterar lägst kostnad per hälsoeffekt, 200 000 kronor¹³ per QALY jämfört med metotrexat i monoterapi [7]. TNF-hämmare (adalimumab och etanercept) var dominerade av tocilizumab, det vill säga gav högre kostnader och lägre hälsoeffekter, i den studien. Den norska registerbaserade studien [5], med TNF-hämmare (adalimumab, etanercept, infliximab) redovisar en kostnad per QALY på runt 500 000 kronor i ett samhällsekonomiskt perspektiv, men 770 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv, då endast kostnader för hälso- och sjukvården inkluderas. En studie över läkemedlet abatacept rapporterar kostnader per QALY på 470 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv [8].

¹² Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

¹³ Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig september 2019 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

Tabell 4: Läkemedelspriser för 6 månaders behandling i studierna i svenska kronor år 2018 samt skattade svenska prisintervall.

	Pris i Lekan- der [3]	Pris i Soini [7]	Pris i Ste- ven- son [9]	Pris i Vera- Llonch [8]	Svenska prisinter- vall (se Bilaga 1)
Metotrexat		395	291	6 500	200–300 §
Adalimumab	100 900	80 600	64 200		10 000–15 000
Etanercept	100 900	83 400	65 200		10 000–15 000
Infliximab	50 000		51 600		10 000–15 000
Certolizumab pegol			65 100		60 000–70 000
Golimumab			64 200		60 000–70 000
Tocilizumab		71 200	63 600		50 000–70 000
Abatacept			110 200	182 000	50 000–70 000

§ Priset på metotrexat (tablettform) baseras på en måldos på 20 mg/vecka, med ett pris enligt FASS (hämtat 2019-08-18) för Methotrexate Orion på 97 kr för 100 tabletter à 2,5 mg.

Två av studierna rapporterar en hög kostnad per hälsoeffekt i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. I den engelska NICE-studien [9] avråder författarna från att rapportera resultat för de olika biologiska läkemedlen då de anser att skillnaderna i kostnader och QALYs är så osäkra att jämförelser kan bli missvisande. Kostnaden per hälsoeffekt uppgår till mellan 680 000 och 730 000 kronor¹⁴, med ett medianvärde för de sju läkemedlen på 720 000 kronor. Den svenska registerstudien [3] visar en kostnad per QALY för TNF-hämmare (adalimumab, etanercept, infliximab) på 916 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv. Kostnaden sjunker till 690 000 kronor i ett samhälls-ekonomiskt perspektiv, då även patienters kostnader och minskad arbets-förmåga inkluderats.

Studierna anger ofta att läkemedelskostnader är den största kostnadspos-ten, även om ingen av de fem studierna rapporterar detaljerade, uppdelade re-sultat. Läkemedelspriserna i studierna skiljer sig åt, se Tabell 4, och är mycket annorlunda än de skattade nuvarande svenska prisintervallen, se även Bilaga 1. I de tre studier som ansetts ha hög överförbarhet till svenska förhål-landen är priserna på de tre TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och in-fliximab sju och tre gånger högre [3], fem gånger högre [7] och fyra gånger högre [9]. Detta innebär att kostnadsskillnaden och därmed även kostnaden per hälso-effekt gentemot metotrexat i monoterapi skulle bli mycket lägre under nu-varande svenska förhållanden. Resultatet från Soini [7] att tocili-zumab har lägre total kostnad än TNF-hämmarna (adalimumab och eta-nercept) är sanno-likt missvisande i Sverige idag. Både Lekander [3] och Ste-venson [9] rapporterar en hög kostnad per hälsoeffekt, vilket skulle kunna sjunka till en måttlig kostnad per hälsoeffekt om aktuella svenska prisinter-vall på de tre TNF-hämmarna (adalimumab, etanercept, infliximab) hade använts i analyserna.

¹⁴ Prisåret anges inte tydligt i studien, men kan antas vara år 2012. Om prisåret är senare än år 2012 minskar kostnaden i svenska kronor något.

Det finns dock andra faktorer i studierna som påverkar kostnaden per QALY, i synnerhet antaganden om den långsiktiga utvecklingen av sjukligheten hos patienter som får metotrexat i monoterapi. Om effekten av metotrexat antas vara låg, så att sjukligheten över tid förvärras avsevärt mer bland de som behandlats med metotrexat än bland de som fått biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat, minskar kostnaden per QALY för de biologiska läkemedlen.

Jämförelsen med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD

För jämförelsen mellan metotrexat tillsammans med biologiskt läkemedel och metotrexat tillsammans med andra konventionella syntetiska DMARD finns två studier; en svensk studie baserad på den kliniska prövningen Swefot som biologiskt läkemedel med så kallad trippelterapi¹⁵[1] och en koreansk modell-studie med jämförelsealternativet metotrexat i kombination med leflunomid [10].

Den svenska studien [1] rapporterar att biologiskt läkemedel (infiximab) tillsammans med metotrexat ger högre kostnader men endast marginellt bättre livskvalitet än trippelterapi under 21 månader, så kostnaden per hälsoeffekt blir mycket hög: 30 miljoner svenska kronor per QALY. Läkemedelskostnaden under prövningens 21 månader var 215 000 svenska kronor för det biologiska läkemedlet och 1 400 kronor för trippelterapi. Med aktuella svenska prisintervall skulle skillnaden i kostnader mellan alternativen minska. Då skillnaden i livskvalitet var mycket liten (0,01 QALY) är det dock tveksamt om biologiskt läkemedel kan anses kostnadseffektivt även om kostnaden minskar. Den andra studien redovisar en måttlig kostnad per hälsoeffekt på strax över 100 000 svenska kronor per QALY [10] för biologiskt läkemedel (etanercept) tillsammans med metotrexat jämfört med metotrexat tillsammans med leflunomid.

Ett skäl till att de två studierna redovisar olika resultat kan vara att jämförelsealternativen är olika. En annan orsak kan vara att Swefotstudien inkluderade patienter med aktiv sjukdom efter endast 3 månaders behandling med metotrexat, medan den koreanska modellstudien och flertalet kliniska prövningar och observationsstudier innefattar patienter med metotrexat-behandling som pågått under längre tid. En ökande effekt av metotrexat efter mer än 3 månader kan bidra till förbättrad livskvalitet i båda studiearmarna i Swefotstudien, och påverka jämförelsen. Slutligen studerades infiximab i den svenska studien, och etanercept i den koreanska.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget för biologiskt läkemedel tillsammans med metotrexat jämfört med metotrexat för en patientgrupp med medelsvår till svår reumatoid artrit och otillräcklig effekt av metotrexat består av sju publicerade studier. Fem av studierna har jämförelsealternativet metotrexat i monoterapi [3,5,7-9]. Alla studier rapporterar att biologiskt läkemedel ger högre kostnader men även fler QALYs. Tre av studierna redovisar måttliga kostnader per hälsoeffekt, men om hänsyn tas till svenska aktuella prisintervall kan

¹⁵ I trippelterapi ingår läkemedlen metotrexat, sulfasalazin och hydroxyklorokin.

även de två andra studierna få resultat som närmar sig måttlig kostnad per hälsoeffekt. Det är därför medelhög osäkerhet i bedömningen av kostnaden per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med meto-trexat.

Två studier jämförde biologiskt läkemedel med kombinationer av metotrexat och andra syntetiska konventionella DMARD [1,10] med resultat som varierade mellan måttlig och mycket hög kostnad per hälsoeffekt. De olika resultaten i de två studierna beror sannolikt på skillnader i patientgrupperna, och att jämförelsealternativen är olika. Det är hög osäkerhet i bedömningen av kostnaden per hälsoeffekt för metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel jämfört med andra konventionella syntetiska DMARD i kombination med metotrexat.

Priserna på TNF-hämmare har sänkts i Sverige under senare år, vilket gör att tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför TNF-hämmare med metotrexat överskattar kostnaden per hälsoeffekt. Prisförändringarna sammellan de olika biologiska läkemedlen påverkar däremot främst val mellan de biologiska läkemedlen. Kostnadseffektiviteten av metotrexat, i monoterapi eller i kombination med andra syntetiska DMARD, påverkas även av antaganden om metotrexats påverkan på sjukligheten på lång sikt. Tidiga studier, som exempelvis den svenska Lekander 2010 [4], antog ofta att sjukdomens påverkan på individen över tid ökade avsevärt hos patienter som behandlats med metotrexat. Detta påverkar kostnadseffektiviteten av de biologiska läkemedlen, då deras effekter framstår som högre ju sämre effekt jämförelsealternativet har. Ett exempel på hur jämförelsealternativ kan påverka kostnaden per QALY finns i en svensk studie om infliximab [24].

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat nio biologiska läkemedel i den svenska läkemedelsförmånen i kombination med metotrexat som är indicerade för behandling av tidig reumatoid artrit hos patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet som fått otillräcklig effekt av metotrexat. De nio läkemedlen är TNF-hämmarna etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab och golimumab, samt de biologiska läkemedlen abatacept, anakinra, sarilumab och tocilizumab. Infliximab ges som intravenös infusion på sjukvårdsinrättning, huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel. Tocilizumab och abatacept kan ges både som subkutan injektion och intravenös infusion.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför biologiskt läkemedel med metotrexat kan överskatta kostnaden per hälsoeffekt.
- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i monoterapi för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av metotrexat varierar mellan måttlig och hög kostnad per hälsoeffekt i studier. Om svenska aktuella skattade prisintervall hade tillämpats i studierna hade kostnaden per QALY blivit lägre. En anpassning till svenska prisförhållanden kan därför medföra att alla studier får resultatet en måttlig kostnad

per hälsoeffekt. Underlaget består av fem studier (av TNF-hämmare, abatacept och tocilizumab) och osäkerheten i resultatet är medelhög.

- Kostnadseffektiviteten av biologiskt läkemedel i kombination med metotrexat jämfört med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som fått otillräcklig effekt av metotrexat varierar, eftersom biologiskt läkemedel jämförs med olika kombinationer av DMARD och i olika patientpopulationer. Jämförelse med trippelterapi har visat ge en mycket hög kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel, medan jämförelse med leflunomid tillsammans med metotrexat rapporteras ge en måttlig kostnad per hälsoeffekt för biologiskt läkemedel. Underlaget består av två studier och osäkerheten i resultatet är hög.
- För de biologiska läkemedlen anakinra och sarilumab samt för jämförelsealternativet biologiskt läkemedel i monoterapi saknas hälsoekonomiskt underlag.

Referenser

1. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, Petersson IF, van Vollenhoven RF, Ernestam S, et al. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2-year results of the register-enriched randomised controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1094-101.
2. Jansen JP, Incerti D, Mutebi A, Peneva D, MacEwan JP, Stolshek B, et al. Cost-effectiveness of sequenced treatment of rheumatoid arthritis with targeted immune modulators. *J Med Econ* 2017;20:703-714.
3. Lekander I, Borgstrom F, Lysholm J, Vollenhoven R, Lindblad S, Geborek P, et al. The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice (Provisional abstract). *Eur J Health Econ* 2013;14:863-873.
4. Lekander I, Borgstrom F, Svarvar P, Ljung T, Carli C, Vollenhoven R. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden (Structured abstract). *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:54-61.
5. Kvamme MK, Lie E, Uhlig T, Moger TA, Kvien TK, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Markov model study based on two longitudinal observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1226-35.
6. Nguyen C, Bounthavong M, Mendes M, Christopher M, Tran J, Kazerooni R, et al. Cost utility of tumour necrosis factor-alpha inhibitors for rheumatoid arthritis: an application of Bayesian methods for evidence synthesis in a Markov model (Provisional abstract). *Pharmacoeconomics* 2012;30:575-593.
7. Soini E, Hallinen T, Puolakka K, Vihervaara V, Kauppi M. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis (Structured abstract). *J Med Econ* 2012;15:340-351.

8. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Structured abstract). *Rheumatology* 2008;47:535-541.
9. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-610.
10. Park SK, Park SH, Lee MY, Park JH, Jeong JH, Lee EK. Cost-effectiveness Analysis of Treatment Sequence Initiating With Etanercept Compared With Leflunomide in Rheumatoid Arthritis: Impact of Reduced Etanercept Cost With Patent Expiration in South Korea. *Clin Ther* 2016;38:2430-2446.e3.
11. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). TNF-hämmare kvar i högkostnadsskyddet. Tillgänglig 2019-08-27 på <https://tlv.se/download/18.467926b615d084471ac32609/1510316394021/sammanfattning-omprovning-tnf-hammare-111219.pdf>
12. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371:987-97
13. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80
14. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate. Results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011;63:609-21
15. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39:425-41.
16. Stevenson MD, Wailoo AJ, Tosh JC, Hernandez-Alava M, Gibson LA, Stevens JW, et al. The Cost-effectiveness of Sequences of Biological Disease-modifying Antirheumatic Drug Treatment in England for Patients with Rheumatoid Arthritis Who Can Tolerate Methotrexate. *J Rheumatol* 2017;44:973-980.
17. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Corrigendum: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheu-

- matic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:611-614.
18. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:865-76.
 19. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:459-66.
 20. Fleischmann R, Koenig AS, Szumski A, et al. Short-term efficacy of etanercept plus methotrexate vs combinations of disease-modifying antirheumatic drugs with methotrexate in established rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1984-1993.
 21. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137: 726-733.
 22. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340:253-259.
 23. TLV (Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket). Beslut om Humira. Tillgänglig 2019-08-27 på https://tlv.se/download/18.4705150a16733f9541f9e6a4/1543216697099/bes181123_humira.pdf
 24. Lekander I, Kobelt G, Svarvar P, Ljung T, Vollenhoven R, Borgstrom F. The comparison of trial data-based and registry data-based cost-effectiveness of infliximab treatment for rheumatoid arthritis in Sweden using a modeling approach (Provisional abstract). *Value in Health* 2013;16:251-258.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
ostearth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18

Search terms	Items found
	HTA/72 EED/114
9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
	732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046

Search terms	Items found
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
2008 - 2018	
NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹⁶	
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822

¹⁶Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[SB])	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739

Search terms	Items found
(ostearth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR ostearth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthrit*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((ostearth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthrit*[Title/Abstract] OR spondylarthrit*[Other Term] OR spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608

Search terms	Items found
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall"[Title/Abstract] or "fragility fracture"[Title/Abstract] or "hip fracture"[Title/Abstract] or "trochanteric fracture"[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms		Items found
DARE via CRD (York)		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
	1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Uppskattade läkemedelskostnader i Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Rörelseorganens Sjukdomar 2019

Faktiska kostnader beror förutom listpris på sekretessbelagda avtal om återbäring från läkemedelsföretagen till regionerna. Dessa avtal förhandlas fram inom ramarna av trepartsöverläggningar mellan TLV, aktuella läkemedelsföretag och regionerna. Avtalen har begränsad löptid och villkoren kan därmed ändras i samband med att nya avtal tecknas. Eftersom återbäringsavtalen är belagda med sekretess utgår Socialstyrelsen från antagandet att priset efter återbäring ligger i intervallet 20-30 procent under lägsta officiella listpris i aktuell läkemedelsgrupp. Avtal om återbäring finns för närvarande för subkutana TNF-hämmare utan giltigt patent för originalläkemedel, samt för JAK-hämmare. Uppskattade ungefärliga prisintervall för underhållsdoser enligt produktresumé framgår av tabellen nedan.

Läkemedelklass	Kostnad per 12 månader enligt officiella listpriser, kr	Kostnad per 12 månader efter antagande om återbäring, kr
Subkutana TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet*	30 000 – 55 000	21 000 – 24 000
Infliximab	40 000 – 75 000****	(Inga avtal)
TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet**	120 000 - 130 000	(Inga avtal)
Övriga biologiska läkemedel***	100 000 – 140 000	(Inga avtal)
JAK-hämmare	110 000	77 000 – 88 000

*adalimumab, etanercept

**certolizumab och golimumab

***abatcept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

****Beräknat på patient med 75 kg kroppsvikt

Rad: R3:6

Tillstånd: Reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: JAK-hämmare i monoterapi

Jämförelsealternativ: Alla jämförelser med A) behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi; B) behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD; C) behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab); D) behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab) i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling i monoterapi av patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för JAK-hämmare i monoterapi.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för JAK-hämmare för patienter med reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturnomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 4). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde ingen artikel inklusionskriterierna (PICO).

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit	2 437
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå	150
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	0
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	0

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade JAK-hämmare för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

Två JAK-hämmare för behandling som monoterapi av måttlig till svår reumatoid artrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 2, båda med begränsningar. Läkemedlen har bedömts av TLV, och de har då ansetts ha jämförbar effekt med TNF-hämmare. Då behandlingskosten för de två läkemedlen vid tidpunkten för besluten (april 2017) var likvärdig den billigaste TNF-hämmaren (Benepali) bedömde TLV att läkemedlen skulle ingå i det svenska läkemedelsförmånssystemet.

Tabell 2. Subventionerade JAK-hämmare i monoterapi enligt TLV för patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Aktiv substans	Namn	Begränsning
Baricitinib	Olumiant	Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.
Tofacitinib	Xeljanz	Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-07, FASS 2019-09-10.

Det finns inga vetenskapliga hälsoekonomiska studier att inkludera i det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget om JAK-hämmare i monoterapi.

Diskussion

Det saknas hälsoekonomiskt underlag för JAK-hämmare i monoterapi.

Litteratursökningen identifierade emellertid två ytterligare studier; två kritiska granskningar av underlag för de två JAK-hämmarna baricitinib och

tofacitinib som läkemedelsföretagen skickat till den engelska beslutsfattarorganisationen NICE för beslut om att inkluderas i den engelska hälso- och sjukvården [1] [2]. Artiklarna rapporterar inte tillräckligt detaljerade uppgifter för att kunna kvalitetsgranskas enligt SBU:s metoder, så de kan inte ingå i litteratursökningens resultat. De hälsoekonomiska resonemangen och NICE:s beslut kan dock vara av intresse för svenska beslutsfattare.

Tofacitinib i monoterapi bedömdes ha en kostnad per QALY på över 650 000 svenska kronor för en patientgrupp med medelhög sjukdomsaktivitet som inte fått tillräcklig effekt av metotrexat. För patienter med hög sjukdomsaktivitet bedömde NICE att läkemedlet i monoterapi hade en likartad effekt och kostnad som biologiska läkemedel som redan ingår i det engelska förmånssystemet. Tofacitinib i monoterapi inkluderas därför i det engelska förmånssystemet av NICE endast för behandling av patienter med svår reumatoid artrit som inte fått tillräcklig effekt av intensiv behandling med konventionella syntetiska antireumatika och som inte tolererar metotrexat [2]. Samma beslut fattades för baricitinib i monoterapi [1]. Priserna på läkemedlen baseras på en hemlig överenskommelse med läkemedelsföretagen.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling i monoterapi av patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för JAK-hämmare i monoterapi.

Referenser

1. Ren S, Bermejo I, Simpson E, Wong R, Scott DL, Young A, et al. Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018.
2. Uttley L, Bermejo I, Ren S, Martyn-St James M, Wong R, Scott DL, et al. Tofacitinib for Treating Rheumatoid Arthritis After the Failure of Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018:1-10.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515

Search terms	Items found
	Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114
9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
	732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condi- tion or nodul* or vasculitid* or syndrom* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or os- teo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arth*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arth*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 defor- man*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflam- matory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal an- kylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral an- kylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip frac- ture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric frac- ture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR phar- macoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxy- gen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826

Search terms	Items found
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) 2008 - 2018	27811665
NOT (([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ¹⁷	
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrom*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other	17809

¹⁷Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthrit*[Other Term] OR early arthrit*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term]	
1 OR 2	151049
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR arthrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arth*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechtere*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechtere*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350

Search terms	Items found
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Title] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232

Search terms	Items found
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Uppskattade läkemedelskostnader i Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Rörelseorganens Sjukdomar 2019

Faktiska kostnader beror förutom listpris på sekretessbelagda avtal om återbäring från läkemedelsföretagen till regionerna. Dessa avtal förhandlas fram inom ramarna av trepartsöverläggningar mellan TLV, aktuella läkemedelsföretag och regionerna. Avtalen har begränsad löptid och villkoren kan därmed ändras i samband med att nya avtal tecknas. Eftersom återbäringsavtalen är belagda med sekretess utgår Socialstyrelsen från antagandet att priset efter återbäring ligger i intervallet 20-30 procent under lägsta officiella listpris i aktuell läkemedelsgrupp. Avtal om återbäring finns för närvarande för subkutana TNF-hämmare utan giltigt patent för originalläkemedel, samt för JAK-hämmare. Uppskattade ungefärliga prisintervall för underhållsdoser enligt produktresumé framgår av tabellen nedan.

Läkemedelklass	Kostnad per 12 månader enligt officiella listpriser, kr	Kostnad per 12 månader efter antagande om återbäring, kr
Subkutana TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet*	30 000 – 55 000	21 000 – 24 000
Infliximab	40 000 – 75 000****	(Inga avtal)
TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet**	120 000 – 130 000	(Inga avtal)
Övriga biologiska läkemedel***	100 000 – 140 000	(Inga avtal)
JAK-hämmare	110 000	77 000 – 88 000

*adalimumab, etanercept

**certolizumab och golimumab

***abatcept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

****Beräknat på patient med 75 kg kroppsvikt

Rad: R3:7

Tillstånd: Reumatoid artrit, medelhög till hög sjukdomsaktivitet, otillräcklig effekt av metotrexat

Åtgärd: JAK-hämmare i kombination med metotrexat

Jämförelsealternativ: Alla jämförelser med A) behandling med konventionella syntetiska DMARD i monoterapi; B) behandling med metotrexat i kombination med andra konventionella syntetiska DMARD; C) behandling med metotrexat i kombination med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, abatacept, anakinra, sarilumab, tocilizumab); D) behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare, sarilumab, tocilizumab) i monoterapi; E) behandling med JAK-hämmare i monoterapi

Sammanfattande bedömning

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling av reumatoid artrit hos patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.
- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför JAK-hämmare med biologiska läkemedel kan bli missvisande.
- Det hälsoekonomiska underlaget består av två studier över kostnadseffektiviteten av JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat jämfört med biologiska läkemedel med och utan metotrexat. Studiernas resultat är inte tillämpbara i aktuella svenska förhållanden, så kostnaden per QALY för JAK-hämmare för patientgruppen med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet kan inte bedömas.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för övriga JAK-hämmare (baricitinib) och för andra jämförelsealternativ förutom biologiska läkemedel med och utan metotrexat.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för JAK-

hämmare för patienter med reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 9). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet reumatoid artrit genererade 2 437 referenser, se Tabell 1. Hälsoekonomen granskade titel och sammanfattning för dessa referenser och bedömde att 150 studier var relevanta för sjukdomsområdet. Dessa lästes i fulltext, och urvalet av studier diskuterades med medicinskt sakkunnig.

För denna tillstånds- och åtgärdsrad uppfyllde 2 artiklar inklusions-kriterierna (PICO) [1,2]. Studierna kvalitetsgranskades av hälsoekonomen och bedömdes vara av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de 2 studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid reumatoid artrit	2 437
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av reumatoid artrit som granskades på fulltextnivå	150
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	2
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	2

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade JAK-hämmare för patienter med reumatoid artrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV; tlv.se) databas.

SBU har fått uppgifter om rimliga intervall på aktuella priser på biologiska läkemedel av Socialstyrelsens projektledningsgrupp att använda i det hälsoekonomiska underlaget, se Bilaga 1.

Resultat

Två JAK-hämmare för behandling av måttlig till svår reumatoid artrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 3, båda med begränsningar. Läkemedlen har bedömts av TLV, och de har då ansetts ha jämförbar effekt med TNF-hämmare. Då behandlingskostnaden för de två läkemedlen vid tidpunkten för beslutet (april 2017) var likvärdig den billigaste TNF-hämmaren (Benepali) bedömde TLV att läkemedlen skulle ingå i läkemedelsförmånssystemet.

Tabell 2. Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Claxton, 2016 [2]	Kostnadseffektiviteten för tofacitinib i monoterapi och i kombination med metotrexat jämfört med TNF-hämmare (etanercept, adalimumab, certolizumabpegol) och tocilizumab i monoterapi eller i kombination med metotrexat för vuxna patienter med medelsvår och svår reumatoid artrit med otillräcklig effekt av metotrexat. Behandlingssekvenser startar med tofacitinib eller de 4 jämförelserna och innehåller 4 läkemedel.	Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar.	Behandlingsvar i ACR20.	Kostnader vid 2 år per person med behandlings-svar, monoterapi: Tofacitinib 115 286 USD Adalimumab 157 072 USD Etanercept 144 025 USD Certolizumabpegol 146 919 USD Tocilizumab 124 309 USD	Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska för-hållanden.
USA	Modellen är ett beslutsträd med sexmånaders-cykler baserat på andelen med behandlingsvar enligt ACR20 vid 6 månader; 69 % i monoterapi [3] och 50 % för kombinationsterapi [4]. Tidshorisonten är 2 år. Perspektivet för analysen är USA:s hälso- och sjukvård.	Kostnaderna presenteras i USD år 2015. Ingen diskontering.		Kostnader vid 2 år per person med behandlings-svar, med metotrexat: Tofacitinib 133 311 USD Adalimumab 119 388 USD Etanercept 114 748 USD Certolizumab pegol 123 492 USD Tocilizumab 132 923 USD	Skillnaden i priser mellan läkemedlen är annorlunda i Sverige idag än i studien.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Lee, 2015	Kostnadseffektiviteten av att placera tofacitinib plus metotrexat först i standardbehandlingen jämfört med standardbehandlingen, en behandlingssekvens som startar med adalimumab plus metotrexat följt av andra bio-logiska läkemedel för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit med otillräcklig effekt av två konventionella antireumatika, inklusive metotrexat.	Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och kostnader för biverkningar. Patienters kostnader för transport och tidsåtgång för transport och besök (värderat till 73 SEK per timme).	QALYs.	Standardbehandling: 116 miljoner KRW och 5,01 QALYs Tofacitinib: 135 miljoner KRW och 6,50 QALYs	Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.
[1] Korea	Modellen är en Markov modell med sexmånaders-cykler, baserad på behandlingssvar (ACR20 eller högre) vid 6 och 12 månader enligt den kliniska studien ORAL Standard [5]. Modellen skattar långsiktig påverkan på aktivitets-förmåga (HAQ-värden). Tidshorisonten är livslång. Perspektivet för analysen är samhällsekonomiskt, i Korea.	Läkemedelspriset för tofacitinib antogs vara detsamma som för adalimumab. Kostnaderna presenteras i koreansk valuta KRW år 2013. Diskontering 5 %.	Långsiktig livskvalitet baseras på HAQ-värden, med en algoritm från kliniska prövningar av tofacitinib. Diskontering 5 %.	ICER: 13 miljoner KRW per QALY Känslighetsanalyser visar att ICER ökar med andra metoder att skatta QALYs, och att prisskillnader mot adalimumab (+20 %) minskar eller ökar ICER med 3 miljoner KRW.	Skillnaden i pris mellan läkemedlen är betydligt högre i Sverige idag än i studien.

Tabell 3. Subventionerade JAK-hämmare enligt TLV för patienter med medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

Aktiv substans	Namn	Begränsning
Baricitinib	Olumiant	Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.
Tofacitinib	Xeljanz	Subventioneras endast då ett eller flera sjukdomsmodifierande antireumatika (DMARD) inte haft tillräcklig effekt eller gett biverkningar.

Källa: TLV databas, tillgänglig 2019-08-07

Tabell 4. Behandlingskostnad per person med klinisk förbättring enligt ACR20, i svenska kronor år 2018, samt total behandlingskostnad för 2 år i relation till kostnaden för tofacitinib (index, tofacitinib=100), från Claxton, 2016 [2]

	Tofacitinib	Adalimumab	Etanercept	Certolizumab pegol	Tocilizumab
Monoterapi					
Total behandlingskostnad år 2	100	118	118	110	108
Behandlingskostnad per ACR20 svar	1 080 230	1 471 765	1 349 514	1 376 631	1 164 775
Kombination med metotrexat					
Total behandlingskostnad år 2	100	117	116	108	107
Behandlingskostnad per ACR20 svar	1 249 124	1 118 666	1 075 189	1 157 120	1 245 489

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av två studier, som båda jämför JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat med andra biologiska och konventionella läkemedel för patienter med medelsvår till svår reumatoid artrit som inte fått tillräcklig effekt av metotrexat. Båda studierna redovisar modellskattningar över behandlingssekvenser, med upp till fyra läkemedel insatta i följd allt eftersom patienterna inte får tillräcklig effekt av läkemedlen. Båda studierna är finansierade av läkemedels-tillverkaren Pfizer. En av studierna är en kostnadseffektanalys med hälso- och sjukvårdskostnader per patient som får en klinisk förbättring av behandlingen under amerikanska förhållanden [2] medan den andra studien är en kostnadsnyttoanalys med kostnad per QALY från Korea [1].

Den amerikanska studien [2] visar att tofacitinib i kombination med metotrexat medför en högre kostnad per person med klinisk förbättring (ACR20 respons) än tofacitinib i monoterapi och även högre kostnad än flera TNF-hämmare samt IL6-hämmaren tocilizumab kombinerade med metotrexat, se Tabell 4. Tofacitinib med metotrexat gav dock en lägre kostnad per behandlingssvar än TNF-hämmare i monoterapi. De tvååriga kostnaderna per person med klinisk förbättring är emellertid tämligen höga; över 1 miljon svenska kronor¹⁸.

¹⁸Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2018 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med

Tabell 5. Läkemedelspriser för 6 månader från Lee 2015 [1] i svenska kronor år 2018 och skattade svenska prisintervall

	Pris* i Lee [1]	Svenskt prisintervall (se Bilaga 1)
Tofacitinib	64 605	35 000–50 000
Adalimumab	64 605	10 000–15 000

*Inkluderar metotrexat

I kostnaderna under två år inkluderas förutom läkemedelspriser administration av läkemedlen, uppföljning samt behandling av biverkningar. Den absolut största delen av de totala kostnaderna består av läkemedelskostnader. För att underlätta jämförelser med kostnader i Sverige har kostnaderna uttryckts som ett index i Tabell 4, medan de skattade prisintervallen över svenska behandlingskostnader för läkemedlen under sex månader visas i Bilaga 1. I studien redovisas att kostnaderna för TNF-hämmarna adalimumab och etanercept är runt 15 procent högre än motsvarande kostnader för tofacitinib, i monoterapi och i kombination med metotrexat, medan de svenska aktuella prisintervallen för dessa TNF-hämmare är ungefär en tredjedel av priset på JAK-hämmaren. Tocilizumab och TNF-hämmarna certolizumab pegol och golimumab har likartade priser i Sverige, nästan dubbelt så höga som priset på JAK-hämmaren.

Den koreanska studien [1] jämför kostnadseffektiviteten av standardbehandlingen i Korea med samma behandling men med tofacitinib i kombination med metotrexat placerat först i behandlingssekvensen. Standardsekvensen som används i studien antas starta med TNF-hämmaren adalimumab. Studien rapporterar att tofacitinib-sekvensen medför högre kostnader men även fler QALYs än standardbehandling. Kostnaden per QALY uppgår till 150 000 svenska kronor för tofacitinib jämfört med standardsekvensen som startar med adalimumab, vilket är en måttlig kostnad per hälsoeffekt¹⁹.

Studiens resultat baseras dock på flera osäkra faktorer. Läkemedelspriset på tofacitinib antogs vara detsamma som priset på jämförelsealternativet adalimumab, medan priset på tofacitinib i det svenska prisintervallet är tre gånger högre än priset på adalimumab, se Tabell 5 och Bilaga 1. De svenska priserna är mycket lägre än studiens. Dessutom påverkade de valda livskvalitetsvikterna resultatet avsevärt: Om väletablerade (och dessutom svenska) livskvalitetsvikter hade använts [6] hade kostnadseffektivitets-kvoten ökat med drygt 20 procent.

Inget av de två studiernas resultat är möjliga att direkt tillämpa i svenska aktuella förhållanden, då skillnader i prisnivå på läkemedlen kan påverka kostnaden per QALY avsevärt. De två studierna rapporterar också olika resultat. Tofacitinib i kombination med metotrexat ger lägre totala kostnader i den amerikanska men högre i den koreanska jämfört med alternativen. Effek-

PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2019-08-10 på <http://epi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

¹⁹ Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

tiviteten skiljer sig även i studierna. I den koreanska ger tofacitinib i kombination med metotrexat fler QALYs än standardsekvensen. I den amerikanska är istället antalet personer med klinisk förbättring färre för tofacitinib i kombination med metotrexat än för de flesta TNF-hämmare och IL6-hämmare med metotrexat samt för tofacitinib i monoterapi.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av två publicerade studier, en från USA och en från Korea [1,2]. Båda studierna beräknade kostnadseffektiviteten för JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat men resultaten går inte att tillämpa i svenska förhållanden då prisnivåerna på läkemedlen är alltför olika.

Litteratursökningen identifierade emellertid två ytterligare studier: två kritiska granskningar av underlag för de två JAK-hämmarna baricitinib och tofacitinib som läkemedelsföretagen skickat till den engelska beslutsfattareorganisationen NICE för beslut om att inkluderas i den engelska hälso- och sjukvården [7,8]. Artiklarna rapporterar inte tillräckligt detaljerade uppgifter för att kunna kvalitetsgranskas enligt SBU:s metoder, så de kan inte ingå i litteratursökningens resultat. De hälsoekonomiska resonemangen och NICE:s beslut kan dock vara intressanta för svenska beslutsfattare.

NICE bedömde att båda läkemedlen i kombination med metotrexat för en patientgrupp med medelhög sjukdomsaktivitet som inte fått tillräcklig effekt av metotrexat hade en alltför hög kostnad per QALY för att inkluderas i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet (högre än företagens redovisade på 480 000 svenska kronor per QALY för baricitinib [7] och drygt 650 000 kronor per QALY för tofacitinib [8] jämförda med intensivbehandling med konventionella syntetiska antireumatika). För patienter med hög sjukdomsaktivitet som inte fått tillräcklig effekt av tidigare konventionella syntetiska DMARDs redovisade företaget en kostnad per QALY på 235 000 kronor för baricitinib i kombination med metotrexat jämfört med en TNF-hämmare (certolizumab pegol) i kombination med metotrexat. Det är en måttlig kostnad per hälsoeffekt i Sverige. För tofacitinib i kombination med metotrexat för patienter med hög sjukdomsaktivitet bedömde NICE att läkemedlet hade en likartad effekt och kostnad som de biologiska läkemedel som redan ingår i det engelska förmånssystemet. Priserna på läkemedlen baseras på hemliga överenskommelser med läkemedelsföretagen. NICE rekommenderar endast båda läkemedlen tillsammans med metotrexat för behandling av patienter som inte fått tillräcklig effekt av intensiv behandling med konventionella syntetiska antireumatika och som har svår reumatoid artrit.

Slutsatser

- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat två JAK-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen som är indicerade för behandling av reumatoid artrit hos patienter med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet. Läkemedlen är baricitinib och tofacitinib.

- Förändrade priser på flera av de biologiska läkemedlen under senare år gör att resultaten av tidigare ekonomiska utvärderingar som jämför JAK-hämmare med biologiska läkemedel kan bli missvisande.
- Det hälsoekonomiska underlaget består av två studier över kostnadseffektiviteten av JAK-hämmaren tofacitinib i kombination med metotrexat jämfört med biologiska läkemedel med och utan metotrexat. Studiernas resultat är inte tillämpbara i aktuella svenska förhållanden, så kostnaden per QALY för JAK-hämmare för patientgruppen med otillräcklig effekt av metotrexat och medelhög till hög sjukdomsaktivitet kan inte bedömas.
- Det saknas hälsoekonomiskt underlag för övriga JAK-hämmare (baricitinib) och för andra jämförelsealternativ förutom biologiska läkemedel med och utan metotrexat.

Referenser

1. Lee MY, Park SK, Park SY, Byun JH, Lee SM, Ko SK, et al. Cost-effectiveness of Tofacitinib in the Treatment of Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in South Korea. *Clin Ther* 2015;37:1662-76.e2.
2. Claxton L, Jenks M, Taylor M, Wallenstein G, Mendelsohn AM, Bourret JA, et al. An Economic Evaluation of Tofacitinib Treatment in Rheumatoid Arthritis: Modeling the Cost of Treatment Strategies in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:1088-102.
3. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495-507.
4. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:559-70.
5. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. ORAL Standard Investigators. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508-519.
6. 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.
7. Ren S, Bermejo I, Simpson E, Wong R, Scott DL, Young A, et al. Baricitinib for Previously Treated Moderate or Severe Rheumatoid Arthritis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018.
8. Uttley L, Bermejo I, Ren S, Martyn-St James M, Wong R, Scott DL, et al. Tofacitinib for Treating Rheumatoid Arthritis After the Failure of Disease-Modifying Anti-rheumatic Drugs: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018:1-10.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711

Search terms		Items found
		CRM/18 HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
		732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation));kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*);kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory)	198939

Search terms	Items found
NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteorth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteorth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
2008 - 2018	
NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905

Search terms	Items found
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ²⁰	
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049

²⁰Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[Title] or ankyl* spondyl*[Other Term] or Bechterew*[Title] or Bechterew*[Other Term] or Bechterev*[Title] or inflammatory back pain[Title] or inflammatory back pain[Other Term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[Title] or spinal arthrit*[Other Term] or spondylarthr*[Title] or spondylarthr*[Other Term] or spondylitis ankylopoietica*[Title] or spondylitis ankylopoietica*[Other Term] or vertebral ankylosis*[Title] or vertebral ankylosis*[Other Term] or (ankylosing[Title] AND rheumatoid[Title]) OR (ankylosing[Other Term] AND rheumatoid[Other Term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[Title/Abstract] and rheumatoid[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochan-	79912

Search terms	Items found
teric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporos*[Title] or osteoporos*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Uppskattade läkemedelskostnader i Socialstyrelsens Nationella Riktlinjer för Rörelseorganens Sjukdomar 2019

Faktiska kostnader beror förutom listpris på sekretessbelagda avtal om återbäring från läkemedelsföretagen till regionerna. Dessa avtal förhandlas fram inom ramarna av trepartsöverläggningar mellan TLV, aktuella läkemedelsföretag och regionerna. Avtalen har begränsad löptid och villkoren kan därmed ändras i samband med att nya avtal tecknas. Eftersom återbäringsavtalen är belagda med sekretess utgår Socialstyrelsen från antagandet att priset efter återbäring ligger i intervallet 20-30 procent under lägsta officiella listpris i aktuell läkemedelsgrupp. Avtal om återbäring finns för närvarande för subkutana TNF-hämmare utan giltigt patent för originalläkemedel, samt för JAK-hämmare. Uppskattade ungefärliga prisintervall för underhållsdoser enligt produktresumé framgår av tabellen nedan.

Läkemedelklass	Kostnad per 12 månader enligt officiella listpriser, kr	Kostnad per 12 månader efter antagande om återbäring, kr
Subkutana TNF-hämmare med utgången patent för originalpreparatet*	30 000 – 55 000	21 000 – 24 000
Infliximab	40 000 – 75 000****	(Inga avtal)
TNF-hämmare med giltigt patent för originalpreparatet**	120 000 – 130 000	(Inga avtal)
Övriga biologiska läkemedel***	100 000 – 140 000	(Inga avtal)
JAK-hämmare	110 000	77 000 – 88 000

*adalimumab, etanercept

**certolizumab och golimumab

***abatcept, anakinra, sarilumab och tocilizumab

****Beräknat på patient med 75 kg kroppsvikt

Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid axial spondylartrit

Rad: S3:6

Tillstånd: Icke-radiografisk spondylartrit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med NSAID (nonsteroid anti-inflammatorisk drog); B) Behandling med konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Biologiska läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid icke-radiografisk spondylartrit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Underlaget bestod av två studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt blir lägre i svenska förhållanden.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fyra TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av icke-radiografisk spondylartrit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldataba-

ser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 11). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1.

Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 vara relevanta för sjukdomsområdet spondylartrit (SpA). Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur 3 artiklar inklusionskriterierna (PICO) [1-3] men endast 2 var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållande för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de två studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit	189
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå	17
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	3
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	2

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade TNF-hämmare för patienter med icke-radiografisk spondylartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 2. Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Borse, 2018 [1] Scotland	Kostnadseffektiviteten för golimumab för patienter med icke-radiografisk spondylartrit som inte svarat på NSAID jämfört med konventionell behandling (NSAID och fysioterapi) och TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol och etanercept	Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), kostnader för biverkningar och skattning av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader	QALY	Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling Certolizumab 18 710 GBP Golimumab 19 280 GBP Adalimumab 19 737 GBP Etanercept 20 089 GBP	Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden
	Modellen är ett 12 veckors beslutsträd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 6 RCT-studier, som visade likartad effektivitet för TNF-hämmarna	Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden	Kostnaderna presenteras i GBP år 2013/2014	Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden	Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att golimumab hade knappt 90 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt mot konventionell behandling vid en betalningsvilja på 30 000 GBP. Resultat för certolizumab är inte rapporterat i den probabilistiska känslighetsanalysen.
Corbett, 2016	Tidshorisonten är livslång	Diskontering 3,5 %	Diskontering 3,5 %		Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid och densamma för läkemedlen; 5 %
	Perspektivet för analysen är Skottlands hälso- och sjukvård	Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), kostnader för	QALY	Basanalysen har två scenarion över patientens återgång i BASFI efter förlorat	Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
[2] England & Wales	<p>svår icke-radiografisk spondylartrit (med tecken på inflammation) med jämförelsealternativet konventionell behandling (NSAID, fysioterapi och fysisk aktivitet)</p> <p>Modellen är ett 12 veckors beslutsträd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 4 RCT-studier, som visade likartad effektivitet för TNF-hämmarna.</p> <p>Tidshorisonten är 60 år (livslång)</p> <p>Perspektivet för analysen är NICE:s hälso- och sjukvårdsperspektiv</p>	<p>biverkningar och skattning av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader</p> <p>Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP år 2012/2013</p> <p>Diskontering 3,5 %</p>	<p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden</p> <p>Diskontering 3,5 %</p>	<p>behandlingsvar; bästa och värsta extrapolering</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling</p> <p>Scenario Bästa: Certolizumab (rabatt) 28 247 GBP Adalimumab 29 253 GBP Etanercept 29 784 GBP Certolizumab 30 807 GBP</p> <p>Scenario Värsta: Certolizumab (rabatt) 33 555 GBP Adalimumab 34 684 GBP Etanercept 35 290 GBP Certolizumab 36 444 GBP</p> <p>Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att TNF-hämmarna hade cirka 50 % sannolikhet att vara kostnadseffektiva mot konventionell behandling i scenario Bästa, och cirka 30 % i scenario Värsta, vid en betalningsvilja på</p>	<p>Nätverksmetaanalysen baseras på 4 studier [5-7,10]</p> <p>Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid och densamma för läkemedlen; 6 %</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
				30 000 GBP. Sannolikheten var högst för certolizumab med rabatt; 59 % i scenario Bästa och 40 % i scenario Värsta.	

Tabell 3. Pris per dos för läkemedlen i NICE-rapporten [2], i svenska kronor år 2016, och svenska aktuella listpriser (december 2018).

	Pris per dos i NICE-rapporten [2]	Priser per dos enligt svenska listpriser§
Adalimumab (ADA) 40 mg	4 694	2 132 – 4 847
Certolizumab pegol (CZP) 200 mg	4 765	4 620
Etanercept (ETN) 25 mg	1 191	543 – 1 073

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Tabell 4. Läkemedelskostnader i NICE-rapporten [2], i svenska kronor år 2016, och svenska aktuella listpriser (december 2018).

	Första 3 månader			Årlig kostnad (efter 3 månader)				Totala kostnader	
	Läkemedel	Administrering	Uppföljning	Läkemedel	Administrering	Uppföljning	Läkemedel, svenska listpriser§	Första 3 månader	Årliga
Adalimumab, 40 mg/2 veckor	28 164	653	5 484	112 657	0	3 446	51 160 - 116 316	34 302	116 102
Certolizumab pegol, 200 mg/2 veckor	47 655	653	5 484	114 371	0	3 446	110 876	53 792	117 817
Certolizumab pegol, 200 mg/2 veckor (rabatt)	0	653	5 484	114 371	0	3 446	110 876	6 137	117 817
Etanercept, 25 mg 2 gånger per vecka	28 594	653	5 484	114 378	0	3 446	52 102 – 103 032	34 731	117 823
Etanercept, 50 mg/vecka	28 593	653	5 484	114 371	0	3 446	51 535 – 91 143	34 730	117 817

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Resultat

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av två studier, båda från Storbritannien. Den ena är en systematisk översikt från NICE som rapporterar hälsoekonomiska resultat baserade på en särskilt framtagen hälsoekonomisk modell [2]. Den andra fokuserar på en TNF-hämmare, golimumab [1]. Båda studierna gör hälsoekonomiska modellskattningar baserade på nätverksmetaanalyser, men golimumab ingår inte i de TNF-hämmare som studeras i NICE-rapporten.

NICE-rapportens nätverksmetaanalys visar att behandlingseffekterna och biverkningarna är likartade för de studerade TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol och etanercept. Alla läkemedlen är mer effektiva än konventionell behandling för patienter med icke-radiografisk spondylartrit. Den enda skillnaden mellan läkemedlen, och därmed det som bestämmer kostnadseffektiviteten, är priset på läkemedlen och kostnaderna för administrering och uppföljning av behandlingarna, se Tabell 4. De årliga kostnaderna är i stort sett identiska, men det finns vissa skillnader i kostnaderna under de första tre månaderna av behandlingen, där certolizumab med rabatt är i särklass billigast.²¹

De svenska aktuella (december 2018) listpriserna för de tre läkemedlen är lägre än de engelska, och halveras om biosimilärer förskrivs; se Tabell 3 för en jämförelse av pris per dos och Tabell 4 för de årliga läkemedelspriserna. I Bilaga 1 finns även priserna för de specifika läkemedlen.

Certolizumab pegol med rabatt har en något lägre kostnad än de andra TNF-hämmarna i NICE-rapportens utvärdering, och därmed får det läkemedlet lägst kostnad per QALY i jämförelse med konventionell behandling. Certolizumab pegol utan rabatt får däremot högst kostnad per QALY. Enligt de svenska listpriserna är priset på certolizumab pegol förhållandevis högt, så resultatet utan rabatt är troligen mest relevant för svenska förhållanden.

Eftersom det saknas långtidsuppföljningar på behandling med TNF-hämmare är det okänt hur behandlingseffekter kvarstår när patienterna inte längre svarar på läkemedlet och behandlingen avslutas. I NICE-rapporten används därför två scenarion för att beskriva patientens hälsotillstånd då behandlingen avslutas. Scenario Bästa (rebound equal to gain²²) är det mest optimistiska, medan scenario Värsta (rebound to conventional care²³) är pessimistiskt. Kostnaden per QALY för de tre TNF-hämmarna i det Bästa scenariot uppgår till mellan 375 000 och 410 000 kronor, och i det Värsta till mellan 450 000 och 485 000 kronor. Kostnaden per hälsoeffekt för TNF-hämmarna jämfört med konventionell behandling i NICE-rapporten är därmed måttlig²⁴.

²¹Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2018-10-21 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

²²Då behandlingssvaret uteblir återgår patientens BASDAI- och BASFI-värden till de värden patienten hade före behandlingssvaret.

²³Då behandlingssvaret uteblir minskar patientens BASFI-värden till de värden patienten skulle haft om behandlingssvaret hade uteblivit helt. BASDAI hanteras likadant som i scenario 1.

²⁴Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor,

De enstaka känslighetsanalyserna i NICE-rapporten redovisar likartade resultat som grundanalysen, men den probabilistiska analysen visar att det finns en betydande osäkerhet huruvida TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i jämförelse med konventionell behandling i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet. Vid en betalningsvilja per QALY på cirka 400 000 svenska kronor är det endast 50–60 procents sannolikhet att TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i det Bästa scenariot.

Den andra studien [1] studerar framför allt golimumab, och rapporterar att det läkemedlet i jämförelse med konventionell behandling har en kostnad per QALY i nivå med de andra TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol och etanercept. Även i denna studie har dock certolizumab pegol lägst kostnad per QALY (med en förhållandevis låg behandlingskostnad på 7 000 kronor de första tre månaderna, men med en kostnad likartad de andra TNF-hämmarna de följande tre månaderna på 28 600 kronor). Studien använder det pessimistiska antagandet i scenario Värsta i NICE-rapporten (rebound to conventional care). Kostnaden per QALY uppgår till mellan 240 000 och 260 000 kronor per QALY för de fyra TNF-hämmarna i jämförelse med konventionell behandling, och kostnaden är därmed måttlig.

Känslighetsanalyserna i Borse 2018 [1] visar att resultatet för golimumab är mest känsligt för läkemedelskostnaden.

Tabell 5. Subventionerade TNF-hämmare enligt TLV, för patienter med icke-radiografisk spondylartrit.

Aktiv substans	Preparatnamn	Begränsning
Etanercept	Benepali	
	Enbrel	
	Erelzi	
Certolizumab pegol	Cimzia	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Adalimumab	Humira	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Golimumab	Simponi	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt

Källa: TLV databas, tillgänglig 2018-10-24.

Fyra TNF-hämmare för behandling av icke-radiografisk spondylartrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 5. Tre av dem har begränsningar. Dessa läkemedel har bedömts av TLV, och då har de ansetts kostnadseffektiva.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av två studier från Storbritannien, som SBU anser har en medelhög överförbarhet till svenska förhållanden. Eftersom behandlingseffekterna och biverkningarna för TNF-hämmarna tycks vara likartade, blir läkemedelskostnaden avgörande för kostnadseffektiviteten för de enstaka läkemedlen. De två studierna har dock jämfört kostnaden per

hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

QALY med konventionell behandling, och båda har visat att kostnaden per QALY för TNF-hämmare för patientgruppen med icke-radiografisk spondylartrit blir måttlig. Läkemedelskostnaderna i Sverige, enligt de offentliga listpriserna, är lägre än de som användes i den engelska NICE-rapporten (se Tabell 3). Det innebär att kostnaden per QALY blir något lägre i Sverige än vad som redovisas i NICE-rapporten, vilket förstärker resultatet att kostnaden per QALY är måttlig.

Kostnaden per hälsoeffekt påverkas även av vilka kostnader som inkluderas i analysen, och båda studierna har ett begränsat hälso- och sjukvårdsperspektiv. I Sverige rekommenderas ett samhällsperspektiv som även inkluderar patienters kostnader och produktionsbortfall, men där produktionsbortfallet bör särredovisas av etiska skäl. För patientgruppen med icke-radiografisk spondylartrit, där sjukdomen ofta debuterar i tidig ålder, kan förlorad arbetsförmåga innebära stora kostnader för individen och samhället. Om dessa kostnader hade inkluderats i de ekonomiska analyserna hade kostnaden per QALY kanske sjunkit.

Det är även möjligt att de besparingar i hälso- och sjukvårdskostnader och produktionsbortfall som antas följa av behandling med TNF-hämmare är överskattade. En registerstudie från Frankrike som samlat uppgifter om hälso- och sjukvårdskostnader och produktionsbortfall under de första tre åren efter insjuknande i spondylartrit (708 patienter, ålder 18–50 år, med misstänkt spondylartrit och första besök mellan oktober 2007 och maj 2010) rapporterar att de patienter som fått biologiska läkemedel har totala samhällskostnader som är åtta gånger högre än de patienter som inte fått biologiska läkemedel [3]. Biologiska läkemedel gavs till cirka 25 procent av patienterna, men kostnaderna för läkemedlen uppgick till nära 80 procent av de totala kostnaderna. Kostnaderna för produktionsbortfall, värderat som självrapporterade sjukdagar och genomsnittslönen i patientens yrkesgrupp, var tre gånger högre bland de med biologiska läkemedel. Även övriga hälso- och sjukvårdskostnader var högre för de patienter som förskrivits biologiska läkemedel. Det kan finnas flera skäl till att kostnaderna är högre för patienterna med de biologiska läkemedlen. Det är även möjligt att läkemedelskostnaderna för TNF-hämmarna inte uppvägs av minskade sjukdomsrelaterade kostnader i den utsträckning som förväntats.

Slutsatser

- Biologiska läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid icke-radiografisk spondylartrit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Underlaget bestod av två studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt blir lägre i svenska förhållanden.

- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fyra TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av icke-radiografisk spondylartrit.

Referenser

1. Borse RH, Kachroo S, Brown C, McCann E, Insinga RP. Cost-effectiveness Analysis of Golimumab in the Treatment of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Scotland. *Rheumatol Ther* 2018;5:57-73.
2. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-334, v-vi.
3. Harvard S, Guh D, Bansback N, Richette P, Dougados M, Anis A, et al. Costs of early spondyloarthritis: estimates from the first 3 years of the DESIR cohort. *RMD Open* 2016;2:e000230.
4. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702-12.
5. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981-91.
6. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815-22.
7. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.
8. Maksymowych W, Van der Heijde D, Dougados M, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and imaging efficacy of etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week treatment data. *Ann Rheum Dis* 2014;Conference (var.pagings) June.
9. Dougados M, Van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych W, Citera G, et al. Clinical and imaging efficacy of etanercept in early non-radiographic axial spondylarthritis: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;Conference (var. pagings) June.
10. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2091-102.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
ostearth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18

		HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
		732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthritis* or arthrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	

Search terms	Items found
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforma*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
2008 - 2018	
NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ²⁵	
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352

²⁵Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrom*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term] AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrom*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739

(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric	32415

	fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit"[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	
	23 or 24	170756
Health economics		
	((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets		
	5 and 26	3761
	10 and 26	2504
	15 AND 26	282
	20 and 26	392
	25 and 26	7561
Limits		
	Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
	2008 - 2018	
	((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets		
	(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
	(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
	(29 and 32 and 33) NOT 34	232
	(30 and 32 and 33) NOT 34	242
	(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
	35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Tabell 1. Kostnad följande cykler (3 mån) baserat på svenska listpriser (december 2018). Läkemedlen markerade med fet stil är de som användes i NICE-rapporten [2].

Aktiv substans	Preparat-namn	Dos mg	Dos fre-kvens (3 mån)	Pris per dos enligt svenska list-priser§	Kostnad för 3 mån
Adalimumab	Humira	40	6	4 847	29 079
	Hulio	40	6	2 319	13 915
	Imraldi	40	6	3 185	19 111
	Amgevita	40	6	2 132	12 790
Etanercept	Enbrel	25	24	955	22 928
	Benepali	25	24	1 073	25 758
	Erelzi	25	24	543	13 025
	Enbrel	50	12	1 899	22 786
	Benepali	50	12	1 514	18 162
	Erelzi	50	12	1 074	12 884
Certolizumab pegol	Cimzia	200	6	4 620	27 719

Samtliga preparat beräknades för fylld penna alternativt för fylld spruta

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05.

Rad: S3:7

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) som monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med NSAID (nonsteroid anti-inflammatorisk drog); B) Behandling med konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Alla biologiska läkemedel (TNF-hämmare) utom infliximab som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid ankyloserande spondylit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Kostnaden per QALY för infliximab är hög. Underlaget bestod av tre studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt för de olika TNF-hämmarna blir lägre i svenska förhållanden.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fem TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 15). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 studier vara relevanta. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde i sin tur 6 artiklar inklusionskriterierna (PICO)

[1-6] men endast 3 var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållande för att inkluderas i underlaget. Se Tabell 2 för en beskrivning av de 3 studierna.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit	189
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå	17
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	6
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	3

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade TNF-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 2. Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Borse, 2017 [2] UK	<p>Kostnadseffektiviteten för golimumab för patienter med aktiv ankyloserande spondylit med jämförelsealternativen konventionell behandling (NSAID) och TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol, etanercept och infliximab</p> <p>Modellen är ett 12 veckors besluts-träd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 16 RCT-studier [7-22], med ingen statistiskt signifikant skillnad i effektivitet eller biverkningar mellan TNF-hämmarna.</p> <p>Tidshorisonten är livslång (till ålder 99 år)</p> <p>Perspektivet för analysen är NICE:s hälso- och sjukvård</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning), kostnader för biverkningar och skattning av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader</p> <p>Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden</p> <p>Kostnaderna presenteras i GBP år 2013</p> <p>Diskontering 3,5 %</p>	<p>QALY</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden</p> <p>Diskontering 3,5 %</p>	<p>Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling: Golimumab 19 070 GBP Adalimumab 19 275 GBP Certolizumab 19 401 GBP Etanercept 21 972 GBP Infliximab 42 532 GBP</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY mot TNF-hämmare: Golimumab 19 070 GBP Adalimumab dominerad Certolizumab 25 000 GBP Etanercept dominerad Infliximab dominerad</p> <p>Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att vid en betalningsvilja på 20 000 GBP hade certolizumab 30 % sannolikhet att vara kostnadseffektivt mot konventionell behandling, och golimumab och adalimumab hade 20 % sannolikhet att vara</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p> <p>Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid, baserad på 5 års data från Braun, 2012 [8], samt densamma för läkemedlen; 6,1 %</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
				kostnadseffektivt. Skillnaden i kostnadseffektivitet mellan dessa tre läkemedel är mycket liten.	
Corbett, 2016 [3] England & Wales	<p>Kostnadseffektiviteten för adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, etanercept och infliximab för patienter med svår aktiv ankyloserande spondylit med jämförelsealternativet konventionell behandling (NSAID, fysioterapi och fysisk aktivitet)</p> <p>Modellen är ett 12-veckors besluts-träd (baserat på andelen med ett behandlingssvar på >50 % BASDAI) och en långsiktig Markov kohortmodell för senare förändringar i behandlingssvar. Behandlingssvar baserades på en nätverksmetaanalys av 15 RCT:er [7,9-11,14,16-20,22-26], som visade likartad effektivitet för TNF-hämmarna</p> <p>Tidshorisonten är 60 år (livslång)</p> <p>Perspektivet för analysen är NICEs hälso- och sjukvårdsperspektiv</p>	<p>Läkemedelskostnader (inkl administrering och uppföljning), kostnader för biverkningar och skattning av långsiktiga hälso- och sjukvårdskostnader</p> <p>Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden</p> <p>Kostnaderna presenteras i UK £ år 2012/2013</p> <p>Diskontering 3, 5 %</p>	<p>QALY</p> <p>Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden</p> <p>Diskontering 3,5 %</p>	<p>Basanalysen har två scenarion över patientens återgång i BASFI efter förlorat behandlingssvar: bästa och värsta extrapolering</p> <p>Inkrementell kostnad per QALY mot konventionell behandling:</p> <p>Scenario Bästa: Certolizumab (rabatt) 19 240 GBP Golimumab 21 079 GBP Adalimumab 21 170 GBP Etanercept 21 577 GBP Certolizumab 23 133 GBP Infliximab 40 576 GBP</p> <p>Scenario Värsta: Certolizumab (rabatt) 33 762 GBP Golimumab 36 554 GBP Adalimumab 36 695 GBP Etanercept 37 322 GBP Certolizumab 39 693 GBP Infliximab 66 529 GBP</p>	<p>Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p> <p>Den årliga förlusten av behandlingssvar är konstant över tid och densamma för läkemedlen; 11 %</p>

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
				Den probabilistiska känslighetsanalysen visade att certolizumab (rabatt), adalimumab, golimumab, och etanercept hade över 80 % sannolikhet att vara kostnadseffektiva mot konventionell behandling i scenario Bästa, och cirka 30 % i scenario Värsta, vid en betalningsvilja på 30 000 GBP. Sannolikheten var högst för certolizumab med rabatt; 89 % i scenario Bästa och 40 % i scenario Värsta.	
Neilson, 2010 [5] Tyskland	Kostnadseffektiviteten för etanercept med konventionell behandling för patienter med svår akyloserande spondylit jämfört med endast konventionell behandling (inklusive NSAID) Modellen är en mikrosimulering av 1 000 patienter, utefter behandlingssvar. Behandlingssvar (på bl.a. >50 % BASDAI) baserades på en RCT-studie, och svar vid 24 veckor antogs bibehållas i 4 år	Läkemedelskostnader (inkl. administrering och uppföljning) och skattade långsiktiga sjukdomskostnader (inkl. hälso- och sjukvårdskostnader, patienters transportkostnader och produktionsbortfall) Långsiktiga kostnader skattas baserat på BASFI-värden från en studie av	QALY Långsiktig livskvalitet skattas baserat på BASDAI- och BASFI-värden Diskontering 5 %	Inkrementell kostnad per QALY jämfört med konventionell behandling: Hälso- och sjukvård 54 815 EUR Samhällsekonomiskt 22 147 EUR Envägs-känslighetsanalys visade att kostnaden per QALY i ett samhällsperspektiv kan överstiga 50 000 EUR om antaganden ändras för årlig risk för	Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden Effektiviteten baseras på 2 studier [9,10] Efter 4 år är den årliga förlusten av behandlingssvar konstant; 10 % per år

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
	Tidshorisonten är 25 år Perspektivet för analysen är hälso- och sjukvård samt samhälle	1 års kostnader för 220 patienter från 24 reumatologikliniker Kostnaderna presenteras i EUR år 2007 (Tyskland) Diskontering 5 %		förlust av behandlingssvar och de långsiktiga samhällskostnaderna	

Tabell 3. Pris per dos för läkemedlen i NICE-rapporten [3], i svenska kronor år 2016, samt svenska aktuella listpriser (december 2018).

	Pris per dos i NICE-rapporten [3]	Priser per dos enligt svenska listpriser§
Adalimumab (ADA) 40 mg	4 694	2 132 – 4 847
Certolizumab pegol (CZP) 200 mg	4 765	4 620
Etanercept (ETN) 25 mg	1 191	543 – 1 073
Golimumab (GOL) 50 alt 100mg	10 170 alt 20 341	10 378 alt 10 378
Infliximab (INF) 100 mg*	5 594	2 854 – 5 140

* Doseras efter patientens vikt. Priset beräknat för en person som väger 85 kg.

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Tabell 4. Läkemedelskostnader i NICE-rapporten [3], i svenska kronor år 2016, samt svenska aktuella listpriser (december 2018).

	Första 3 månader			Årlig kostnad (efter 3 månader)				Totala kostnader	
	Läkemedel, enligt NICE-rapporten [3]	Administrering	Uppföljning	Läkemedel, enligt NICE-rapporten [3]	Administrering	Uppföljning	Läkemedel, svenska listpriser§	Första 3 månader	Årliga
Adalimumab, 40 mg/2 veckor	28 164	653	3 471	112 657	0	3 097	51 160 – 116 316	32 288	115 752
Certolizumab, 200 mg/2 veckor	47 655	653	3 471	114 371	0	3 097	110 876	51 779	117 468
Certolizumab, 200 mg/2 veckor (rabatt)	0	653	3 471	114 371	0	3 097	110 876	4 124	117 468
Etanercept, 25 mg 2 gånger per vecka	28 594	653	3 471	114 378	0	3 097	52 102 – 103 032	32 718	117 475
Etanercept, 50 mg/vecka	28 593	653	3 471	114 371	0	3 097	51 535 – 91 143	32 717	117 468
Golimumab, 50 mg/månad (rabatt)	28 068	653	3 471	112 271	0	3 097	124 534	32 192	115 367
Infliximab, 5 mg/kg var 7:e vecka, 4 flaskor	75 177	13 047	3 471	153 423	26 627	3 097	68 484 – 123 360	91 694	183 145

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Resultat

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av tre studier, två från Storbritannien och en från Tyskland. En systematisk översikt från NICE rapporterar hälsoekonomiska resultat baserade på en särskilt framtagen hälsoekonomisk modell [3]. Den andra brittiska studien fokuserar på en TNF-hämmare, golimumab [2], medan den tyska studien behandlar etanercept [5]. De två brittiska studierna genomför hälsoekonomiska modellskattningar baserade på nätverksmetaanalyser, medan den tyska modellskattningen utgår från en klinisk studie.

NICE-rapportens nätverksmetaanalys visar att behandlingseffekterna och biverkningarna är likartade för de studerade TNF-hämmarna adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab och etanercept. Alla läkemedlen rapporteras vara mer effektiva än konventionell behandling för patienter med ankyloserande spondylit. Den enda skillnaden mellan läkemedlen, och därmed det som bestämmer kostnadseffektiviteten, är priset på läkemedlen och kostnaderna för administrering och uppföljning av behandlingarna, se Tabell 4. Förutom kostnaderna för infliximab, som är betydligt högre, är de årliga kostnaderna för TNF-hämmarna i stort sett identiska. Kostnaderna under de första tre månaderna av behandlingen skiljer sig åt något, men certolizumab med rabatt är i särklass billigast.²⁶

De svenska aktuella (december 2018) listpriserna för läkemedlen är lägre än de engelska, och kan i flera fall halveras om biosimilarer förskrivs; se Tabell 3 för en jämförelse av pris per dos och Tabell 4 för de årliga läkemedelspriserna. I Bilaga 1 finns även priserna för de specifika läkemedlen.

Certolizumab pegol med rabatt har en något lägre kostnad än de andra TNF-hämmarna i NICE-rapportens utvärdering, och därmed får det läkemedlet lägst kostnad per QALY i jämförelse med konventionell behandling. Certolizumab pegol utan rabatt får däremot näst högst kostnad per QALY, och infliximab den högsta.

Eftersom det saknas långtidsuppföljningar av behandling med TNF-hämmare är det okänt hur behandlingseffekter kvarstår då patienterna inte längre svarar på läkemedlet och behandlingen avslutas. I NICE-rapporten används därför två scenarion för att beskriva patientens hälsotillstånd när behandlingen avslutas. Scenario Bästa (rebound equal to gain²⁷) är det mest optimistiska, medan scenario Värsta (rebound to conventional care²⁸) är pessimistiskt. Kostnaden per QALY för de fyra TNF-hämmarna certolizumab med och utan rabatt, golimumab, adalimumab och etanercept i det Bästa scenariot uppgår till mellan 260 000 och 310 000 kronor, och i det Värsta till mellan 450 000 och 530 000 kronor. Kostnaden per hälsoeffekt för dessa TNF-hämmare jämfört med konventionell behandling i NICE-

²⁶Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2018-10-21 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

²⁷Då behandlingssvaret uteblir återgår patientens BASDAI- och BASFI-värden till de värden patienten hade före behandlingssvaret.

²⁸Då behandlingssvaret uteblir minskar patientens BASFI-värden till de värden patienten skulle haft om behandlingssvaret hade uteblivit helt. BASDAI hanteras likadant som i scenario 1.

rapporten är därmed måttlig till hög²⁹. Infliximab har en betydligt högre kostnad per QALY, på 540 000 eller 890 000 kronor beroende på scenario, och kostnaden per hälsoeffekt för den TNF-hämmaren blir därför hög.

De enskilda känslighetsanalyserna i NICE-rapporten redovisar likartade resultat som grundanalysen, förutom den analys då man använde de effektdata som läkemedelsbolagen hade lämnat avseende skillnader mellan patienter med behandlingssvar och patienter utan svar, vilket gav en minskad kostnad per QALY. Den probabilistiska analysen visar att det finns en betydande osäkerhet huruvida TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i jämförelse med konventionell behandling i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet. Vid en betalningsvilja per QALY på cirka 400 000 svenska kronor är det 75-90 procents sannolikhet att de fyra TNF-hämmarna är kostnadseffektiva jämfört med konventionell behandling i det Bästa scenariot, men endast 20-40 procents sannolikhet i det Värsta. Infliximab har 0 procents sannolikhet att vara kostnadseffektiv jämfört med konventionell vård.

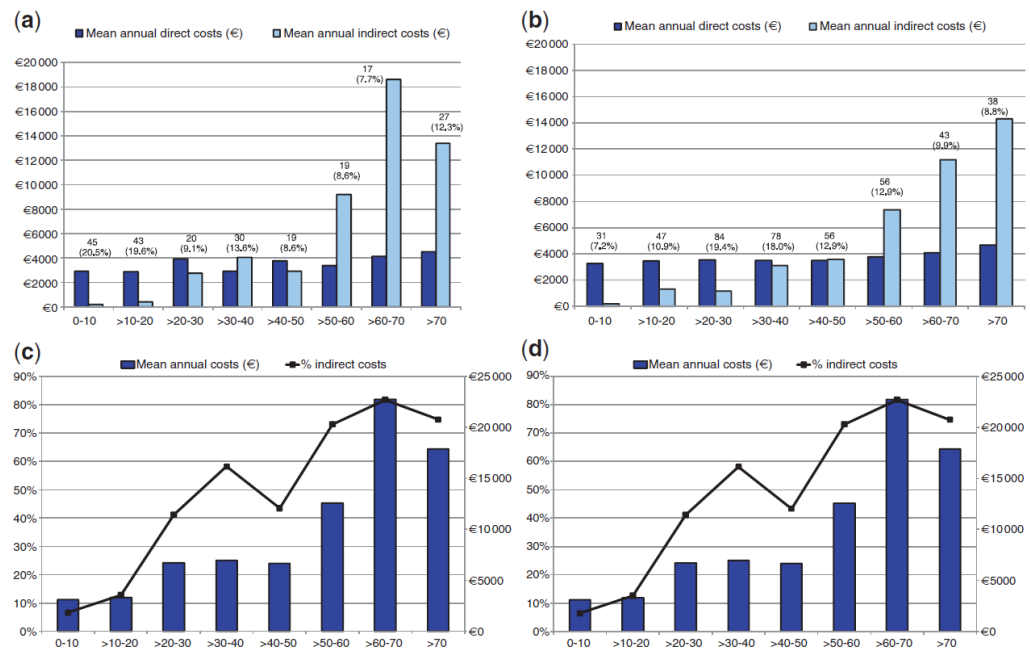
Den andra brittiska studien [2] studerar framför allt golimumab, och rapporterar att det läkemedlet i jämförelse med konventionell behandling har en kostnad per QALY i nivå med TNF-hämmarna adalimumab och certolizumab pegol. Kostnaden per QALY är något högre för etanercept, och avsevärt högre för infliximab. Även i denna studie har dock certolizumab pegol lägst kostnad per QALY (med en antagen behandlingsskostnad på 0 kronor de första tre månaderna, men med en kostnad i nivå med de andra TNF-hämmarna de följande tre månaderna på 28 600 kronor). Studien använder det optimistiska antagandet i scenario 1 i NICE-rapporten (rebound to baseline). Kostnaden per QALY för golimumab, adalimumab, certolizumab och etanercept uppgår till 250 000 till 300 000 kronor per QALY jämfört med konventionell behandling, och kostnaden per hälsoeffekt för dessa fyra TNF-hämmare är därmed måttlig. Kostnaden per QALY för infliximab är hög, på 570 000 kronor. Studien jämför även TNF-hämmarna sinsemellan, med resultatet en ökad kostnad per QALY för golimumab mot konventionell behandling på 255 000 kronor och för certolizumab mot golimumab på 333 000 kronor.

Känslighetsanalyserna i Borse 2017 [2] visar att resultatet för golimumab är mest känsligt för läkemedelskostnaden och de långsiktiga sjukdomskostnaderna. Den probabilistiska känslighetsanalysen visar en låg sannolikhet att TNF-hämmarna är kostnadseffektiva i det engelska hälso- och sjukvårdssystemet; vid en betalningsvilja på drygt 250 000 kronor per QALY är sannolikheten 30 procent att certolizumab är kostnadseffektivt i jämförelse med konventionell behandling, och 20 procent för golimumab och adalimumab.

Den tyska utvärderingen av etanercept jämfört med konventionell behandling rapporterar en högre kostnad per QALY än de brittiska studierna; cirka 700 000 kronor i ett hälso- och sjukvårdsperspektiv men knappt 300 000 kro-

²⁹Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 till 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 till 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

Figur 1. Årliga kostnader för patienter med ankyloserande spondylit i euro 2007, och produktionsbortfall som procent av totala samhällskostnaderna.



a) Uppdelat enligt BASFI (n=220); b) uppdelat enligt BASDAI (n=433); c) uppdelat enligt BASFI (n=220); d) uppdelat enligt BASDAI (n=433).

Källa: Neilson et al, 2010.

nor per QALY i ett samhällsperspektiv [5]. I det samhällsekonomiska perspektivet blir kostnaden per QALY för etanercept jämfört med konventionell behandling måttlig.

I Figur 1 kan man se att skillnaderna i kostnader från de olika perspektiven främst härrör från patienter med svårast ankyloserande spondylit, de med BASDAI eller BASFI över 50. De ljusblå staplarna i övre delen av figuren visar kostnaderna som beror på minskad arbetsförmåga, ofta kallat produktionsbortfall eller indirekta kostnader, medan linjen i den nedre delen av figuren visar att sådana kostnader uppgår till minst hälften av de totala årliga samhällskostnaderna för dessa patientgrupper.

De enstaka känslighetsanalyserna i Neilson et al 2010 [5] visar att de långsiktiga sjukdomskostnaderna och andelen patienter som förlorar behandlingssvar har en stor påverkan på kostnaden per QALY. Grundanalysen antar att behandlingssvar efter 24 veckor bibehålls i fyra år, ett antagande som är betydligt mer optimistiskt än den årliga minskningen i behandlingssvar i de två andra studierna; 6,1 procent [2] respektive 11 procent [3].

Fem TNF-hämmare för behandling av ankyloserande spondylit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet (se Tabell 5), flera av dem med begränsningar. Dessa läkemedel har bedömts av TLV, och då har de ansetts kostnadseffektiva.

Tabell 5. Subventionerade TNF-hämmare enligt TLV för patienter med ankyloserande spondylit.

Aktiv substans	Preparatnamn	Begränsning
Adalimumab	Humira	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Certolizumab	Cimzia	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Etanercept	Benepali	
	Enbrel	
	Erelzi	
Golimumab	Simponi	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Infliximab	Inflectra	Inte vid nyinsättning av TNF-hämmare och inte hos bionäva vuxna
	Remicade	Inte vid nyinsättning av TNF-hämmare och inte hos bionäva vuxna
	Remsima	

Källa: TLV databas, tillgänglig 2018-10-24.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av tre studier; två från Storbritannien och en från Tyskland, som SBU anser har en medelhög överförbarhet till svenska förhållanden. Eftersom behandlingseffekterna och biverkningarna för de olika TNF-hämmarna tycks vara likartade, blir läkemedelskostnaden avgörande för kostnadseffektiviteten för de enstaka läkemedlen. De tre studierna har dock framför allt jämfört kostnaden per QALY med konventionell behandling, och de har visat att kostnaden per QALY för alla TNF-hämmare utom infliximab blir måttlig för patientgruppen med ankyloserande spondylit. Läkemedelskostnaderna i Sverige, enligt de offentliga listpriserna, är lägre än de som användes i den engelska NICE-rapporten (se Tabell 3). Det innebär att kostnaden per QALY för TNF-hämmarna jämfört med konventionell behandling blir något lägre i Sverige än vad som redovisas i den utvärderingen. Detta förstärker resultatet att kostnaden per QALY är måttlig för de subkutana TNF-hämmarna, och kan möjligen innebära att även infliximab får en måttlig kostnad per QALY jämfört med konventionell behandling.

Kostnaden per hälsoeffekt påverkas av vilka kostnader som inkluderas i analysen, vilket är särskilt tydligt i den tyska studien. I Sverige rekommenderas ett samhällsperspektiv som även inkluderar patienters kostnader och produktionsbortfall, det vill säga kostnader som uppstår på grund av minskad arbetsförmåga. Produktionsbortfallet bör dock särredovisas av etiska skäl. Om dessa kostnader hade inkluderats i de brittiska ekonomiska analyserna hade kostnaden per QALY troligen sjunkit. Den tyska studien visar emellertid att det endast är patienter med svår ankyloserande spondylit som får en påtaglig påverkan på sin arbetsförmåga, så ett bredare perspektiv än hälso- och sjukvården påverkar egentligen endast kostnaden per QALY för den patientgruppen.

Slutsatser

- Alla biologiska läkemedel (TNF-hämmare) utom infliximab som monoterapi jämfört med konventionell behandling vid ankyloserande spondylit har en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår. Kostnaden per QALY för infliximab är hög. Underlaget bestod av tre studier med hög och medelhög kvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Priset på TNF-hämmaren och kostnader för administrering och uppföljning avgör kostnadseffektiviteten för de olika TNF-hämmarna, men även kostnadseffektiviteten jämfört med konventionell behandling. De svenska listpriserna på TNF-hämmare är lägre än de priser som användes i underlaget, vilket innebär att kostnaden per hälsoeffekt för de olika TNF-hämmarna blir lägre i svenska förhållanden.
- Det saknas underlag för att bedöma kostnadseffektiviteten för TNF-hämmare i jämförelse med behandling med konventionella syntetiska DMARDs och placebo.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat fem TNF-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Referenser

1. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* 2016;3:323-336.
2. Borse RH, Brown C, Muszbek N, Chaudhary MA, Kachroo S. Cost-Effectiveness of Golimumab in Ankylosing Spondylitis from the UK Payer Perspective. *Rheumatol Ther* 2017;4:427-443.
3. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20:1-334, v-vi.
4. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain: comparison of clinical trial and clinical practice data (Structured abstract). *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2008;37:62-71.
5. Neilson A, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany (Provisional abstract). *Rheumatology* 2010;49:2122-2134.
6. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:935-940.
7. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3402-12.
8. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing

- spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:661-7.
9. Davis JC, Jr., Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:3230-6.
 10. van der Heijde D, Da Silva J, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-7.
 11. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff M, al. e. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:2136-46.
 12. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1654-63.
 13. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, al. e. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.
 14. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarret S, al. e. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1568-75.
 15. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1437-40.
 16. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70:799-804.
 17. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-600.
 18. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1926-8.
 19. Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:358-65.
 20. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:587-94.
 21. Maksymowych W, Rahman P, Keystone E, al. e. Efficacy of adalimumab in active ankylosing spondylitis (AS) - results of the Canadian AS study. *Arthritis Rheum* 2005;52:S217.
 22. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a

double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.

23. Gorman J, Sack K, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
24. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Hsia EC. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: week 24 safety and efficacy results from a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:S589.
25. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.
26. van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, de Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spon-dylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002;46:755-65.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
ostearth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
('bone densit*' or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18

		HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
		732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrii* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	

Search terms	Items found
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deformat*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoïd*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
2008 - 2018	
NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³⁰	
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352

³⁰Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrom*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrom*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR ar-	52471

thritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or Bechterev*[other term] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporos*[Title] or osteoporos*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract]	32415

	<i>stract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[SB]</i>	
	23 or 24	170756
Health economics		
	(("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets		
	5 and 26	3761
	10 and 26	2504
	15 AND 26	282
	20 and 26	392
	25 and 26	7561
Limits		
	<i>Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish</i>	
	2008 - 2018	
	((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets		
	(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
	(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
	(29 and 32 and 33) NOT 34	232
	(30 and 32 and 33) NOT 34	242
	(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
	35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms		Items found
DARE via CRD (York)		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
	1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Tabell 2. Kostnad följande cykler (3 mån) baserat på svenska listpriser (december 2018). Läkemedlen markerade med fet stil är de som användes i NICE-rapporten [3].

Aktiv substans	Preparat-namn	Dos mg	Dos fre-kvens (3 mån)	Pris per dos enligt svenska list-priser§	Kostnad för 3 mån
Adalimumab	Humira	40	6	4 847	29 079
	Hulio	40	6	2 319	13 915
	Imraldi	40	6	3 185	19 111
	Amgevita	40	6	2 132	12 790
Etanercept	Enbrel	25	24	955	22 928
	Benepali	25	24	1 073	25 758
	Erelzi	25	24	543	13 025
	Enbrel	50	12	1 899	22 786
	Benepali	50	12	1 514	18 162
	Erelzi	50	12	1 074	12 884
Golimumab	Simponi	50	3	10 378	31 133
	Simponi	100	3	10 378	31 133
Certolizumab pegol	Cimzia	200	6	4 620	27 719
Infliximab *	Remicade	100	1,5	5 140	30 840
	Remsima	100	1,5	2 854	17 121
	Inflectra	100	1,5	4 188	25 126

Samtliga preparat förutom infliximab beräknades för fylld penna alternativt för fylld spruta

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05.

* Priset beräknat för en person som väger 85 kg.

Rad: S3:9

Tillstånd: Ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare) som monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med NSAID (nonsteroid anti-inflammatorisk drog); B) Behandling med konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med TNF-hämmare; D) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med IL17-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare (sekukinumab) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har gjort en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase, samt i Cochrane Librarys deldata-baser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten för IL17-hämmare (interleukin-17) för patienter med ankyloserande spondylit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 3). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet spondylartrit genererade 189 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning för dessa referenser bedömdes 17 vara relevanta för sjukdomsområdet spondylartrit. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur endast en studie IL17-hämmare [1], men denna bedömdes ha för låg kvalitet på den ekonomiska utvärderingen och för låg överförbarhet till svenska förhållanden. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen för att belysa kostnadseffektiviteten för IL17-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit.

SBU hämtade även uppgifter om subventionerade interleukin-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit	189
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av ankyloserande spondylit och icke-radiografisk spondylartrit som granskades på fulltextnivå	17
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	1
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden	0

Resultat

En IL17-hämmare för behandling av ankyloserande spondylit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet, se Tabell 2. Läkemedlet har bedömts av TLV, och då har det ansetts kostnadseffektivt i jämförelse med TNF-hämmare.

Tabell 2. Subventionerade IL17-hämmare enligt TLV för patienter med ankyloserande spondylit.

Aktiv substans	Preparatnamn	Begränsning
Sekukinumab	Cosentyx	

Källa: TLV:s databas, tillgänglig 2018-11-05.

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen för att bedöma kostnadseffektiviteten för behandling med IL17-hämmare för patienter med ankyloserande spondylit med otillräcklig effekt av NSAID.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare (sekukinumab) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av ankyloserande spondylit.

Referenser

1. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* 2016;3:323-336.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:

Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
ostearth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18

		HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
		732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthritis* or arthrit* or arthros* or factor* or disease* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation));kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*);kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*);kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*);kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*);kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*);kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*);kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	

Search terms	Items found
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforma*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) 2008 - 2018 NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) [embase]/lim NOT [medline]/lim	27811665
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³¹	5347225
	8834905
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352

³¹Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

Search terms	Items found
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrom*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term] AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrom*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739

Search terms	Items found
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechtere* [title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechtere* [Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608

Search terms	Items found
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall"[Title/Abstract] or "fragility fracture"[Title/Abstract] or "hip fracture"[Title/Abstract] or "trochanteric fracture"[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture"[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporos*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
(("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms		Items found
DARE via CRD (York)		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
	1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Inflammatoriska reumatiska sjukdomar – Läkemedelsbehandling vid psoriasis artrit

Rad: P3:0

Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med metotrexat i monoterapi; B) Behandling med kombination av konventionella syntetiska DMARDs (metotrexat, sulfasalacin, leflunomid); C) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med TNF-hämmare för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av tidigare konventionell DMARD-behandling eller NSAID-behandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet i jämförelse med tillstånd- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har genomfört en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldatabaser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten i läkemedelsbehandling för patienter med psoriasisartrit (PsA).

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturnomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 3). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet psoriasisartrit gene-

rerade 210 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och sammanfattning bedömdes 27 av dessa vara relevanta för sjukdomsområdet PsA. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur ingen artikel behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi för patientgruppen.

Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med biologiskt läkemedel (TNF-hämmare) i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet.

SBU hämtade även uppgifter om subventionsstatus för TNF-hämmare med godkänd indikation för psoriasisartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid psoriasisartrit	210
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av psoriasisartrit som granskades på fulltextnivå	27
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	0
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	0

Resultat

Tolv TNF-hämmare för behandling av psoriasisartrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet (se Tabell 2), vissa av dem med begränsningar. Läkemedlen har bedömts av TLV, och då har de ansetts kostnadseffektiva.

Tabell 2: Subventionerade TNF-hämmare enligt TLV för patienter med psoriasisartrit.

Aktiv substans	Preparatnamn	Begränsning
Etanercept	Benepali	
	Enbrel	
	Erelzi	
Certolizumab pegol	Cimzia	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Adalimumab	Humira	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
	Amgevita	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
	Hulio	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
	Imraldi	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Golimumab	Simponi	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Infliximab	Remicade	

	Remsima	
	Inflectra	

Källa: TLV:s databas, tillgänglig 181024

Diskussion

I TLV:s beslutsunderlag för subvention av TNF-hämmarna är jämförelsealternativen andra än de läkemedel som listas som denna rads jämförelsealternativ. Besluten innebär en så kallad generell subvention, så att läkemedlen kan förskrivas för alla dess godkända indikationer. TLV har därför i flera fall inte bedömt kostnadseffektiviteten i förskrivning till denna rads specifika patientgrupp.

Efter TLV:s beslut har priserna på TNF-hämmare sjunkit, delvis genom att billigare biosimilarer blivit tillgängliga, delvis genom upphandlingar och sidoöverenskommelser mellan landstingen och företagen. Dessa avtal är konfidentiella, vilket gör att TLV:s listpriser inte reflekterar de faktiska läkemedelskostnaderna [1,2]. Den 17 september 2018 ansökte landstingen om ytterligare prisändringar för TNF-hämmarna Benepali (etanercept), Enbrel (etanercept), Erelzi (etanercept) och Humira (adalimumab). Flertalet biosimilarer för substansen adalimumab har fått EU:s godkännande och Humiras patent gick ut den 18 oktober 2018.

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med TNF-hämmare för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av tidigare konventionell DMARD-behandling eller NSAID-behandling med medelhög till hög sjukdomsaktivitet i jämförelse med tillstånd- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.

Referenser

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2018). Behandlingskostnaden för TNF-hämmare har sjunkit kraftigt – möjliggör att fler kan få behandling. Tillgänglig via <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2018-11-26-behandlingskostnaden-for-tnf-hammare-har-sjunkit-kraftigt---mojliggor-att-fler-kan-fa-behandling.html> 2019-04-15
2. Arnberg K, et al Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Diarienummer: 1751/2016. 2016.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrom* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
ostearth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
10 or 11	2002
Population: Osteoporosis	
[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
13 or 14	17605
Limits	
2008 – 2018	
Combined sets	
3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114
9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0

Search terms	Items found
	HTA/26 EED/8
12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
	732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

" " = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseases* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	72645

Search terms	Items found
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporos* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
(([danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim) 2008 - 2018 NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) [embase]/lim NOT [medline]/lim	27811665
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³²	5347225
	8834905
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

³²Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthri*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953

Search terms	Items found
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteoporo*[Title] or osteoporo*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteoporo*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415

Search terms	Items found
23 or 24	170756
Health economics	
(("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Rad: P3:2

Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Biologiskt läkemedel (IL17-hämmare, IL12/23-hämmare) i monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med metotrexat i monoterapi; B) Behandling med kombination av konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med TNF-hämmare; D) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs bedöms inte vara ett kostnadseffektivt val. För patienter med samtidig medelsvår till svår psoriasis i huden skattas dessa TNF-hämmare ge en högre effekt till en lägre kostnad. För patienter utan psoriasis i huden bedöms dessa TNF-hämmare ha en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med sekukinumab. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Jämförelser mellan IL17-hämmaren sekukinumab i monoterapi och TNF-hämmaren certolizumab pegol för en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs ger varierande resultat. För patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden blir kostnaden per QALY mycket hög för sekukinumab medan kostnaden per QALY för patienter utan psoriasis blir mycket hög för certolizumab pegol. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Kostnadseffektiviteten av behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med TNF-hämmaren infliximab (infusion) hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs påverkas av förekomsten av samtidig psoriasis i huden. Kostnaden per QALY bedöms vara måttlig med det mer effektiva alternativet infliximab för patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden, medan infliximab för patienter utan samtidig psoriasis i huden skattas ha en mycket hög kostnad per QALY. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Om nuvarande svenska läkemedelspriser för TNF-hämmare är lägre än de som användes i det hälsoekonomiska underlaget minskar kostnaden per

QALY för de olika TNF-hämmarna jämfört med IL17-hämmaren sekukinumab.

- Inget underlag identifierades i den internationella litteraturen för behandling med IL12/23-hämmare i monoterapi jämfört med de specificerade jämförelsealternativen. Litteratursökningen kunde inte heller identifiera några underlag som jämför IL17-hämmare med övriga jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare, tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) och en IL12/23-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av patienter med psoriasisartrit.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har genomfört en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase, samt i Cochrane Librarys deldatabaser "Economic Evaluations" och "Technology Assessments". SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten i läkemedelsbehandling för patienter med psoriasisartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 14). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet psoriasisartrit genererade 210 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes 27 av dessa vara relevanta för sjukdomsområdet psoriasisartrit. Dessa lästes i fulltext. Av dessa uppfyllde 4 artiklar PICO [1–4] men endast 2 var av tillräckligt hög metodologisk kvalitet och överförbarhet till svenska förhållande för att inkluderas i underlaget [2,3]. Studierna analyserar IL1-7 hämmare i jämförelse med TNF-hämmare. Se Tabell 2 för en beskrivning av de två studierna.

SBU hämtade även uppgifter om subventionsstatus för biologiska läkemedel (IL17-hämmare, IL23-hämmare, TNF-hämmare) med godkänd indikation för psoriasisartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid psoriasisartrit	210
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av psoriasisartrit som granskades på fulltextnivå	27
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	4
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	2

Tabell 2: Översikt av inkluderade studier. Kostnader enligt originalstudiens valuta och prisår.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer			
Corbett, 2017 [2] Storbritannien	Kostnadseffektiviteten av TNF-hämmaren certolizumab pegol (CZP) och IL17-hämmaren sekukinumab (SEC) i jämförelse med TNF-hämmarna adalimumab (ADA), etanercept (ETN), golimumab (GOL) och infliximab (INF) för vuxna patienter med psoriasisartrit.	Kostnader för läkemedel inklusive resursförbrukning i form av administrering och monitoreringskostnader	QALY	Alla ICERs är i jämförelse med sekukinumab (SEC)	Hög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden.			
				Subpopulation 1 Med medelsvår till svår psoriasis i huden				
	Resultaten presenteras uppdelat på patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden och patienter utan samtidig psoriasis i huden, och i två subpopulationer: 1. Patienter utan tidigare behandling med biologiska läkemedel med otillräcklig respons på en tidigare DMARD 2. Patienter utan tidigare behandling med biologiska läkemedel med otillräcklig respons på två eller flera DMARDs	Kostnaderna presenteras i brittiska pund (GBP) år 2016	Livskvalitet beräknas baserat på HAQ-DI- och PASI-utfall	Diskontering 3,5 %	Cost (GBP)	QALYs	ICER	
					SEC ¹	179 692	8,524	135 212
				CZP	159 951	8,377	361 286	Studien rapporterar även resultat för en ytterligare grupp av patienter som inte tidigare fått biologiska läkemedel, med lätt till medelsvår psoriasis i huden, samt en ytterligare sub-population som tidigare har behandlats med biologiska läkemedel.
				¹ 300 mg				
				Subpopulation 2 Med medelsvår till svår psoriasis i huden				
				Cost (GBP)	QALY	ICER		
				SEC ¹	157 086	7,379	129 712	
				CZP				

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektått	Resultat	Kommentarer
	Markov modell med ett livstids- perspektiv (40 år) med 3 må- naders cykler.			CZP 137 240 7,226 ADA 138 109 7,411 Dominant GOL 142 850 7,637 Dominant ETN 144 585 7,719 Dominant INF 167 126 7,890 19 648	
	Behandlingssvar baserades på resultatet av en nätverksmeta- analys (15 studier [5–19]) och utgjorde sannolikheten att för- flytta sig mellan olika hälsosta- dier baserat på respons ut- tryckt i PsARC.			¹ 300mg Utan samtidig psoriasis Cost QALY ICER (GBP)	
	Perspektivet för analysen är NICE hälso- och sjukvårdspers- pektiv.			SEC ¹ 95 632 7,972 CZP 98 060 7,974 1 214 000 ADA 100 893 8,125 34 386 GOL 106 895 8,325 31 907 ETN 105 592 8,456 20 579 INF 133 664 8,543 66 606 ¹ 150mg	
					Känslighetsanalyserna visar stor osäkerhet då både kostnader och QALYs påverkas mycket beroende på förekomsten av pso- riasis i huden hos subpopulationerna.

Författare, år Referens Land	Frågeställning, design	Kostnader	Effektmått	Resultat	Kommentarer
Goeree, 2018 [3] Kanada	<p>Kostnadseffektiviteten av sekukinumab (IL17) i jämförelse med adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, ustekinumab, och infliximab för patienter över 18 år med aktiv psoriasisartrit och historik av otillräcklig effekt av NSAID och DMARD.</p> <p>Markov modell med ett livstidsperspektiv (60 år), med 3 månaders cykler.</p> <p>Behandlingssvar baserades på resultatet av en nätverksmetaanalys [20] och utgjorde sannolikheten att förflytta sig mellan olika hälsostadier baserat på respons uttryckt i PsARC.</p> <p>Hälsa- och sjukvårdsperspektiv samt produktionspåverkan.</p>	<p>Kostnader för läkemedel inklusive administrering och monitoreringskostnader samt kostnader till följd av allvarliga biverkningar och produktionspåverkan</p> <p>Kostnaderna presenteras i kanadensiska dollar år 2015 (CAD)</p> <p>Diskontering 5 %</p>	<p>QALY</p> <p>Livskvalitet beräknas baserat på HAQ- och PASI-utfall, baserat på data från studien FUTURE 2 genom en regressionsekvation</p> <p>Diskontering 5 %</p>	<p>Även den probabilistiska känslighetsanalysen visar en stor osäkerhet i vilket av läkemedlen som är kostnadseffektivt.</p> <p>Sekukinumab 150 mg dominerar alla övriga subkutana biologiska läkemedel och bedöms kostnadseffektivt i jämförelse med infliximab (infusion) med en ICER på CAD 1 991 544 per QALY.</p> <p>För infliximab biosimilar var ICER:n CAD 345 393 per QALY i jämförelse med sekukinumab.</p>	<p>Medelhög metodkvalitet och medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p> <p>Studien rapporterar även analyser för en subpopulation som tidigare behandlats med biologiska läkemedel.</p>

Resultat

Det hälsoekonomiska vetenskapliga underlaget består av två studier. En av dem är en systematisk översikt publicerad av NICE i Storbritannien som analyserar IL17-hämmaren sekukinumab jämfört med TNF-hämmare baserat på Markov modell ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv [2]. Den andra studien fokuserar också på IL17-hämmaren sekukinumab i jämförelse med övriga biologiska läkemedel med godkänd indikation för psoriasisartrit i Kanada, och den analysen gjordes ur ett hälso- och sjukvårdsperspektiv inklusive viss produktionspåverkan [3].

Effektunderlaget till NICE-rapporten [2] baserades på en nätverksmetaanalys av 15 randomiserade placebo-kontrollerade studier [5-19]. Resultatet för patientgruppen som inte tidigare behandlats med biologiska läkemedel presenterades separat, och visade att sekukinumab var effektivt. Dock var den relativa effektiviteten i förhållande till de olika TNF-hämmarna osäker, eftersom resultaten för de specifika läkemedlen förändrades beroende på utfall och analysmetod. Inkluderade studier sträckte sig över en femtonårsperiod, och de senare studierna visade större effekt i jämförelse med placebo än de tidiga studierna.

Priserna för de utvärderade läkemedlen i NICE-rapporten baserades på engelska listpriser³³ och rekommenderade doser, se Tabell 3 för pris per dos och motsvarande aktuella listpriser i Sverige (december 2018). De svenska priserna redovisas som intervall mellan det billigaste och dyraste läkemedlet, medan vi i Bilaga 1 redovisar de svenska listpriserna per dos och tremånaderscykel för alla de specifika preparaten, med en markering i fetstil för de preparat som användes i NICE-rapporten.

Läkemedelspriserna per dos varierar kraftigt mellan de olika preparaten, och de svenska listpriserna tycks vara något lägre än de engelska för de flesta preparaten. I Tabell 4 redovisas de fullständiga behandlingkostnaderna för den första tremånaderscykeln och följande cykler tillsammans med läkemedelspriset för följande cykler enligt de svenska listpriserna. Även per tremånaderscykel tycks de svenska listpriserna vara något lägre än de engelska, förutom för golumimab 50 mg. Notera att det svenska priset för infliximab är betydligt lägre än det engelska.

Tabell 3: Pris per dos för läkemedlen, i NICE-rapporten och svenska aktuella listpriser (december 2018), i svenska kronor.

	Pris per dos i NICE-rapporten [2]	Priser per dos enligt svenska listpriser [§]
Adalimumab (ADA) 40 mg	4 450	2 132–4 847
Certolizumab pegol (CZP) 200 mg	4 520	4 620
Etanercept (ETN) 25 mg	1 140	955–1 073
Golimumab (GOL) 50 <i>alt</i> 100 mg	9 640 <i>alt</i> 19 260	10 378 <i>alt</i> 10 378

³³ Alla kostnadsuppgifter i denna text är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, dvs. med PPPs (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2018-10-21 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPs).

	Pris per dos i NICE-rapporten [2]	Priser per dos enligt svenska listpriser§
Infliximab (INF) 100 mg*	5 300	2 854–5 140
Sekukinumab (SEC) 150 mg	7 690	5 837

* Doseras efter patientens vikt. Priset är beräknat för en person som väger 85 kg.

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilärer.

NICE-rapporten studerar flera olika subpopulationer, men i detta underlag fokuseras på den population som inte svarat på två tidigare DMARD-läkemedel, för att avspegla tillstånd- och åtgärdsradens patientpopulation (psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling). Subpopulationen delas även upp i två grupper: patienter utan samtidig psoriasis i huden och patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden.

Sekukinumab, som är den enda studerade IL17-hämmaren i NICE-rapporten, genererar minst antal kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) för gruppen utan psoriasis och näst minst antal QALYs för gruppen med psoriasis. Sekukinumab 150 mg, som förskrivs till patienter utan psoriasis, är det läkemedel som kostar minst, medan däremot sekukinumab 300 mg, för patienter med svår till medelsvår psoriasis i huden, är det näst dyraste läkemedlet.

Sekukinumab 300 mg för en population med psoriasis i huden bedömdes inte vara ett kostnadseffektivt alternativ i jämförelse med de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab, som alla beräknades ha större effekt till en lägre kostnad. Certolizumab pegol hade istället en lägre effekt till en lägre kostnad jämfört med sekukinumab. Kostnaden per QALY för sekukinumab jämfört med certolizumab pegol skattades till 1,6 miljoner kronor, och bedömdes av NICE inte vara ett kostnadseffektivt alternativ. Infliximab jämfört med sekukinumab beräknades ha en måttlig kostnad³⁴ på cirka 250 000 kronor per QALY. Sammantaget visar NICE-rapporten att TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab, samt möjligen infliximab, är bättre alternativ än IL17-hämmaren sekukinumab 300 mg för en patientgrupp med medelsvår till svår psoriasis som inte fått tillräcklig respons på två eller fler DMARDs.

För patienter utan psoriasis i huden och med dosen sekukinumab 150 mg skattades sekukinumab ge minst antal QALYs men även lägst totalkostnad. Då de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab jämfördes med sekukinumab hamnade kostnadseffektivitetskvoten inom spannet 260 000 till 430 000 kronor per QALY, vilket anses vara en måttlig kostnad, och för infliximab på cirka 840 000 kronor per QALY, som är en hög kostnad per QALY. Certolizumab pegol bedömdes inte vara ett kostnadseffektivt alternativ i jämförelse med sekukinumab för denna patientgrupp, då kostnaden per QALY beräknades till 15 miljoner kronor. NICE-rapporten visar alltså att TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab, samt möjligen infliximab, är bättre alternativ än IL17-hämmaren

³⁴ Kostnaden per hälsoeffekt klassificeras i fyra grupper i Socialstyrelsens Nationella riktlinjer: Låg kostnad är under 100 000 kronor per hälsoeffekt, måttlig kostnad är 100 000 – 499 999 kronor, hög kostnad är 500 000 – 1 miljon kronor, och mycket hög kostnad är över 1 miljon kronor per hälsoeffekt.

sekukinumab 150 mg för patienter utan psoriasis i huden som inte fått tillräcklig respons på två eller fler DMARDs.

Den kanadensiska utvärderingen [3] hämtar även den effektunderlaget från en nätverksmetaanalys, av 20 studier [20]. 12 av dessa hade en studiepopulation med patienter som inte tidigare fått biologiska läkemedel. Behandlings-svaren skiljer sig något mellan läkemedlen, men det var inte statistiskt signifikanta skillnader [20].

Läkemedlen antogs förskrivas med samma doseringar som i NICE-rapporten. För patientgruppen som inte tidigare förskrivits biologiska läkemedel bedömdes sekukinumab 150 mg dominera alla övriga subkutana TNF-hämmarna (det vill säga ha större effekt till en lägre kostnad). Endast den TNF-hämmare som ges via infusion, det vill säga infliximab, skattades ge fler QALYs. För den TNF-hämmaren beräknas en mycket hög kostnad per QALY på 14,5 miljoner svenska kronor, alternativt 2,5 miljoner svenska kronor per QALY då priset för infliximabs biosimilar används istället. Baserat på tidigare underlag och beslut av den oberoende organisationen Canadian Agency of Drug and Technologies in Health (CADTH) anses dessa kvoter ligga högt över betalningsviljan per QALY och infliximab jämfört med sekukinumab kan därför inte bedömas som kostnadseffektivt i Kanada. Sekukinumab 150 mg är därmed det kostnadseffektiva alternativet i samtliga jämförelser. Den probabilistiska känslighetsanalysen bekräftade grundresultatet då sekukinumab 150 mg hade störst sannolikhet att bedömas som kostnadseffektivt.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) bedömde att samtliga läkemedel i detta underlag var kostnadseffektiva vid den tidpunkt då beslut fattades om inträde i den svenska läkemedelsförmånen. Inom förmånen finns en IL17-hämmare, en IL12/23-hämmare samt tolv TNF-hämmare för behandling av psoriasisartrit, se Tabell 5. Infliximab har en så kallad generell subvention och har därmed ingen begränsning för subvention vid indikationen psoriasisartrit. För övriga TNF-hämmare har TLV beslutat att vid nyinsättning subventioneras läkemedlen endast för patienter med psoriasisartrit när etanercept inte är lämpligt.

Tabell 4 Läkemedels-, administrations- och monitoreringskostnader i NICE-rapporten [2] i svenska kronor år 2016, och läkemedelspris 3 månader baserat på svenska listpriser (december 2018).

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05. Inkluderar biosimilarer.

Läkemedel	Första cykeln (3 mån)			Följande cykler (3 mån)				Läkemedelspris enligt svenska listpriser§	
	Läkemedelspris i NICE-rapporten [2]	Administrering	Monitorering	Totalt	Läkemedelspris i NICE-rapporten [2]	Administrering	Monitorering		Totalt
ADA	29 000	540	2 100	31 700	29 000	0	50	29 100	13 900–31 500
CZP	45 200	540	2 100	47 800	27 100	0	50	27 100	27 700
ETN	29 500	540	2 100	32 100	29 500	0	50	29 500	12 900–27 900
GOL	28 900	540	2 100	31 600	28 900	0	50	29 000	31 100
INF	90 300	7 250	2 100	99 600	42 900	3 450	50	46 400	17 100–30 800
SEC (150 mg)	53 900	540	2 100	56 500	23 100	0	50	23 100	17 500
SEC (300 mg)	108 000	540	2 100	110 400	46 200	0	50	46 200	35 000

Tabell 5: Subventionerade IL17-, IL12/23- och TNF-hämmare enligt TLV, för patienter med psoriasisartrit.

Aktiv substans	Preparatnamn	Begränsning
IL17-hämmare		
Sekukinumab	Cosentyx	
IL12/23-hämmare		
Ustekinumab	Stelara	
TNF-hämmare		
Etanercept	Benepali	
	Enbrel	
	Erelzi	
Certolizumab pegol	Cimzia	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Adalimumab	Humira	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
	Amgevita	då etanercept inte är lämpligt
	Hulio	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
	Imraldi	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Golimumab	Simponi	Endast vid nyinsättning av TNF-hämmare då etanercept inte är lämpligt
Infliximab	Remicade	
	Remsima	
	Inflectra	

Källa: TLV databas, tillgänglig 181024.

Diskussion

Det hälsoekonomiska underlaget består av två ekonomiska analyser som rapporterar olika resultat gällande sekukinumabs kostnadseffektivitet. Den ena är utförd på uppdrag av den statliga oberoende myndigheten National Institute for Health and Care Excellence (NICE) för England och Wales [2] medan den andra från Kanada är finansierad av företaget Novartis Pharma som tillhandahåller sekukinumab under läkemedelsnamnet Cosentyx (3). Författarna till den kanadensiska studien rapporterar också flera intressekonflikter.

I båda studierna beräknades totalkostnaden för sekukinumab 150mg vara lägst i förhållande till övriga preparat, men i den kanadensiska gjordes ingen uppdelning av patientgruppen baserat på om psoriasis i huden förekom samtidigt. Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) beräknades i båda studierna via en ekvation, där behandlingens effekt på HAQ-DI-samt PASI bestämmer antalet QALYs. Ekvationen i den kanadensiska studien ger dock en lägre minskning av kvalitetsjusterade levnadsår då en försämring sker på HAQ-DI skalan än NICE-rapportens, så att sekukinumab skattas ge fler QALYs i den kanadensiska. Detta påverkar studiernas resultat i antalet QALYs och därmed kostnadseffektiviteten.

Över tid har priserna på TNF-hämmare i Sverige sänkts, via överenskomelser mellan läkemedelsföretag och regioner samt via introduktionen av biosimilarer [21]. De svenska aktuella listpriser som redovisas i detta underlag

är därför sannolikt högre än de faktiska priser som regioner betalar för behandlingarna.

För svenska nutida förhållanden bedöms ändå NICE-rapporten vara ett underlag som är relevant för slutsatserna för denna tillstånd- och åtgärdsrad. Svenska listpriser ligger i linje med, alternativt något lägre än, de priser som användes i den ekonomiska utvärderingen (se Tabell 3 och 4). När sekukinumab jämförs med de subkutana TNF-hämmarna för populationerna med eller utan samtidig psoriasis i huden som tidigare haft otillräcklig effekt av två DMARDs bedöms sekukinumab inte vara det kostnadseffektiva förstahandsvalet. Ett förväntat lägre pris för TNF-hämmarna förstärker bara detta resultat. Däremot kan resultatet att infliximab ger en hög kostnad per QALY (drygt 800 000 kronor per QALY) jämfört med sekukinumab för patienter utan samtidig psoriasis i huden möjligen vara en överskattning av ICER:n.

NICE-rapporten [2] redovisar även resultat för en subpopulation som fått otillräckligt behandlingssvar på endast en tidigare DMARD. För den populationen jämförs endast läkemedlen sekukinumab (IL17-hämmare) och certolizumab pegol (TNF-hämmare). Beroende på om patienterna har medelsvår till svår psoriasis i huden eller inte varierar resultatet. Om patienterna har psoriasis i huden är kostnaderna och QALYs för sekukinumab 300 mg högre än för certolizumab pegol, vilket ger en mycket hög kostnad per QALY på 1,7 miljoner kronor för sekukinumab. Om patienterna inte har psoriasis i huden ger däremot sekukinumab 150 mg lägre kostnader och lägre QALYs än certolizumab, vilket resulterar i en mycket hög kostnad per QALY på 4,6 miljoner kronor för certolizumab. När endast dessa två läkemedel jämförs för subpopulationen som haft otillräckligt svar på en tidigare DMARD kan alltså sekukinumab 300 mg anses kostnadseffektivt om man är beredd att betala 1,7 miljoner kronor per QALY för patienter med psoriasis i huden, medan certolizumab pegol kan anses kostnadseffektivt om man är villig att betala 4,6 miljoner per QALY för patienter utan psoriasis i huden. Om dessa kostnader per QALY bedöms vara alltför höga, blir certolizumab pegol det kostnadseffektiva valet för patienter med psoriasis och sekukinumab 150 mg det kostnadseffektiva för patienter utan psoriasis i huden. Dessa resultat är särskilt osäkra, eftersom skillnaderna i läkemedelspriset för sekukinumab och certolizumab pegol är mindre enligt de svenska listpriserna än de är i NICE-rapportens ekonomiska utvärdering. För svensk hälso- och sjukvård är det heller inte rimligt att endast välja mellan dessa två läkemedel vid förskrivning till patienter som haft otillräcklig respons på en tidigare DMARD; förskrivaren skulle troligen överväga någon av de äldre TNF-hämmarna först. Av dessa skäl ingår inte detta resultat från NICE-rapporten [2] i denna TÅ-rads slutsatser.

Slutsatserna baseras på NICE-rapportens [2] resultat från subpopulationen som fått otillräcklig respons på två eller flera DMARDs, där en bred jämförelse mellan relevanta läkemedel redovisas (en IL17-hämmare, fyra subkutana TNF-hämmare och en infusion TNF-hämmare). Osäkerheten i slutsatserna bedöms vara medelhög, eftersom de faktiska svenska aktuella läkemedelspriserna är okända och de två studierna [2,3] som ingår i underlaget rapporterar motsatta resultat om sekukinumabs kostnadseffektivitet i jämförelse med TNF-hämmarna.

Slutsatser

- Behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med de subkutana TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och golimumab hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs bedöms inte vara ett kostnadseffektivt val. För patienter med samtidig medelsvår till svår psoriasis i huden skattas dessa TNF-hämmare ge en högre effekt till en lägre kostnad. För patienter utan psoriasis i huden bedöms dessa TNF-hämmare ha en måttlig kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) jämfört med sekukinumab. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Jämförelser mellan IL17-hämmaren sekukinumab i monoterapi och TNF-hämmaren certolizumab pegol för en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs ger varierande resultat. För patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden blir kostnaden per QALY mycket hög för sekukinumab medan kostnaden per QALY för patienter utan psoriasis blir mycket hög för certolizumab pegol. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Kostnadseffektiviteten av behandling med IL17-hämmaren sekukinumab som monoterapi jämfört med TNF-hämmaren infliximab (infusion) hos en patientgrupp med psoriasisartrit som inte tidigare fått biologiska läkemedel men som fått otillräckligt svar på två tidigare DMARDs påverkas av förekomsten av samtidig psoriasis i huden. Kostnaden per QALY bedöms vara måttlig med det mer effektiva alternativet infliximab för patienter med medelsvår till svår psoriasis i huden, medan infliximab för patienter utan samtidig psoriasis i huden skattas ha en mycket hög kostnad per QALY. Underlaget består av två studier med medelhög och hög metodkvalitet. Osäkerheten i kostnaden per QALY är medelhög.
- Om nuvarande svenska läkemedelspriser för TNF-hämmare är lägre än de som användes i det hälsoekonomiska underlaget minskar kostnaden per QALY för de olika TNF-hämmarna jämfört med IL17-hämmaren sekukinumab.
- Inget underlag identifierades i den internationella litteraturen för behandling med IL12/23-hämmare i monoterapi jämfört med de specificerade jämförelsealternativen. Litteratursökningen kunde inte heller identifiera några underlag som jämför IL17-hämmare med övriga jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat en IL17-hämmare, tolv TNF-hämmare (inkl. biosimilarer) och en IL12/23-hämmare i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av patienter med psoriasisartrit.

Referenser

1. Betts KA, Griffith J, Friedman A, Zhou ZY, Signorovitch JE, Ganguli A. An indirect comparison and cost per responder analysis of adalimumab, methotrexate and apremilast in the treatment of methotrexate-naive patients with psoriatic arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(4):721-9.
2. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2017;21(56):1-326.
3. Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, Graham CN, Miles L, Nikoglou E, et al. Cost-effectiveness analysis of secukinumab for the treatment of active psoriatic arthritis: a Canadian perspective. *J Med Econ.* 2018;21(2):163-73.
4. Strand V, Betts KA, Mittal M, Song J, Skup M, Joshi A. Comparative Effectiveness of Adalimumab versus Secukinumab for the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):349-62.
5. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):990-9.
6. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis and rheumatism.* 2004;50(7):2264-72.
7. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 2000;356(9227):385-90.
8. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism.* 2005;52(10):3279-89.
9. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):48-55.
10. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(9999):1137-46.
11. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet (London, England).* 2013;382(9894):780-9.
12. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised,

- placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-6.
13. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism.* 2009;60(4):976-86.
 14. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol.* 2007;34(5):1040-50.
 15. Craig D OCJ, Rodgers M, Rodriguez-Lopez R, Smith A, Woolacott N. Evidence Review, Southampton: GsRUfTAaPPA, 2013 NifHR.
 16. Corbett M SE, Palmer S, Harden M, Woolacott N, Bojke L. Evidence Review Group's Report:, Health AftTAPASNif, 2015. R.
 17. NICE (2015). Apremilast for treating active psoriatic arthritis. National Institute for health and community settings, London. Hämtad från www.nice.org.uk/guidance/TA372/ 16 april 2019.
 18. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis and rheumatism.* 2005;52(4):1227-36.
 19. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1150-7.
 20. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, Choy EH, Kanters S, Thom H, et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. *Journal of comparative effectiveness research.* 2018;7(11):1107-23.
 21. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2018). Behandlingskostnaden för TNF-hämmare har sjunkit kraftigt – möjliggör att fler kan få behandling. Hämtad från <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2018-11-26-behandlingskostnaden-for-tnf-hammare-har-sjunkit-kraftigt---mojliggor-att-fler-kan-fa-behandling.html> 16 april 2019.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation)):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	

Search terms		Items found
	[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
	ostearth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
	4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis		
	[mh "arthritis, psoriatic"]	258
	(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
	7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing		
	[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890
	('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
	10 or 11	2002
Population: Osteoporosis		
	[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
	("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
	13 or 14	17605
Limits		
	2008 – 2018	
Combined sets		
	3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
	6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96

Search terms	Items found
	DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
	732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition* or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arth*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arth*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthriti'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510

Search terms		Items found
	('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
	10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis		
	'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
	('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteoporo* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
	13 or 14	149608
Population: Arthritis		
	'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics		
	('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets		
	3 and 17	8445
	6 and 17	3584
	9 and 17	648
	12 and 17	826
	15 and 17	9282
	16 and 17	2077
Limits		
	((danish]/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
	2008 - 2018	
	NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
	[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
	('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³⁵	
Combined sets		
	18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
	19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
	20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
	21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
	22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
	23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
	29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

³⁵Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrome*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term]) AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrome*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR reumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277

Search terms	Items found
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechtere*[title] or Bechtere*[other term] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other term] or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term]))	4520
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechtere*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb]	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb]	32415
23 or 24	170756
Health economics	
("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract])	804258

Search terms	Items found
OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract])	
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmaco-economic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	

	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health		
	(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4
	1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>

Bilaga 1

Tabell 3: Kostnad följande cykler (3 mån) baserat på svenska listpriser (december 2018). Läkemedlen markerade med fet stil är de som användes i NICE-rapporten [2].

Aktiv substans	Preparatnamn	Dos mg	Dos frekvens (3 mån)	Pris per dos enligt svenska listpriser§	Kostnad för 3 mån
Adalimumab	Humira	40	6,5	4 847	31 502
	Hulio	40	6,5	2 319	15 074
	Imraldi	40	6,5	3 185	20 703
	Amgevita	40	6,5	2 132	13 856
Etanercept	Enbrel	25	26	955	24 838
	Benepali	25	26	1 073	27 905
	Erelzi	25	26	543	14 111
	Enbrel	50	12	1 899	22 786
	Benepali	50	12	1 514	18 162
	Erelzi	50	12	1 074	12 884
Golimumab	Simponi	50	3	10 378	31 133
	Simponi	100	3	10 378	31 133
Certolizumab pegol	Cimzia	200	6	4 620	27 719
Infliximab *	Remicade	100	1,5	5 140	30 840
	Remsima	100	1,5	2 854	17 121
	Inflectra	100	1,5	4 188	25 126
Ustekinumab	Stelara	45	1	33 531	33 531
	Stelara	90	1	33 545	33 545
Sekukinumab	Cosentyx	150	3	5 837	17 510

Samtliga preparat förutom infliximab beräknades för fylld penna alternativt för fylld spruta

§ Enligt Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets pris- och beslutsdatabas, hämtade 2018-12-05.

* Priset beräknat för en person som väger 85 kg.

Rad: P3:4

Tillstånd: Psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet

Åtgärd: Målinriktad (targeted), syntetisk DMARD (apremilast) i monoterapi

Jämförelsealternativ: A) Behandling med metotrexat i monoterapi; B) Behandling med kombination av konventionella syntetiska DMARDs; C) Behandling med TNF-hämmare; D) Behandling med placebo

Sammanfattande bedömning

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med apremilast i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet, jämfört med tillstånds- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat apremilast i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.
- Eftersom priserna på TNF-hämmare har sjunkit sedan TLV:s beslut är det oklart om apremilast numera är en kostnadseffektiv behandling jämfört med TNF-hämmare.

Litteratursökning och kompletterande underlag

SBU har genomfört en litteratursökning för åren 2008 till 2018 (fram till maj månad) i databaserna Pubmed och Embase samt i Cochrane Librarys deldata-baser ”Economic Evaluations” och ”Technology Assessments”. SBU sökte efter hälsoekonomiska studier för att bedöma kostnadseffektiviteten i läkemedelsbehandling för patienter med psoriasisartrit.

Sökstrategin baserades på samma sökord som den medicinska litteraturgenomgången för att identifiera tillstånd och åtgärd, samt sökord för att fånga hälsoekonomiska utvärderingar (dokumentation för litteratursökning finns på sidan 3). Litteratursökningen för hela sjukdomsområdet psoriasisartrit genererade 210 referenser, se Tabell 1. Genom att granska titel och abstrakt för dessa referenser bedömdes 27 av dessa vara relevanta för sjukdomsområdet psoriasisartrit. Dessa lästes i fulltext. Av dessa berörde i sin tur ingen artikel behandling med apremilast i monoterapi. Det finns därför inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med apremilast i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög-hög sjukdomsaktivitet.

Tabell 1. Val av litteratur

Resultat från litteratursökning som genomfördes i maj 2018

Beskrivning	Antal
Referenser som identifierades vid litteratursökningen för ekonomiska utvärderingar av behandling vid psoriasisartrit	210
Sammanfattningar som bedömdes innehålla ekonomiska aspekter och ansågs relevanta för läkemedelsbehandling av psoriasisartrit som granskades på fulltextnivå	27
Hälsoekonomiska studier som uppfyllde PICO	0
Hälsoekonomiska studier med tillräckligt hög kvalitet och överförbarhet till svenska förhållanden som inkluderas i underlaget	0

SBU hämtade även uppgifter om subventionsstatus för apremilast för patienter med psoriasisartrit från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV) databas.

Resultat

Apremilast för behandling av psoriasisartrit ingår i det svenska läkemedelsförmånssystemet med begränsning, se Tabell 2. Läkemedlet har bedömts av TLV, och då har det ansetts kostnadseffektivt i jämförelse med TNF-hämmare.

Tabell 2: Subventionsstatus för apremilast för patienter med psoriasisartrit.

Aktiv substans	Preparatnamn	Begränsning
Apremilast	Otezla	Endast som monoterapi för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna patienter som har visat otillräckligt svar eller som har varit intoleranta mot tidigare behandling med sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel (DMARDs).

Källa: TLV databas, tillgänglig 190213

Diskussion

I TLV:s beslut om subvention år 2015 jämförs apremilast insatt före behandling med TNF-hämmare med att förskriva TNF-hämmare direkt. TLV ansåg då att kostnaden var rimlig.

Efter TLV:s beslut har priserna på jämförelsealternativet TNF-hämmare sjunkit, då billigare biosimilarer blivit tillgängliga samt att kostnaden har minskat genom upphandlingar och sidoöverenskommelser mellan landstingen och företagen. Dessa avtal är konfidentiella, vilket gör att TLV:s listpriser inte reflekterar de faktiska läkemedelskostnaderna [1,2]. TNF-hämmarna har utsatts för en prispress i Sverige över tid, och den 17 september 2018 ansökte landstingen om ytterligare prisändringar för TNF-hämmarna Benepali (etanercept), Enbrel (etanercept), Erelzi (etanercept) och Humira (adalimumab). Flertalet biosimilarer för substansen adalimumab har fått EU:s godkännande och Humiras patent gick ut den 18 oktober 2018.

TLV skriver i beslutet om apremilast från 2015 att det kan finnas anledning att ompröva subventionsstatusen på apremilast efter att subventionsstatusen för TNF-hämmare omprövats.

Slutsatser

- Det finns inget underlag i den internationella litteraturen som kan användas för att bedöma kostnadseffektiviteten av behandling med apremilast i monoterapi för patienter med psoriasisartrit med otillräcklig effekt av eller intolerans för standardbehandling med medelhög sjukdomsaktivitet, jämfört med tillstånds- och åtgärdsradens jämförelsealternativ.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har inkluderat apremilast i den svenska läkemedelsförmånen för behandling av psoriasisartrit.
- Eftersom priserna på TNF-hämmare har sjunkit sedan TLV:s beslut är det oklart om apremilast numera är en kostnadseffektiv behandling jämfört med TNF-hämmare.

Referenser

1. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2018). Behandlingskostnaden för TNF-hämmare har sjunkit kraftigt – möjliggör att fler kan få behandling. Hämtad från <https://www.tlv.se/om-oss/press/nyheter/arkiv/2018-11-26-behandlingskostnaden-for-tnf-hammare-har-sjunkit-kraftigt---mojliggor-att-fler-kan-fa-behandling.html> 16 april 2019.
2. Arnberg K, et al Analys av marknaden för biologiska läkemedel med konkurrens av biosimilarer. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket Diarienummer: 1751/2016. 2016.

Litteratursökning

Cochrane Library via Wiley April 17, 2018

**Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis:
Health economics**

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
[mh ^"rheumatic diseases"] OR [mh ^arthritis] OR [mh "arthritis, rheumatoid"] OR [mh "rheumatoid nodule"] OR [mh "rheumatoid vasculitis"] OR [mh "sjogren's syndrome"]	5501
((rheumat* OR reumat*) AND (arthrit* OR artrit* OR arthros* OR factor* OR diseas* OR condition OR nodul* OR vasculitid* OR syndrome* OR inflammation):kw,ti OR rheumatism:kw,ti OR reumatism:kw,ti OR polyarthrit*:kw,ti OR (poly NEXT arthrit*):kw,ti OR (inflammatory NEXT arthrit*) OR (sjogren* NEXT syndrom*):kw,ti OR (sicca NEXT syndrom*):kw,ti	12037
1 OR 2	12523
Population: Osteoarthritis	
[mh osteoarthritis] OR [mh "Osteoarthritis, Knee"] OR [mh "Osteoarthritis, Hip"]	4754
osteoarth* OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative next arthri*):ti,ab,kw	14268
4 or 5	14268
Population: Psoriatic arthritis	
[mh "arthritis, psoriatic"]	258
(psoria* near/2 arthr*):ti,ab,kw	1068
7 or 8	1068
Population: Spondylitis, Ankylosing	
[mh "Spondylitis, Ankylosing"] or [mh "Spondylarthritis"] or [mh "Spondylarthropathies"]	890

	('anky* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	1723
	10 or 11	2002
Population: Osteoporosis		
	[mh "Osteoporosis"] or [mh "Osteoporotic Fractures"] or [mh "Bone Density"] or [mh "Hip Fractures"] or [mh "Spinal Fractures"] or [mh "Accidental Falls"]	8803
	("bone densit*" or "bone mineral densit*" or "bone loss*" or decalcification or fall or falls or falling or "accidental fall*" or "fragility fracture*" or "hip fracture*" or "trochanteric fracture*" or "intertrochanteric fracture*" or "subtrochanteric fracture*" or "osseous densit*" or osteoporo* or osteopenia* or "spine fracture*" or "spinal fracture*" or "slip and fall" or "fall and slip" or "vertebra fracture*" or "vertebral fracture*"):ti,kw	17346
	13 or 14	17605
Limits		
	2008 – 2018	
Combined sets		
	3	CDSR/142 DARE/293 Central/6348 CRM/6 HTA/81 EED/85
	6	CDSR/477 DARE/515 Central/7711 CRM/18 HTA/72 EED/114
	9	CDSR/12 DARE/14 Central/856 CRM/0 HTA/26 EED/8
	12	CDSR/17 DARE/50 Central/1216 CRM/0 HTA/30 EED/18
	15	CDSR/96 DARE/552 Central/9365 CRM/7 HTA/123 EED/175
		732

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[mh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including term explosion (terms found below this term in the MeSH hierarchy)

[mh ^] = Term from the Medline controlled vocabulary, without term explosion

:ti, ab, kw = Title or abstract or keyword

* = Truncation

“ ” = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments

Embase via Elsevier April 23, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
'rheumatoid arthritis'/de/mj OR 'rheumatoid nodule'/exp/mj	111896
((rheumat* or reumat*) and (arthrit* or artrit* or arthros* or factor* or diseas* or condition or nodul* or vasculitid* or syndrome* or inflammation)):kw,ti or (rheumatism or rheumatism or polyarthrit*):kw,ti or ((undifferentiated or early or poly or inflammatory) NEXT/1 arthri*):kw,ti or ((sjogren* or sicca) NEXT/1 syndrom*):kw,ti or (osteoarth* or osteo NEXT/1 arth*):kw,ti or ((coxarthros* or gonarthros* or arthros* or degenerative) NEXT/1 arthr*):kw,ti or (('degenerative joint disease' or arthritis) NEXT/1 deforman*):kw,ti	198939
1 OR 2	222046
Population: Osteoarthritis	
'osteoarthritis'/mj OR 'experimental osteoarthritis'/exp/mj OR 'hip osteoarthritis'/exp/mj OR 'knee osteoarthritis'/exp/mj	61499
(osteoarth* OR (osteo NEXT/1 arth*) OR coxarthros* OR gonarthros* OR arthros* OR (degenerative NEXT/1 arthr*) OR 'degenerative joint disease' OR (arthritis NEXT/1 deforman*)):kw,ti	72645
4 or 5	78953
Population: Psoriatic arthritis	
'psoriatic arthritis'/exp/mj	8883
(psoria* NEAR/2 arth*):kw,ti	8500
7 or 8	10310
Population: Spondylitis, Ankylosing	
'ankylosing spondylitis'/mj OR 'spondylarthritis'/mj OR 'spondyloarthropathy'/mj	20510
('ankyl* spondyl*' or 'ankylosing rheumatoid*' or Bechterew* or Bechterev* or 'inflammatory back pain' or 'rheumatoid spondylitis*' or Struempell* or Strumpell or 'spinal ankylosis' or 'spinal arthrit*' or spondylarthr* or 'spondylitis ankylopoietica*' or 'vertebral ankylosis'):ti,kw	15154
10 OR 11	22490
Population: Osteoporosis	
'osteoporosis'/exp/mj or 'fragility fracture'/exp/mj or 'bone density'/exp/mj or 'hip fracture'/exp/mj or 'spine fracture'/exp/mj or 'falling'/exp/mj	120841
('bone densit*' or 'bone mineral densit*' or 'bone loss*' or decalcification or fall or falls or falling or 'accidental fall*' or 'fragility fracture*' or 'hip fracture*' or 'trochanteric fracture*' or 'intertrochanteric fracture*' or 'subtrochanteric fracture*' or 'osseous densit*' or osteopor* or osteopenia* or 'spine fracture*' or 'spinal fracture*' or 'slip and fall' or 'fall and slip' or 'vertebra fracture*' or 'vertebral fracture*'):ti,kw	123313
13 or 14	149608
Population: Arthritis	
'rheumatic disease'/mj OR 'arthritis'/mj	63703
Health economics	

Search terms	Items found
('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti)	1207559
Combined sets	
3 and 17	8445
6 and 17	3584
9 and 17	648
12 and 17	826
15 and 17	9282
16 and 17	2077
Limits	
((danish)/lim OR [english]/lim OR [norwegian]/lim OR [swedish]/lim)	27811665
2008 - 2018	
NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim)	5347225
[embase]/lim NOT [medline]/lim	8834905
('article'/it OR 'article in press'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) ³⁶	
Combined sets	
18 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	822
19 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	352
20 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	79
21 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	70
22 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	892
23 AND 24 AND 25 AND 26 AND 27 AND 28	74
29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34	2289

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT] = Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

³⁶Exkluderade publikationstyper: Conference Abstract, Conference Paper, Conference Review, Editorial

PubMed via NLM April 18, 2018

Title: Rheumatoid arthritis, Osteoarthritis, Spondylitis, Ankylosing, Psoriatic arthritis, Osteoporosis: Health economics

Search terms	Items found
Population: Rheumatoid arthritis	
"Rheumatic Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis"[Mesh:NoExp] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh] OR "Rheumatoid Nodule"[Mesh] OR "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh] OR "Sjogren's Syndrome"[Mesh]	147107
((rheumat*[Title] OR reumat*[Title]) AND (arthrit*[Title] OR artrit*[Title] OR arthros*[Title] OR factor*[Title] OR diseas*[Title] OR condition*[Title] OR nodul*[Title] OR vasculitid*[Title] OR syndrom*[Title] OR inflammation[Title])) OR undifferentiated arthri*[Title] OR early arthri*[Title] OR polyarthrit*[Title] OR poly arthrit*[Title] OR rheumatis*[Title] OR reumatis*[Title] OR sjogren syndrom*[Title] OR sjogrens syndrom*[Title] OR sjogren's syndrom*[Title] OR sicca syndrom*[Title] ((rheumat*[Other Term] OR reumat*[Other Term] AND (arthrit*[Other Term] OR artrit*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR factor*[Other Term] OR diseas*[Other Term] OR condition[Other Term] OR nodul*[Other Term] OR vasculitid*[Other Term] OR syndrom*[Other Term] OR inflammation[Other Term])) OR undifferentiated arthri*[Other Term] OR early arthri*[Other Term] OR polyarthrit*[Other Term] OR poly arthrit*[Other Term] OR rheumatis*[Other Term] OR sjogren syndrom*[Other Term] OR sjogrens syndrom*[Other Term] OR sjogren's syndrom*[Other Term] OR sicca syndrom*[Other Term])	17809
1 OR 2	151049
((rheumat*[Title/Abstract] OR reumat*[Title/Abstract]) AND (arthrit*[Title/Abstract] OR artrit*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR diseas*[Title/Abstract] OR condition*[Title/Abstract] OR nodul*[Title/Abstract] OR vasculitid*[Title/Abstract])) OR polyarthrit*[Title/Abstract] OR poly arthrit*[Title/Abstract] OR sjogren syndrom*[Title/Abstract] OR sjogrens syndrom*[Title/Abstract] OR sjogren's syndrom*[Title/Abstract] OR sicca syndrom*[Title/Abstract]) NOT medline[sb]	13638
3 or 4	161728
Population: Osteoarthritis	
"Osteoarthritis"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Knee"[Mesh]	54739
(osteoarth*[Title] OR osteo-arth*[Title] OR coxarthros*[Title] OR gonarthros*[Title] OR arthros*[Title] OR degenerative arthrit*[Title] OR degenerative joint disease*[Title] OR arthritis deforman*[Title] OR osteoarth*[Other Term] OR osteo-arth*[Other Term] OR coxarthros*[Other Term] OR gonarthros*[Other Term] OR arthros*[Other Term] OR degenerative arthr*[Other Term] OR degenerative joint disease*[Other Term] OR arthritis deforman*[Other Term])	52471
6 or 7	78953
((osteoarth*[Title/Abstract] OR osteo-arth*[Title/Abstract] OR coxarthros*[Title/Abstract] OR gonarthros*[Title/Abstract] OR arthros*[Title/Abstract] OR degenerative arthrit*[Title/Abstract] OR degenerative joint disease*[Title/Abstract] OR arthritis deforman*[Title/Abstract]) NOT medline[sb])	13191
8 OR 9	83852
Population: Psoriatic arthritis	
"Arthritis, Psoriatic"[Mesh]	5060
psoriatic arthr*[Title] OR psoriatic arthr*[Other Term]	4363
11 or 12	6277
psoriatic arthr*[Title/Abstract] NOT Medline[sb]	1037
13 or 14	6660
Population: Spondylitis, Ankylosing	
"Spondylitis, Ankylosing"[Mesh] or "Spondylarthritis"[Mesh:NoExp] or "Spondylarthropathies"[Mesh:NoExp]	15905
(ankyl* spondyl*[title] or ankyl* spondyl*[other term] or Bechterew*[title] or Bechterew*[other term] or Bechterev*[title] or inflammatory back pain[title] or inflammatory back pain[other term] or rheumatoid spondylitis*[Title] or rheumatoid spondylitis*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or Struempell*[Title] or Struempell*[Other Term] or spinal ankylosis[Title] or spinal ankylosis[Other Term] or spinal arthrit*[title] or spinal arthrit*[other term] or spondylarthr*[title] or spondylarthr*[other	4520

Search terms	Items found
term) or spondylitis ankylopoietica*[title] or spondylitis ankylopoietica*[other term] or vertebral ankylosis*[title] or vertebral ankylosis*[other term] or (ankylosing[title] AND rheumatoid[title]) OR (ankylosing[other term] AND rheumatoid[other term])	
16 OR 17	16986
(ankylosing spondyl*[Title/Abstract] or ankylosis spondyl*[Title/Abstract] or Bechterew*[Title/Abstract] or Bechterev*[Title/Abstract] or inflammatory back pain[Title/Abstract] or rheumatoid spondylitis*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or Struempell*[Title/Abstract] or spinal ankylosis[Title/Abstract] or spinal arthrit*[Title/Abstract] or spondylarthr*[Title/Abstract] or spondylitis ankylopoietica*[Title/Abstract] or vertebral ankylosis*[Title/Abstract] or (ankylosing[title/abstract] and rheumatoid[title/abstract])) NOT medline[sb])	1357
18 or 19	17649
Population: Osteoporosis	
"Osteoporosis"[Mesh] or "Osteoporotic Fractures"[Mesh] or "Bone Density"[Mesh] or "Hip Fractures"[Mesh] or "Spinal Fractures"[Mesh] or "Accidental Falls"[Mesh]	126350
bone densit*[Title] or bone densit*[Other Term] or bone mineral densit*[Title] or bone mineral densit*[Other Term] or bone loss*[Title] or bone loss*[Other Term] or decalcification[Title] or decalcification[Other Term] or fall[Title] or fall[Other Term] or falls[Title] or falls[Other Term] or falling[Title] or falling [Other Term] or "accidental fall*[Title] or "accidental fall*[Other Term] or "fragility fracture*[Title] or "fragility fracture*[Other Term] or "hip fracture*[Title] or "hip fracture*[Other Term] or "trochanteric fracture*[Title] or "trochanteric fracture*[Other Term] or "intertrochanteric fracture*[Title] or "intertrochanteric fracture*[Other Term] or "subtrochanteric fracture*[Title] or "subtrochanteric fracture*[Other Term] or "osseous densit*[Title] or "osseous densit*[Other Term] or osteopor*[Title] or osteopor*[Other Term] or osteopenia*[Title] or osteopenia*[Other Term] or spine fracture*[Title] or spine fracture*[Other Term] or spinal fracture*[Title] or spinal fracture*[Other Term] or "slip and fall"[Other Term] or "slip and fall"[Title] or "fall and slip"[Title] or "fall and slip"[Other Term] or vertebra fracture*[Title] or vertebral fracture*[Title] or vertebra fracture*[Other Term] or vertebral fracture*[Other Term]	79912
21 or 22	149608
((bone densit*[Title/Abstract] or bone mineral densit*[Title/Abstract] or bone loss*[Title/Abstract] or decalcification[Title/Abstract] or fall[Title/Abstract] or falls[Title/Abstract] or falling[Title/Abstract] or "accidental fall*[Title/Abstract] or "fragility fracture*[Title/Abstract] or "hip fracture*[Title/Abstract] or "trochanteric fracture*[Title/Abstract] or "intertrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "subtrochanteric fracture*[Title/Abstract] or "osseous densit*[Title/Abstract] or osteopor*[Title/Abstract] or osteopenia*[Title/Abstract] or spine fracture*[Title/Abstract] or spinal fracture*[Title/Abstract] or "slip and fall"[Title/Abstract] or "fall and slip"[Title/Abstract] or vertebra fracture*[Title/Abstract] or vertebral fracture*[Title/Abstract])) NOT medline[sb])	32415
23 or 24	170756
Health economics	
(("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmacoeconomic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	804258
Combined sets	
5 and 26	3761
10 and 26	2504
15 AND 26	282
20 and 26	392
25 and 26	7561
Limits	

Search terms	Items found
Filters activated: Danish, English, Norwegian, Swedish	
2008 - 2018	
((animals [MeSH] NOT humans [MeSH]) OR (rat[Title/Abstract] OR rats[Title/Abstract] OR mouse [Title/Abstract] OR mice [Title/Abstract] OR murine [Title/Abstract] OR rodent [Title/Abstract] OR rodents [Title/Abstract] OR hamster [Title/Abstract] OR hamsters [Title/Abstract] OR pig [Title/Abstract] OR pigs [Title/Abstract] OR porcine [Title/Abstract] OR rabbit [Title/Abstract] OR rabbits [Title/Abstract] OR animal [Title/Abstract] OR animals [Title/Abstract] OR canine [Title/Abstract] OR canines [Title/Abstract] OR dog [Title/Abstract] OR dogs [Title/Abstract] OR cats [Title/Abstract] OR cow [Title/Abstract] OR bovine [Title/Abstract] OR sheep[Title/Abstract] OR ovine[Title/Abstract] OR monkey[Title/Abstract] OR monkeys[Title/Abstract]))	5599765
Combined sets	
(27 and 32 and 33) NOT 34	1921
(28 and 32 and 33) NOT 34	1511
(29 and 32 and 33) NOT 34	232
(30 and 32 and 33) NOT 34	242
(31 and 32 and 33) NOT 34	4300
35 or 36 or 37 or 38 or 39	8206

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts.

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[OT]= Other term

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

HTA-databaser May 2, 2018

Title: Spondylitis, Ankylosing: Health economics

Search terms	Items found
DARE via CRD (York)	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)):TI and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*):ANY Field 2008-2018	10
NICE	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) NICE guidelines 2008-2018	2(2)
PubMed Health	
(ankyl* and (spondyl* or rheumatoid*)) and (economic* or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic* or "value for money" or budget*) Systematic reviews with quality assessment, Reviews from DARE 2008-2018	4

Search terms	Items found
1 or 2 or 3	16

<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

<https://www.nice.org.uk/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/>