

Behandling med biologiske lægemidler blandt gigtpatienter

En modelbaseret cost-effectiveness analyse af antistofmonitorering

Louise Herbild



NOTAT / PROJEKT 3225 · MAJ 2012

Dansk Sundhedsinstitut
Dampfærgevej 27-29
Postboks 2595
2100 København Ø
Tlf. +45 35 29 84 00
Fax +45 35 29 84 99
www.dsi.dk · dsi@dsi.dk


Dansk Sundhedsinstitut

NOTAT / PROJEKT 3225

ISBN 978-87-7488-721-8 (elektronisk version)

Uddrag, herunder figurer, tabeller og citater er tilladt mod tydelig kildeangivelse.

Skrifter, der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende publikation, bedes tilsendt:

Dansk Sundhedsinstitut · Dampfærgevej 27-29 · Postboks 2595 · 2100 København Ø

Tlf. +45 35 29 84 00 · Fax +45 35 29 84 99 · www.dsi.dk · dsi@dsi.dk

Indholdsfortegnelse

Sammenfatning.....	1
English summary.....	2
1. Introduktion.....	3
1.1 Interventionen og dens omkostninger	3
1.2 Formål	4
1.3 Metode.....	4
1.3.1 Følsomhedsanalyser	4
1.3.2 Effektmål.....	5
1.3.3 Fastsættelse af priser	5
2. Behandlingsmodellen	7
2.1 Antagelser i modellen	8
2.1.1 Monitorering af antistofdannelse og stofkoncentrations måling	8
2.1.2 Antagelser vedrørende dosisøgning.....	9
2.1.3 Antagelser vedrørende antistofdannelse	10
2.1.4 Øvrige antagelser.....	10
2.2 Sandsynligheder og effekter i adalimumab modellen	11
2.3 Sandsynligheder og effekter i infliximab modellen	12
3. Resultater	14
3.1 Antistofmonitorering blandt gigtpatienter i behandling med adalimumab	14
3.2 Følsomhedsanalyser adalimumab.....	15
3.3 Sammenfatning på analyserne for adalimumab	18
3.4 Antistofmonitorering blandt gigtpatienter i behandling med infliximab.....	20
3.5 Følsomhedsanalyser infliximab.....	21
3.6 Sammenfatning på analyserne for infliximab	27
Litteratur	29
Bilag 1: RA-adalimumab-model med antistofmonitorering	32
Bilag 2: RA-adalimumab-model uden antistofmonitorering	33
Bilag 3: Følsomhedsanalyser i adalimumab modellen	34
Bilag 4: Følsomhedsanalyser i infliximab modellen.....	39
Fortegnelse over tabeller.....	47
Figurliste	48

Sammenfatning

Dette notat rapporterer resultaterne fra to modelbaserede cost-effectiveness analyser af behandlings-scenarier for gigtpatienter i behandling med biologiske lægemidler. De to modeller omfatter behandling med enten adalimumab (Humira®) eller infliximab (Remicade®) som første valg. Omkostninger og effekter sammenlignes i hver model for to behandlingsscenarier. Det ene omfatter rutinemæssig brug af antistofmonitorering og stofkoncentrationsmålinger ifm. primært eller sekundært non-respons samt i tilfælde med et partielt respons. Det andet scenarie repræsenterer nuværende praksis uden antistofmonitorering og uden systematiske stofkoncentrationsmålinger.

Effekten af behandling er opgjort som *antal måneder i in-optimal behandling*. Dette er defineret som antallet af måneder i behandling uden et EULAR-respons svarende til godt eller i remission. Ved partielt respons er effekten halveret. Omkostninger dækker de direkte omkostninger til indkøb af de biologiske TNF- α hæmmere inkl. etanercept (Enbrel®) samt omkostninger til antistofmonitorering i form af Biomonitors ILite® samt stofkoncentrationsmåling. Omkostninger ved hospitalsindlæggelser og ambulatoriebesøg samt mulige effekter på sygefravær og arbejdsduelighed er ikke inddraget.

Behandlingsmodellerne for adalimumab og infliximab er baseret på den eksisterende litteratur suppleret med kliniske udsagn og vurderinger af en følgegruppe bestående af (pens.) reumatolog Søren Freiesleben, overlæge på reumatologisk afdeling ved Køge sygehus Michael Bo Stoltenberg, læge ved reumatologisk afdeling på Køge sygehus Grith Eng og overlæge Pierre Bouchelouche fra Klinisk biokemisk afdeling også på Køge Sygehus.

Resultaterne peger entydigt i retning af effektforbedringer i form af en reduktion i antallet af måneder i in-optimal behandling. For et behandlingsforløb med adalimumab som førstevalg kan der over en tre årig periode i gennemsnit forventes en gevinst på 1,08 måned mindre i in-optimal behandling ved brug af antistofmonitorering sammenlignet med et forløb uden. For et behandlingsforløb med infliximab som førstevalg er gevinsten mindre og på 0,9 måned i gennemsnit for hver patient, der starter i behandling.

For behandlingsforløbet med adalimumab som førstevalg er det derudover fundet, at antistofmonitoreringen for den gennemsnitlige patient medfører en reduktion i omkostninger til behandlingen i omegnen af 11.400 kr. per patient over et treårigt forløb. Omkostningsbesparelsen ved antistofmonitoreringen er robust overfor ændringer i de parametre, der er anvendt i modellen.

For behandlingsforløbet med infliximab som førstevalg er antistofmonitoreringen forbundet med en stigning i de samlede omkostninger til et treårigt behandlingsforløb. Den ekstra omkostning er på knap 4.800 kr. fordelt over tre år. Omkostningsstigningen i forbindelse med antistofmonitorering er følsom overfor antagelserne om de halvårslige omkostninger forbundet med behandling med infliximab i en øget dosis samt omkostningerne til behandling med en sekundær TNF- α hæmmer (i form af enten adalimumab eller etanercept). I modellens basisscenarie er dosisøgningen prissat til knap 43.000 kr./halvårligt, og en mindre stigning i denne til ca. 52.000 kr./halvårligt medfører, at antistofmonitoreringen bliver omkostningsneutral. Omkostningerne til behandling med en sekundær TNF- α hæmmer er prissat til knap 62.000 kr. halvårligt, og et fald i denne til ca. 50.000 kr. medfører ligeledes, at antistofmonitoreringen bliver omkostningsneutral.

English summary

A model-based cost effectiveness analysis was conducted on two different groups of patients treated with TNF- α inhibitors:

1. Patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab as first-line choice.
2. Patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab as first-line choice.

The treatments scenarios under comparison was treatment with a TNF- α inhibitor with or without monitoring antibody-development against this TNF- α inhibitor and serum-through-levels of the TNF- α inhibitor. The measurement of antibodies and serum-through-levels was assumed to be conducted in cases of primary non-response, secondary non-response (loss-of-response) as well as partial response.

Costs are defined as hospitals' expenditure on the TNF- α inhibitors as well as the cost of testing for antibody development and serum-through-levels of the TNF- α inhibitor. Cost applicable to admittances and outpatient visits are not included, neither are costs associated with incapacity for work.

The effect of the different treatment scenarios is measured as "months in in-optimal treatment". Reductions in the number of months are thus pursued. In-optimal treatment is defined as treatment without a EULAR-response corresponding to "good" or "in remission". Rheumatoid patients with a partial response are assigned only half effect.

The models are based on a smaller literature review supplemented by interviews and discussions with rheumatologists. TreeAge Pro Healthcare 2011 was used for the model calculations. The models are based on intervals of 6 months, running for a total of 3 years.

Results from the two models representing treatment of rheumatoid arthritis patients with first-line treatment of either adalimumab or infliximab show that measuring antibodies against the TNF- α inhibitor and plasma-levels of the TNF- α inhibitor decreases the number of months in in-optimal treatment. On average a 1.08 month reduction in the number of months in in-optimal can be expected in a three-year treatment scenario with adalimumab as first-line treatment, whereas a smaller reduction of 0.9 months on average can be expected when infliximab is the first-line treatment.

Monitoring the development of antibodies also leads to cost-savings in the scenario where adalimumab is the first-line treatment. This is primarily due to a reduction in the number of patients in which the dosage of adalimumab is increased as well as shifts from treatment with adalimumab to infliximab or etanercept as well as shifts from TNF- α inhibitors to other pharmaceuticals. The cost-reduction per patient is on average d.kr. 11.400 for three years of treatment. The results are robust to changes in the parameters as well as prices used in the model.

From the model representing treatment with infliximab an increase in costs is found. This is primarily due to an increase in the number of patients shifting to adalimumab or etanercept instead of increasing the dosage of infliximab. Results are highly sensitive to the relative prices of infliximab, adalimumab and etanercept treatment (thus also the assumptions of standard dosages and dosage intervals). The increase in costs is d.kr. 4.800 per patient on average for a three-year treatment course. The model is less sensitive to changes in the parameters used in the model regarding the probabilities of non-response, antibody-development and treatment augmentations.

1. Introduktion

Behandlingen af bl.a. Rheumatoid Arthrit (RA), Morbus Crohn og andre kroniske betændelsestilstande i mave-tarm systemet er i betydelig grad forbedret gennem udviklingen og godkendelsen af behandlingen med biologiske lægemidler i form af TNF- α hæmmere. Primært tre forskellige præparater er i anvendelse: infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®) og etanercept (Enbrel®).

Ved behandling med disse biologiske lægemidler oplever en kun en tredjedel af patienterne indledningsvist effekt af deres behandling. En anden tredjedel af patienterne har indledningsvist god effekt af behandlingen, men mister siden denne uanset intensivering af behandlingen. Den sidste tredjedel af patienterne har ingen eller meget ringe effekt af behandlingen.

Alligevel fortsættes behandlingen ofte på en trial-and-error lignende facon med ændringer af dosis i et forsøg på at opnå effekt. Dette skal ses i lyset af, at udgifterne til behandlingen kan beløbe sig til et sted imellem 100.000-200.000 kr. pr. person pr. år afhængig af præparat og dosis.

Variationen i effekten af TNF- α hæmmere har vist sig bl.a. at være resultatet af forskelle i tilgængeligheden af præparaterne i blodet, samt hvorvidt patienten udvikler antistoffer mod behandlingspræparatet. Forskelle i tilgængeligheden kan dels skyldes forskelle i administration og deraf følgende absorption og dels andre individuelle farmakokinetiske forhold som forskelle i transport, distribution og udskillelse. Dette medfører en yderligere variation i koncentrationen af TNF- α hæmmere i blodet, udover den der er forårsaget af sygdomsaktiviteten.

Såfremt patienterne udvikler antistoffer mod pågældende TNF- α hæmmer, neutraliseres effekten af behandlingen. Udover at gøre behandlingen virkningsløs er der en vis risiko forbundet med udviklingen af antistoffer, da dette er korreleret med sandsynligheden for bivirkninger.

Afhængigt af om det er den ene eller anden mekanisme, der forårsager behandlingssvigt, skal der enten gives anden dosis eller skiftes til andet præparat.

Udviklingen af antistoffer mod TNF- α hæmmere samt serumkoncentrationen af TNF- α hæmmere i blodet kan monitoreres på forskellig vis. Antistoffer påvises i dag enten ved monitorering med fast-fase teknikker som ELISA eller fluid-fase teknikker som RIA, men i langt de fleste tilfælde påvises antistoffer slet ikke, ej heller selv om den kliniske vurdering giver mistanke om antistofudvikling.

Der er store forventninger til cellebaserede assays for medikament-neutraliserende antistoffer, da disse er relativt billige, enkle at udføre og leverer hurtige resultater med høj specificitet. Forventningen er, at anvendelsen af cellebaserede tests dels kan forbedre behandlingen for patienterne, dels forhindre unødigt lang behandling med virkningsløst præparat og i tillæg hertil spare mange patienter for en række alvorlige og ubehagelige bivirkninger. I lyset af de store udgifter til behandlingen med TNF- α hæmmere er det desuden forventningen, at der vil være et økonomisk potentiale ved at bruge cellebaserede monitoreringstests. Formålet med nærværende projekt har således været at belyse dette nærmere gennem en modelbaseret cost-effectiveness analyse af Biomonitor's iLite™.

1.1 Interventionen og dens omkostninger

Biomonitor's iLite™ er en cellebaseret test. Testen udføres på en blodprøve og anbefales gennemført hos gigtpatienter i behandling med TNF- α hæmmere ved tilfælde af manglende effekt (primært non-respons), ophør af effekt (sekundært non-respons) samt ved partielt respons. Antistofmonitoreringen foretages sammen med en stofkoncentrationsmåling.

Prisen for testen inkl. svar er i omegnen af 1000-1500 kr. Dertil kommer en måling af stof-koncentrationen af pågældende TNF- α hæmmer, der koster 1500 kr. Totalt er interventionens omkostninger sat til 3.000 kr. Fra overlæge på reumatologisk afdeling ved Køge sygehus Michael Bo Stoltenberg og overlæge Pierre Bouchelouche er vurderingen, at der ikke er ekstra arbejdstid forbundet med brug af interventionen på gigt-området. Det er ligeledes vurderingen herfra, at der ikke vil være personale-mæssige besparelser at hente ved skift til andet behandlingsprincip end TNF- α hæmmere, da alternativer til TNF- α hæmmere er tilsvarende ressourcekrævende. Skift mellem præparater, der administreres intravenøst og præparater der selvadministreres, kan dog påvirke omkostningerne, idet selvadministrerede præparater sparer patienten for transport samt afdelingen for ressourcer forbundet med den intravenøse administration. Disse omkostninger er ikke prissat i modellen.

1.2 Formål

Formålet med dette projekt har været at gennemføre en modelbaseret cost-effectiveness analyse af iLite™ med henblik på at afdække konsekvenserne for behandlingen med infliximab (Remicade®) og adalimumab (Humira®) og de afledte omkostninger til denne behandling. For den sidste TNF- α hæmmer, etanercept (Enbrel®), der anvendes i behandlingen af R.A., er der ikke dokumentet problemer med antistofudvikling, hvorfor evalueringen ikke er relevant i forhold til dette præparat. For de andre typer af biologiske lægemidler, der anvendes som alternativer, hvis TNF- α hæmmerne droppes, er der endnu ikke udviklet tests i stil med iLite™ til antistofmonitorering.

1.3 Metode

Der er i samarbejde med (pensioneret) reumatolog Søren Freiesleben udviklet en behandlingsmodel for behandlingen af Rheumatoid Arthrit. Modellen er, i det omfang det har været muligt, fyldt ud med sandsynligheder og fordelinger publiceret i den internationale litteratur. Den anvendte litteratur er primært fremsendt fra hhv. Klaus Bendtzen og Søren Freiesleben. Der har yderligere været søgt litteratur via PubMed, og søgt relaterede artikler og referencer til det fremsendte. I tilfælde, hvor det ikke har været muligt at finde evidensbaserede tal for sandsynlighederne og fordelingerne i modellen, har Søren Freiesleben været behjælpelig med estimater. Modellen er ved møde med overlæge Michael Bo Stoltenberg, overlæge Pierre Bouchelouche, Søren Freiesleben og læge Grith Eng gennemgået og valideret. Der er lavet to separate modeller for førstevalgsbehandling med hhv. infliximab og adalimumab.

Modellerne er tegnet og analyseret i softwareprogrammet TreeAge Pro 2011.

1.3.1 Følsomhedsanalyser

Med henblik på at teste hvor robuste resultaterne fra modellens beregninger er, gennemføres følsomhedsanalyser for en række variable. Disse variable dækker primært sandsynligheder for et givent udfald af behandling, eksempelvis sandsynligheden for et godt respons på dosisøgning. Variablene omfatter derudover fordelinger af eksempelvis antistofpositive og -negative samt graden af forbedring forbundet med antistofmonitorering. I følsomhedsanalyser er modelberegningerne gennemført med ændringer i hver enkelt af variablene indenfor et givent spektrum en ad gangen (one-way sensitivity analysis). På den måde har det været muligt at teste, hvorvidt og eventuelt hvor meget det endelige resultat lod sig påvirke af ændringerne i de enkelte parametre.

De variable, der er udvalgt til følsomhedsanalysen, er dels de, det har været svært eller umuligt at finde henvisning til i peer reviewede artikler, samt de hvor evidensen har været sparsom. Dertil kommer enkelte variable, der på forhånd var identificeret som centrale i forhold resultaterne. Variablene, samt det interval indenfor hvilke de er testet i følsomhedsanalyserne, er vist i resultatafsnittene for

hver enkelt model. Der er desuden vedlagt et omfangsrigt bilagsmateriale med resultaterne fra følsomhedsanalyserne.

1.3.2 Effektmål

Effektmålet er *måneder i in-optimal behandling*. Dette defineres som måneder i behandling med en TNF- α hæmmer uden opnåelse af et EULAR-respons svarende til remission og/eller godt respons. For hver periode i modellen (Markov cyklus) kan der optjenes seks måneder i in-optimal behandling.

Ved påbegyndelse af en ny periode i modellen antages patienten at være i in-optimal behandling såfremt:

- ♦ det er ny-opstart med en TNF- α hæmmer,
- ♦ patienten er skiftet til en ny TNF- α hæmmer, eller
- ♦ patienten er sat i behandling med øget dosis.

Såfremt der opnås remission eller godt respons indenfor perioden, antages dette at forekomme halvvejs gennem perioden. I sådant tilfælde optjenes der 3 måneder i in-optimal behandling. Efterfølgende periode (efter opnåelse af remission eller godt respons) optjener ingen måneder i in-optimal behandling, medmindre der sker et frafald og/eller tab af respons. Sker der et frafald og/eller tab af respons, antages dette ligeledes at optræde halvvejs gennem perioden. Der optjenes derfor 3 måneder i in-optimal behandling. Opnås et partielt respons indenfor en periode, der er påbegyndt i in-optimal behandling, giver dette halv effekt. Det betyder en reduktion fra 6 til 4½ måned med in-optimal behandling i den pågældende periode.

Valget er foranlediget af den måde, hvorpå behandlingseffekten i overvejende grad er defineret i den anvendte litteratur (non-respons, partielt respons, godt respons, remission) samt forventningen om, at antistofmonitoreringen netop kan lede til en reduktion af perioden i in-optimal behandling. Valget af effektmålet betyder dog også, at mindre er bedre. Dvs. des lavere effektmålet bliver, des bedre.

1.3.3 Fastsættelse af priser

Prisen for behandling med hver af de 3 TNF- α hæmmere er baseret på Apotekets Indkøbspris (AIP) for 2011 (Lægemiddelstyrelsen, www.medicinpriser.dk). For patienter behandlet med infliximab er gennemsnitsvægten antaget at være 67 kg. – primært grundet det praktiske aspekt i, at pakningerne med infliximab indeholder 100 mg, således at der ved en standarddosis blandt gigtpatienterne på 3 mg/kg bruges to hætteglas. For infliximab gives dosis ved uge 0, 2 og 6 og herefter hver 8. uge. Dosisøgning med infliximab er i gigtm modellen prissat svarende til prisen for at øge dosis med et hætteglas mere, svarende til 4,5 mg/kg.

Ved behandling med adalimumab er dosis sat til 40 mg hver anden uge. Ved dosisøgning reduceres behandlingsintervallet fra hver 14. dag til hver 10. dag.

Ved behandlingsskift til en ny TNF- α hæmmer for adalimumab er omkostningen udregnet under antagelsen om, at halvdelen skifter til infliximab og den anden halvdel til etanercept. I infliximab modellen skiftes der til adalimumab hhv. etanercept også med en 50/50 fordeling.

De anvendte priser er vist i Tabel 1.

Tabel 1: Priser (2011) for behandling med TNF- α hæmmere som de er brugt i modellen.

Præparat	Førstevalgs-præparat	Cyklus-længde	Enhedspris	Omkostning per cyklus	Omkostning per cyklus ved dosisøgning
Adalimumab	Adalimumab	6 mdr.	9.017,93 kr.	63.126 kr.	82.289 kr.
Infliximab ¹ Opstart	Infliximab	6 mdr.	4.406,80 kr.	48.475 kr.	42.966 kr.
Infliximab ² Fortsat	Infliximab	6 mdr.		28.644 kr.	
Skift TNF- α hæmmer ⁴	Adalimumab	6 mdr.		54.673 kr.	n.a. ³
Skift TNF- α hæmmer ⁴	Infliximab	6 mdr.		61.998 kr.	n.a. ³

¹Gns.vægt er sat til 66,6 kg.

²Pris for kontinuert behandling med 3 mg/kg i yderligere 6 mdr.

³Dosisøgning med ny TNF- α hæmmer er ikke medtaget.

⁴Ved skift antages at halvdelen skifter over til etanercept, mens den anden halvdel får hhv. adalimumab eller infliximab afhængigt af førstevalgspræparatet.

Kilde: Egne beregninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) fra efteråret 2011.

2. Behandlingsmodellen

Der er på baggrund af en overordnet model for behandling af gigt regnet på 2 separate modeller for hhv. førstevalgsbehandling med infliximab og førstevalgsbehandling med adalimumab.

Behandlingsmodellerne udgør et forsøg på at modellere – så realistisk som muligt, hvorledes behandlingsforløbene ser ud i den "virkelige verden". Modeller vil altid være resultatet af et kompromis. Der er således også her sket en afvejning i forhold til at kunne lave overskuelige modeller, som der kunne sættes effektmål og sandsynligheder på. Fremfor en muligvis mere korrekt skitsering med deraf følgende kæmpe store modeller, hvor en stor del af sandsynlighederne og effektmålene ikke ville kunne underbygges af studier og af litteraturen. Nogle steder er der således "klippet en tå" for at kunne få modellerne til at fungere.

Modellerne er lavet som Markov modeller¹. Disse består af halvårlige stadier, som løber sammenlagt over en periode på 3 år. Effekter og omkostninger ved behandling er således for et 3-årigt hypotetisk behandlingsforløb. Effekter på længere sigt, som følge af forbedret behandling, er således ikke inkluderet.

Modellen omfatter omkostningerne forbundet med medicinforbruget og ikke de, der måtte være forbundet indlæggelser eller ambulatoriebesøg samt tabt arbejdsfortjeneste.

I tilfældet med infliximab er omkostningerne udregnet for en person på 67 kg.

Hver model består af 2 behandlingsscenarier, hhv. med og uden antistofmonitorering med hver 8 stadier. Disse 8 stadier består af:

1. Første halvårs behandling med førstevalgt TNF- α hæmmer
2. Fortsat behandling med førstevalgt TNF- α hæmmer
3. Velbehandlet og/eller i remission med førstevalgt TNF- α hæmmer
4. Opstart med dosisøgning
5. Velbehandlet med øget dosis
6. Opstart med ny TNF- α hæmmer
7. Velbehandlet med ny TNF- α hæmmer
8. Afsluttet behandling med TNF- α hæmmer

Indenfor hvert af de 8 stadier med undtagelse af det for ophør med TNF- α behandling er der en række muligheder for respons/non-respons, antistoffer/ingen antistoffer, fortsat respons/tab af respons mv., der er bestemmende for patientens videre behandling. Sandsynlighederne for udfald er forskellige for førstevalgsbehandling med infliximab og førstevalgsbehandling med adalimumab. En patient kan sagtens bevæge sig direkte fra stadie 1 ovenfor til stadie 8. Alle patienter starter dog i modellen i stadie 1. En forenklet version af modellen for adalimumab *med* antistofmonitorering er vist som bilag 1 og *uden* antistofmonitorering i bilag 2.

¹ En Markov model er en bestemt type af beslutningsmodel, hvor tid er et grundlæggende element. Modellen består af perioder, der er defineret med en tidsenhed (ofte år, måneder eller uger), indenfor hvilke behandlingsvalg og udfald modelleres.

I forhold til effektmålet "måneder i in-optimal behandling" optjenes der som udgangspunkt effekt i stadierne 1, 4 og 6. Dette skyldes en antagelse om, at behandlingsstrategien i disse stadier er forårsaget af udeblevet effekt af behandling (patienterne er i in-optimal behandling).

Opnået bedring i form af partielt eller godt respons eller remission reduceres antallet af optjente mdr. i in-optimal behandling, jf. afsnit 1.3.2. Med undtagelse af stadiet, der repræsenterer ophør med behandling med TNF- α hæmmere, er der til hvert stadie knyttet en omkostning til behandling (jf. Tabel 1). De patienter, der bliver testet for antistofdannelsen og får målt serumkoncentration, får desuden pålagt en omkostning på 3.000 kr. til dette.

Det er nedenfor skitseret, hvilket grundlag modellen er bygget på, og hvilke antagelser der er gjort. Hvis antagelserne påvirker de endelige resultater, er det skitseret hvorledes. Antagelserne er i videst muligt omfang tilrettet, så en eventuel gevinst ved antistofmonitorering nedtones. På denne måde vil resultaterne være et udtryk for en konservativ vurdering af effekten af antistofmonitoreringen.

2.1 Antagelser i modellen

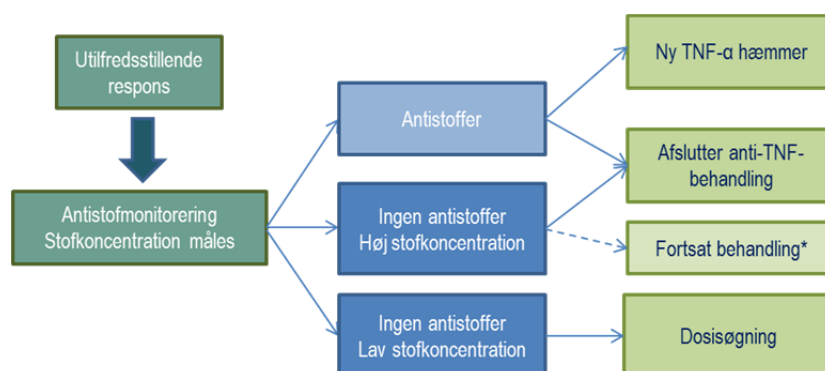
2.1.1 Monitorering af antistofdannelse og stofkoncentrations måling

Antistofmonitoreringen foretages ved primært non-respons, sekundært non-respons og partielt respons. Og kun indenfor det første år. Ved tab af respons efter det første år testes ikke grundet dokumentation for, at langt størsteparten, der udvikler antistoffer, gør dette indenfor det første år.

Ved forekomst af antistoffer hhv. afsluttes behandlingen med en TNF- α hæmmer, hhv. skiftes til en ny TNF- α hæmmer. Ved fravær af antistoffer og høj stofkoncentration afsluttes behandling med TNF- α hæmmer. Ved fravær af antistoffer og lave stofkoncentrationer følger en dosisøgning. Den manglende dokumentation for andelen med høj stofkoncentration (betinget af fravær af antistoffer) har medført, at denne ikke har kunnet underbygges. Andelen er sat til 70 %.

Ved partielt respons og antistofmonitorering er det antaget, at fravær af antistoffer og høje stofkoncentrationer medfører fortsat behandling hos nogle og behandlingsophør hos andre. Fordelingen blandt de to har ikke kunnet underbygges af litteraturen. I modellen er det antaget, at 70 % fortsætter behandlingen, mens 30 % ophører behandlingen. Figur 1 nedenfor illustrerer behandlingsalgoritmen.

Figur 1: Behandlingsalgoritme for brug af antistofmonitorering og stofkoncentrationsmålinger



Figuren illustrerer behandlingsvejen for gigtpatienter i scenariet med antistofmonitorering, som den er anvendt i de to behandlingsmodeller for hhv. adalimumab og infliximab.

*Ved fravær af antistoffer og høje stofkoncentrationer vil en mindre del af de patienter, der har et partielt respons (jf. EULAR definition) fortsætte uændret i behandling.

Kilde: Egen tilvirkning.

Antistofmonitoreringen antages at lede til forbedringer i behandlingsresultater i forbindelse med:

1. Dosisøgning
2. Opstart med ny TNF- α hæmmer
3. Behandling efter sekundært non-respons

Ad 1. Det antages, at frafaldet blandt patienter, der er i behandling med en øget dosis, mindskes i scenariet med antistofmonitorering. I nutidsscenariet (uden antistofmonitorering) vil en stor del af pågældende patienter have dannet antistoffer, der på sigt vil føre til tab af respons. I scenariet med antistofmonitorering vil patienter på øget dosis være uden antistoffer. Antagelsen er nærmere uddybet nedenfor under dosisøgning.

Ad 2. Der er fundet to studier, der peger på bedre effekt af skift til ny TNF- α hæmmer blandt patienter, der er antistofpositive sammenlignet med antistofnegative (Jamnitsky et al., Bartelds et al.). Sandsynligheden for non-respons efter skift til ny TNF- α hæmmer i scenariet med antistofmonitorering er derfor reduceret. Det skyldes, at størsteparten af de patienter, der skifter til ny TNF- α hæmmer i dette behandlingsscenarie, har antistoffer (jf. Figur 1). Patienter uden antistoffer har fået dosisøgning eller er ophørt med behandling med TNF- α hæmmer. Til sammenligning er patienter, der skifter til ny TNF- α hæmmer i nutidsscenariet (uden antistofmonitorering), både antistofpositive og negative.

I studiet af Jamnitsky er der 9 % non-responders blandt antistofpositive sammenlignet med 33 % non-responders hos antistofnegative. Det er i modellen valgt at justere andelen af non-responders på konservativ vis fra 26 % til 13 % (en halvering). Dette vil formentlig føre til en undervurdering af effekten af antistofmonitoreringen.

Studierne af Jamnitsky og Bartelds har ikke kunnet finde statistisk signifikante forskelle i andelen af partielle responders mellem antistofpositive og negative, hvorfor denne andel ikke er justeret i scenariet med antistofmonitorering.

Ved tab af længerevarende (>6 mdr.) godt respons eller remission på en sekundær TNF- α hæmmer antages det, at patienten ophører behandling med TNF- α hæmmere.

Ad 3. Påvisning af antistoffer efter et sekundært non-respons kan forklare tabet af respons. Dertil kommer, at sandsynligheden for god effekt af en ny TNF- α hæmmer er øget. Det antages derfor, at flere patienter påbegynder behandling med en ny TNF- α hæmmer fremfor at afslutte behandling, når der er kendskab til antistofdannelse, relativt til nutidsscenariet hvor der ikke antistofmonitoreres.

Andelen, der afslutter behandling med TNF- α hæmmere efter et sekundært non-respons, er halveret i scenariet med antistofmonitorering. Reduktionen er testet i følsomhedsanalyserne.

2.1.2 Antagelser vedrørende dosisøgning

Andelen af patienter, der får øget dosis, er baseret på artiklen af Blom et al (Blom et al. 2010).

Andelen er tilrettet til et "nutidsscenario" efter møde med Michael Bo Stoltenberg, Grith Eng, Søren Freiesleben og Pierre Bouchelouche. Bl.a. vurderes det ved mødet, at næsten ingen med et primært non-respons får øget dosis i dag (hvilket er tilfældet for knap 26 % i artiklen af Blom). En større andel af sekundære non-responders vurderes derimod at få øget dosis.

Jf. artiklen af Blom får 12 % af alle patienter, der starter i behandling med adalimumab, øget dosis. Det tilsvarende er tilfældet for 35,6 % af infliximab patienterne. Disse tal vurderes at være nogenlunde retvisende. Der er lavet følsomhedsanalyser på andelen af patienter, der får øget dosis.

I modellen skelnes der ikke mellem de forskellige former for dosisøgning, dvs. hvorvidt dosisøgningen sker som en afkortelse af intervallerne mellem behandlingerne eller som øget dosis.

Prisen for behandling med øget dosis er for infliximab fastsat svarende til prisen for en dosisøgning på ét hætteglas mere pr. behandling med uændrede intervaller. Dette er sandsynligvist lavt sat.

For adalimumab er prisen ved dosisøgning udregnet som et halvårligt forløb med behandling hver 10. dag (fremfor hver 14. dag) med uændret dosis.

Under en forventning om færre patienter i nytteløs dosisøgning i scenariet med antistofmonitorering vil den sandsynligvis lavt satte omkostning ved dosisøgning i infliximab modellen medføre en underestimering af omkostningerne herved.

Blandt de, der får dosisøgning, er frafaldet forskelligt på tværs af de 2 præparater. Således falder 25 % med øget dosis af adalimumab fra indenfor 6 mdr. (Blom et al). For infliximab er tallet 17,4 %. Frafaldet indenfor de første 6 mdr. antages ikke at være påvirket af, hvorvidt der er gennemført antistofmonitorering. Herefter antages, at frafaldet halveres blandt antistofmonitorede. Dette skyldes, at frafaldet i nutidsscenariet er påvirket af alle de, der fik dosisøgning på trods af antistofdannelse. Antistofdannelsen antages dog først at medføre tab af respons efter 6-12 måneder. Dette underestimerer sandsynligvis effekten af antistofmonitoreringen.

Der er gjort en væsentlig antagelse vedr. effekterne af dosisøgning, idet denne er antaget at være ens for patienter, der får dosisøgningen pga. et non-respons og pga. et partielt respons. Dosisøgning ifm. sekundært non-respons tyder på at være mindre effektivt end dosisøgning pga. et partielt respons. Den noget tvetydige evidens for effekterne af dosisøgning i det hele taget (uanset årsag) gør dog under alle omstændigheder sandsynligheden for effekten af dosisøgning til et usikkert element i modellen, hvorfor der ikke er skelnet.

2.1.3 Antagelser vedrørende antistofdannelse

Hyppigheden af antistofdannelse er antaget at være forskellig for patienter med hhv. primært non-respons, sekundært non-respons og partielt respons.

For adalimumab eksisterer der kun et samlet tal for hyppigheden fra litteraturen (20 %). I modellen er sandsynligheden for antistofdannelse efter sekundært non-respons større end i de 2 øvrige tilfælde. Tallene summer i overensstemmelse med den evidensbaserede sandsynlighed for, at 20 % udvikler antistoffer.

For infliximab kendes graden af antistofdannelse efter 1½, 3 og 6 måneder (hhv. 13 %, 30 % og 44 %). Andelen med antistoffer ved primært non-respons er sat i overensstemmelse med de 13 % og således nok højt sat. Praktisk er det ikke af betydning for modellens resultater. Andelen med antistofdannelse ved hhv. sekundært non-respons og partielt respons er fordelt, så flere med sekundært non-respons har antistoffer. Den samlede andel er i overensstemmelse med de 44 %, der er dokumenteret i litteraturen.

2.1.4 Øvrige antagelser

Modellen medtager ikke et scenarie for død, idet det antages, at dødeligheden ikke er forskellig for de 2 scenarier (i.e. et lige stort antal ville være døde og således udligne hinanden).

Det antages, at der efter opnåelse af remission og/eller godt respons er en konstant sandsynlighed for frafald/tab af respons på 5 %.

Der er i modellen ikke skelnet mellem remission og godt respons, eftersom effektmålet "måneder i optimal behandling" samt omkostningen ved behandlingen er identisk for de to tilstande.

De patienter, der fortsætter andet halvår i uændret behandling (stadiet "TNF1 kontinuert"), består af patienter med både et godt respons og et partielt respons. Det antages, at fordelingen mellem hhv. gode og partielle responders er uændret gennem stadiet, og at sandsynligheden for et sekundært non-respons i dette stadie er ens for begge grupper af patienter.

Patienter, der kun har et partielt respons i stadiet "TNF1 kontinuert" (dvs. fra 6-12 mdr. i uændret behandling), optjener dog ikke fulde 6 måneders in-optimal behandling. De har bedre effekt end dem uden respons (som får effekten: 6 mdr. i in-optimal behandling), men ringere effekt end dem med godt respons (som får effekten: 3 mdr. i in-optimal behandling). Det er derfor valgt at sætte deres effekt midt imellem til 4,5. Deres videre forløb antages at være identisk i de to scenarier; få ophører behandling, få skifter til en ny TNF- α hæmmer, en større andel får dosisøgning og den største andel forbliver i behandling (fordelingerne for de enkelte muligheder er ikke ens for adalimumab og infliximab, da det er vurderet, at man vil være mere tilbøjelig til at øge dosis med infliximab sammenlignet med adalimumab).

Hovedpointer omkring antagelserne:

- Antagelserne er i videst muligt omfang bygget op omkring litteraturen.
- Antagelserne er diskuteret i den kliniske følgegruppe.
- I det omfang, der ikke har kunnet refereres til litteratur, medfører antagelserne en underestimering af effekten af antistofmonitorering.
- Kun medicinudgifter er inddraget, og modellen underestimerer således også omkostningerne og besparelsen ved en effekt ved antistofmonitorering, hvis denne reducerer antallet af indlæggelser samt ambulatoriebesøg.

2.2 Sandsynligheder og effekter i adalimumab modellen

Tabel 2 viser de værdier, der er anvendt i modellen. De dækker hhv. omkostninger, sandsynligheder eller andele af patienter. Tallene er i videst muligt omfang underbygget af litteraturen. Det er værd at bemærke, at der for størsteparten af sandsynlighederne er tale om betingede sandsynligheder, eksempelvis en sandsynlighed for at afslutte behandling med TNF- α hæmmere fremfor at skifte til en ny TNF- α hæmmer *betinget af* at man har fået påvist antistoffer. Et andet eksempel kunne være sandsynligheden for en dosisøgning som følge af et sekundært non-respons, der er *betinget af* et forudgående respons. Selvom det jf. litteraturen kun er 20 % af adalimumab patienter, der totalt får øget dosis, kan sandsynligheden for førstnævnte godt være 21 % inde i modellen, idet det er 21 % af dem, der har haft et respons, ikke at forveksle med alle der er sat i behandling med adalimumab.

Tabel 2: Værdier for omkostninger, effekter og sandsynligheder anvendt i adalimumab model.

Beskrivelse	Værdi	Variabelnavn*
Omkostninger per stadie (6 mdr.)		
Omkostning ved behandling i 6 mdr. med adalimumab	63.125,51 kr.	mdrbeh_6
Omkostning ved behandling i 6 mdr. med infliximab el. etanercept	54.672,95 kr.	TNF2beh
Omkostning ved antistofmonitorering og serummåling	3.000 kr.	ILite
Omkostning ved behandling med øget dosis adalimumab	82.288,61 kr.	Db_Dosis
Effektmål af behandling per stadie (6 mdr.)		
Måneder med sygdom/symptomer (fravær af EULAR godt respons/remission)	6 mdr.	Inoptimal_beh
Opnåelse eller tab af respons indenfor et stadie (+/-)	3 mdr.	Respons_i_stadie
Opnåelse eller tab af partielt respons indenfor stadie (+/-)	1,5 mdr.	Part_respons_i_stadie
Andele af patienter med et givent udfald ved specifikke stadier i modellen		
Andel der får øget dosis ved primært non-respons	1 %	p_dosis_op
Andel med 2nd non-respons der får øget dosis	21 %	p2_dosis_op
Andel med partielt respons der får øget dosis	17 %	p3_dosis_op
Andel med høj stofkonc. efter ILite test	7 %	p_stofkonc_hoej
Andel med godt respons på dosisøgning	2 %	p_respons_dosis_op
Andel med antistoffer mod ADA efter sekundært non-respons	6 %	antiADA_seku
Andel med antistoffer efter primært non-respons	5 %	AntiADA_prim
Andel med godt respons der opnår remission indenfor de første 6 mdr.	63 %	Remis_godt_resp_6mdr
Sandsynligheden for sekundært non-respons	33 %	sekund_nonRespons
Andelen der afslutter TNF-beh. fremfor at starte ny TNF-hæmmer	30 %	TNFslut_vs_NyTNF2
Andel med primært non-respons efter 6 mdr.	15 %	Prim_nonResp
Andel med moderat respons med ny TNF2	78 %	Modresp_nyTNF2
Andel med antistofdannelse ved partielt respons	10 %	antiADA_parti
Høj stofkonc. ved partielt respons	70 %	Stofkonc_partiResp
Tab af respons og/eller frafald fra TNF2 behandling	5 %	TabrespTNF2
Sandsynligheden for sekundært nonrespons i perioden 6-12 mdr.	33 %	sek_nonresp_andethalvaar
Tab af respons eller frafald fra remission/velbehandlet stadie	5 %	tab_frafald_TNF1
Andel non-responders ved ny TNF2	26 %	Nonresp_NyTNF2
Effektforbedring efter test af NyTNF2 og dosisøgning	50 %	ForbedringTest
Tab af respons ved kontinuert dosisøgning	15 %	DO_tabresp_frafald
Andel der afslutter TNF fremfor at få NyTNF2 efter frafald/tab af respons	70 %	TNFslut_v_frafald
Andel med partielt respons i testscenarie i stadiet TNF1_kontinuert	67 %	PartResp_kont_test
Andel med partielt respons i scenarie uden test i stadiet TNF1_kontinuert	74 %	PartResp_kont_ute
Anm.: Variabelnavnene (forkortelserne) for de sandsynligheder og andele af patienter, der opnår et givent respons i modellen, svarer til de variabelnavne, der er vist på modellerne i bilaget. Hver variabel (sandsynlighed/andel) henfører således til et specifikt punkt i modellen.		

2.3 Sandsynligheder og effekter i infliximab modellen

Tabel 3 viser de sandsynligheder, fordelinger og omkostninger, der er anvendt i modellen for patienter, der starter med infliximab.

Værdierne adskiller sig fra adalimumab modellens. Omkostninger er dels anderledes, idet prisen for behandling med standard dosis er lavere. Endda endnu lavere for andet halvår i behandling, hvor omkostningerne forbundet med induktionsperioden er afholdt. Dette betyder også, at omkostningerne til behandling med dobbelt dosis er lavere. Behandlingsomkostningerne til en sekundær TNF- α hæmmer er derimod højere, og således også relativt set meget højere end de der er forbundet med dosisøgning.

En række af sandsynlighederne er også anderledes. Sandsynlighederne for primært non-respons samt antistofdannelse er højere end ved behandling med adalimumab. Flere får også sat dosis op. Til gengæld er frafaldet efter dosisøgning mindre. Øvrige andele og sandsynligheder er identiske med de, der er brugt i adalimumab-modellen, hvilket afspejler, at flere af værdierne enten ikke har kunnet underbygges af litteraturen eller har været opgjort i litteraturen uden skellen mellem de forskellige TNF- α hæmmere. Førstnævnte dækker over bl.a. 1) andelen med høj stofkoncentration efter antistofmåling ved fravær af antistofdannelse, 2) andelen der afslutter behandling med TNF- α hæmmere fremfor at skifte til en ny TNF- α hæmmer, 3) sandsynlighederne for tab af respons og/eller frafald fra behandling med sekundær TNF- α hæmmer samt 4) frafald og/eller tab af respons efter opnåelse af godt respons eller remission. Værdier for infliximab er vist i Tabel 3.

Tabel 3: Værdier for sandsynligheder, omkostninger og effekter anvendt i infliximab model.

Beskrivelse	Værdi	Variabelnavn
Omkostninger per stadie (6 mdr.)		
Behandling i 6 mdr. med TNF- α hæmmer	48.474,8 kr.	mdrbeh_6
Behandling i 6 mdr. med 2nd TNF-hæmmer	61.998,3 kr.	TNF2beh
Test	3.000 kr.	ILite
Dobbelt dosis	42.966,3 kr.	Db_Dosis
Behandlingsomkostning efter infusion	28.644,2 kr.	BehIFX_Kont
Effekt af behandling per stadie (6 mdr.)		
Måneder med sygdom/symptomer	6	Inoptimal_beh
Opnåelse eller tab af respons i stadie (+/-)	3 mdr.	Respons_i_stadie
Opnåelse eller tab af partielt respons i stadie (+/-)	1,5 mdr.	Part_respons_i_stadie
Andele af patienterne med et givent udfald ved specifikke stadier i modellen		
Andel der får øget dosis ved primært non-respons	1 %	p_dosis_op
Andel med 2nd non-respons der får øget dosis	80 %	p2_dosis_op
Andel med partielt respons der får øget dosis	76 %	p3_dosis_op
Andel med godt respons på dosisøgning	33 %	p_respons_dosis_op
Andel med antistoffer efter primært non-respons	45 %	AntilFX_prim
Andel med antistoffer mod IFX efter sekundært non-respons	80 %	AntilFX_seku
Andel med antistofdannelse ved partielt respons	55 %	AntilFX_parti
Andel med høj stofkonc. efter ILite test	70 %	p_stofkonc_hoej
Høj stofkoncentration ved partielt respons	70 %	Stofkonc_partiResp
Andel med godt respons der opnår remission indenfor de første 6 mdr.	64 %	Remis_godt_respons_6mdr
Andel med primært non-respons efter 6 mdr.	29 %	Prim_nonResp
Sandsynligheden for sekundært non-respons	33 %	Sekund_nonRespons
Andelen der afslutter TNF-beh. fremfor at starte ny TNF-hæmmer	30 %	TNFslut_vs_NyTNF2
Sandsynligheden for sekundært nonrespons efter 6 mdr.	33 %	sek_nonresp_andethalvaar
Andel med moderat respons med ny TNF2	72 %	Modresp_nyTNF2
Tab af respons og/eller frafald fra TNF2 behandling	5 %	TabrespTNF2
Andel non-responders ved ny TNF2	26 %	Nonresp_NyTNF2
Tab af respons eller frafald fra remission/velbehandlet stadie	5 %	tab_frafald_TNF1
Effektforbedring efter test af NyTNF2 og dosisøgning	50 %	ForbedringTest
Tab af respons ved kontinuert dosisøgning	15 %	DO_tabresp_frafald
Andel der afslutter TNF fremfor at få NyTNF2 efter frafald/tab af respons	70 %	TNFslut_v_frafald
Andel med partielt respons i 2. periode med TNF1	30 %	PartResp_kont_test
Andel af partielle responders blandt TNF1 kontinuert	9 %	PartResp_kont_ustest
Anm.: Variabelnavnene (forkortelserne) for de sandsynligheder og andele af patienter, der opnår et givent respons i modellen, svarer til de variabelnavne, der er vist på modellerne i bilaget. Hver variabel (sandsynlighed/andel) henfører således til et specifikt punkt i modellen.		

3. Resultater

3.1 Antistofmonitorering blandt gigtpatienter i behandling med adalimumab

Med de i Tabel 2 viste sandsynligheder og omkostninger peger modellen for adalimumab på en gevinst ved antistofmonitorering både på omkostningssiden og effektsiden.

For scenariet uden antistofmonitorering er omkostningerne for det treårige forløb på gennemsnitligt 247.780 kr. For testscenariet med antistofmonitorering er gennemsnitsomkostningen på 236.396 kr. Der er således en gennemsnitlig besparelse per patient på 11.384 kr. for et treårigt forløb.

I scenariet uden antistofmonitorering befinder hver patient sig i gennemsnit 11,92 måneder i in-optimal behandling. I testscenariet med antistofmonitorering er den tilsvarende gennemsnitlige tid i in-optimal behandling på 10,84 måneder. I sundhedsøkonomiske termer er testscenariet med antistofmonitorering således dominerende, idet det *både* er billigere *og* bedre.

$$\frac{\Delta \text{Omkostning}}{\Delta \text{Effekt}} = \frac{247780 - 236396}{11,92 - 10,84} = \frac{11384 \text{ kr.}}{1,08 \text{ mdr.}}$$

Under de tidligere beskrevne antagelser for modellen vil der for hver patient, der påbegynder behandling med adalimumab, over en treårig periode være en forventelig besparelse på 11.384 kr. og en behandlingsforbedring på 1,08 måned mindre i in-optimal behandling, hvis rutinemæssig antistofmonitorering anvendes.

Tallene er vist i Tabel 4.

Tabel 4: Behandlingsomkostninger og effekter ved de to behandlingsscenarier.

	Behandlingsomkostninger over tre år	Måneder i in-optimal behandling over tre år.
Nutidsscenario uden antistofmonitorering	247.780 kr.	11,92 mdr.
Scenarie med antistofmonitorering	236.396 kr.	10,84 mdr.
Behandlingsgevinster ved antistofmonitorering	11.384 kr.	1,08 mdr.
Kilde: Egne beregninger på baggrund af behandlingsmodel for gigtpatienter i behandling med biologiske lægemidler med eller uden antistofmonitorering.		

Ved afslutning på sidste periode i modellen fordeler patienterne sig som vist i Tabel 5 i hvert af de otte Markov stadier.

Det er værd at bemærke, at relativt flere patienter fortsat er i behandling i scenariet med antistofmonitorering. Dette skulle synes at føre til øgede omkostninger for dette scenarie. De, der afslutter behandling med en TNF- α hæmmer i scenariet med antistofmonitorering, gør dog dette på et relativt tidligere tidspunkt i modellens forløb end tilsvarende i scenariet uden antistofmonitorering.

Tabel 5: Fordelingen af patienter i adalimumab modellens stadier efter 3. år i behandling.

Markov stadie:	Uden antistofmonitorering	Med antistofmonitorering
Første halvårs behandling med førstevalgt TNF-α hæmmer	0	0
Fortsat behandling med førstevalgt TNF-α hæmmer	0,001	0
Velbehandlet/ i remission med førstevalgt TNF-α hæmmer	0,167	0,163
Opstart med dosisøgning	0	0
Velbehandlet med øget dosis	0,016	0,024
Opstart med ny TNF-α hæmmer	0,058	0,078
Velbehandlet med ny TNF-α hæmmer	0,152	0,155
Afsluttet behandling med TNF-α hæmmer	0,605	0,580
Anm.: Tallene viser den procentuelle fordeling af patienter i hvert af de 8 stadier for hvert af de 2 behandlingsscenarier.		

Hovedpointer:

- Ved antistofmonitorering forbliver flere patienter i behandling med TNF-α hæmmere.
- De, der må opgive behandlingen med TNF-α hæmmere, ophører med behandlingen på et tidligere tidspunkt, når der monitoreres for antistofudvikling.
- Antistofmonitorering forbedrer behandlingen og er billigere end behandling i overensstemmelse med nuværende behandling uden antistofmonitorering.

3.2 Følsomhedsanalyser adalimumab

Samtlige variable i modellen (jf. Tabel 2), for hvilke der ikke har været tilstrækkelig evidens, eller variable der vurderes at være særlig centrale for modellens resultater (selvom evidensen har været god), er testet i forhold til deres indvirkning på omkostninger, effekter og den samlede omkostningseffekt-ratio (kalder ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio, jf. Ligning 1). Ved en ICER=0 er scenarierne lige gode.

$$\frac{\Delta \text{Omkostning}}{\Delta \text{Effekt}} = \text{ICER} \quad \text{Ligning 1}$$

Da scenariet med antistofmonitorering både er bedre og billigere end nutidsscenariet er resultaterne af følsomhedsanalyser primært gengivet i forhold til deres effekt på omkostningsforskellen eller effekt-forskellen mellem de to scenarier. Resultaterne af disse følsomhedsanalyser er vist i Tabel 6. De, der har vist sig at være af særlig betydning, er fremhævet med grå.

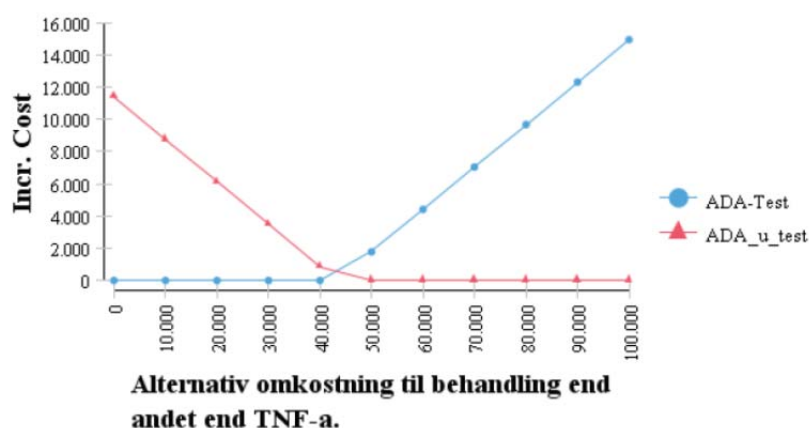
Tabel 6: Resultater fra følsomhedsanalyserne af variablene i adalimumab-modellen.

Variabel	Basis	Testinterval	Betydning for omkostningseffekt-ratioen (ICER)
Omkostning til behandling i 6 mdr. med Adalimumab	63.126	25.000-125.000	Ikke af betydning. Jo større halvårlig omkostning des større besparelse ved testscenariet.
Omkostning til behandling i 6 mdr. med 2nd TNF-hæmmer (IFX/ETA)	54.673	25.000-125.000	Ikke af betydning. Jo større halvårlig omkostning des større besparelse ved testscenariet.
Omkostning til serum- og antistofkoncentrationsmåling	3.000	500-5000	Ikke af betydning. Jo større pris for test des mindre besparelse ved testscenariet.
Omkostning til behandling med dobbelt dosis ADA i 6 mdr.	82.289	50.000-150.000	Ikke af betydning. Jo større omkostning des mindre besparelse ved testscenariet.
Omkostning ved alternativ behandling	0	0-100.000	Af væsentlig betydning. Omkring 42.000 kr. er scenarierne lige dyre.
Andel der får øget dosis ved primært non-respons	0,01	0,01-0,5	Ingen betydning
Andel med 2nd non-respons der får øget dosis	0,28	0,05-0,7	Ikke af betydning. Jo flere med dosisøgning des dyrere bliver nul-test scenariet relativt til testscenariet.
Andel med partielt respons der får øget dosis	0,5	0,05-0,75	Af mindre betydning.
Andel med høj stofkoncentration efter ILite test	0,7	0,1-0,9	Af væsentlig betydning. Ved værdier under ca. 0,375 er effekten ved testscenariet ikke bedst, og ved værdier under 0,52 er testscenariet også dyrest.
Andel med godt respons på dosisøgning	0,20	0,05-0,75	Ingen væsentlig betydning. Jo højere andel des større omkostningsforskel.
Andel med antistoffer mod ADA efter sekundært non-respons	0,6	0,1-0,8	Af betydning. Ved værdier over 0,85 er testscenariet ikke længere bedst.
Andel med antistoffer efter primært non-respons	0,01	0,01-0,5	Ingen betydning
Andel med godt respons der opnår remission indenfor de første 6 mdr.	0,63	0,2-0,8	Ingen betydning
Sandsynligheden for sekundært non-respons	0,33	0,2-0,6	Ingen betydning
Andelen der afslutter TNF-beh. fremfor at starte ny TNF-hæmmer	0,30	0,05-0,75	Ikke af væsentlig betydning. Jo større andel des mindre effektforskel.
Andel med primært non-respons efter 6 mdr.	0,15	0,05-0,5	Ingen betydning
Andel med partielt respons med ny TNF2	0,78	0,05-0,9	Ingen betydning
Andel med antistofdannelse ved partielt respons	0,1	0,05-0,4	Ingen betydning.
Høj stofkoncentration ved partielt respons	0,7	0,3-0,9	Af nogen betydning. Jo højere andel des større effektforskel og tilsvarende større omkostningsforskel.
Tab af respons og/eller frafald fra TNF2 behandling	0,05	0,01-0,25	Ingen betydning
Sandsynligheden for sekundært non-respons i perioden 6-12 mdr.	0,33	0,05-0,5	Ingen betydning
Tab af respons eller frafald fra remission/velbehandlet stadie	0,05	0,01-0,5	Ingen betydning
Andel non-responders ved ny TNF2	0,26	0,05-0,5	Af væsentlig betydning. Ved andel non-respons på ny TNF- α hæmmer på 0,47 er der hverken omkostnings- eller effektforskel. Se grafer nedenfor.
Effektforbedring efter test af NyTNF2 og dosisøgning	0,5	0,05-1	Af betydning. Omkring 0,2-0,25 er scenarierne nogenlunde lige omkostningstunge og effektive (se grafer).
Tab af respons ved kontinuert dosisøgning	0,15	0,01-0,5	Ingen betydning
Andel der afslutter TNF fremfor at få NyTNF2 ved frafald/tab af respons	0,7	0,05-0,75	Ingen betydning.
Anm.: Basis er den værdi, der er brugt i modellen. Værdien er så varieret i overensstemmelse med det angivne testinterval. Variablenes værdier er ændret en ad gangen, mens øvrige variable har antaget basis-værdi (one-way sensitivity analysis).			

Det er i modellen valgt at holde omkostningerne til en alternativ behandling til TNF- α hæmmere udenfor. Ved afslutning på behandling med TNF- α hæmmere er patienterne derfor endt i et stadie, hvortil der hverken er knyttet omkostninger eller effekter.

Dette kunne få den konsekvens, at det behandlingsscenarie, hvori flest patienter, der afslutter behandlingen med TNF- α hæmmere, ender i længst tid, ser mest fordelagtigt ud. Der er derfor lavet følsomhedsanalyser, hvor denne alternative omkostning har fået en værdi på mellem 0-100.000 kr. Figur 2 viser, hvorledes dette påvirker omkostningsforskellen mellem de 2 scenarier.

Figur 2: Omkostningsforskellen mellem scenarierne (Incr. Cost) som funktion af omkostningerne ved et alternativt behandlingsprincip (non TNF- α hæmmer)



Figurforklaring: Linjerne viser omkostningsforskellen mellem de 2 scenarier ved forskellige priser for behandling med andet end TNF- α hæmmerne. Den linje, der ligger øverst, repræsenterer det dyreste scenarie. Først over en pris på ca. 42.000 bliver scenariet med antistofmonitorering dyrere.

Ved omkostninger på alternativer til TNF- α behandling på over ca. 42.000 halvårligt er testscenariet ikke længere omkostningsbesparende – om end dog stadig mere effektivt. Til sammenligning ligger de årlige omkostninger for behandlingen til 2 af de mere udbredte alternativer til TNF- α behandlingen tocilizumab og rituximab i omegnen af 65.000-95.000 kr.

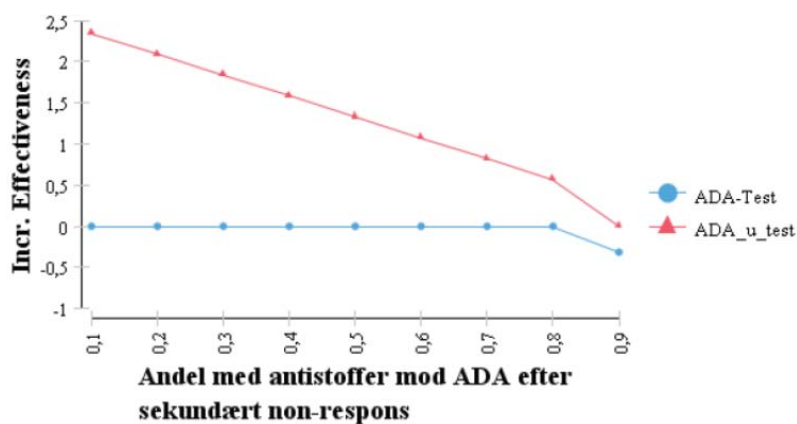
(www.irf.dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/arkiv/simponi_golimumab.htm).

Udover ovennævnte har det ikke været muligt at finde dokumentation i litteraturen for andelen af patienter med antistofudvikling efter sekundært non-respons hos adalimumab patienter. Den totale andel er kendt, men denne dækker over både primære og sekundære non-responders samt patienter med partielt respons. I modellen er andelen med antistofdannelse, målt efter sekundært non-respons, sat til 60 %.

Følsomhedsanalyserne viser, at kommer den over 85 %, vil testscenariet ikke længere være dominerende. Alt andet lige må antistofmonitoreringen dog også være overflødig, jo tættere sandsynligheden kommer på 100 %.

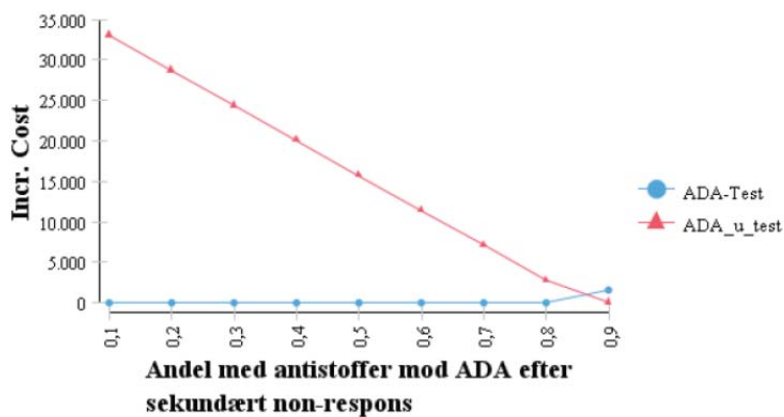
Figur 3 viser effektforskellen som følge af ændringer i sandsynligheden, mens sammenhængen mellem omkostningerne og sandsynligheden er vist i Figur 4.

Figur 3: Effektforskellen mellem de 2 scenarier som følge af ændringer i andelen af patienter med antistofudvikling ved sekundært non-respons



Figurforklaring: Den øverste linje repræsenterer det scenarie, hvortil der er knyttet flest måneder i inoptimal behandling, her scenariet uden antistofmonitorering. Ved værdier over ca. 0,85 er der ingen forskel.

Figur 4: Omkostningsforskellen (Incr. Cost) mellem de 2 scenarier ved ændringer i andelen af patienter med antistofudvikling ved sekundært non-respons



Figurforklaring: Den øverste linje repræsenterer det scenarie, hvortil der er knyttet højeste omkostninger, her scenariet uden antistofmonitorering. Ved værdier over ca. 0,85 er der ingen forskel.

3.3 Sammenfatning på analyserne for adalimumab

Ovennævnte gennemgang viser, at resultaterne for adalimumab er forholdsvis robuste ift. ændringer i de sandsynligheder, fordelinger og omkostninger, der er brugt i modellen. Største usikkerhedsmoment er manglen på estimatet for hvor stor effekt og hvor store omkostninger, der er forbundet med behandlingsalternativerne til TNF- α hæmmerne. Under en antagelse om, at prisen for alternativ behandling er større end 42.000 kr./halvårligt, er antistofmonitorering ikke længere omkostningsbesparende

sammenlignet med ingen antistofmonitorering. Dette forudsætter dog, at alle, der ophører med behandling med TNF- α hæmmere, har omkostninger til den alternative behandling i det lag. Dertil kommer, at modelberegningerne alene omfatter omkostningerne forbundet med indkøb af de dyre TNF- α hæmmere. Afløste besparelser forårsaget af færre indlæggelser og ambulante besøg både i modellens løbetid, men i særdeleshed på længere sigt, er således ikke inkluderet.

Samlet set viser analyserne, at der med de forudsætninger og antagelser om forløb og behandlingsudfald, som der er lagt i modellen, med en vis sikkerhed kan konkluderes, at antistofmonitorering i forbindelse med behandlingen med adalimumab vil være hensigtsmæssig. Det være sig både i forhold til at undgå unødigt behandling med ringe eller ingen effekt og i forhold til et økonomisk perspektiv.

I det efterfølgende er resultaterne fra modellen af infliximab gennemgået.

Hovedkonklusioner for adalimumab:

- Resultaterne fra modellen er følsomme overfor ændringer i de anvendte værdier for:
 - Omkostningerne ved alternativ behandling til TNF- α hæmmerne.
 - Andelen af sekundære non-responders, der har højstofkoncentration.
 - Andelen af sekundære non-responders, der har udviklet antistoffer.
 - Andelen af non-responders ved opstart med sekundær TNF- α hæmmer.
 - Effekten af at have testet for antistofudvikling i forhold til responset på dosisøgning og i forhold til opstart med en ny TNF- α hæmmer.
- Kun omkostningerne til alternativ behandling til TNF- α hæmmerne vurderes at kunne påvirke resultaterne i en grad, så konklusionen om antistofmonitoreringens dominans ændres.
- Resultatet om at antistofmonitorering er dominant (bedre *og* billigere) end nuværende praksis er således forholdsvist robust.

3.4 Antistofmonitorering blandt gigtpatienter i behandling med infliximab

Med de sandsynligheder, fordelinger og omkostninger der blev vist i Tabel 3, giver modellen for behandlingen med infliximab som førstevalg nogle lidt andre resultater end dem for adalimumab.

Scenariet med antistofmonitorering er fortsat mere effektivt ift. at undgå tid i in-optimal behandling, men omkostningerne ved antistofmonitoreringsscenariet er dyrest. antistofmonitoreringsscenariet dominerer således ikke længere, og man kommer til at skulle betale 5.323 kr. per sparet måned i in-optimal behandling (omkostnings-effektratioen, ICER).

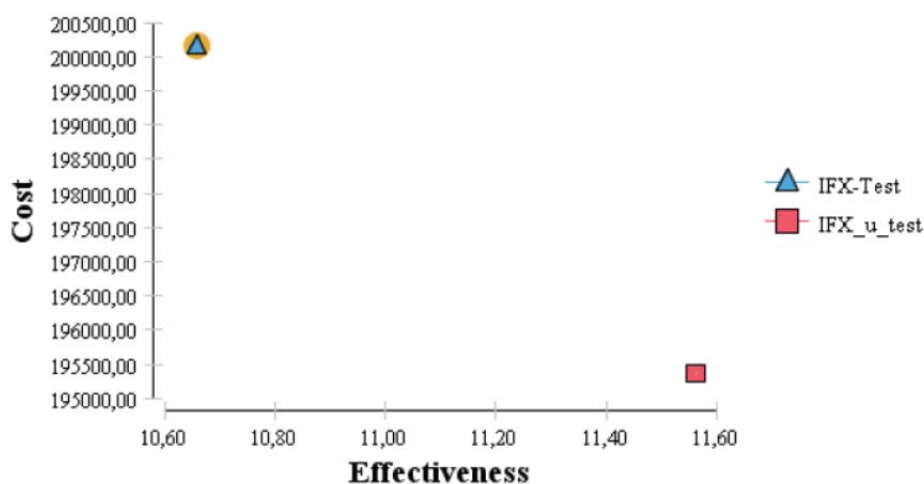
Gennemsnitsomkostningen for tre år i behandling med infliximab med antistofmonitorering er 200.155 kr., mens den tilsvarende omkostning uden antistofmonitorering er udregnet til 195.364 kr.

Effektgevinsten er lidt mindre end i modellen for adalimumab, og den samlede omkostnings-effekt ratio (ICER, incremental cost-effectiveness ratio, jf. Ligning 2) ser således ud:

$$ICER = \frac{\Delta \text{Omkostning}}{\Delta \text{Effekt}} = \frac{200155 - 195364}{10,66 - 11,56} = \frac{4791}{-0,9} = 5323 \text{ kr./mdr.} \quad \text{Ligning 2}$$

Figur 5 viser, hvorledes omkostnings- og effektforskellene ser ud for de 2 scenarier. Det skal holdes in mente, at effektmålet er "måneder i in-optimal behandling", hvorfor færre er bedre.

Figur 5: Omkostnings- og effektforskelle for de 2 scenarier i infliximab modellen



Figurforklaring: Omkostningerne (y-aksen) for det treårige behandlingsforløb er afbildet på y-aksen. Effekten (måneder i in-optimal behandling) er afbildet på x-aksen. Det skal erindres, at færre måneder i in-optimal behandling er bedre. Den blå trekant viser omkostninger og effekter for antistofmonitoreringsscenariet, mens den røde firkant viser nutidsscenariet, der er billigere men dårligere.

Tabel 7 viser, hvorledes patienterne fordeler sig ved afslutningen på modellens 3. år. Heraf fremgår det, at en langt større del af patienterne i scenariet med antistofmonitorering befinder sig i behandling med en sekundær TNF- α hæmmer relativt til scenariet uden antistofmonitorering. I scenariet uden

antistofmonitorering er relativt flere derimod i dosisøgning. Forskellen på omkostningerne til behandling med en sekundær TNF- α hæmmer ift. dem forbundet med dosisøgning er i infliximab-modellen betydelige (61.998 kr. vs. 42.966 kr.). Da antistofmonitoreringen medfører, at færre patienter får (in-optimal) dosisøgning men i stedet skifter til en ny TNF- α hæmmer, er dette den primære forklaring på, at scenariet med antistofmonitorering genererer flere omkostninger end det uden. I følsomhedsanalyserne nedenfor er det derfor også indledningsvist forklaret, hvorledes højere omkostninger ved dosisøgning påvirker modellens resultater.

Flere patienter er dog samlet set fortsat i behandling i scenariet med antistofmonitorering.

Tabel 7: Fordelingen af patienter i infliximab modellens stadier efter 3. år i behandling.

Markov stadie:	Uden antistof-monitorering	Med antistof-monitorering
Første halvårs behandling med førstevalgt TNF-α hæmmer	0	0
Fortsat behandling med førstevalgt TNF-α hæmmer	0	0
Velbehandlet / i remission med førstevalgt TNF-α hæmmer	0,174	0,168
Opstart med dosisøgning	0	0
Velbehandlet med øget dosis	0,056	0,023
Opstart med ny TNF-α hæmmer	0,039	0,057
Velbehandlet med ny TNF-α hæmmer	0,164	0,234
Afsluttet behandling med TNF-α hæmmer	0,566	0,519
Anm.: Tallene viser den procentuelle fordeling af patienter i hvert af de 8 stadier for hvert af de 2 behandlingsscenarier.		

Hovedpointer:

- Ved antistofmonitorering forbliver flere patienter i behandling med TNF- α hæmmere.
- De, der må opgive behandlingen med TNF- α hæmmere, ophører med behandlingen på et tidligere tidspunkt, når der monitoreres for antistofudvikling.
- Antistofmonitorering reducerer den samlede tid, hvor patienten er i dyr behandling med en TNF- α hæmmer uden at opnå et respons.
- Med antistofmonitorering bliver behandlingen samlet set dyrere. Det skyldes, at flere patienter skifter til behandling med en ny TNF- α hæmmer, der relativt set er dyrere end den dosisøgning, som patienterne ellers havde fået.
- Ekstra-omkostningen til den medicinske behandling ved antistofmonitorering er på 5.323 kr. fordelt på 3 år.

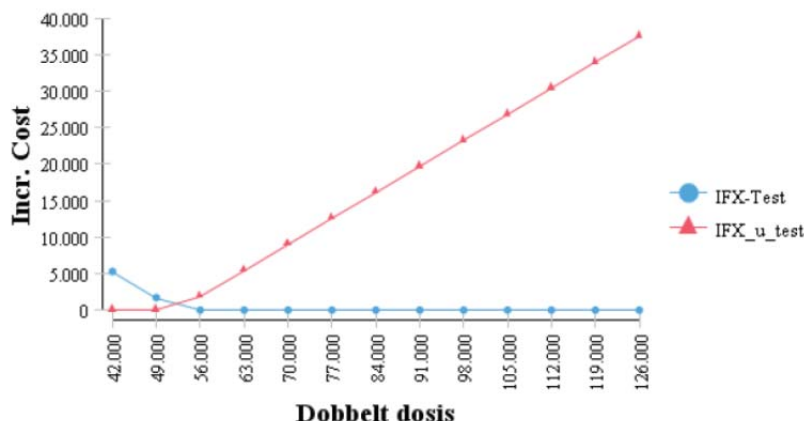
3.5 Følsomhedsanalyser infliximab

Omkostningerne ved dosisøgning er i infliximab-modellen prissat til 42.966 kr. svarende til behandling af en person på 67 kg hver 8. uge med 300 mg. infliximab (ca. 4,5 mg/kg). Er dosis derimod sat op til 5 mg/kg, svarer det til en omkostning på 47.979 kr. halvårligt. Anvendes denne værdi i modellen, falder omkostningsforskellen mellem de to scenarier til 2.235 kr. over de 3 år.

Figur 6 viser sammenhængen mellem prisen for behandling med øget dosis og omkostningsforskellen mellem scenarierne.

Det fremgår heraf, at en halvårlig omkostning på ca. 52.000 kr. ved dosisøgning giver en omkostningsforskel mellem de 2 scenarier på nul.

Figur 6: Omkostningsforskellen (Incr. Cost) som funktion af den halvårslige pris for behandling med øget dosis (basis i modellen er 42.966 kr.)

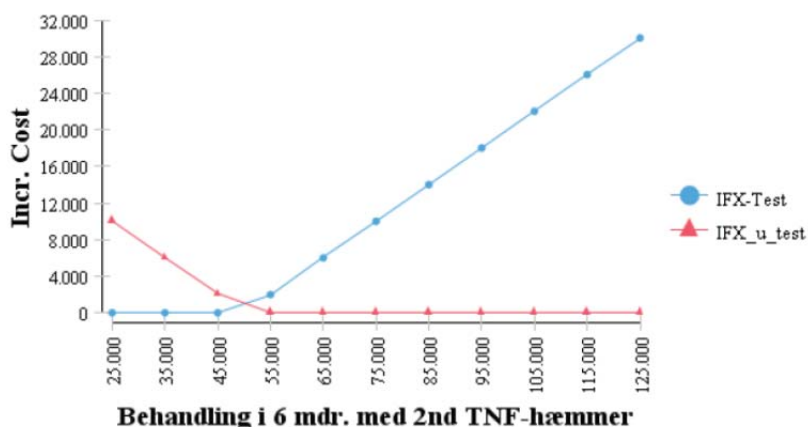


Figurforklaring: Den øverste linje repræsenterer det scenarie, hvortil der er knyttet flest omkostninger. Under priser på ca. 52.000 kr. for behandling i øget dosis er antistofscenariet dyrest, mens scenariet uden antistofmonitorering er dyrest, når prisen kommer over 52.000 kr. halvårligt.

På samme måde betyder den halvårslige omkostning til behandling med en sekundær TNF- α hæmmer meget for resultaterne. Ved en pris på 50.000 kr. halvårligt er de 2 scenarier lige dyre. I modellen er en gennemsnitspris af omkostningerne til behandling med enten adalimumab eller etanercept brugt, udregnet til 62.000 kr. halvårligt. Tallet er udregnet med baggrund i Lægemiddelstyrelsens oplyste indkøbspris for apotekerne (AIP). Dette er ikke nødvendigvis den pris, som sygehusene betaler via Amgros, hvorfor de 62.000 kr. halvårligt sandsynligvis er højt sat.

Figur 7 viser, hvorledes omkostningsforskellen mellem scenarierne ændres, når prisen på den sekundære TNF- α hæmmer ændres.

Figur 7: Omkostningsforskel (Incr. Cost) som funktion af den halvårslige pris for behandling med sekundær TNF- α hæmmer (basis i modellen er knap 62.000 kr.)



Figurforklaring: Den øverste linje repræsenterer det scenarie, hvortil der er knyttet flest omkostninger. Under priser på ca. 50.000 kr. for behandling med en ny TNF- α hæmmer er nutidsscenariet dyrest, mens scenariet med antistofmonitorering er dyrest, når prisen kommer over 50.000 kr. halvårligt.

For de øvrige variable i modellen giver Tabel 8 et overblik over resultaterne af følsomhedsanalyserne. Markering med gråt angiver, at de endelige resultater er følsomme overfor ændringer i pågældende variabels størrelse.

Det væsentligste budskab fra Tabel 8 er, at jo flere der sættes i dosisøgning, des mindre bliver omkostningsforskellen på de 2 scenarier. Dvs. den pris, der betales for den reducerede behandlingstid i in-optimal behandling, falder. Dette er i overensstemmelse med, at det, der primært driver resultaterne, er den forholdsvis store omkostningsforskel mellem behandling med en ny TNF- α hæmmer ift. dosisøgning. Modellen er således også generelt meget følsom overfor ændringer i de parametre, der påvirker forholdet mellem hvor mange, der får dosisøgning, vs. hvor mange der sættes i behandling med en ny TNF- α hæmmer.

Tabel 8 viser også, at modellen er følsom overfor de andele af patienter, der er antistofpositive efter hhv. primært eller sekundært non-respons samt ved partielt respons. Eftersom analyserne kun afspejler one-way-følsomhedsanalyser, dvs. hvor kun en parameter er ændret ad gangen, skal dette ikke give anledning til bekymring. Samlet set skal sandsynlighederne for at være antistofpositiv efter både primært og sekundært non-respons samt partielt respons nemlig falde, for at resultaterne ændres. Dette ville betyde, at den af litteraturen underbyggede andel på 44 % med antistoffer var for høj, hvilket ikke synes sandsynligt. Konklusionen må således være, at selvom andelen af patienter med antistofdannelse påvirker resultaterne, så er det usandsynligt, at det samlede billede ændrer sig. Bilag 4: Følsomhedsanalyser i infliximab modellen viser enkeltdele af disse følsomhedsanalyser.

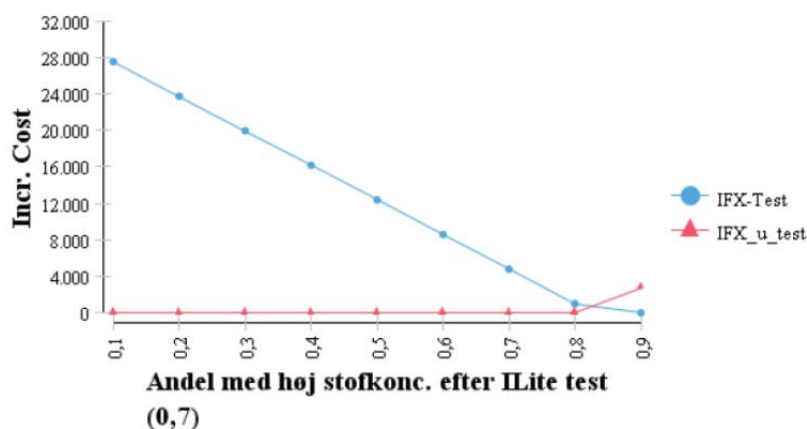
Tabel 8 viser også, at andelen af patienter, der med et non-respons havde høj stofkoncentration, var af stor betydning for de endelige resultater. Det har i litteraturen ikke været muligt at finde dokumentation for denne størrelse. I modellen er det antaget, at 70 % har høj stofkoncentration (blandt de uden antistoffer). Jf. den kliniske følgegruppe kunne 75 % ligeså godt have været anvendt. Der er dog konsensus i gruppen om, at niveauet må ligge deromkring.

Omkostningsestimaterne i modellen er, som det fremgår af Figur 8, dog temmelig sensitive ift. størrelsen af den andel med høj stofkoncentration. Kommer andelen over 82 % er de to behandlingsscenarier således lige dyre, og antistofmonitoreringsscenariet ville konkluderes at være bedst på baggrund af effektgevinsten alene.

Tabel 8: Resultater fra følsomhedsanalyserne af variablene i infliximab-modellen.

Variabel	Basis	Testinterval	Betydning for resultaterne:
Behandling i første 6 mdr. med infliximab	48.474,8 kr.	25.000-125.000 kr.	Ingen betydning
Behandling i 6 mdr. med 2nd TNF-hæmmer (ADA/ETA)	61.998,3 kr.	25.000-125.000 kr.	Af stor betydning. Ved ca. 50.000 kr. er omkostningsforskellen 0.
Test	3.000 kr.	0-5.000 kr.	Af mindre betydning. Jo større pris for testen des større omkostningsforskel.
Omkostning ved dobbelt dosis infliximab	42.966,3 kr.	42.000-126.000 kr.	Af stor betydning. Ved ca. 52.000 kr. er omkostningsforskellen 0.
Halvårlig behandlingsomkostning infliximab	28.644,2 kr.	25.000-125.000 kr.	Ingen praktisk betydning.
Alternativ omkostning til behandling end andet end TNF-a.	0	0-100.000 kr.	Af nogen betydning. Jo større værdi des større omkostningsforskel.
Andel der får øget dosis ved primært non-respons	0,01	0,01-0,5	Af nogen betydning. Jo større andel des mindre forskel på de to scenarier.
Andel med 2nd non-respons der får øget dosis	0,8	0,1-0,7	Af nogen betydning. Jo større andel des mindre forskel på de to scenarier.
Andel med partielt respons der får øget dosis	0,76	0,05-0,8	Af nogen betydning. Jo større andel, des mindre forskel på de to scenarier.
Andel med godt respons på dosisøgning	0,33	0,05-0,75	Ingen betydning.
Andel med antistoffer efter primært non-respons	0,45	0,01-0,5	Af stor betydning. Omkring 0,35 vender billedet.
Andel med antistoffer mod IFX efter sekundært non-respons	0,8	0,4-0,9	Af stor betydning. I omegnen af 0,65-0,7 vender billedet.
Andel med antistofdannelse ved partielt respons	0,55	0,05-0,75	Af stor betydning. I omegnen af 0,35-0,45 vender billedet.
Andel med høj stofkonc. efter ILite test	0,7	0,1-0,9	Af stor betydning. Ved 0,83 er omkostningsforskellen 0, mens effektforskellen er størst ved 0,8.
Høj stofkoncentration ved partielt respons	0,7	0,1-0,9	Af mindre betydning.
Andel med godt respons der opnår remission indenfor de første 6 mdr.	0,64	0,2-0,8	Ingen betydning.
Andel med primært non-respons efter 6 mdr.	0,29	0,05-0,6	Af mindre betydning. Ved 0,47 er ICER 0.
Sandsynligheden for sekundært non-respons	0,33	0,1-0,7	Af mindre betydning. Des større andel, des mere koster den vundne ekstra effekt.
Andelen der afslutter TNF-beh. fremfor at starte ny TNF-hæmmer	0,30	0,1-0,6	Af nogen betydning. Ved 0,17 er ICER 0.
Sandsynligheden for sekundært non-respons efter 6 mdr.	0,33	0,05-0,5	Ingen betydning.
Andel med moderat respons med ny TNF2	0,72	0,3-0,9	Af nogen betydning. Des større andel, des mere koster den vundne ekstra effekt.
Tab af respons og/eller frafald fra TNF2 behandling	0,05	0,05-0,5	Af mindre betydning.
Andel non-responders ved ny TNF2	0,26	0,05-0,5	Af nogen betydning. Under 0,17 vender billedet.
Tab af respons eller frafald fra remission/velbehandlet stadie	0,05	0,01-0,5	Ingen betydning.
Effektforbedring efter test af NyTNF2 og dosisøgning	0,5	0,3-0,9	Af stor betydning. Omkring 0,57 vender billedet (se grafer).
Tab af respons ved kontinuert dosisøgning	0,15	0,01-0,5	Ingen betydning.
Andel der afslutter TNF fremfor at få NyTNF2 efter frafald/tab af respons	0,7	0,25-0,95	Ingen betydning.
Andel med partielt respons i 2. periode med TNF1	0,3	0,1-0,6	Ingen betydning.
Andel af partielle responders blandt TNF1 kontinuert uden test	0,09	0,01-0,3	Ingen betydning.
Anm.: Basis er den værdi, der er brugt i modellen. Værdien er så varieret i overensstemmelse med det angivne testinterval. Variablenes værdier er ændret en ad gangen, mens øvrige variable har antaget basis-værdi (one-way sensitivity analysis). ICER=0 er ensbetydende med, at scenarierne er lige gode (der er ingen omkostningsforskel og ingen effektforskel).			

Figur 8: Omkostningsforskellen (Incr. Cost) mellem de to scenarier som funktion af andelen med høj stofkoncentration og fravær af antistoffer ved non-respons.



Figurforklaring: Den øverste linje repræsenterer det scenarie, hvortil der er knyttet flest omkostninger. Andelen af patienter, der antages at have en høj stofkoncentration ved tab af respons og fravær af antistoffer, skal over ca. 82 %, førend scenariet med antistofmonitorering bliver billigst.

I det følgende er resultaterne fra følsomhedsanalyserne omkring størrelsen af en potentiel effektforbedring ved antistofmonitoreringen gennemgået.

Det er, som tidligere nævnt, antaget, at andelen af patienter, der afslutter behandling med TNF- α hæmmere fremfor at få behandling med en ny TNF- α hæmmer i forbindelse med et utilstrækkeligt respons, påvirkes af viden om antistofdannelse.

Således antages det, at andelen, der afslutter behandling, mindskes til fordel for flere, der forsætter behandling med en ny TNF- α hæmmer. Konkret medfører denne antagelse, at de 30 %, der ellers ville afslutte behandlingen, er reduceret til 15 %. Andelen, der påbegynder behandling med en ny TNF- α hæmmer, er tilsvarende øget fra 70 % til 85 %.

Dertil kommer en reduktion i antallet af non-responders blandt dem, der får en sekundær TNF- α hæmmer (fra 26 % til 13 %). Samt en reduktion i antallet med tab af respons efter dosisøgning i andet halvår med dosisøgning (fra 15 % til 7,5 %).

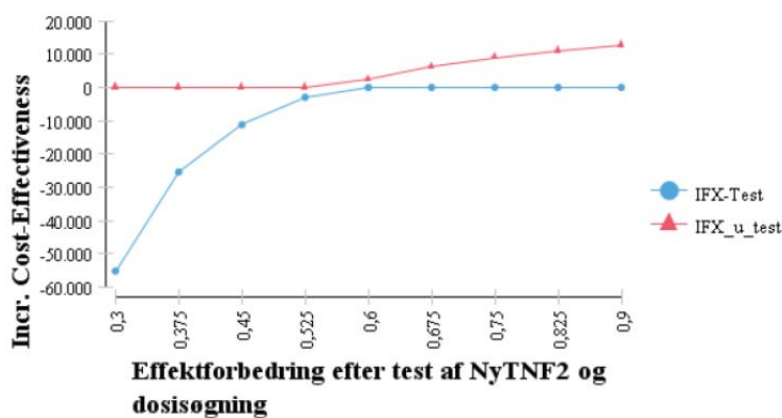
Antagelserne er nærmere uddybet i de indledende afsnit af notatet (2.1). Det er dog værd at bemærke, at effektforbedringen påvirker modellens omkostninger i opadgående retning. Flere, der skifter til ny TNF- α hæmmer fremfor at afslutte behandling, betyder flere af de dyre behandlinger med en ny TNF- α hæmmer. Disse genererer dog også tilsvarende mere effekt.

Størrelsen af effektforbedringen er sat til 50 % – lavet som en direkte interaktion med base-case sandsynligheden (sandsynligheden som den er sat i scenariet uden antistofmonitorering). Værdien 1 svarer således til ingen forbedring.

Af efterfølgende Figur 9 fremgår det, at såfremt effekten af antistofmonitorering falder – og blot ganske lidt – så vil dette scenarie være det mest omkostningseffektive.

I intervallet fra 0,3-0,58 befinder test-scenariet sig under nul, hvilket betyder, at der skal betales relativt til nul-test scenariet pr. undgået måned i in-optimal behandling. Ved værdier højere end 0,58 opnås en relativ besparelse med test-scenariet per undgået måned i in-optimal behandling. Test-scenariet er her dominerende.

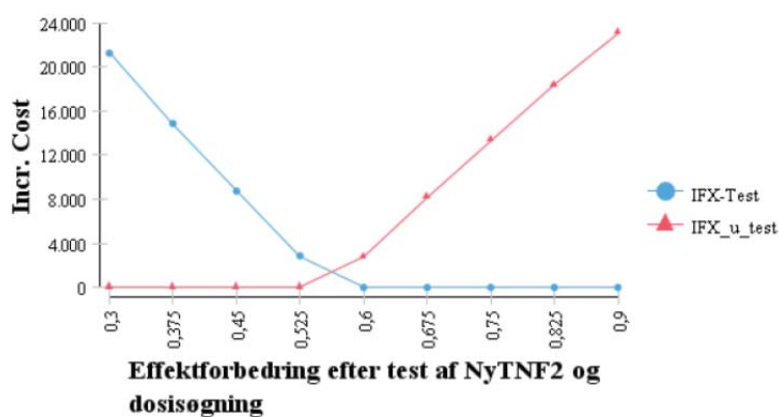
Figur 9: Omkostnings-effekt ratioen som funktion af ændringer i den antagede behandlingsforbedring som følge af antistofmonitorering (basis i modellen er 0,5)



Figurforklaring: I modellen er størrelsen af effektforbedringen sat til 0,5. Værdier herunder betyder en endnu større afledt effekt af antistofmonitorering end i modellen. Ved værdien 1 er der ingen afledt effekt. Figuren viser, at hvis værdier kommer over ca. 0,54 vil vi ikke længere skulle betale for at undgå en måned i inoptimal behandling, men testscenariet ville være både bedre og billigere.

Figur 10 viser omkostningsforskellen alene og skulle gerne illustrere, hvorfor Figur 9 ser ud som den gør.

Figur 10: Omkostningsforskellen mellem de to scenarier som funktion af effektforbedringen ved antistofmonitorering



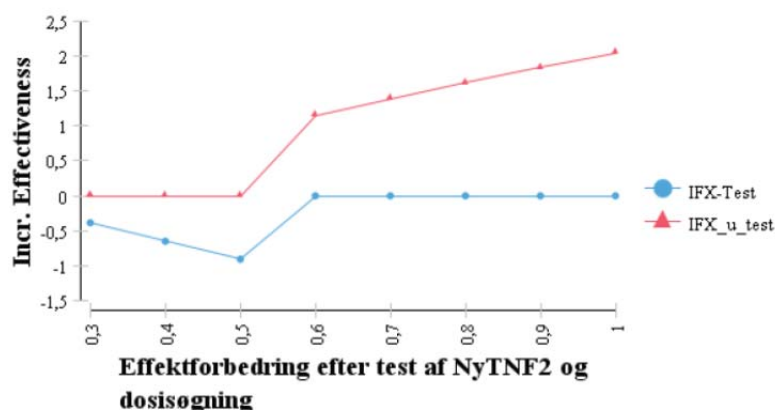
Figurforklaring: Den øverste linje repræsenterer det scenarie, hvortil der er knyttet flest omkostninger. Størrelsen af den afledte effektforbedring ved antistofmonitorering er afbilledet på x-aksen. Ved ca. 0,54 er der ingen forskel på omkostningerne ved de 2 behandlingsscenarier.

Effektforskellen mellem de 2 scenarier er vist i Figur 11. Effektforskellen er jævnt stigende (nul-test genererer flest måneder i in-optimal behandling) og højest ved en relativ effektforbedring på 1, hvilket vil sige ingen "ekstra" effekt af antistofmonitorering (og deraf følgende flere der ophører med TNF- α behandling). Var det således antaget, at antistofmonitorering kun ledte til en ændring i behandlings-

praksis uden afledte effekter på sandsynlighederne for udfald, ville man formentlig overestimere værdien af antistofmonitoreringen.

Eftersom den eksakte afledte effekt af antistofmonitoreringen (af gode grunde) ikke har kunnet underbygges af litteraturen, er følsomhedsanalysen af netop denne variabel central, da den viser, at et fejlskøn om den formodede størrelse har konsekvenser for, hvorvidt antistofmonitoreringen vurderes at være omkostningseffektiv eller ej. Analysen cementerer dog også, at den udregnede effektgevinst ved antistofmonitoreringen er robust i forhold til et eventuelt fejlskøn.

Figur 11: Effektforskellen mellem de to scenarier som funktion af effektforbedringen ved antistofmonitorering



Figurforklaring: Den øverste linje repræsenterer det scenarie, hvortil der er knyttet flest måneder i in-optimal behandling. Uanset størrelsen på den afledte effekt af antistofmonitorering (vist på x-aksen) er der knyttet en ringere effekt til scenariet uden antistofmonitorering.

Resultaterne af de øvrige følsomhedsanalyser er vedlagt som bilag. Konklusionen på dem er, at modellens resultater ikke er følsomme overfor ændringer i størrelserne.

3.6 Sammenfatning på analyserne for infliximab

Det er vurderingen, at resultaterne for infliximab er noget mere følsomme overfor størrelsen af de sandsynligheder, fordelinger og omkostninger, der er anvendt sammenlignet med resultaterne for adalimumab.

Konklusioner om en effektgevinst ved antistofmonitorering er dog robust for ændringer i modellens parametre.

For omkostningsforskellene mellem de 2 scenarier er modellen langt mere følsom. For størsteparten af de sandsynligheder og fordelinger, som modellen er følsom overfor, gælder det, at mindre ændringer medfører, at antistofmonitoreringen bliver omkostningsneutral.

Når det kommer til størrelsen af de omkostninger, der er forbundet med dosisøgning og behandling med en sekundær TNF- α hæmmer, er dette ligeledes gældende. En reduktion i omkostningen til behandling med en sekundær TNF- α hæmmer fra de knap 62.000 kr. halvårligt til 50.000 kr. halvårligt ligestiller de to behandlingsscenarier på omkostningssiden. En tilsvarende øgning i omkostningerne forbundet med behandling med infliximab i en øget dosis til over 52.000 kr. halvårligt har samme konsekvens. Dertil kommer, at modelberegningerne alene omfatter omkostningerne forbundet med indkøb

af de dyre TNF- α hæmmere. Afledte besparelser forårsaget af færre indlæggelser og ambulante besøg både i modellens løbetid, men i særdeleshed på længere sigt, er således ikke inkluderet.

Uanset, peger analysen dog på en robust effektforbedring som følge af antistofmonitorering.

Hovedkonklusioner for infliximab:

- Resultaterne fra modellen er følsomme overfor ændringer i de anvendte værdier for:
 - Omkostningerne ved dosisøgning relativt til omkostningerne til en ny TNF- α hæmmer.
 - Andelen af sekundære non-responders, der har højstofkoncentration.
 - Andelen af sekundære non-responders, der har udviklet antistoffer.
 - Effekten af at have testet for antistofudvikling i forhold til responset på dosisøgning og i forhold til opstart med en ny TNF- α hæmmer.
- De relative omkostningsforskelle mellem dosisøgning og en ny TNF- α hæmmer vurderes at være de mest afgørende for modellens resultater. Ændringer i de øvrige parametre, som modellen er følsom overfor, vil være til fordel for antistofmonitorering og reducerer den i forvejen beskedne omkostningsforskel.
- Resultatet om, at antistofmonitorering giver færre måneder i in-optimal behandling end nuværende praksis, er robust.

Litteratur

Der er i notatet henvist til følgende forfattere på gigt-delen: Blom et al. 2010, Bartelds et al. 2011, Bartelds et al. 2010, Bartelds et al. 2007, Bendtzen et al. 2006, Bendtzen et al. 2007, Chen et al. 2006, Du Pan et al. 2009, Edrees, Misra & Abdou 2005, Hetland et al. 2010, Hetland et al. 2008, Hetland et al. 2005, Hyrich et al. 2007, Jamnitski et al. 2011, Kaplan et al. 2007, Klareskog et al. 2004, Ma et al. 2009, Mulleman et al. 2009, Pascual-Salcedo et al. 2011, Rahman et al. 2007, St Clair et al. 2002, Takeuchi et al. 2011, van Riel, Fransen & Scott 2004.

Bartelds, G.M., Krieckaert, C.L., Nurmohamed, M.T., van Schouwenburg, P.A., Lems, W.F., Twisk, J.W., Dijkmans, B.A., Aarden, L. & Wolbink, G.J. 2011, "Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up", *JAMA : the journal of the American Medical Association*, vol. 305, no. 14, pp. 1460-1468.

Bartelds, G.M., Wijbrandts, C.A., Nurmohamed, M.T., Stapel, S., Lems, W.F., Aarden, L., Dijkmans, B.A., Tak, P.P. & Wolbink, G.J. 2010, "Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 69, no. 5, pp. 817-821.

Bartelds, G.M., Wijbrandts, C.A., Nurmohamed, M.T., Stapel, S., Lems, W.F., Aarden, L., Dijkmans, B.A., Tak, P.P. & Wolbink, G.J. 2007, "Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, no. 7, pp. 921-926.

Bendtzen, K., Geborek, P., Svenson, M., Larsson, L., Kapetanovic, M.C. & Saxne, T. 2006, "Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, no. 12, pp. 3782-3789.

Bendtzen, K., Geborek, P., Svenson, M., Larsson, L., Kapetanovic, M.C. & Saxne, T. 2007, "Behandling af reumatoid artrit med anti-tumornekrosefaktor- α -antistof. individuel monitorering af biotilgængelighed og immunogenicitet - sekundærpublikation", *Ugeskrift for læger*, vol. 169, no. 5, pp. 420-423.

Blom, M., Kievit, W., Kuper, H.H., Jansen, T.L., Visser, H., den Broeder, A.A., Brus, H.L., van de Laar, M.A. & van Riel, P.L. 2010, "Frequency and effectiveness of dose increase of adalimumab, etanercept, and infliximab in daily clinical practice", *Arthritis care & research*, vol. 62, no. 9, pp. 1335-1341.

Chen, Y.F., Jobanputra, P., Barton, P., Jowett, S., Bryan, S., Clark, W., Fry-Smith, A. & Burls, A. 2006, "A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness", *Health technology assessment (Winchester, England)*, vol. 10, no. 42, pp. iii-iv, xi-xiii, 1-229.

Du Pan, S.M., Dehler, S., Ciurea, A., Ziswiler, H.R., Gabay, C., Finckh, A. & Swiss Clinical Quality Management Physicians 2009, "Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 61, no. 5, pp. 560-568.

Edrees, A.F., Misra, S.N. & Abdou, N.I. 2005, "Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-alpha serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions", *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 23, no. 4, pp. 469-474.

Hetland, M.L., Christensen, I.J., Tarp, U., Dreyer, L., Hansen, A., Hansen, I.T., Kollerup, G., Linde, L., Lindegaard, H.M., Poulsen, U.E., Schlemmer, A., Jensen, D.V., Jensen, S., Hostenkamp, G., Ostergaard, M. & All Departments of Rheumatology in Denmark 2010, "Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 62, no. 1, pp. 22-32.

Hetland, M.L., Lindegaard, H.M., Hansen, A., Podenphant, J., Unkerskov, J., Ringsdal, V.S., Ostergaard, M. & Tarp, U. 2008, "Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 67, no. 7, pp. 1023-1026.

Hetland, M.L., Unkerskov, J., Ravn, T., Friis, M., Tarp, U., Andersen, L.S., Petri, A., Khan, H., Stenver, D.I., Hansen, A. & Ostergaard, M. 2005, "Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO)", *Scandinavian journal of rheumatology*, vol. 34, no. 1, pp. 40-44.

Hyrich, K.L., Lunt, M., Watson, K.D., Symmons, D.P., Silman, A.J. & British Society for Rheumatology Biologics Register 2007, "Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 56, no. 1, pp. 13-20.

Jamnitski, A., Bartelds, G.M., Nurmohamed, M.T., van Schouwenburg, P.A., van Schaardenburg, D., Stapel, S.O., Dijkmans, B.A., Aarden, L. & Wolbink, G.J. 2011, "The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 2, pp. 284-288.

Kaplan, G.G., Hur, C., Korzenik, J. & Sands, B.E. 2007, "Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 26, no. 11-12, pp. 1509-1520.

Klareskog, L., van der Heijde, D., de Jager, J.P., Gough, A., Kalden, J., Malaise, M., Martin Mola, E., Pavelka, K., Sany, J., Settas, L., Wajdula, J., Pedersen, R., Fatenejad, S., Sanda, M. & TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators 2004, "Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial", *Lancet*, vol. 363, no. 9410, pp. 675-681.

Ma, C., Panaccione, R., Heitman, S.J., Devlin, S.M., Ghosh, S. & Kaplan, G.G. 2009, "Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab", *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 30, no. 10, pp. 977-986.

Mulleman, D., Meric, J.C., Paintaud, G., Ducourau, E., Magdelaine-Beuzelin, C., Valat, J.P., Goupille, P. & Centre National de la Recherche Scientifique UMR 6239 GICC 2009, "Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis", *Arthritis research & therapy*, vol. 11, no. 6, pp. R178.

Pascual-Salcedo, D., Plasencia, C., Ramiro, S., Nuno, L., Bonilla, G., Nagore, D., Ruiz Del Agua, A., Martinez, A., Aarden, L., Martin-Mola, E. & Balsa, A. 2011, "Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis", *Rheumatology (Oxford, England)*, .

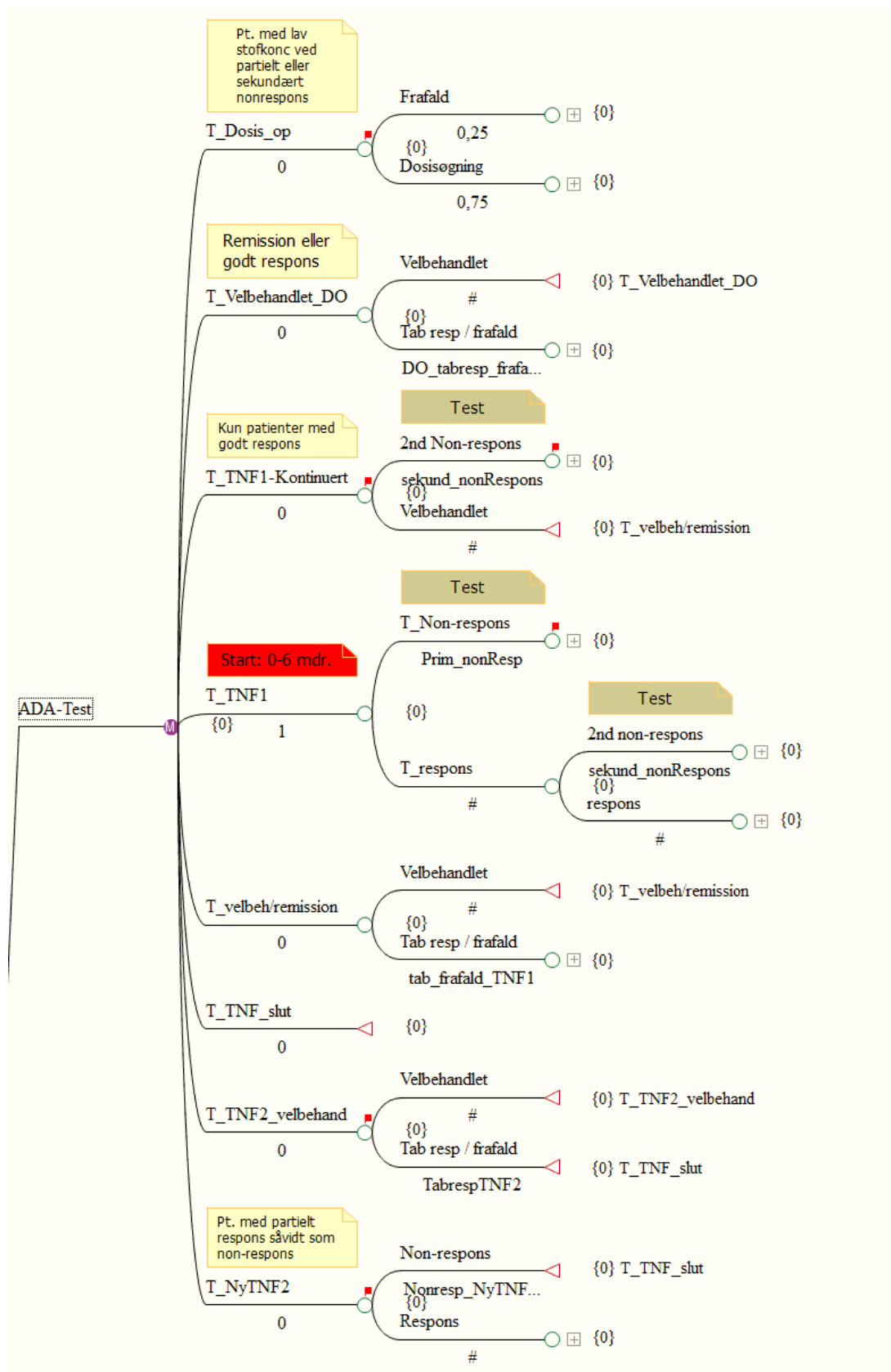
Rahman, M.U., Strusberg, I., Geusens, P., Berman, A., Yocum, D., Baker, D., Wagner, C., Han, J. & Westhovens, R. 2007, "Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, no. 9, pp. 1233-1238.

St Clair, E.W., Wagner, C.L., Fasanmade, A.A., Wang, B., Schaible, T., Kavanaugh, A. & Keystone, E.C. 2002, "The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 46, no. 6, pp. 1451-1459.

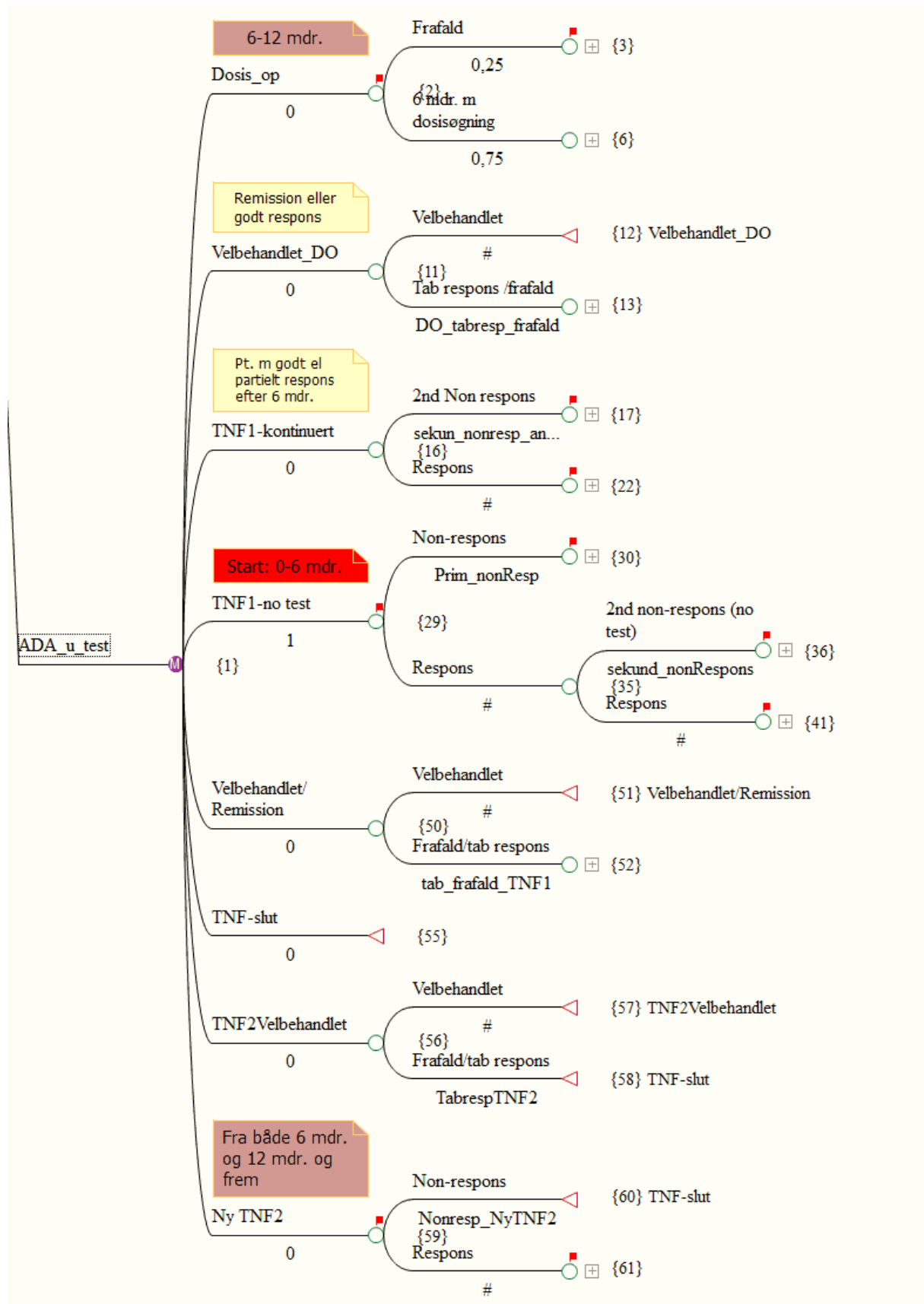
Takeuchi, T., Miyasaka, N., Tatsuki, Y., Yano, T., Yoshinari, T., Abe, T. & Koike, T. 2011, "Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 70, no. 7, pp. 1208-1215.

van Riel, P., Fransen, J. & Scott, D.L. 2004, *EULAR handbook of clinical assessments in rheumatoid arthritis: On behalf of: The EULAR Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials-ESCISIT*, 3rd edn, Van Zuiden, Alphen aan den Rijn.

Bilag 1: RA-adalimumab-model med antistofmonitorering



Bilag 2: RA-adalimumab-model uden antistofmonitorering



Bilag 3: Følsomhedsanalyser i adalimumab modellen

Blandt de væsentligste antagelser i modellen for adalimumab som førstevalg er den forventede effektforbedring hos patienter, der sættes i behandling med en sekundær TNF- α hæmmer som følge af antistofudvikling mod den først-afprøvede TNF- α hæmmer (jf. Jamnitsky-studiet). Denne effektforbedring er også antaget at forekomme hos patienter, der får øget dosis som følge af lav stofkoncentration efter konstatering af fravær af antistoffer.

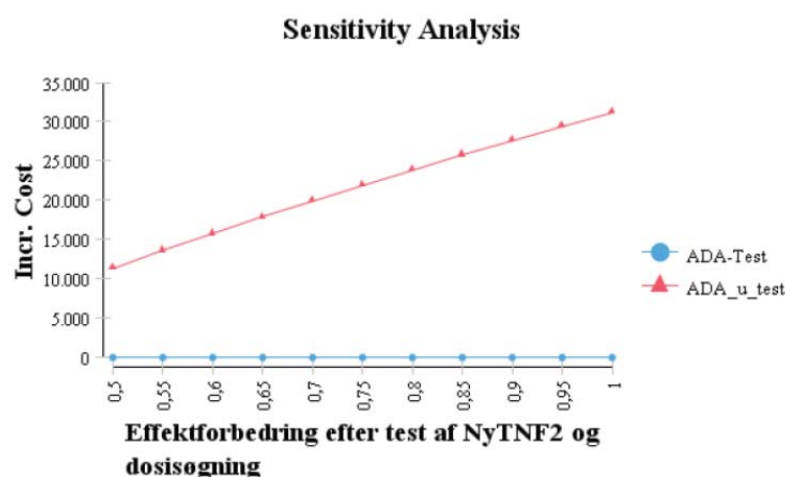
Effektforbedringen er lavet som en interaktion, hvor den pågældende sandsynlighed i modellen multipliceres med den pågældende effektforbedring. I førstnævnte tilfælde vedr. effekten af skift til en ny TNF- α hæmmer (dvs. andelen med non-respons ved skift til ny TNF- α hæmmer) da reduceres andelen af non-responders med 0,5, dvs. fra 26 % til 13 %.

For det sidstnævnte eksempel med effekten af dosisøgning reduceres sandsynligheden for tab af respons i andet halvår med dosisøgning med 0,5 fra 15 % til 7,5 %.

Effektforbedring antages også at lede til en reduktion i andelen af patienter, der efter sekundært non-respons og påvisning af antistofdannelse vælger at afslutte behandling med TNF- α hæmmere og således ender i stadiet "TNFslut". Denne reduktion er fra 30 % til 15 %. Dvs. flere fortsætter med en ny TNF- α hæmmer, og færre ender i TNFslut-stadiet, hvortil der hverken er knyttet omkostninger eller effekter.

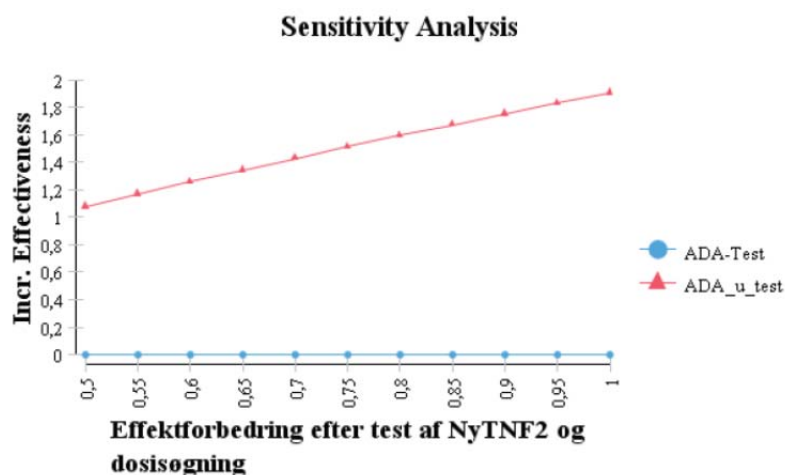
Størrelsen af effektforbedringen er i modellen sat til 0,5, men den manglende dokumentation medfører, at denne størrelse er forholdsvis spekulativ. Figur 12 viser, hvordan omkostningsforskellen mellem de 2 scenarier ændres som følge af en ændret værdi af forbedringen. Ved en effektforbedringsværdi på 1 er der ingen "ekstra" effekt af antistofmonitoreringen, hvilket svarer til en situation, hvor der ikke var lagt en forbedring ind i modellen. Figur 13 viser ændringerne i effektforskellen mellem de 2 behandlingsscenarier.

Figur 12: Sammenhængen mellem den udregnede omkostningsforskel og værdien af effektforbedringen som følge af antistofmonitorering



Som det fremgår af figuren, er konklusionen om en besparelse ved antistofmonitoreringen upåvirket og ville have været større, hvis den antagede effekt af antistofmonitoreringen ikke var til stede (i.e. forbedring = 1).

Figur 13: Sammenhængen mellem effektforskellen og værdien af effektforbedringen som følge af antistofmonitorering



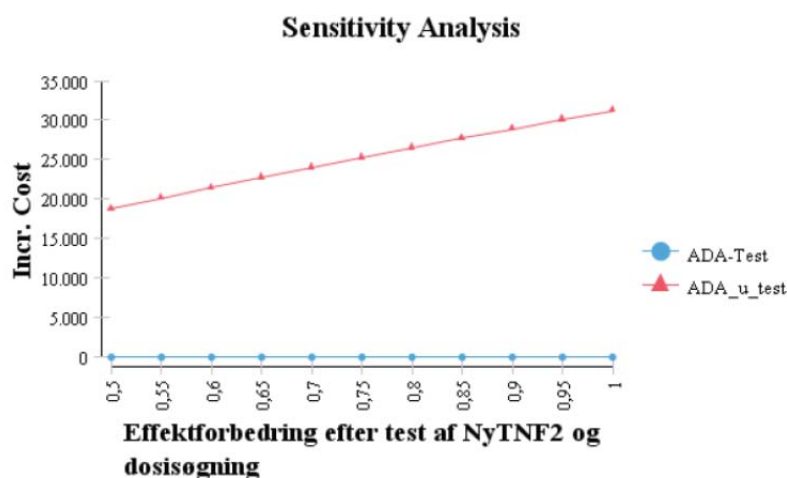
Med henblik på at sikre at effekten af antistofmonitorering ikke overvurderes, er beregningerne ligeledes gennemført uden "effekt-justeringen" på andelen af patienter, der efter påvisning af antistofudvikling enten helt ophører behandling med TNF- α hæmmere eller skifter til en ny TNF- α hæmmer.

I modellen er andelen, der ophører med behandling, justeret med 0,5 (dvs. fra 30 % til 15 %). Effektforbedringerne ift. andelen med et non-respons på en sekundær TNF- α hæmmer er bibeholdt samt reduktionen i frafaldet/tab af respons i andet halvår med dosisøgning. Under disse forudsætninger giver ændringer i størrelsen af effektforbedringen tilsvarende resultater om end med større omkostningsforskelle. Dette er vist i Figur 14. Det skal holdes in mente, at værdien 1 svarer til situationen uden "ekstra effekt" af antistofmonitoreringen ift. de anvendte sandsynligheder i modellens to scenarier. I Figur 15 er sammenhængen vist for effektforskellen. Denne reduceres en smule.

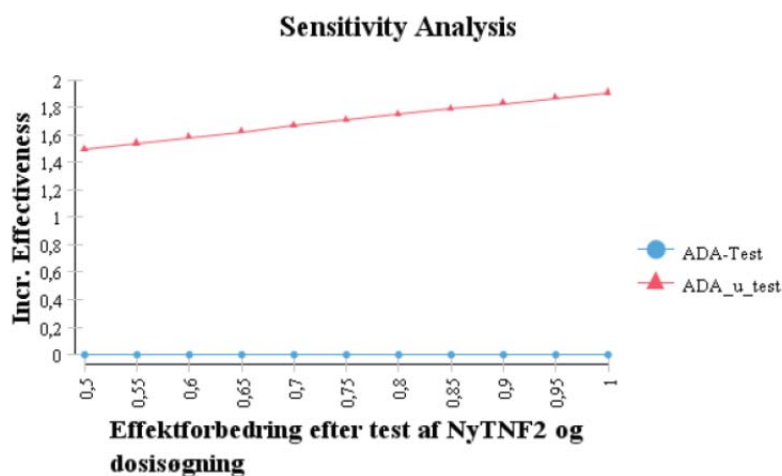
Hovedbudskabet på følsomhedsanalyserne af den valgte "effektforbedring" er, at jo mindre effekten er, des større besparelser og bedre effekt giver den. Havde den været udeladt, ville antistofmonitoreringsscenariet have set mere fordelagtigt ud.

Konklusionen kan synes at være i modstrid med den intuitive forventning, men er primært resultat af forskellen på, hvor mange patienter der forbliver i behandling med TNF- α hæmmere, og hvor mange der afslutter. Under alle omstændigheder ændres det positive resultat ved antistofmonitorering ikke.

Figur 14: Omkostningsforskellen på scenarierne som følge af ændringer i værdien af effektforbedringen (i modellen sat til 0,5)

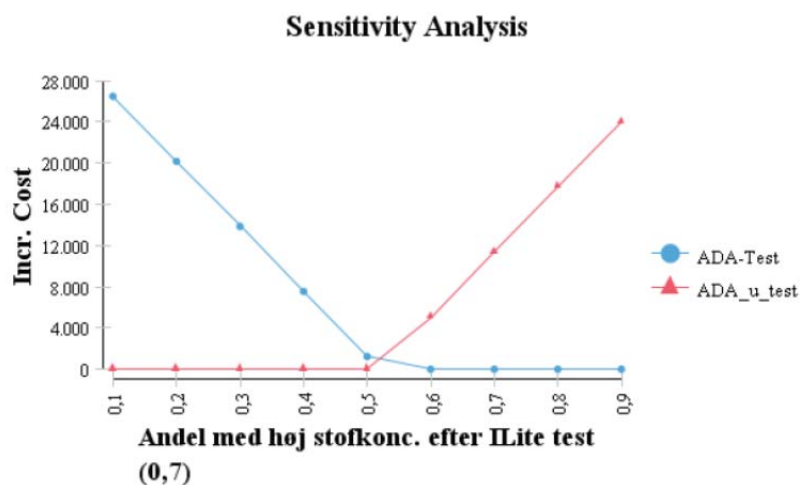


Figur 15: Effektforskellen mellem scenarierne som følge af ændringer i værdien af effektforbedringen (i modellen sat til 0,5)

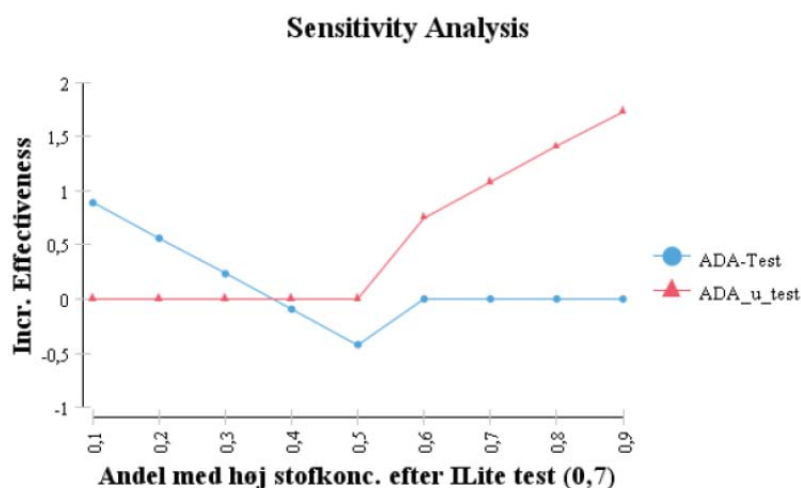


Et yderligere usikkerhedsmoment for modellen har været den manglende dokumentation for, hvor stor andelen af de uden antistofudvikling, der også har høj stofkoncentration, vil være. Den valgte andel på 70 % i modellen er alene baseret på en forventning hos den kliniske følgegruppe. Kommer andelen under ca. 38 % vil testscenariet ikke længere være dominerende. Figur 16 og Figur 17 viser sammenhængene mellem andelen og omkostningsforskellene og effektforskellene. Målet er, at den blå kurve skal befinde sig under den røde (færrest omkostninger og færrest måneder i in-optimal behandling), såfremt antistofmonitoreringen skal være dominant.

Figur 16: Sammenhængen mellem den udregnede omkostningsforskel (Incr. Cost) og andelen af patienter med høj stofkoncentration ved non-respons og fravær af antistoffer

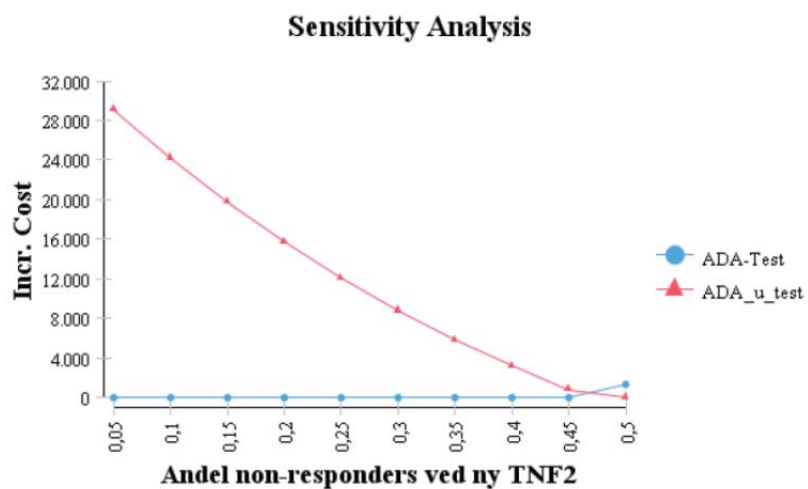


Figur 17: Sammenhængen mellem den udregnede effektforskel og andelen af patienter med høj stofkoncentration ved non-respons og fravær af antistoffer

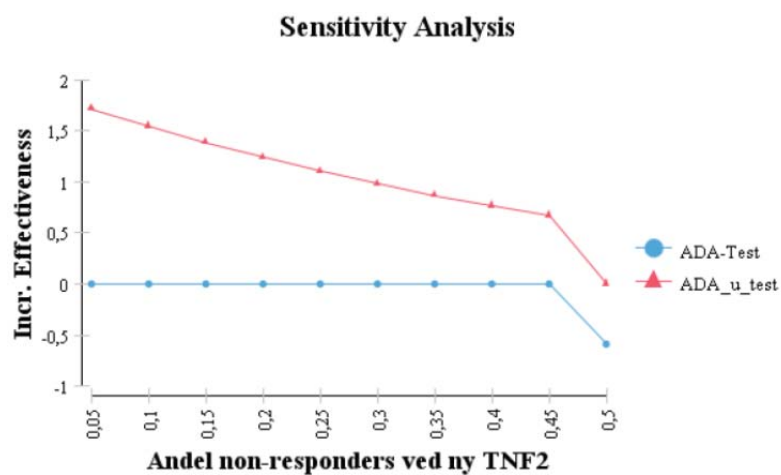


Tabel 6 viste, at også andelen af non-responders på behandling med sekundær TNF- α hæmmer er af betydning. Dokumentationen for den anvendte sandsynlighed for non-respons på 26 % er baseret på 3 studier af hhv. Jamnitsky et al. Karlsson et al. og Bartelds et al. Disse studier angiver andelen til at være hhv. 15 %, 29 % og 31 %. I modellen vil en sandsynlighed for non-respons på ca. 47 % medføre, at de to scenarier er lige dyre og lige effektive. Sammenhængene er vist i Figur 18 og Figur 19. Figur 18 viser effekten af ændringer i andelen af non-responders på omkostningerne.

Figur 18: Sammenhængen mellem omkostningsforskellen (Incr. Cost) og andelen af non-responders som følge af behandling med sekundær TNF- α hæmmer



Figur 19: Sammenhængen mellem effektforskellen og andelen af non-responders som følge af behandling med sekundær TNF- α hæmmer

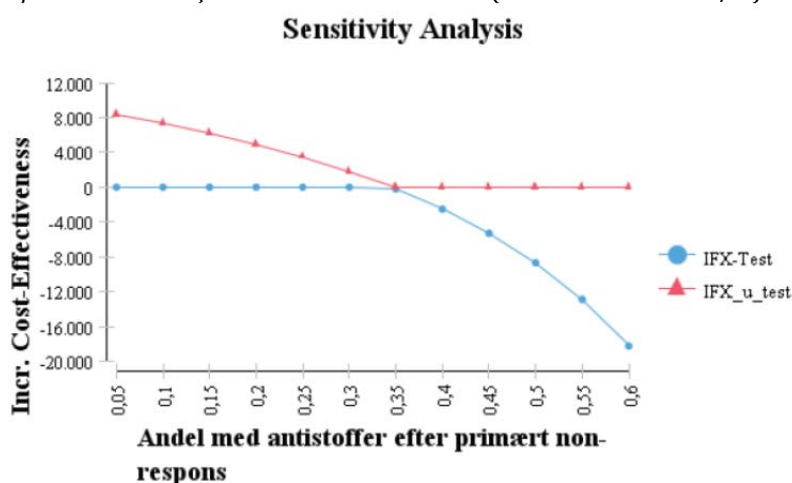


Bilag 4: Følsomhedsanalyser i infliximab modellen

I det efterfølgende er følsomhedsanalyserne vedr. andelen med antistofdannelse vist. Følsomhedsanalyserne viser, at resultaterne er meget følsomme overfor ændringer i disse værdier. Det er dog alene i forhold til fald i værdierne. Da andelen med antistofdannelse ved eksempelvis sekundært non-respons ikke kan hæves, uden at samme andel ved eksempelvis primært non-respons samtidigt skal sænkes, er de praktiske konsekvenser for resultaterne dog ubetydelige.

Figur 20 nedenfor viser, hvordan den marginale omkostnings-effekt ratio (jf. Ligning 2) mellem de 2 scenarier ændres, når sandsynligheden for at have antistoffer ifm. et primært non-respons ændres. I modellen er andelen sat til 45 %. Det er en betinget sandsynlighed, givet, at man har et primært non-respons, og den er baseret på artiklen af Bendtzen et al., der rapporterer, at 13 % af *alle* de patienter, der blev sat i behandling med infliximab, efter halvanden måned havde udviklet antistoffer.

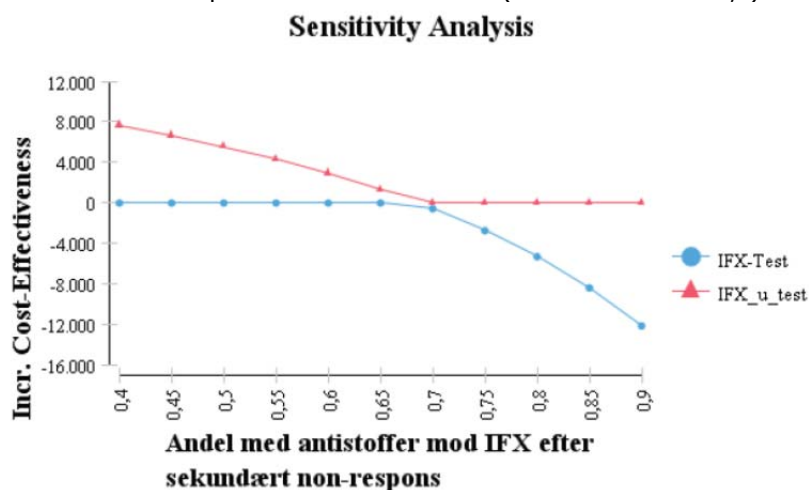
Figur 20: Den marginale omkostnings-effekt ratio som funktion af andelen af primære non-responders der har antistoffer (basis i modellen er 0,45)



Andelen er muligvis højt sat (hvis primært non-respons konstateres efter kortere tid end halvanden måned), og det har konsekvenser for konklusionen på modellens beregninger. Kommer andelen under 35 % er antistofmonitorering dominant (bedst ift. både effekt (denne er stort set upåvirket) og omkostninger). Et sådant fald svarer til, at der i artiklen af Bendtzen et al. "kun" var fundet 10 % med antistofudvikling.

Omvendt er følsomhedsanalysen gennemført med en isoleret ændring i andelen med antistoffer *ceteris paribus*, dvs. når alt andet er holdt konstant. Et fald i andelen af primære non-responders med antistoffer ville, såfremt den samlede andel af patienter der udvikler antistoffer skulle holdes konstant, implicit medføre, at en større andel af de sekundære non-responders skulle modelleres som havende antistoffer. Figur 21 viser, hvorledes ændringer i denne andel påvirker resultaterne.

Figur 21: Den marginale omkostnings-effekt ratio som funktion af andelen af sekundære non-responders der har antistoffer (basis i modellen er 0,8)

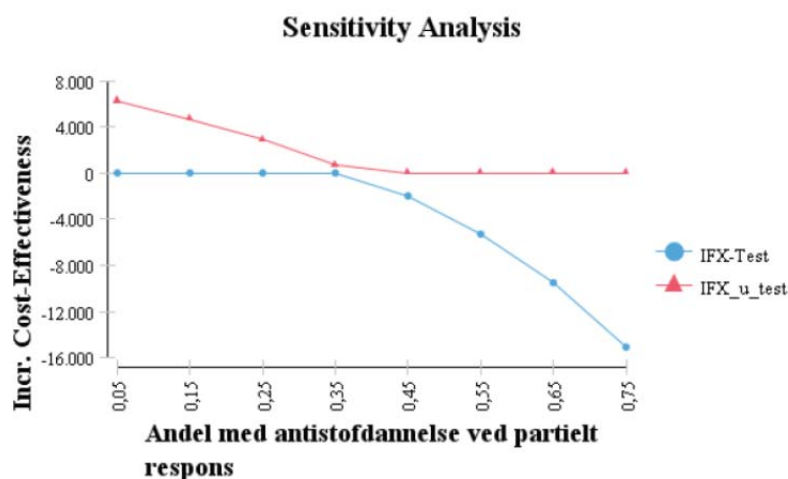


Andelen blandt de sekundære non-responders, der har udviklet antistoffer mod infliximab, er således ligeledes af betydning for konklusionerne. I modellen er det antaget, at 80 % med sekundært non-respons har udviklet antistoffer.

Figur 21 viser, at såfremt denne andel reelt er under 69 %, vil antistofmonitorering være dominerende – bedst og billigst. De 80 %, der er anvendt i modellen, er en betinget sandsynlighed, der dels er afhængig af, hvor mange der totalt udvikler antistoffer (blandt både primære og sekundære non-responders samt partielle responders), samt hvor mange der har et sekundært non-respons. Den totale andel med antistofdannelse summer til 44 % i overensstemmelse med litteraturen, så selvom den valgte fordeling mellem primære og sekundære non-responders samt partielle responders er skæv, vil det påvirke resultatet i hver sin retning, fordi den ene ikke kan sænkes, uden at den anden hæves. I modellen er behandlingskonsekvenserne af at have eller ikke have antistoffer dog også identiske, uanset om det er som følge af et primært eller sekundært non-respons.

Ikke overraskende er også andelen af partielle responders, der har udviklet antistoffer mod infliximab, af betydning. I modellen er andelen sat til 55 %. Falder den til under 36 %, vil testscenariet med antistofmonitorering være omkostningseffektivt. Dette fremgår af Figur 22. Igen vil dette dog implicit betyde, at den samlede sandsynlighed for at danne antistoffer ved behandling med infliximab er lavere end 44 %.

Figur 22: Den marginale omkostnings-effekt ratio som funktion af andelen af partielle responders der har antistoffer (basis i modellen er 0,55)



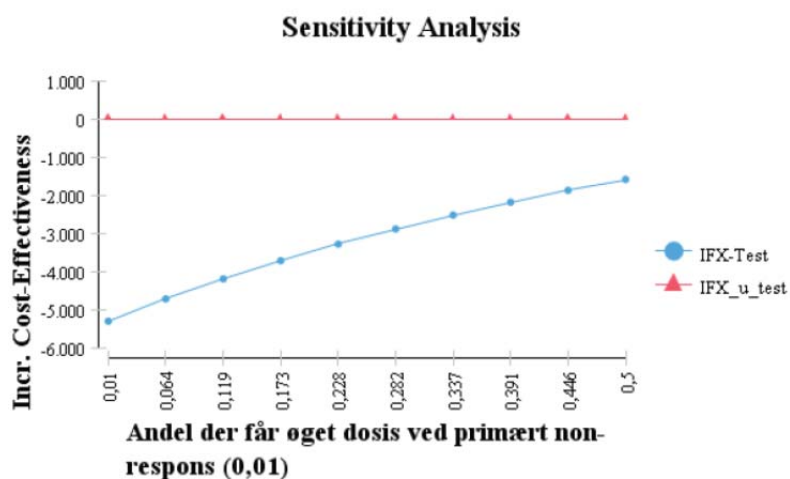
Samlet set skal sandsynlighederne for at være antistofpositiv efter både primært og sekundært non-respons samt partielt respons således falde, for at antistofmonitoreringen kommer omkostningseffektivt ud. Dette ville betyde, at den af litteraturen underbyggede andel på 44 % med antistoffer var for høj, hvilket ikke synes sandsynligt. Konklusionen må således være, at selvom andelen af patienter med antistofdannelse påvirker resultaterne, så er det usandsynligt, at det samlede billede ændrer sig.

Resultater fra følsomhedsanalyserne af de variable, der ikke er af større betydning for modelberegningerne er vist i det efterfølgende. Enten i form af den marginale omkostnings-effektratio (jf. Ligning 2) eller som omkostnings- eller effektforskelle.

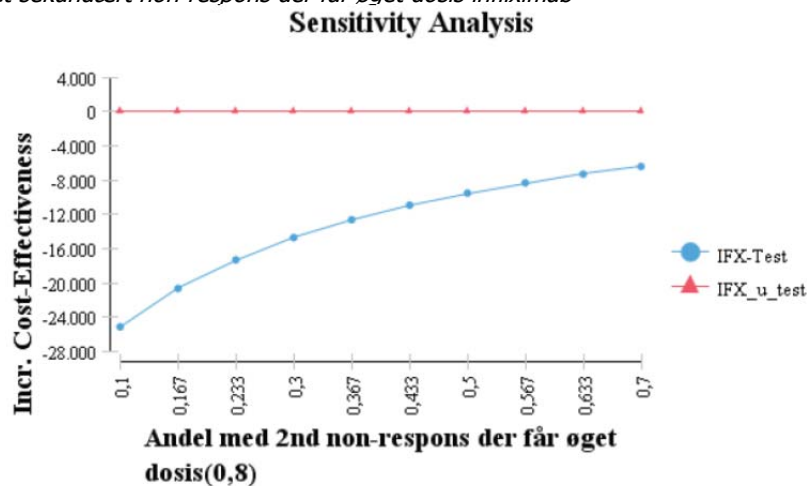
De første 3 figurer (Figur 23, Figur 24 og Figur 25) viser effekterne af en øget andel patienter, der får øget dosis efter hhv. primært non-respons, sekundært non-respons eller partielt respons. Des større denne andel bliver, des mindre bliver omkostnings-effektratioen (den pris, som betales for det bedre respons, jf. Ligning 2).

Dette skyldes primært, at alternativet til dosisøgning i modellen enten er tidligt ophør med behandling, hvorved der ikke optjenes effekt, eller behandling med en sekundær TNF- α hæmmer der relativt set er noget dyrere end omkostningerne ved dosisøgning. Værdierne, som de er brugt i modellen, står i figurens tekstforklaring i parentes.

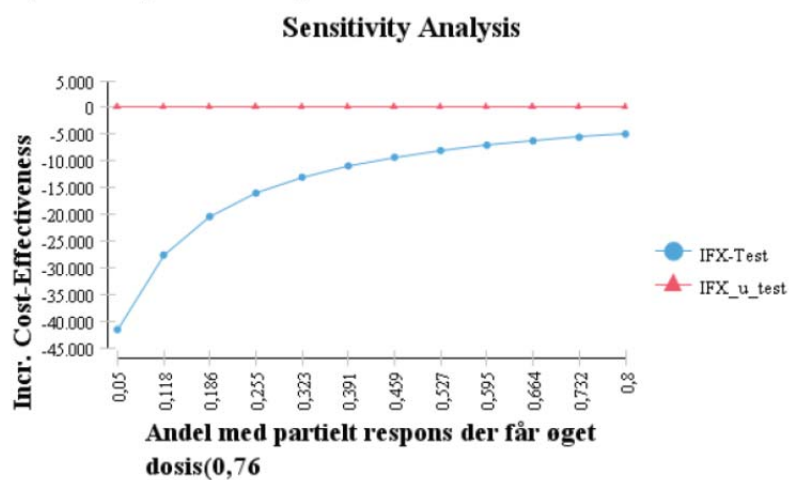
Figur 23: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter med primært non-respons der får øget dosis infliximab



Figur 24: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter med et sekundært non-respons der får øget dosis infliximab



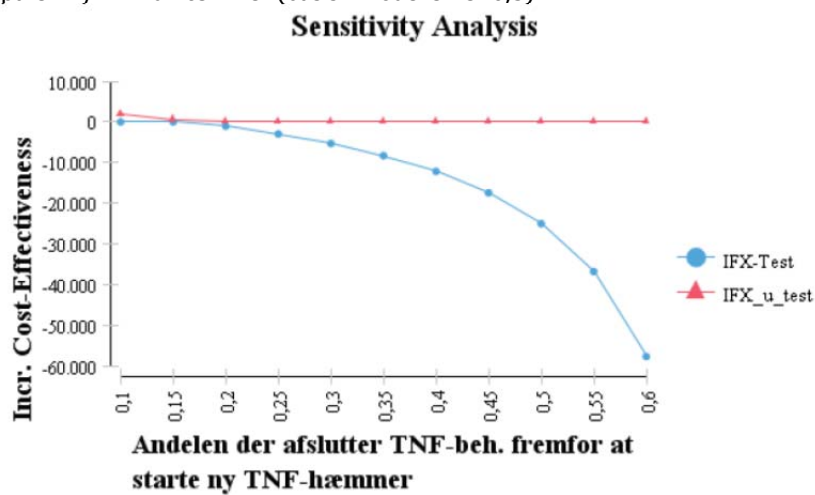
Figur 25: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter med et partielt respons der får øget dosis infliximab



Med en konklusion om, at de viste resultater i høj grad er drevet af en relativ høj omkostning forbundet med behandlingen med en sekundær TNF- α hæmmer, er det interessant at kigge på modellens resultater i forhold til ændringer i den variabel, der angiver andelen af patienter, der helt afslutter behandling med TNF- α hæmmere frem for at prøve en anden ved beslutningen om at afslutte infliximab behandlingen.

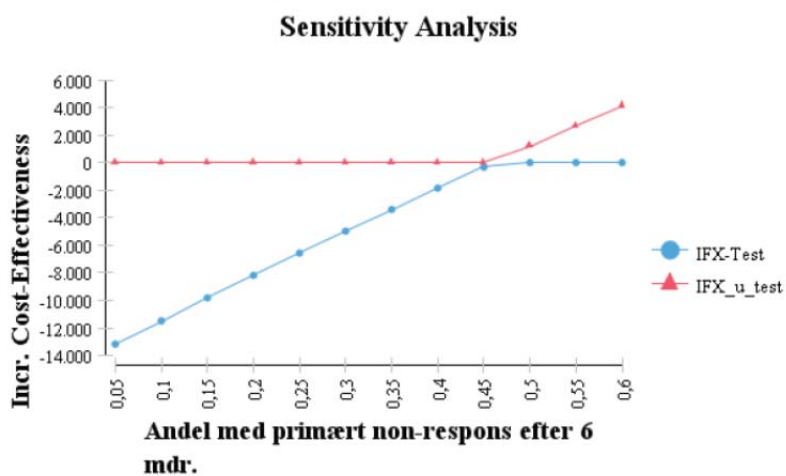
Figur 26 viser omkostnings-effektratioen. I modellen er andelen sat til 30 %. Som det fremgår af figuren skal andelen ned under 15 %, førend antistofmonitorering bliver dominerende.

Figur 26: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der ved non-respons afslutter behandling med TNF- α hæmmere fremfor at starte på en ny TNF- α hæmmer (basis i modellen er 0,3).

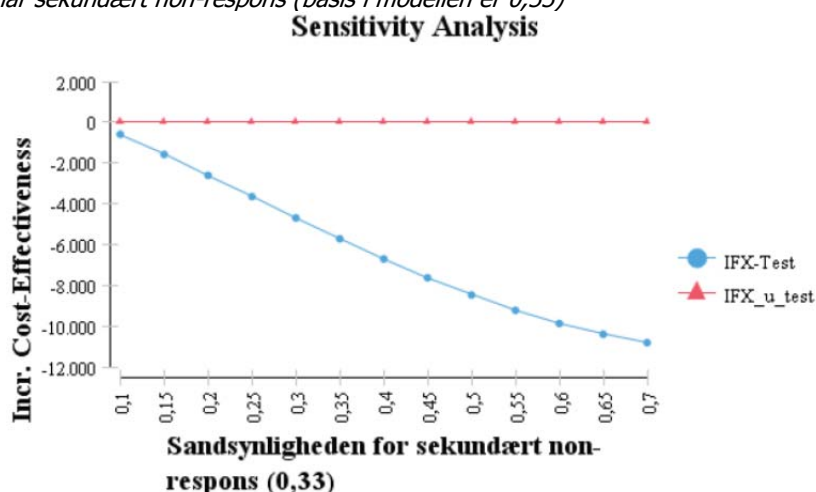


Figur 27 og Figur 28 viser, hvor robuste resultaterne er i forhold de anvendte værdier for andelen af patienter, der oplever hhv. et primært non-respons og et sekundært non-respons. Det fremgår, at andelene skal være meget anderledes, førend resultaternes fortegn ændres, og modellen vurderes således at være robust ift. antagelserne om størrelsen af disse variable.

Figur 27: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der har primært non-respons (basis i modellen er 0,29)

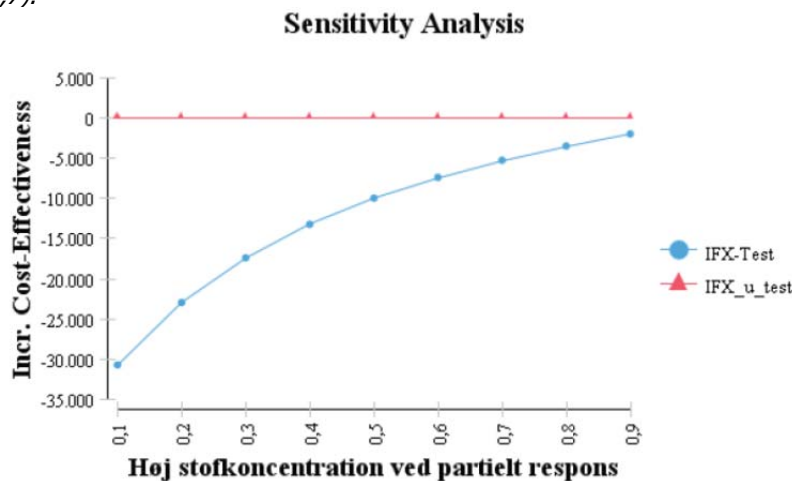


Figur 28: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der har sekundært non-respons (basis i modellen er 0,33)



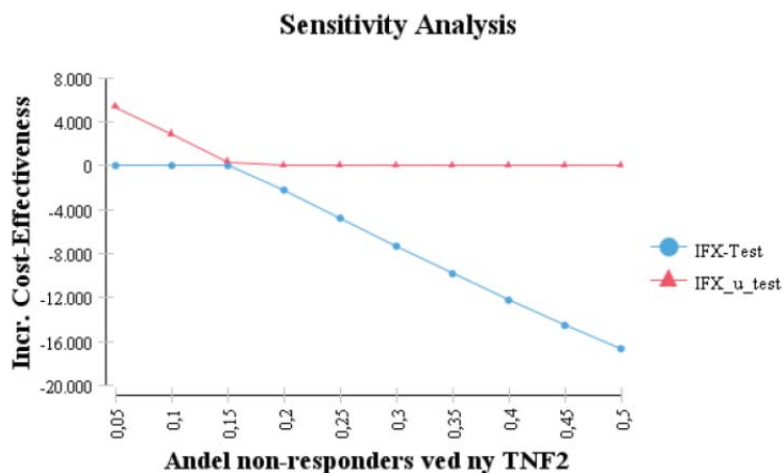
Figur 29 viser, hvorledes resultaterne påvirkes ved ændringer i andelen af patienter med partielt respons, der ikke har antistoffer men høj stofkoncentration. Som i tilfældet med andelen af patienter med høj stofkoncentration efter primært eller sekundært non-respons har det ikke været muligt at finde dokumentation for størrelsen af variabelen i litteraturen. Figur 29 viser dog, at konklusionerne er forholdsvis upåvirkede af mindre afvigelser fra den i modellen anvendte værdi på 70 %.

Figur 29: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der ved fravær af antistoffer har høj stofkoncentration (basis i modellen er 0,7).

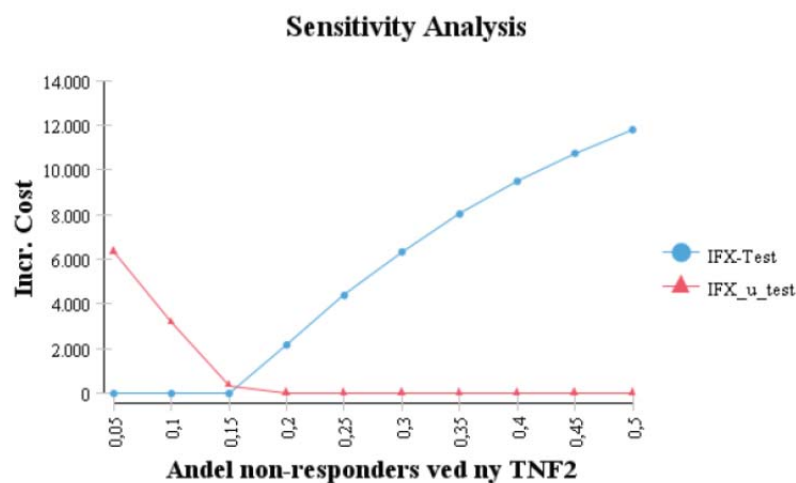


I modellen for adalimumab var andelen af non-responders på behandling med sekundær TNF- α hæmmer af væsentlig betydning for det endelige resultat. I begge modellerne er andelen sat til 0,26 – om end andelen i scenariet med antistofmonitorering justeres med 50 % for at afspejle det forventelige bedre respons hos disse. Figur 30, Figur 31 og Figur 32 viser, at andelen er af betydning for størrelsen af den ekstraomkostning, som antistofmonitoreringen genererer for hver måned mindre i in-optimal behandling, men at den overordnede konklusion om, at denne ekstra omkostning er til stede, ikke ændres.

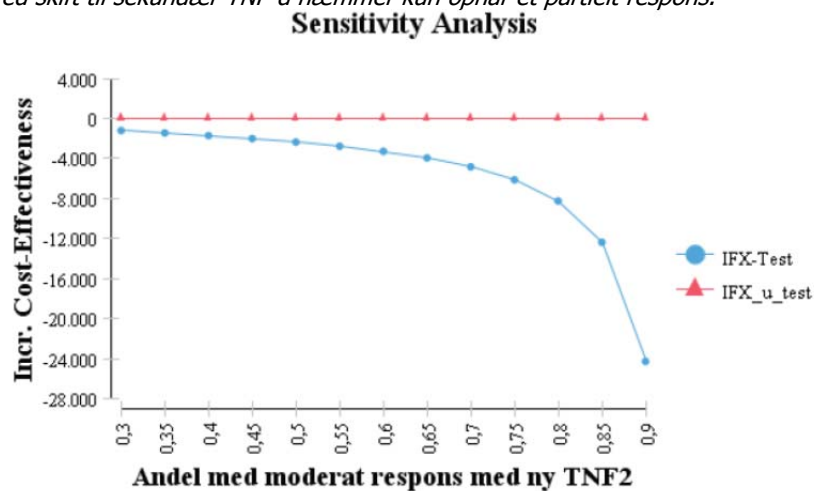
Figur 30: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der har et non-respons indenfor 6 mdr. ved skift til sekundær TNF- α hæmmer (basis i modellen er 0,26).



Figur 31: Omkostningsforskellen mellem de 2 scenarier som funktion af andelen af non-responders indenfor 6 mdr. ved skift til sekundær TNF- α hæmmer (basis i modellen er 0,26).



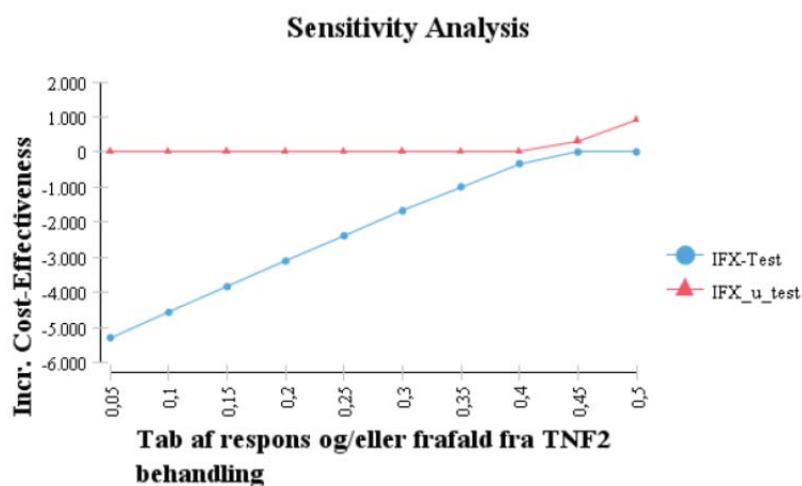
Figur 32: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der ved skift til sekundær TNF- α hæmmer kun opnår et partielt respons.



Der er i de stadier, hvor patienterne er velbehandlede, indlagt en konstant sandsynlighed for frafald og/eller tab af respons. Denne sandsynlighed er sat til 5 %, men den er ikke underbygget af sandsynligheder hentet i litteraturen.

Figur 33 viser, hvorledes omkostningseffekt-ratioen (omkostningen for en måned in-optimal behandling) påvirkes, hvis sandsynligheden stiger. Ikke overraskende viser figuren, at jo større frafaldet er, des mindre bliver omkostningsdifferencen mellem scenarierne (fordi patienterne, der taber responset, sættes i alternativ behandling, som i modellen ikke er prissat). Indenfor et interval omkring værdien 5 %, som er benyttet i modellen, er resultaterne dog forholdsvis robuste.

Figur 33: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der efter opnåelse af godt respons eller remission mister dette respons eller falder fra behandlingen (basis i modellen er 0,05).



Fortegnelse over tabeller

Tabel 1: Priser (2011) for behandling med TNF- α hæmmere som de er brugt i modellen.	6
Tabel 2: Værdier for omkostninger, effekter og sandsynligheder anvendt i adalimumab model.....	12
Tabel 3: Værdier for sandsynligheder, omkostninger og effekter anvendt i infliximab model.....	13
Tabel 4: Behandlingsomkostninger og effekter ved de to behandlingsscenarier.....	14
Tabel 5: Fordelingen af patienter i adalimumab modellens stadier efter 3. år i behandling.....	15
Tabel 6: Resultater fra følsomhedsanalyserne af variablene i adalimumab-modellen.	16
Tabel 7: Fordelingen af patienter i infliximab modellens stadier efter 3. år i behandling.	21
Tabel 8: Resultater fra følsomhedsanalyserne af variablene i infliximab-modellen.	24

Figurliste

Figur 1: Behandlingsalgoritme for brug af antistofmonitorering og stofkoncentrationsmålinger	8
Figur 2: Omkostningsforskellen mellem scenarierne (Incr. Cost) som funktion af omkostningerne ved et alternativt behandlingsprincip (non TNF- α hæmmer)	17
Figur 3: Effektforskellen mellem de 2 scenarier som følge af ændringer i andelen af patienter med antistofudvikling ved sekundært non-respons	18
Figur 4: Omkostningsforskellen (Incr. Cost) mellem de 2 scenarier ved ændringer i andelen af patienter med antistofudvikling ved sekundært non-respons	18
Figur 5: Omkostnings- og effektforskel for de 2 scenarier i infliximab modellen	20
Figur 6: Omkostningsforskellen (Incr. Cost) som funktion af den halvårslige pris for behandling med øget dosis (basis i modellen er 42.966 kr.)	22
Figur 7: Omkostningsforskel (Incr. Cost) som funktion af den halvårslige pris for behandling med sekundær TNF- α hæmmer (basis i modellen er knap 62.000 kr.)	22
Figur 8: Omkostningsforskellen (Incr. Cost) mellem de to scenarier som funktion af andelen med høj stofkoncentration og fravær af antistoffer ved non-respons.	25
Figur 9: Omkostnings-effekt ratioen som funktion af ændringer i den antagede behandlingsforbedring som følge af antistofmonitorering (basis i modellen er 0,5)	26
Figur 10: Omkostningsforskellen mellem de to scenarier som funktion af effektforbedringen ved antistofmonitorering	26
Figur 11: Effektforskellen mellem de to scenarier som funktion af effektforbedringen ved antistofmonitorering	27
Figur 12: Sammenhængen mellem den udregnede omkostningsforskel og værdien af effektforbedringen som følge af antistofmonitorering	34
Figur 13: Sammenhængen mellem effektforskellen og værdien af effektforbedringen som følge af antistofmonitorering	35
Figur 14: Omkostningsforskellen på scenarierne som følge af ændringer i værdien af effektforbedringen (i modellen sat til 0,5)	36
Figur 15: Effektforskellen mellem scenarierne som følge af ændringer i værdien af effektforbedringen (i modellen sat til 0,5)	36
Figur 16: Sammenhængen mellem den udregnede omkostningsforskel (Incr. Cost) og andelen af patienter med høj stofkoncentration ved non-respons og fravær af antistoffer	37
Figur 17: Sammenhængen mellem den udregnede effektforskel og andelen af patienter med høj stofkoncentration ved non-respons og fravær af antistoffer	37
Figur 18: Sammenhængen mellem omkostningsforskellen (Incr. Cost) og andelen af non-responders som følge af behandling med sekundær TNF- α hæmmer	38
Figur 19: Sammenhængen mellem effektforskellen og andelen af non-responders som følge af behandling med sekundær TNF- α hæmmer	38

Figur 20: Den marginale omkostnings-effekt ratio som funktion af andelen af primære non-responders der har antistoffer (basis i modellen er 0,45)	39
Figur 21: Den marginale omkostnings-effekt ratio som funktion af andelen af sekundære non-responders der har antistoffer (basis i modellen er 0,8)	40
Figur 22: Den marginale omkostnings-effekt ratio som funktion af andelen af partielle responders der har antistoffer (basis i modellen er 0,55)	41
Figur 23: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter med primært non-respons der får øget dosis infliximab	42
Figur 24: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter med et sekundært non-respons der får øget dosis infliximab	42
Figur 25: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter med et partielt respons der får øget dosis infliximab	42
Figur 26: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der ved non-respons afslutter behandling med TNF- α hæmmere fremfor at starte på en ny TNF- α hæmmer (basis i modellen er 0,3).	43
Figur 27: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der har primært non-respons (basis i modellen er 0,29)	43
Figur 28: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der har sekundært non-respons (basis i modellen er 0,33)	44
Figur 29: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der ved fravær af antistoffer har høj stofkoncentration (basis i modellen er 0,7).	44
Figur 30: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der har et non-respons indenfor 6 mdr. ved skift til sekundær TNF- α hæmmer (basis i modellen er 0,26).....	45
Figur 31: Omkostningsforskellen mellem de 2 scenarier som funktion af andelen af non-responders indenfor 6 mdr. ved skift til sekundær TNF- α hæmmer (basis i modellen er 0,26).....	45
Figur 32: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der ved skift til sekundær TNF- α hæmmer kun opnår et partielt respons.....	45
Figur 33: Omkostningseffekt-ratioen som funktion af andelen af patienter der efter opnåelse af godt respons eller remission mister dette respons eller falder fra behandlingen (basis i modellen er 0,05). 46	