



---

Egészség-gazdaságtani és  
Technológiaelemzési  
Munkacsoport

Közszolgálati Tanszék

Tel: +36-1-482-5147

Fax: +36-1-482-5033

[hecon.uni-corvinus.hu](http://hecon.uni-corvinus.hu)



## Az Infliximab (REMICADE®) szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában

a szakirodalom szisztematikus áttekintése és  
egészségügyi technológiaelemzési jelentés

Budapest,  
2004. június

**Gulácsi László**, egyetemi docens, chair professor  
**Péntek Márta**, PhD hallgató  
**Mayer István**, hallgató  
**Weyvara Vilmos**, hallgató

**Az Infliximab (REMICADE®) szerepe a  
rheumatoid arthritis terápiájában;  
a szakirodalom szisztematikus áttekintése és  
egészségügyi technológiaelemzési jelentés**

**Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem  
Közszolgálati Tanszék**

**Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport**

**2004. június**

**Gulácsi László** – egyetemi docens, chair professor, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Közszolgálati Tanszék

**Péntek Márta** – Pest megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai osztály, adjunktus; Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája, PhD hallgató

**Mayer István** - hallgató, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport, Közszolgálati Tanszék

**Weyvara Vilmos** - hallgató, BKAE

A tanulmány a Schering Plough Central East AG felkérésére készült.

## Rövid összefoglalás

A rheumatoid arthritis (RA) egy krónikus betegség, melyet sokízületi fájdalom, duzzanat, az ízületek progresszív destrukciója jellemez, és az alkalmazott terápia ellenére funkcióvesztéshez és rokkantsághoz vezet. Emellett az RA-s betegek egyéb okokból bekövetkező megbetegedése (morbidity) és halálózása (mortality) is magasabb az egészségesekénél. A kezelés multidiszciplináris, magába foglalja a gyógyszeres, ortopéd sebészeti terápiát, a fizioterápiát, foglalkozásterápiát és a betegoktatást.

Az RA megbetegedés (az orvostudomány jelenlegi ismeretei szerint) nem gyógyítható.

A **fizioterápiának és a foglalkozásterápiának** nincs alapvető hatása a betegség lefolyására, mégis a funkcionális állapot megőrzésében, a fájdalom kezelésében, a mindennapi életvitel szempontjából jelentőséggel bírnak. Az időben, még a jelentős funkcióvesztés előtt végzett ortopéd sebészeti beavatkozások hatásosabbak.

Az RA korai fázisában megkezdett **DMARD gyógyszerek** (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) jelentősen képesek csökkenteni az ízületi károsodások kialakulását és a következményes funkcióvesztést. A korán megkezdett terápia előfeltétele a beteg időben történő beutalása szakorvosi vizsgálatra (kritérium: hat hete fennálló ízületi duzzanat), így lehetővé válik a diagnózis megállapítása már a betegség korai fázisában. Ezáltal 2 hónappal hamarabb kezdődhet a terápia és az új betegek többsége az RA korai szakában kezelésre kerül. A korai szakorvoshoz utalás, diagnózis és terápia okozta gazdasági és szervezeti következmények a beutalt betegek, a diagnosztizált betegek számának mérsékelt emelkedéséből és a többlet terápiából (kb. 2 hónap) adódnak. Azonban a többlet költségek és erőforrás felhasználások várhatóan relatíve mérsékeltek. A jobb terápiás hatástól, a csökkent morbiditástól várható megtakarításokat is figyelembe kell venni a számítások során.

A DMARD szerek csökkentik a betegség aktivitást a betegek többségénél, a korai, agresszív terápia javítja a hatást. Néhány DMARD szer megakadályozza a progresszív ízületi károsodást, de nem képes megelőzni azt. A betegek egy része (10-20%-a) azonban nem reagál megfelelően az eddig rendelkezésre álló DMARD gyógyszerekre, ennek a betegcsoportnak a kezelése a biológiai szerek megjelenéséig megoldatlan volt.

A **biológiai szerek**, a TNF- $\alpha$  gátlók – ezek közé tartozik az infliximab (REMICADE) megjelenése új lehetőséget jelent a terápiás palettán. A súlyos, aktív, DMARD szerekre nem reagáló RA-s betegek aránya az irodalmi adatok szerint a megbetegedettek 10-20%-ra tehető. A TNF- $\alpha$  gátló szerek gyors, hatásos szereknek bizonyultak és kevés mellékhatás volt észlelhető ezen betegeknél. További előny, hogy a TNF- $\alpha$  gátlók jelentősen csökkentik, vagy megállítják az ízületi destrukciók kialakulását.

A legfrissebb **egészség-gazdaságtani vizsgálatok** azt mutatják, hogy a terápiás célcsoport esetén az infliximab **költség-hatékonysága** a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van: 9100 – 30500 amerikai dollár/QALY (Wong et al. 2002), 3440 - 34800 euró/QALY (Kobelt et al. 2003; Kobelt 2003) illetve 36900 – 43500 euró/QALY (Kobelt et al. 2004). A fejlett országok tapasztalatai alapján elmondható, hogy a TNF- $\alpha$  gátló szerrel kezelt betegek központi adatbázisban való regisztrációja kívánatos a hatás, mellékhatások, gyógyszerfogyasztás követése céljából.

Az infliximab terápia a súlyos, aktív, egyéb DMARD szerekre nem reagáló betegeknek ajánlható, ebben az esetben a biológiai szerek jelentik jelenleg az egyetlen hatásos terápiás lehetőséget. Ezen betegek aránya az összes RA-s betegek 10%-ra tehető. A ténylegesen kezelésre alkalmas és kezelésre kerülő beteg száma azonban ennél kisebb lehet a következő korlátozó tényezők miatt: fel nem derített betegek, társult betegségek, terhesség, nem megfelelő együttműködés, életkor és más kizáró tényezők. Az infliximab terápia költség-hatékonysága ezen betegcsoport esetén, mind az európai, mind az amerikai vizsgálatok szerint a szokásos költség-hatékonysági sávban van.

## **Executive summary**

### **Infliximab (Remicade©) in the management of rheumatoid arthritis**

#### **Theoretic background**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive autoimmune disorder of unknown etiology characterized by symmetric, erosive synovitis and in some cases extraarticular involvement. The disease is usually fluctuating but often results in progressive joint destruction, deformity, disability which causes major economic loss and have profound impact on families. RA affects about 0-1.5% of the population worldwide. The costs to society associated with RA are considerable, about one-third of the patients are unable to work within 10 years of disease onset. Productivity losses are significant economic burden of the disease.

The goals in managing RA are to prevent and control joint damage, decrease pain, prevent loss of function and disability and to avoid serious side-effects of the therapies used.

The evaluation of the patient with RA should document symptoms of disease, laboratory changes and radiographic damages, functional status, disease activity, presence of extraarticular disease and comorbidity. Standardized criteria and validated measurements are available for the quantitative assessment of disease activity. These can be applied also in the follow up of the patient and in the evaluation of response to the treatment.

The management of RA needs an interdisciplinary team-work. Nonpharmacologic treatment involves patient education, physiotherapy, family support, occupational therapy, orthopedic interventions. Pharmacologic treatment of RA consists of analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), glucocorticoids, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and more recently introduced (genetically engineered) biological agents. DMARDs have the potential to reduce or prevent joint damage, preserve joint integrity and function. About 10-20% of the patients are refracter to DMARD mono- or combination therapy.

Biological therapy involves agents that selectively block the key inflammatory cytokines (tumor necrosis factor TNF, interleukin IL) which have central role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Infliximab (Remicade©) is a chimeric human-murine monoclonal antibody, specific inhibitor of TNF- $\alpha$ . Several trials have established the efficacy of the biological agents in relieving symptoms and signs of the disease.

## **Systematic review of the literature**

### **Objectives**

- Systematic review of the international literature to assess the efficacy, effectiveness and efficiency of infliximab (Remicade©) therapy in RA, focusing on the epidemiology, morbidity, mortality, clinical aspects and economic burden of RA.
- Study and comparison of the relevant meta-analysis available in RA therapy.

### **Results**

Based on the systematic review and analysis of the international literature can be established that the morbidity and mortality of RA patients is higher than of the healthy population. Physiotherapy and occupational therapy has not significant impact on the disease course, but are helpful in maintaining the functional status, controlling pain and management of everyday life.

Initiation of DMARD therapy in the early phase of the disease can considerably reduce the development of joint damage and loss of function. Early diagnosis and early referral (joint swelling of more than 6-week duration) to the specialist is an important precondition for early treatment. These might increase the number of referred patients and therapy costs, but these are relatively modest compared with the better treatment effect. DMARDs reduce the disease activity in most of the RA patients, the early aggressive therapy improves the effects. Some DMARDs can reduce disease activity, some of the substances can inhibit but not prevent progressive joint damage. About 10-20% of the patients are refracter to DMARD therapy. Biological anti-TNF $\alpha$  agents, such as infliximab (Remicade©) were effective in clinical trials

and only few side-effect were registered. Further more these agents decrease significantly or stop the development of joint destructions.

The studies have shown that the cost effectiveness of infliximab (Remicade©) is in the cost range recommended: 9100-30500 \$/QALY and 3440-34800 Euro/QALY. Centralized registration of RA patients is advised to follow-up the effects, side-effects and drug consumption.

Infliximab (Remicade©) is recommended for patients refracter to other DMARDs because the biological agents are the only available effective treatment for this patient-group – about 10-20% of RA population. In this group the cost-effectiveness of infliximab (Remicade©) is in the normal cost-effectiveness range based on both European and American studies.

## **Present practice and RA patients' data in Hungary**

### **Objectives**

- Assessment of health, social and economic burden of RA in Hungary in order to study the adaptability of the international results from the systematic review of the literature.
- Study the epidemiology of RA in Hungary, statistical analysis
- Characteristics of Hungarian RA population (age, gender, comorbidity, etc.)
- Identification of sub-patient population (high-risk patients) and therapy refracter groups
- Study the present protocols and guidelines used in Hungary
- Study the therapies used in RA in Hungary
- Assessment of direct medical costs (using the available databases) and the cost-effectiveness of the different therapies
- Assessment of cost-effectiveness of infliximab therapy in Hungary
- Assessment of the adaptability of cost-effectiveness models

The international results about the efficacy and effectiveness of a therapy can not always be used directly. The adaptability of these data might differ in different countries. Costs and

efficiency highly depends on the GDP, on the health-system structure, so data need to be collected to assess the country-specific outcomes.

A study involving 62 RA patients from 7 rheumatology centres offers valid data and permits calculations on the effectiveness of infliximab (Remicade©) in Hungary, comparison with international result, how the added benefit of the new treatment compares with the increased drug costs. (Gömör, Czirják, Hodinka, 2004) Also would serve as input data for further modelling and for adaptation of cost-effectiveness models in cooperation with specialised researchers.



## A tanulmányban előforduló legfontosabb rövidítések

ACR	American College of Rheumatology
ARA	American Rheumatology Association
BSR	British Society for Rheumatology
CRP	C-reactív protein
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
DAS	Disease Activity Score (betegség aktivitási index)
EULAR	European League Against Rheumatism
HAQ	Health Assessment Questionnaire (egészségi állapot kérdőív)
MCP	Metacarpophalangealis (ízület)
MTP	Metatarsophalangealis (ízület)
MTX	Methotrexat
NSAID	Non-steroidal Anti-inflammatory Drug
SMR	Standardised Mortality Rate
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
PIP	Proximalis interphalangealis (ízület)
RA	Rheumatoid arthritis
RF	Reumatoid faktor
TNF-alfa	Tumor Necrosis Factor – alfa
VAS	Vizuális Analóg Skála

# Tartalom

<b>1. Bevezetés</b>	<b>11</b>
<b>2. A Rheumatoid arthritis megbetegedés legfontosabb jellemzőinek és epidemiológiájának rövid összefoglalása</b>	<b>13</b>
2.1. Rheumatoid arthritis definíciója	13
2.2. Diagnosztikus kritériumok	13
2.3. Etiológia	13
2.4. Epidemiológia; nemzetközi kitekintés és a magyarországi adatok	14
2.5. Klinikai tünetek, lefolyás	17
2.6. A diagnózis megállapításának időpontja	18
2.7. Terápia	18
2.7.1. A terápia célja	18
2.7.2. A terápia hatásának mérése	19
2.7.3. Terápiás lehetőségek	20
<b>3. A biológiai szerek</b>	<b>23</b>
3.1. Infliximab	23
3.2. Etanercept	23
<b>4. Infliximab; a szakirodalom szisztematikus áttekintése</b>	<b>24</b>
4.1. Módszer: a klinikai vizsgálatok azonosítása és értékelése	24
4.2. Randomizált kontrollált vizsgálatok	27
4.2.1. Hatás, terápiás előnyök	27
4.2.2. Mellékhatás, hátrányok	29
4.2.3. Megjegyzések, kommentár	30
4.3. Egészségügyi technológiaelemzések	33
4.3.1. NICE	33
4.3.2. DACEHTA	
<b>5. Az infliximab alkalmazása a gyakorlatban 13 fejlett országban</b>	<b>35</b>

<b>6. Haszon, költségek, költség-hasznosság; nemzetközi és hazai tapasztalatok</b>	38
6.1. Életnyereség (mortalitás rizikójának a csökkenése)	39
6.1.1. Konklúzió – következtetések a hazai felhasználás szempontjából	40
6.2. Betegség aktivitás, funkcionális státus és egészségi állapottól függő életminőség – HAQ, DAS, EQ-5D	40
6.2.1. Fejlett országok	41
6.2.2. Környező országok tapasztalatai	43
6.2.3. Hazai eredmények	47
6.3. Költségek – RA	50
6.3.1. Nemzetközi kitekintés – fejlett országok	51
6.3.2. Nemzetközi kitekintés - Közép Európai országok	52
6.3.3. Hazai alkalmazhatóság – költségek és költség-hatékonyság	53
<b>7. A legfontosabb komparátor: etanercept</b>	56
<b>8. Következtetések és javaslatok</b>	58
8.1. Következtetések	
8.2. Javaslatok	59
<b>9. Összefoglalás</b>	66
<b>Irodalom</b>	69

## 1. Bevezetés

A rheumatoid arthritis (RA) szisztémás autoimmun megbetegedés, amelynek etiológiája nem ismert, és amelynek a prevalenciája 0,5-1,5% a fejlett országokban. Az RA megbetegedés számottevő egészségi állapot romlást okoz, elsősorban a fájdalom és funkcionális korlátozottság miatt. Mivel az RA megbetegedés jelenleg nem gyógyítható, a terápiás erőfeszítések célja a betegség progressziójának a lassítása, a fájdalom csökkentése és a betegek funkcionális állapotának javítása illetve megtartása.

Az RA megbetegedés társadalmi- gazdasági következményei igen jelentősek. (Rojkovich, 1999)

Felmérésünk szerint hazánkban minimálisan 50 ezer beteg szenved RA megbetegedésben (ismert egészségügyi morbiditás) ez a 0,5%-os prevalencia közelíti a nemzetközi szakirodalomban közölt 0,5-1,5% RA arányt. A háziiorvosi ellátás területén kevéssel több, mint 0,3% RA prevalenciát sikerült felderíteni.

A 2000-ben hospitalizált 5089 RA eset OEP finanszírozása 335 millió forint volt. A minimális gondozási kritériumnak<sup>1</sup> megfelelő 20 000 RA-s beteg ellátása csaknem 300 OEP-el szerződésben levő szakorvosi rendelésen történik, az RA-s betegek szakorvosukat évente átlagosan 6,3 esetben keresik fel. Az „átlagos” magyar RA-s beteg 58,4 éves nő, akinek a megbetegedése 5 éve ismert, a betegek minimálisan 10-12%-a rokkant, a szakorvosi ellátás keretében 81%-uk, a háziiorvosi ellátásban 37%-uk részesül bázisterápiában, valamint a betegek átlagosan 1,7-féle DMARD gyógyszert szednek.

Az RA terápiájában leghatásosabb DMARD szerek csökkentik a betegség aktivitást a betegek többségénél, a korai, agresszív terápia javítja a hatást. Néhány DMARD szer megakadályozza a progresszív ízületi károsodást, de nem képes megelőzni azt. A betegek egy része (10-20%-a) azonban nem reagál megfelelően az eddig rendelkezésre álló DMARD gyógyszerekre, ennek a betegcsoportnak a kezelése a biológiai szerek megjelenéséig megoldatlan volt.

<sup>1</sup> A reumatológus szakorvos kollegák javaslata alapján azokat a betegeket tekintettük „gondozott RA-s betegeknek” akik évente több mint egyszer felkeresik szakorvosukat.

Az infliximab (REMICADE) megjelenése új lehetőséget jelent a terápiás palettán. A TNF- $\alpha$  gátló szerek közé tartozó gyógyszer gyors, hatásos szereknek bizonyult és kevés mellékhatás volt észlelhető az ebben a terápiában részesülő betegeknél. A infliximab jelentősen csökkenti, vagy megállítja az ízületi destrukciók kialakulását.

Az infliximab költség-hatékonysága kedvező, értéke a szokásosan megfelelőnek tartott költség-hatékonysági sávban van a legfrissebb nemzetközi egészség-gazdaságtani elemzések alapján.

A jelenlegi tanulmányban a rheumatoid arthritis megbetegedés legfontosabb jellemzőinek és népegészségügyi helyzetének bemutatása után ismertetjük és elemezzük az infliximabra vonatkozó randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokat és áttekintjük az infliximab alkalmazásának gyakorlatát 13 fejlett országában. Ezt követően kitérünk a gyógyszer költség-hatékonysági vizsgálatainak ismertetésére a szakirodalom alapján.

## **2. A Rheumatoid arthritis megbetegedés legfontosabb jellemzőinek és epidemiológiájának rövid összefoglalása**

### **2.1. Rheumatoid arthritis definíciója**

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek destrukcióját okozza, és gyakran súlyos extraartikuláris elváltozások is kísérik. A betegséget szerológiailag dominálónan a rheumatoid faktor pozitivitása jellemzi. (Bálint, Gergely 2000).

### **2.2. A rheumatoid arthritis diagnosztikus kritériumai**

A diagnózis klinikai tünetek, laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok alapján állítható fel. Az Amerikai Reumatológiai Társaság kritériumrendszere alapján a diagnózis felállításának kritériumai az 1. Táblázatban kerültek feltüntetésre. A 1. Táblázatban feltüntetett 7 kritériumból legalább 4-nek teljesülnie kell az RA diagnózis felállításához. Az első négy kritériumnak legalább 6 hétig kell fennállnia. (A rheumatoid faktor negatív eseteket seronegatív RA-nak nevezzük.)

### **2.3. Etiológia**

Az RA megbetegedés kialakulásának oka ismeretlen (Winchester et al. 1992; Emrey et al. 2002)

## 1. Táblázat

A rheumatoid arthritis megbetegedés diagnosztikus kritériumai

Amerikai Reumatológiai Társaság, klasszifikációs kritériumai, ACR 1987

<b>Kritériumok</b>	<b>Részletes jellemzők</b>
1. Reggeli ízületi merevség	Mely 1 óránál hosszabb a maximális javulásig
2. Legalább 3 ízület duzzanata	Az orvos vizsgálata alapján ízületi gyulladás kétoldalon az alábbi ízületekben: PIP, MCP, csukló, könyök, térd, boka, MTP
3. A kéz kisízületeinek duzzanata	Legalább 1 a csuklók, MCP, PIP ízületek közül
4. Szimmetrikus ízületi duzzanat	Egyidejű szimmetrikus érintettség a 2. pontban leírt ízületekben.
5. Rheumatoid csomó	Subcutan csomó csont, extensor ín, juxtaarticularis régió felett
6. Rheumatoid faktor pozitívítás	Olyan módszerrel, mely az egészséges populációban 5%-nál nem mutat gyakrabban pozitívítást
7. Jellemző radiológiai elváltozások	Sávos osteoporosis és marginális erosio

## 2.4. Epidemiológia; nemzetközi kitekintés és a magyarországi adatok

- nemzetközi kitekintés

A fejlett ipari országok lakosságának 0,5-1,5%-át érinti, a legtöbb beteg 40 év körüli. A nő/férfi arány = 3:1 - 4:1, emellett elmondható, hogy az RA megbetegedés családi halmozódást mutat. (Symmons et al., 1994; Lawrence et al., 1998; Emery et al. 2002)

- magyarországi adatok

A fejlett ipari országok lakossága esetén közölt 0,5-1,5% RA prevalenciát alapul véve hazánkban az RA-s betegek száma kb. 50 -150 ezer főre tehető.

A hazai RA prevalenciát Rojkovich és Poór (2002) 100 ezer főre becsüli.

Saját vizsgálataink során az RA megbetegedés miatti egészségügyi igénybevételt a kórházi- és a járóbetegellátás területén vizsgáltuk.

Kórházi ellátás: Hazánkban évente 5000 – 5300 azon esetek száma, akik esetén a kórházi felvétel okaként, ápolási fődiagnózisként rheumatoid arthritis megbetegedés szerepel, akiknek 13%-a volt 45 év alatti beteg. A kórházi felvételi esetek legnagyobb része a 45-54 éves és az 55-64 éves korosztályban fordult elő (24% illetve 26%), tehát összesen 50% a 45-64 éves korosztály részesedése. A 65 éven felüliek aránya 36%. Ezen esetek miatt 2000-ben 64 ezer aktív kórházi napot töltöttek kórházakban a betegek, az OEP finanszírozás összesen 335 millió forint volt 2000-ben.

Évente 7.000-8.000-re tehető azon hospitalizált betegek száma évente akik kórházba kerülnek és akik esetén az RA akár ápolási fődiagnózisként, akár kísérbetegségként akár szövődményként meg volt említve. A szakemberek véleménye szerint az RA-s beteg kódolása más tényezőktől is függ, ezért ebben az esetben meg kell elégednünk azzal, hogy tudjuk, hogy évente ennyi beteg kerül kórházba – bármely okból – akik esetén a diagnózisok között az RA is szerepel. (Lepp-Gazdag et al. 2002)



Járóbetegellátás: M05 és M06 BNO kóddal (rheumatoid arthritis) megjelent járóbetegek száma 1999-ben és 2000-ben 150 – 160 ezer fő volt, ezek közül a betegek felét, kb. 80 ezer esetet regisztráltak Reumatológiai és Fizioerápiás járóbeteg rendeléseken. A többi beteg a legkülönbözőbb más szakrendeléseket kereste fel, egyéb okok miatt (például gégészet, nőgyógyászat stb., de az immunológiai szakrendelések is, ahol RA-s betegek szakirányú gondozása zajlik). Az 1999-ben és 2000-ben (24 hónap alatt) a járóbeteg-ellátásban megjelent (különböző) betegek száma 50 ezer fő volt.

A reumatológus szakorvos kollegák javaslata alapján azokat a betegeket tekintettük „gondozott RA-s betegeknek”, akik évente több mint egyszer felkeresik szakorvosukat. Ezen betegek száma, az RA szempontjából releváns járóbeteg rendeléseken 20 ezer fő. Ez a szám – amennyiben a kiindulási adatok megbízhatóak egyben azt is jelenti, hogy az ismert RA-s betegek kevesebb, mint fele részben a szakorvosok által minimális mértékűnek tekintett gondozásban. Ez a szám valamelyest nő, ha a szakirányú osztályon történt hospitalizációt is gondozási alkalomként számítjuk és hozzáadjuk a szakorvosi járóbeteg rendeléshez.

Másik jellemzője a járóbeteg-ellátásnak, hogy a betegek nagyszámú reumatológiai szakrendelés között oszlanak meg (280 szolgáltató, aki OEP-el szerződésben áll), és a gondozottnak tekinthető betegek (egynél többször felkeresi orvosát évente) száma nem túlságosan magas, átlagosan 58 fő/szolgáltató hely. Ezt a ténytet szakmai irányelvek, indikátorok képzésekor, klinikai audit végzésekor figyelembe kell venni. (2. Táblázat)

## 2. Táblázat

Betegutak ellátási formák között az RA-s betegek esetén

<b>1999 és 2000 évek adatai összesítve</b>	<b>Összes járóbeteg rendelésen</b>	<b>Reumatológiai és Fizioerápiás rendelésen</b>
esetszám	150-160 ezer	80 ezer
beteg	50 ezer	20 ezer

(Ha 0.5%-os prevalenciával, és ennek megfelelően 50 ezer RA-s beteggel számolunk, akkor az adatok alapján elmondhatjuk, az összes RA-s beteg megfordul valamilyen okból valamilyen szakorvosnál két év alatt - gégész, kardiológus, stb. - akik megfelelő együttműködése javíthatná az RA irányú szakorvosi kontroll megjelenéseket.)

## **2.5. Klinikai tünetek, lefolyás**

A rheumatoid arthritis az egész szervezetet érintő megbetegedés. Jellemzően a kéz és láb kisízületeit támadja meg, de minden ízület érintett lehet. Jellegzetes a reggeli 1 óránál hosszabb ízületi merevség, az érintett ízületek duzzanata, nyomásérzékenysége, fájdalma. A betegség előrehaladtával jellegzetes ízületi deformitások alakulnak ki. Típusos a lappangó kezdet, de indulhat akut formában, súlyos tünetekkel, lázzal kísérvé. Gyakori a hullámzó lefolyás, spontán fellángolások és tünetszegényebb időszakok váltogathatják egymást, miközben az ízületek fokozatos károsodása, funkcióromlása alakul ki. A betegek krónikus fájdalommal élnek, gyakori panasz a gyengeség, kimerültség, fogyás, a hangulati élet romlása.

A betegség lefolyása változó és megújolhatatlan. A statisztikák szerint a betegek fele a diagnózist követő tíz éven belül munkaképtelenné válik. Arra nézve is vannak szakirodalmi adatok, hogy az RA megbetegedés fennállása megrövidíti a várható élettartamot. (Mutru et al. 1985; Herold, 2001)

Nincsenek biztos prediktív markerek a rosszabb prognózisú betegek felismerésére, bizonyos tényezők mégis kedvezőtlenebb prognózisra utalnak:

- szeropozitivitás (RF)
- tartósan fennálló gyulladásos tünetek (gyorsult vvt süllyedés és emelkedett CRP)
- rheumatoid csomók jelenléte
- női nem (a fiatalabb kori esetekben)
- rossz általános állapot
- egyéb kísérő betegségek
- későn elkezdett bázisterápiás kezelés

- a prognózist az alkalmazott gyógyszeres kezelés mellékhatásai is jelentősen befolyásolják, leginkább a nem szteroid gyulladáscsökkentő szerek súlyos gastrointestinalis szövődményei veszélyesek

## **2.6. A diagnózis megállapításának időpontja**

A korai diagnózis és terápia csökkenti az ízületi károsodások progresszióját, javítja a terápia egészének hatásosságát és úgy tűnik, javítja a hosszútávú prognózist. Ezért fontos és szükséges a korrekt diagnózis korai felállítása – a betegeknek (lakóhelyüktől és várólistáktól függetlenül) a tünetek kezdetétől számított 3 hónapon belül szakorvosi vizsgálatra kell eljutnia. A diagnózis megállapítása kb. 2 hónappal előrehozható megfelelő kritériumok alapján végzett beutalási gyakorlat alapján: hat hete fennálló ízületi duzzanat esetén szakorvosi vizsgálat szükséges.

Ez a beutalási rendszer nyilvánvalóan növeli a szakorvosi vizsgálatok számát, ami többletköltséggel és nagyobb erőforrás felhasználással jár, az újonnan diagnosztizált esetek száma emelkedik. A költségek teljeskörű számításakor azonban figyelembe kell venni a jobb terápiás hatásból adódó előnyöket is.

## **2.7. Terápia**

A terápiával kapcsolatosan a következő három kérdésre kell választ adnunk:

- mi a terápia célja?
- hogyan mérjük a terápia hatását? és
- milyen terápiás lehetőségek állnak rendelkezésre?

### **2.7.1. A terápia célja**

A terápia célja a mortalitás, a gyulladás, a fájdalom csökkentése, az ízületi destrukciók megelőzése, lassítása, a mozgásfunkciók megőrzése ill. a funkcióvesztés csökkentése, az életminőség fenntartása illetve javítása, az ízületen kívüli (extraarticularis) szövődmények kezelése. Krónikus betegségről lévén szó, a mellékhatások elkerülése döntő jelentőségű.

Fontos cél, hogy a betegek jól informáltak, együttműködők, elégedettek legyenek – ellenkező esetben a nem megfelelő együttműködés (compliance) miatt romlik a terápia hatékonysága és költség-hatékonysága.

### **2.7.2. A terápia hatásának mérése**

A terápia hatásának mérése során a következőket veszik figyelembe a szakemberek:

- a fájdalmas és duzzadt ízületek száma (változása),
- a fájdalom,
- a vörösvértest süllyedés,
- a funkcionális állapot,
- az orvos és beteg értékelése,
- a radiológiai progresszió,
- a kezelés visszavonásának aránya, és
- az ACR20 kritérium

Az ACR20 kritérium, az American College of Rheumatology (ACR) ajánlása alapján, igen elterjedten használatos.

Az ACR20 kritérium teljesülése a fájdalmas és duzzadt ízületek számának 20%-os csökkenését jelenti, és emellett 20%-os javulást jelent legalább három területen a következők közül:

- fájdalom,
- funkció,
- beteg és orvos véleménye az RA progressziójáról,
- akut fázis fehérje szintjének alakulása.

Hasonlóképpen alkalmazandó az ACR50 és ACR70 kritérium is amely esetén az előbb megadott 20%-os javulási arány 50%-ot illetve 70%-ot ér el. (Felson et al. 1995) Az ACR20 kritériumok alapján ítélt meg a terápia hatékonysága a konkrét napi gyakorlatban folyó ellátás esetén.

Az RA megbetegedés aktivitásának mérésére használatos alapvizsgálatok, az ACR és EULAR (Európai Reumaellenes Liga) javaslatai alapján a 3. Táblázatban került feltüntetésre.

Az EULAR ajánlása alapján a betegség aktivitása mérhető egy összetett képlettel számolható index-szel, az angol rövidítésből származtatott ún. DAS-sal (Disease Activity Score). Ez az index a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számát, az akut-fázis reakciókat (vörösvértest süllyedés, C-reaktív protein) és a beteg megítélése fájdalomról vizuális analóg skálán mért értékeket tartalmazza.

### 3. Táblázat

Az EULAR és ACR által javasolt alapvizsgálatok az RA aktivitásának megítélésére

<b>Az ACR és EULAR ajánlások szerint figyelembe veendő szempontok</b>
Nyomásérzékeny ízületek száma
Duzzadt ízületek száma
Ízületi fájdalom mértéke (VAS)
A beteg véleménye ízületi aktivitásáról
A vizsgáló véleménye a betegség aktivitásáról
Szérum akut fázis fehérjék
Funcionális index (HAQ – Health Assessment Questionnaire)
ACR20= paraméterek többségének 20%-os javulása
ACR50= paraméterek többségének 50%-os javulása
ACR70= paraméterek többségének 70%-os javulása

#### 2.7.3. Terápiás lehetőségek

A rheumatoid arthritis kezelése multidiszciplináris. A kezelést végző orvoscsoporton (családorvos, reumatológus, immunológus, belgyógyász, rehabilitációs szakorvos, stb.) kívül lehetőség és szükség szerint ápoló, gyógytornász, fizioterápiás asszisztens, foglalkozásterapeuta, szociális munkás részvétele is kívánatos. A családorvosnak kiemelkedő szerepe van nem csak az első tünetek észlelése, időben szakorvoshoz utalás szempontjából,

hanem a beteggondozás során is (a mellékhatások monitorozására előírt laboratóriumi és egyéb vizsgálatok végzése és értékelése, ezek alapján szükség szerint szakorvosi konzultációra utalás, új tünetek észlelése, betegvezetés, beteg-együtműködés javítása, stb.) Rendszeres szakorvosi ellenőrzés (járó- és fekvőbeteg-ellátás) azonban mindenképp szükséges, a megfelelő hozzáférés lakóhelytől függetlenül minden beteg számára biztosítva kell legyen. A beteg aktív, jó együtműködése a kezelésében, ezeket elősegítő tevékenységek (betegfelvilágosító program, betegklub, stb.) is jelentősek.

A diagnózis felállítását követő első két évben adott hatásos terápia gyakran döntő a betegség későbbi lefolyását illetően. A gyulladás folyamatát ebben az időszakban nagy hatásfokkal kell elnyomni, különben az érintett ízület destrukciójának veszélye fenyeget.

A gyógyszeres terápia két alapvető csoportra bontható: tüneti szerek és a betegség lefolyását módosító szerek.

Gyógyszeres terápia:

- fájdalomcsillapítók: tüneti, kiegészítő terápia
- nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID): tüneti terápia; rövid ideig hatnak, hosszú távú hatásuk nincs, kiegészítő terápia
- kortikoszteroidok: tüneti terápia; lokális formában (intraarticularis injekció) vagy szisztémásan, különösen a betegség akut fellángolásában, súlyos szisztémás tünetek esetén ill. a bázisterápiás szerek hatásának megjelenéséig. Bizonyos esetekben, kis dózisban hosszú távú adagolás elkerülhetetlen.
- bázisterápiás, avagy betegséget módosító antireumatikus szerek (DMARD - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) szerek: pontos hatásmechanizmusuk ismeretlen, de az esetek 50-70%-ában a betegség kimenetelét hatásosan befolyásolják (chloroquin, hydroxychloroquin, sulfasalazin, arany, D-penicillamin, methotrexat, azathioprin, leflunomid, cyclosporin). Rendszeres klinikai és laboratóriumi ellenőrzés kötelező a mellékhatások monitorozására. A bázisszerek adását a betegség korai stádiumában kell elkezdni az ízületi károsodások megelőzése érdekében. Kombinációs terápiai is

ismertek. A terápiás hatás a kezelés ideje alatt áll fenn, megszakításával a betegség újra fellángol, a tünetek visszatérnek, ezért hosszútávú adagolás szükséges.

A hatás megjelenésének várható ideje gyógyszerenként különbözik: sulfasalazinnál, methotrexatnál, cyclosporinnál és leflunomidnál 1-2 hónap, azathiopronnál 2-3, aranynál 3-6 hónap. Terápiaváltás mellékhatás vagy hatástalanság (esetleg nem megfelelő beteg-együtműködés) miatt válhat szükségessé, ezen időszakokban (a hatástalanság megállapítása, új szer hatásának megítélése) a tüneti szerek kiegészítő adása segíti a beteget, de a betegség visszafogása, kezelése nem teljes. A betegek egy része szakmai irányelvek szerinti kezelés elenére nem reagál a DMARD szerekre, ezen betegek aránya a szakirodalmi adatok alapján a betegek 10 - 20%-ára tehető.

- biológiai készítmények: géntechnológia segítségével előállított legújabb, a betegség kimenetét befolyásoló készítmények. (lásd 3. fejezet.)

### **3. A biológiai szerek**

A biológiai szerek, olyan monoclonalis és polyclonalis antitestek, melyek a gyulladásos folyamatban jelentős szerepet játszó proinflammációs citokinek (gyulladás folyamatát erősítő vagy gátló, ennek megfelelően mértékét és időtartamát meghatározó anyagok) befolyásolása révén hatnak. Főbb csoportjaik: egy adott sejttípus elleni monoklonális antitestek, egy adott sejtet gátló egyéb eljárások, citokin-elleni monoklonális antitestek, citokineket gátló szolubilis receptorok, antiinflammációs és szabályozó citokinek, „irányított lövedékek” (toxinnal kombinált monoklonális antitest), más célpontok ellen irányuló antitestek.

Rheumatoid arthritisben az interleukin-1 (IL-1) és a Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a gyulladás korai szakaszában fontos szerepet játszanak, de a későbbi lefolyásban is lényegesek (porc- és csontdestrukció). A tüneti gyulladáscsökkentő szerek a betegség progressziójára nem hatnak. Ezért a biológiai szerek megjelenése az RA terápiájában paradigmaváltást jelent az RA gyógyszeres terápiájában. (Rojkovich, 2003)

#### **3.1. Infliximab**

Az infliximab egy géntechnológiai eljárásokkal előállított kimér (egér/humán) TNF- $\alpha$  monoklonális antitest, mely az RA patogenezisében kulcsszerepet játszó TNF- $\alpha$  szolubilis és transzmembrán formájához nagy affinitással kötődik, ezáltal semlegesíti a hatását – azaz nagy affinitással kötődik a TNF- $\alpha$ -hoz, meggátolva a TNF- $\alpha$  és receptora közötti interakciókat és az erre bekövetkező gyulladást. (A biológiai szerek között a citokin-elleni mononukleáris antitestekhez sorolható.)

#### **3.2. Etanercept**

Az etanercept volt az első TNF- $\alpha$  inhibitor az első biológiai hatású RA terápiás szer (1998). Az etanercept egy genetikusan módosított dimerizált protein, amely egy TNF receptorból és egy IgG1:Fc részből áll. Hatásmechanizmusában nagyon hasonló a 3.1 pontban említett infliximabhoz. (A biológiai szerek között a citokineket gátló szolubilis receptor csoportba sorolható.)



## 4. Infliximab; a szakirodalom szisztematikus áttekintése

### 4.1. Módszer: a klinikai vizsgálatok azonosítása és értékelése

A klinikai vizsgálatok azonosítása a 4. Táblázatban feltüntetett adatbázisok segítségével, a feltüntetett keresési kulcsszavak által megszabott keresési útvonalon történt.

#### 4. Táblázat

Az egyes elektronikus adatbázisoknál használt kulcsszavak

Adatbázis	Keresési stratégia
Cochrane Clinical Trial Register, 2003 Issue 2.	infliximab, infliximab and rheumatoid arthritis, Remicade, etanercept, etanercept and rheumatoid arthritis, Enbrel
Clinical Evidence, BMJ Publishing Group 2003 Issue 2.	
Embase	infliximab and RCT, infliximab and rheumatoid arthritis and RCT, Remicade and RCT, etanercept and RCT, etanercept and rheumatoid arthritis and RCT, Enbrel and RCT, infliximab and cost, infliximab and cost-effectiveness, infliximab and rheumatoid arthritis and costs, infliximab and rheumatoid arthritis and cost-effectiveness, Remicade and cost-effectiveness
Medline	infliximab and RCT, infliximab and rheumatoid arthritis and RCT, Remicade and RCT, etanercept and RCT, etanercept and rheumatoid arthritis and RCT, Enbrel and RCT, infliximab and cost, infliximab and cost-effectiveness, infliximab and rheumatoid arthritis and costs, infliximab and rheumatoid arthritis and cost-effectiveness, Remicade and cost-effectiveness

- A kiválasztás kritériumai

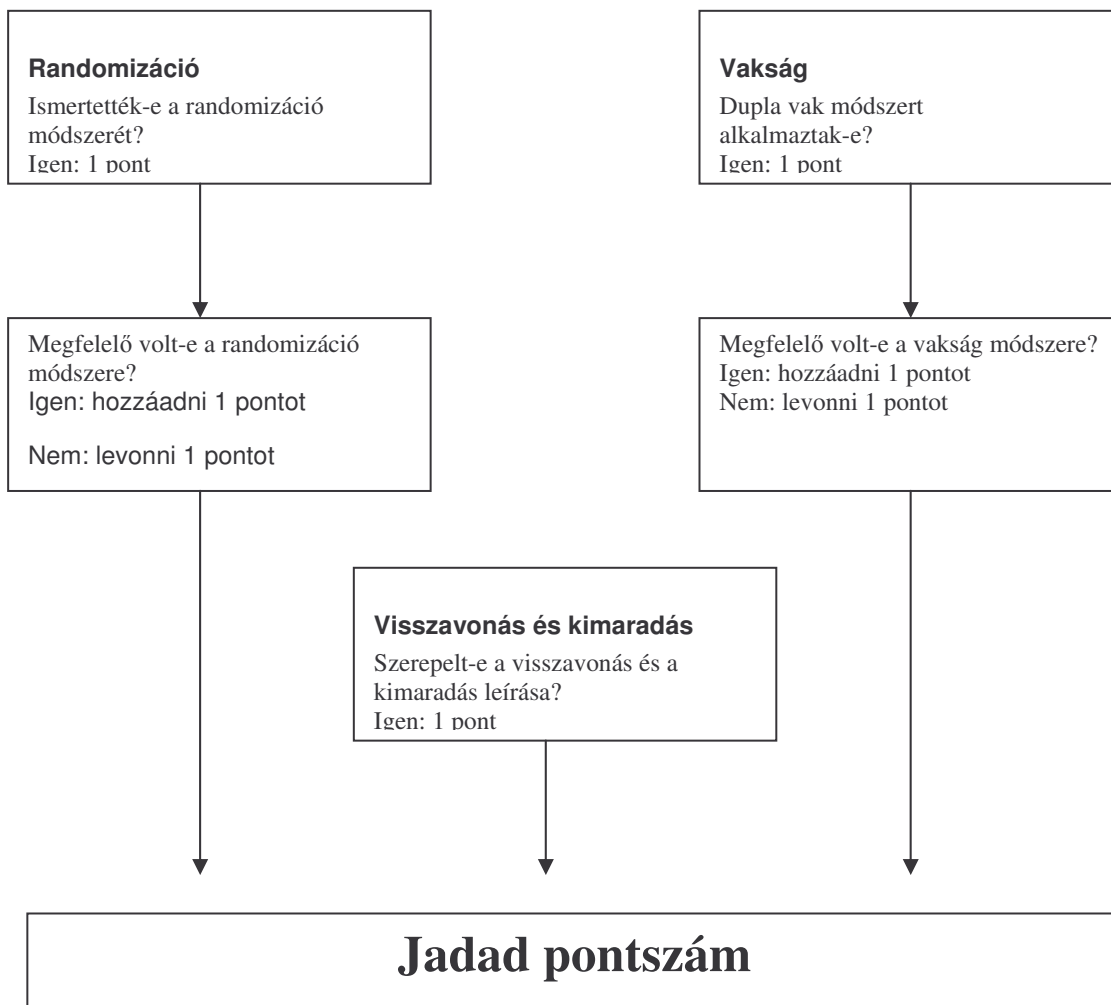
Randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei kerültek figyelembe vételre.

- A tanulmányok metodológiai jellemzőinek értékelése

A keresés során fellelt tanulmányok metodológiai jellemzőit aszerint értékeltük, hogy a következőkben felsoroltak leírása megtalálható a tanulmányban vagy sem: randomizáció, a randomizáció alkalmassága, vakság, a vakság alkalmassága, visszavonás és kimaradás valamint a betegek titkos besorolásának módja. Ezen pontok mindegyike, vagy önmagában, vagy egy mérceként, egyfajta indikátorként került értékelésre a metodológiai minőség kapcsán. Minden egyes tanulmány esetében megállapítottunk egy általános minőségi értéket, amely a Jadad (1996) által kifejlesztett módszeren alapul. Ez a módszer pontokkal értékeli, melyeket specifikus metodológiai paraméterek leírása alapján ítél meg (1. Ábra). A tanulmányok egy-egy pontot kapnak a randomizáció, a vakság, a visszavonás és a kimaradás ismertetéséért. További egy-egy pont jár, ha a tanulmányban ismertetésre kerül a randomizáció és a vakság megfelelő módszerének ismertetése. Az elérhető maximális pontszám 5. A legalább három pontot elérő tanulmányok kiváló minősítést kaptak. (Kahn 1996; Moher 1998)

Az infliximabra vonatkozó RCT-k (Elliott et al. 1994; Maini 1998; Maini 1999; ATTRACT 1999, 2000; Kavanaugh et al. 2000) mindegyike megfelel az RCT vizsgálatokkal szemben támasztott minőségi követelményeknek – mind a négy tanulmány Jadad pontszám értéke 5.

## 1. Ábra Jadad pontszám kalkulálása



## **4.2. Randomizált kontrollált vizsgálatok: infliximab**

Az infliximab amely már korábban megkapta az FDA bejegyzést a Crohn megbetegedés gyógyszerként, 1999-ben került bejegyzésre RA terápiás szerként.

A randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy az infliximab hatékony szer, hatása hosszútávon is folyamatosan jelentkezik. Súlyosabb toxikus mellékhatásokról eddig a szakirodalom nem számolt be. Csak intravénás injekciós formában adható.

Indikáció: más DMARD terápiára refrakter (nem vagy nem kielégítően reagáló) betegek számára adható.

Mivel a gyógyszer a hazai alkalmazásban új gyógyszernek számít, előnyeit és hátrányait részletesen tárgyaljuk.

### **4.2.1. Hatás, terápiás előnyök**

Négy randomizált-kontrollált vizsgálatot találtunk. (Elliott et al. 1994; Maini 1998; Maini 1999; ATTRACT 1999, 2000; Kavanaugh et al. 2000) A négy RCT ismertetésére a következőkben kerül sor, a legfőbb jellemzők szisztematikusan csoportosítva pedig a 5. Táblázatban kerültek feltüntetésre.

- Elliott et al. 1994

Az első (73 fő 3 csoportba randomizálva) során 1 mg/kg-os infliximab, 10 mg/kg-os infliximab, illetve placebo 4 hetes terápiáját vetették össze. (Elliott et al. 1994) Olyan betegek kerültek beválogatásra, akik esetén legalább 1 DMARD nem bizonyult hatékonynak korábban és ízületi eróziójuk volt és 6 vagy több duzzadt ízületük volt (akik korábban prednisonot szedtek azok tovább szedhették < 12,5 mg/nap dózisban –számuk ismeretlen). A reumatoid arthritis átlagosan 7 éve állt fenn a betegeknél és átlagosan 3 DMARD bizonyult

hatástalannak korábban. A placebo csoportba sorolt betegek 71%-a, míg a terápiás csoportba tartozó betegek 96%-a volt RF pozitív. A legnagyobb arányban (71%) a 10 mg-os infliximab terápiában részesülő betegeknél tapasztaltak legalább 20%-os javulást, ami több volt az 1 mg-os terápia során elért eredményénél (44%) is, és a placebo hatásánál is (8%) (placebo - 1 mg/kg: P=0,0083, placebo – 10 mg/kg: P<0,0001).

A kezeléssel bizonyíthatóan összefüggésbe hozható lényeges mellékhatások nem jelentkeztek. (Jobanputra et al. 2002 p. 17)

- Maini et al. 1998; Kalden, 1999

A második randomizált-kontrollált vizsgálat (101 fő került randomizálásra 7 terápiás csoportba) 1, 3 és 10 mg/kg dózisú infliximab (methotrexat egyidejű alkalmazása mellett és anélkül), valamint a placebo hatását hasonlította össze. Olyan betegek kerültek beválogatásra, akik legalább 6 hónapig szedték a methotrexatot 7,5-15 mg/hét dózisban a vizsgálat megkezdése előtt (más DMARD-ok szedését a vizsgálat megkezdése előtt 4 héttel abba kellett hagyni). Legalább 6 duzzadt és 6 nyomásérzékeny ízület kellett ahhoz, hogy a beteget beválogassák. Azok a betegek, akik 7.5 mg/nap-nál nagyobb dózisú prednisonot szedtek, kizárásra kerültek, kezdetben a betegek 29-67 százaléka kapott prednisonot.

(javulás ACR20 szerint, a betegek 60%-ánál, aki 3 vagy 10 mg/kg-nyi infliximab-ot kaptak, szemben a placebo hatásával, ahol ugyanez az arány csupán 15%). (Maini 1998)

- ATTRACT 1999, 2000

A harmadik, nagyszabású randomizált-kontrollált vizsgálat (428 fő aktív RA-val, akiknél a methotrexat hatástalannak bizonyult), során öt különböző terápiás csoportba történt a randomizálás, időtáv 48 –54 hét, amely során 3 és 10 mg/kg dózisú infliximab terápia eredményeit vetették össze a placebo hatásával, 4 vagy 8 hetenkénti kontrollal. (Maini 1999; Lipsky et al. 2000; Antoni et al. 200) Minden egyes beteg esetében folytatták a methotrexat szedését is. A több mint 10 mg prednison/nap szedő betegeket kizárták. A betegek 50-58%-ánál sikerült elérni az ACR20 kritériumait, amennyiben infliximab/methotrexat kombinációt használtak. A methotrexat/placebo kombináció esetében ez az arány csupán 20%. ACR50 kritérium esetében 26-31%-ban volt sikeres az infliximab/methotrexat és 5%-ban a

methotrexat/placebo kombináció ( $P<0,001$ ). A hosszabbtávú eredmények 54 heti kezelés után azt mutatták, hogy valamennyi infliximabot kapott terápiás csoport eredményei szignifikánsan felülmúlták a placebót szedő csoportok eredményeit mind az ACR20, ACR50, és az ACR70 esetén ( $P<0,05$ ). (Lipsky et al. 2000)

A reumatoid faktor (RF) szérumszintje az infliximab csoportban 40%-al csökkent. A HAQ index placebo esetén 0,3-al, míg az infliximab csoportban 0,5-0,6-al csökkent. Az SF36 – fizikai komponense - az átlagos 27,0-ről ( $SD=8,2$ ) a kezelés eredményeként 31,5-re ( $SD=10,8$ ) nőtt a vizsgálat 54 hetében. Az SF36 javulása statisztikailag szignifikáns volt.

Megjegyzendő, hogy a betegek ugyan methotrexat-ot is kaptak, amire az esetek legnagyobb részében nem reagáltak – ezért a vizsgálat lényegében placebo kontroll vizsgálatnak felelt meg.

Megemlítendő az is, hogy az 54. héten és a 102. héten végzett vizsgálat (ízületi sérülés mértéke és fizikális aktivitás mérése) etikai ok miatt nem volt 'vak'.

- Kavanaugh et al. 2000

Olyan betegek kerültek beválogatásra és randomizálásra, akik, előtte legalább 3 hónapig methotrexat-ot (10 mg/hét) szedtek. Összesen 28 beteg került 4 terápiás csoportba randomizálásra. (A több mint 7,5 mg/nap prednizolon szedők kizárásra kerültek.)

A placebo csoportban a betegek 14% érte el az ACR 20 értéket, míg a terápiás csoportok átlagában ez az arány 81% volt. Az ACR50 értéket elérők aránya a kezelés 12. hetében 29% volt. Jelentős mellékhatás nem volt.

A vizsgálat demonstrálta az infliximab biztonságosságát és hatásosságát.

#### **4.2.2. Mellékhatás, hátrányok**

A randomizált-kontrollált vizsgálatok során leggyakrabban előforduló mellékhatásokként a felső légúti fertőzéseket, a fejfájást, hasmenést, illetve a hasi fájdalmakat említik. Az injekció alatti vagy azt azonnal követő reakciók (fejfájás, nausea, és urticaria) a placebo beadásakor is előfordultak, de az infliximab alkalmazásakor gyakoribbak voltak. Infliximab terápiában részesülő betegeknél 16%-ban találtak anti-DNS antitestet. Az igen súlyos mellékhatások előfordulásának gyakorisága szignifikánsan nem különbözött a placebót és infliximab-ot

használó csoportok között, azonban azt meg kell jegyezni, hogy a vizsgálatnak nem elsődleges végpontja volt a mellékhatások elemzése. (Ez az RCT vizsgálatok csaknem mindegyike esetén így van, kivételt képeznek azok a vizsgálatok, amelyeket kimondottan a mellékhatások vizsgálatára terveznek.)

#### **4.2.3. Megjegyzések, kommentár**

Mindkét szert injekcióként kapták a betegek (az etanercept-et heti kétszer, szubkután, az infliximab esetében 4 és 8 hetente intravénásan). A szerek hatása hetek alatt jelentkezik ellentétben a DMARD-okkal (kivéve a leflunomide), melyek esetében ez hónapokig is eltarthat. A szerek optimális adagolása és a kezelés időtartama még nem egyértelmű, de a rendelkezésre álló tapasztalatok folyamatosan bővülnek mind az optimális adagolás, mind a kezelési időtartam, valamint a mellékhatás profilra vonatkozóan is.

5. Táblázat

Infliximab RCT-k legfontosabb jellemzői

Vizsgálat	Beavatkozás	Esetszám	Átlagos életkor	Betegség átlagos fennállása (év)	Korábbi DMARD-ok átlagos száma	Vizsgálat hossza	Outcome <sup>1</sup>	Megjegyzés
Elliott et al. 1994 4 centrum	Placebo iv. infúzió 0,1% albumin	24	48	9	3,7	4 hét	8%	prednisolon 12,5 mg/nap beválogatva
	Infliximab iv. infúzió 1 mg/kg	25	56	7,5	2,8		44%	
	Infliximab iv. infúzió 1 mg/kg	25	51	7,3	3,1		79% Paulus20	
Maini et al. 1998; Kalden, 1999 6 centrum	Placebo iv. infúzió 0,1% albumin + MTX 7.5 mg/hét	14	49	7,6	2	26 hét	7	Prednisonon > 7,5 mg/nap kizárva
	Infliximab iv. infúzió 1 mg/kg + MTX 7.5 mg/hét	14	54	14,3	2		21	
	Infliximab iv. infúzió 1 mg/kg MTX nem	15	49	7,6	3		7	
	Infliximab iv. infúzió 3 mg/kg + MTX 7.5 mg/hét	15	59	12,1	2		47	
	Infliximab iv. infúzió 3 mg/kg MTX nem	14	47	7,8	2,5		21	
	Infliximab iv. infúzió 10 mg/kg + MTX 7.5 mg/hét	14	50	11,1	2		57	
	Infliximab iv. infúzió 10 mg/kg MTX nem	15	56	9,7	2		33	



ATTRACT, 1999,2000 34 centrum	Placebo iv. infúzió 0,1% albumin vagy fiziológias só	88	51	11	2,5	48 hét	17	
	Infliximab iv. infúzió 3 mg/kg minden 8. héten + MTX 15 mg/hét	86	56	10	2,8		42	
	Infliximab iv. infúzió 3 mg/kg minden 4. héten + MTX 15mg/hét	86	51	9	2,6		48	
	Infliximab iv. infúzió 10 mg/kg minden 8. héten + MTX 15 mg/hét	87	55	11	2,5		59	
	Infliximab iv. infúzió 10 mg/kg minden 4. héten + 15 mg MTX/hét	81	52	12	2,5		59	
Kavanaugh et. al. 2000	Placebo iv. infúzió 0,1% albumin	7	46 (összes átlag)	66 (összes átlag)		12 hét blinded 28 open label (nem vak)	14% 81% (összes csoport)	
	Infliximab iv. infúzió 5 mg/kg	7						
	Infliximab iv. infúzió 10 mg/kg	7						
	Infliximab iv. infúzió 20 mg/kg	7						

<sup>1</sup> Azon betegek százalékos megoszlása akik a Paulus 20 válasz kritériumnak eleget tettek

### **4.3. Egészségügyi technológiaelemzések**

Az egészségügyi technológiai összefoglalók területén, ezen a területen a három legfontosabb tanulmányt az Egyesült Királyságban található NICE (National Institute of Clinical Excellence) és a dániai egészségügyi technológiaelemzési központ (DACEHTA – Danish Center for Evaluation and Health Technology Assessment) jelentette meg 2002-ben, valamint a kanadai Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2004-ben.

#### **4.3.1. NICE (2002) - National Institute of Clinical Excellence**

Az Egyesült Királyságbeli National Institute for Clinical Excellence (NICE) megállapítása szerint az infliximab terápia igen effektív, amelyet jól mutat az, hogy az ACR20 érték elérésének a NNT-je = 2 (azaz 2 beteget kell ahhoz kezelni hogy 1 beteg 20 százalékos javulást érjen el az American College of Rheumatology scoreján azaz elérje az ACR20-at), az ACR50 NNT-je is nagyon jó ebben az esetben az NNT=4., az ACR70 NNT=8. A hatás igen gyors és konzisztens az összes klinikai outcome (kimenet) esetén. (Jobanputra et al. 2002)

Az infliximab költséghatékonysága a NICE tanulmány szerint 62 – 169 ezer angol Font között van – a tanulmány felhívja a figyelmet arra, hogy a haszon oldalán nem minden haszon elemet vett figyelembe a vizsgálat.

#### **4.3.2. DACEHTA (2002) - Danish Center for Evaluation and Health Technology Assessment**

A dán HTA vizsgálat (LEDDEGIGT, 2002) 3 terápiás modellt hasonlított össze RA-s betegek kezelésére. Az „A” modell (a betegbeutalási szokás változtatása nélkül) a DMARD szerekkel való kezelést vizsgálta, a „B” modell során az összes újonnan diagnosztizált RA-s betegnek és a DMARD szerekre nem reagáló betegnek TNF- $\alpha$  gátló kezelést ajánlottak meg, egyben a korai szakorvosi beutalást és diagnózist feltételezve. A „C” modellben pedig csak a DMARD szerekre nem reagáló betegeknek ajánlották a TNF- $\alpha$  gátló kezelést.

„A modell”: Csak DMARD kezelés. A DMARD szereket hosszútávon kell adni, mert csak a kezelés ideje alatt hatnak. A methotrexat kivételével kevés beteg reagál a kezelésre és 2 évnél tovább általában nem tolerálják. Emiatt gyakori a terápiaváltás, ilyenkor a hatás lassú

kialakulása miatt a betegség kontrollálatlan marad hosszabb időn keresztül. 10-20% nem reagál a kezelésre. A terápia költségei itt a legkisebbek.

„B modell”: az összes újonnan diagnosztizált RA-s beteg TNF- $\alpha$  gátló kezelést kap, Dániában kb. 1700 beteg évente, emellett a szakorvosi gondozásban levő, DMARD terápiára rezisztens betegek is ezt a kezelést kapják, 10-20%-ra becsülve ezt a csoportot ez 1600-3300 beteget jelent összesen. Ezek alapján 5 éves periódusban összesen 10100-11800 TNF- $\alpha$  gátló terápia várományos beteggel lehet számolni ebben a modellben. Figyelembe véve a szükséges humán erőforrás többletszükségletet is, infliximab terápia esetén az első évben a költségek az első évben 136 millió DKK, 5. évben 505 millió DKK. Ezeknek 90%-át a gyógyszer teszi ki. (A számítás nem veszi figyelembe a korai beutalás, korai diagnózis költségeit).

„C modell”: DMARD szerekre nem reagáló betegek kapják a TNF $\alpha$  gátló kezelést. Korai beutalást és diagnózist feltételezve 5 éves periódusra vetítve összesen 1800-3400 beteggel számoltak, infliximab terápiával az első évben a költség 57 millió DKK, 5. évben 126 millió. A humán erőforrás szükséglet ebben a csoportban is növekedett, de a kiadások 90%-t a gyógyszer teszi ki.

A vizsgálat alapján a DMARD szerekre nem reagáló betegcsoportnál jelentős előny várható a TNF- $\alpha$  gátló szerektől, de a korai diagnózis és terápia szükségszerű az összes új betegnél. A költségeket is figyelembe véve jelenleg a „C modell” tűnik választandónak, és mivel hosszútávú adatok még nem állnak rendelkezésre, néhány év múlva revízió szükséges. A „C” modell alapján Dániában 1800-3400 RA-s beteggel számolnak TNF- $\alpha$  terápiával, ezek centrumokhoz kötött, regisztrált kezelését javasolják (megfelelő regionális és nemzeti adatgyűjtés, kezelési biztonság – kórházi háttér, racionális és optimális humán erőforrás felhasználás).

#### **4.3.3. CCOHTA (2004) - Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment**

**A CCOHTA egészségügyi technológiaelemzési jelentése megállapítja, hogy az infliximab az RA megbetegedés terápiája mellett, tudományos bizonyítékokkal jól alátámasztott módon hatékony terápiás megoldás a konvencionális terápiára refrakter ankylosing spondylitis (AS) megbetegedések esetén is. (CCOHTA, 2004)**

## 5. Az infliximab alkalmazása a gyakorlatban 13 fejlett országban

A dán HTA központ (DACEHTA) 2003 január/februárjában mérte fel az egyes országokban az infliximab és az etanercept használatának engedélyezését, indikációs célcsoportját és a szakmai irányelveket. (6. Táblázat) Az európai és az amerikai tapasztalatok azt mutatják, hogy a biológiai szerek lényeges részét képezik a terápiának és az országok többségében az egészségügyi ellátási 'alapsomag' részeként finanszírozzák a biológiai szerekkel történő terápiát.

### 6. Táblázat

A biológiai szerek (infiximab és etanercept) alkalmazásának ajánlásai és terápiás irányelvei 13 fejlett országban

Forrás: DACEHTA, 2003 (INAHTA tagok között végzett felmérés alapján, 2003 január/február)

Ország/Intézmény	Megjegyzések	Referenciák/Források
Egyesült Királyság NICE <sup>1</sup> NCCHTA <sup>2</sup>	Irányelv: infliximab (csak methotrexattal kombinációban) és etanercept akkor ajánlott, ha legalább 2 DMARD esetén sem volt adekvát terápiás hatás, az egyik DMARD a methotrexat (kivétel, ha szedése kontraindikált). Az infliximab és az etanercept együttes adása nem javasolt.	<a href="http://www.nice.org.uk/pdf/RA-PDF.pdf">http://www.nice.org.uk/pdf/RA-PDF.pdf</a> NCCHTA monograph – vol6(21)
Egyesült Királyság Skócia HTMS <sup>3</sup>	A NICE irányelv érvényes	
Svédország SBU <sup>4</sup>	Célcsoport: olyan RA betegek akik nem reagálnak megfelelően DMARD terápiára A 60 000 svédországi RA-s beteg közül 3000 – 3500 beteg részesül infliximab illetve etanercept terápiában	1) Nemzeti Regiszter, amelyben valamennyi infliximab és etanercept terápiában részesülő beteg adatai megtalálhatók
Norvégia SMM <sup>5</sup>	Az etanercept került regisztrálásra Norvégiában, 2000-3000 beteg részesül ebben a terápiában. Célcsoport: korábbi vagy folyamatban levő DMARD terápia – kielégítő eredmény	Reumatologisk Forening (nemzeti reumatológiai társaság)

	nélkül, és aktív RA megbetegedésre utaló bizonyítékok fennállása.	
Finnország FinOHTA <sup>6</sup>	Az infliximab és etanercept terápiát szakorvos (ill. tapasztalt orvos <sup>7</sup> ) indikálhatja. Olyan esetekben javasolt, amikor más DMARD terápia (pl. Methotrexat) nem bizonyult hatásosnak. A gyógyszer szabadon felírható, finanszírozási megszorítás nincs.	FinOHTA
Ausztria ITA <sup>8</sup>	Csak speciális RA központokban írható fel és minden egyes beteg esetén a betegbiztosító hozzájárulása szükséges.	ITA
Spanyolország OSTEBA <sup>9</sup>	Mind az infliximab mind az etanercept csak kórházi alkalmazás során használható. („hospital use only”). Csak akkor indikálható, ha más DMARD-ok – köztük a methotrexat – terápia nem bizonyult eredményesnek.	OSTEBA
Svájc FSIOS <sup>10</sup>	Mind az infliximab mint az etanercept terápia hozzáférhető az alap ellátási csomag (basic health plans) részeként. Ha a terápiát 3 ciklusnál hosszabban akarják alkalmazni, akkor a betegbiztosító engedélye szükséges. Akkor adható, ha a standard DMARD terápia nem hatásos.	
Izrael ICTAHC <sup>11</sup>	A társadalombiztosítási alapból finanszírozott mindkét terápia. Infliximab célcsoport: olyan betegek akik esetén a methotrexat vagy más DMARD nem vezetett megfelelő terápiás eredményre. Etanercept célcsoport: olyan betegek esetén akinél az infliximab nem bizonyult hatásosnak illetve mellékhatás miatt nem alkalmazható. Mindkét szer olyan betegek esetén adható, akiknél aktív RA áll fenn és az előzetes DMARD terápia nem vezetett eredményre.	National List of Health Services
USA VATAP <sup>12</sup>	Célcsoport: olyan betegek esetén adható az infliximab akiknél a methotrexat ill. más DMARD nem vezetett eredményre szülőben vagy kombinációban egyaránt. Más DMARD-okkal kombinációban is adható szükség szerint.	<a href="http://www.vapbm.org/criteria/lef_etan_infcriteria.pdf">http://www.vapbm.org/criteria/lef_etan_infcriteria.pdf</a>
Kanada CCOHTA <sup>13</sup>	Célcsoport: olyan betegek esetén adható az infliximab akiknél a methotrexat ill. más DMARD nem vezetett eredményre szülőben vagy kombinációban egyaránt. Más DMARD-okkal kombinációban is	

	adható szükség szerint.	
Dánia DACEHTA <sup>14</sup>	Célcsoport: olyan betegek esetén adható az infliximab akiknél a methotrexat ill. más DMARD nem vezetett eredményre. Az aktív RA betegek 10-20%-a esetén alkalmazzák ezt a terápiát.	LEDDEGIGT Medicinsk Technologivurdering 2002;4(2)

<sup>1</sup> NICE – National Institute of Clinical Excellence, Egyesült Királyság

<sup>2</sup> NCCHTA – National Coordinating Office for Health Technology Assessment, Egyesült Királyság

<sup>3</sup> HTMS – Health Technology Management, Scotland

<sup>4</sup> SBU – Swedish Council for Health Technology Assessment, Svédország

<sup>5</sup> SMM – Norwegian Center for Health Technology Assessment, Norvégia

<sup>6</sup> FinOHTA – Finnish Office for Health Care Technology Assessment, Finnország

<sup>7</sup> physicians who is sufficiently informed of RA and similar diseases

<sup>8</sup> ITA – HTA Unit of the Institute of Technology Assessment, Ausztria

<sup>9</sup> OSTEBA – Basque Office for Health Technology Assessment

<sup>10</sup> FSIOS – Medical technology Unit- Federal Social Insurance Office Switzerland, Svájc

<sup>11</sup> ICTAHC - Israel Center for Health Technology Assessment in Health Care, Izrael

<sup>12</sup> VATAP – VA Technology Assessment Program, Egyesült Államok

<sup>13</sup> CCOHTA – Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Kanada

<sup>14</sup> DACEHTA – Danish Center for Evaluation and Health Technology Assessment

## 6. Haszon, költségek, költség-hasznosság; nemzetközi és hazai tapasztalatok

A biológiai szerek alkalmazása az RA terápiájában alapvetően két típusú egészség-hasznot eredményezhet: az élettartam meghosszabbítását (mortalitási rizikó csökkentése) és az életminőség javítását.

Mindkét esetben az alapvető kérdések a következők. Vannak-e arra nézve jó minőségű tudományos bizonyítékok, hogy:

- az RA megbetegedés az élettartam és/vagy az életminőség csökkenését eredményezi?
- rendelkezünk-e megfelelő módszerekkel ezek mérésére és monitorozására (tendencia követése)?
- ezek a 'mércek' alkalmasak-e az értékek megkülönböztetése mellett a köztük való intervallum értelmezésére is – azaz nem csak ordinális hanem kardinális sorrend is felállítható? (Pl. a HAQ index 1 és 2 értéke között ugyanúgy 1 egység van, mint a 2-es és a 3-as érték között)
- Azaz: fennáll-e az összehasonlíthatóság, tranzitivitás, függetlenség, mérhetőség és folytonosság feltétele?
- csökkenti-e az alkalmazott terápia a mortalitási rizikót és/vagy javítja-e a funkcionális státuszt ill. életminőséget?
- ezt a kedvező hatást képes-e az alkalmazott terápia költség-hatékony módon megvalósítani?
- a hazai felhasználás szempontjából pedig azt a kérdést kell feltennünk, hogy a hazai adatok ellentmondanak-e a nemzetközi szakirodalomban közölt adatoknak (elfogadás szintje) illetve rendelkezünk-e olyan hazai adatokkal, amelyek direkt módon alátámasztják (reprodukálják) a nemzetközi szakirodalomban közölt eredményeket?

## 6.1. Életnyereség (mortalitás rizikójának a csökkenése)

Rendelkezünk olyan nemzetközi szakirodalmi adatokkal, amelyek azt mutatják, hogy az RA megbetegedés fennállása megrövidíti a várható élettartamot. (Mutru et al. 1985; Herold, 2001) Úgy tűnik, hogy az ezzel kapcsolatos szakirodalmi eredmények egyre bővülnek. Arnett et al. (1988) vizsgálatai szerint az RA standard mortalitási aránya (SMR) nem volt magasabb az RA betegek esetén (RA diagnózis az 1987-es ACR kritérium szerint), azonban a RF (rheuma faktor) jelenléte esetén az SMR 1,51 (CI: 1,06-2,08) volt. (A rheumatoid faktor betegség kezdetén észlelt magas reuma faktor pozitivitás rossz prognosztikai tényezőnek számít, lásd 2.5 fejezet) Az amerikai populációt vizsgáló Wolfe (1994) eredményei szerint az SMR RA esetén 2,26, és növekvő a betegség fennállásának hosszától függően. Wolfe (1988) egy másik tanulmányában 1,77 SMR értéket közölt RA betegek esetén. Wong et al. (2001) a rokkantság és a korai halálozás értékeit vizsgálta az RA megbetegedés költségeinek a kalkulálása során. Ward (2001) által közölt meta-analízis szerint a pooled átlagos SMR RA betegek esetén 1,7, amely azt mutatja, hogy az RA betegek mortalitása 70%-al haladja meg az átlagpopuláció mortalitási arányát.

Wolfe (1994) vizsgálatai szerint a HAQ score minden egységnyi növekedésével a halálozás relatív rizikója (RR) 1,33 (CI:1,099-1,61) .

Sokka et al. (2004) eredményei (n=1095 RA beteg és n=1490 átlagpopuláció kontroll) azt mutatják, hogy az RA megbetegedés súlyosságát, a betegség progresszióját vagy a terápia hatására bekövetkező javulást jól mutató HAQ index képes a mortalitás előrejelzésére. A felmérés eredményei alapján a halálozás rizikója 2,7 szeresére nő az RA betegek esetén, minden egyes egység/érték elmozduláskor (növekedéskor) a 0-tól 3-ig terjedő HAQ skálán. Az eredmények validitását és általánosíthatóságát jelzi, hogy ezt az eredményt az átlag populáció esetén is pontosan ki tudták mutatni. Ez pedig azt is jelenti, hogy a HAQ által mért funkcionális státusz javulása életnyereséget (mortalitás rizikójának a csökkenése) eredményezhet.

Sokka et al. (2004) eredményei – további igazolásuk esetén – jelentős változást hozhatnak az RA terápia egészség-gazdaságtani megközelítésében, hiszen ezidáig a gazdasági elemzések nem számoltak a mortalitási rizikó csökkenése eredményeként kimutatható élet ill.



életévnyereséggel csak funkcionális státus és életminőség javulással, illetve alacsonyabb relatív rizikó (RR) csökkenést feltételeztek. Barton et al. (2004) egészségügyi technológiaelemzési modelljében, pl. 1,33 RR növekedéssel (HAQ beosztásonként) számolt.

A terápiák direkt mortalitás csökkentő hatásáról kevés tanulmány volt ismert ezidáig. Közéjük tartozik Choi et al. (2002), akik arról számolnak be, hogy a methotrexattal megfelelően kezelt betegek halálozási aránya (mortality hazard ratio) 0,4, összehasonlítva a terápiát nem kapó betegekkel.

### **6.1.1. Konklúzió – következtetések a hazai felhasználás szempontjából**

Összefoglalva elmondható az, hogy a szakirodalom által közölt eredmények arra utalnak, hogy az RA megbetegedés növeli a mortalitási rizikót, amelynek mértéke 1,33-2,7/HAQ beosztásegység között valószínűsíthető. (A különböző tanulmányok eltérő populáció esetén és különböző diagnosztikus kritériumok alapján készültek.) Ennek megfelelően a szakirodalom arra nézve is tartalmaz tudományos bizonyítékokat, hogy a HAQ érték romlásával az RA betegek (és az átlagpopuláció) halálozási rizikója nő (a mércével támasztott feltételek teljesülnek). A gyógyszeres terápia eredményeképpen közvetlenül kimutatható illetve a HAQ stádiumok javulása alapján feltételezhető, hogy a terápia eredményeként csökkent a mortalitás, azaz az RA megbetegedés terápiája élet- és életévnyereséget eredményez.

A HAQ beosztástól függő költség/QALY kalkulálását nehezíti, hogy ennek megfelelő számításához mind a HAQ mind az EQ-5D értéket ismerni kellene az adott populációban, ilyen vizsgálatok azonban kevés számban történtek eddig. (Hurst et al. 1994; Hurst et al. 1997; Wolfe et al. 1997; Li et al 2001) Nem várjuk azt, hogy a két skála pontosan együtt mozog, hiszen eltérő, de összefüggő hatásokat mérnek. Például a gyógyszeres terápia (pl. NSAID) által kiváltott gasztrointesztinális tüneteket a HAQ nem méri, de ezek a tünetek jelentős hatással lehetnek az EQ-5D-re. (Wolfe 2000) Különböző jelegű kérdőívekről lévén szó (a HAQ betegség specifikus funkcionális kérdőív, az EQ-5D általános egészségi állapot kérdőív), szenzitivitásuk is eltérő. A HAQ és a EQ-5D közötti legalább közepes erősségű összefüggés bizonyított. (Barton et al. 2004)

Az ismertetett eredmények esetén a felhasználhatóság (adaptability) és az áthelyezhetőség (transferability) nagy valószínűséggel igen magas, ami azt jelenti, hogy ezeket az eredményeket hazánkban is mérvadónak fogadhatjuk el. Sem az eddigi hazai szakirodalomban, sem a jelen vizsgálat során nem merült fel olyan adat, körülmény ill. vélemény, amely ennek a feltételezésnek ellentmondana.

## **6.2. Funkcionális státus és egészségi állapottól függő életminőség – HAQ, DAS, EQ-5D**

### **6.2.1. Fejlett országok**

A 4.2.1. fejezetben leírtak illetve Wong et al. 2002, Kobelt et al. 2003, Kobelt 2003, Kobelt et al. 2004 vizsgálatai igazolták, hogy a biológiai szerek - köztük az infliximab – terápia eredményeképpen a funkcionális státus (HAQ) és az egészségi állapottól függő életminőség (EQ-5D) szignifikánsan javul. (Módszertanról bővebben: Kaló, Péntek 2004)

#### **- HAQ**

Az infliximab terápia alapvizsgálatának tekinthető ATTRACT vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az infliximab terápiában részesült betegek HAQ értéke csökkent és ez a hatás feltételezhetően (modellezési eredmények alapján) hosszú időn keresztül, 10 éves időtartamban is fennáll. (Az egészség-gazdaságtan szempontjából nagy jelentőségű az itt bizonyítást nyert tény, hogy az RA megbetegedés költsége HAQ stádium-függő, a magasabb stádiumba sorolható betegek költsége jelentősen meghaladja az alacsonyabb stádiumba sorolható betegek költségét. Ez később részletesebben is kifejtésre kerül.) Az ATTRACT vizsgálat eredményeinek reprodukálhatósága igen jó.

*ATTRACT vizsgálat: Nagyszabású RCT - 428 fő aktív RA-val, akiknél a methotrexat hatástalannak bizonyult – során 3 és 10 mg/kg dózisu infliximab terápia eredményeit vetették össze a placebo hatásával, 4 vagy 8 hetenkénti kontrollal. (Maini 1999; Lipsky et al. 2000; Antoni et al. 200) Minden egyes beteg esetében folytatták a methotrexat szedését is. betegek 50-58%-ánál sikerült elérni az ACR20 kritériumait, amennyiben infliximab/methotrexat kombinációt használtak. A methotrexat/placebo kombináció*

esetében ez az arány csupán 20%. ACR50 kritérium esetében 26-31%-ban volt sikeres az infliximab/methotrexat és 5%-ban a methotrexat/placebo kombináció ( $P < 0,001$ ). A hosszabbtávú eredmények 54 heti kezelés után azt mutatták, hogy valamennyi infliximabot kapott terápiás csoport eredményei szignifikánsan felülmúlták a placebo szedő csoportok eredményeit mind az ACR20, ACR50, és az ACR70 esetén ( $P < 0,05$ ). (Lipsky et al. 2000)

A reumatoid faktor (RF) szérumszintje az infliximab csoportban 40%-al csökkent. A HAQ index placebo esetén 0,3-al, míg az infliximab csoportban 0,5-0,6-al csökkent. Az SF36 – fizikai komponense - az átlagos 27,0-ről ( $SD=8,2$ ) a kezelés eredményeként 31,5-re ( $SD=10,8$ ) nőtt a vizsgálat 54 hetében. Az SF36 javulása statisztikailag szignifikáns volt.

Az ATTRACT vizsgálatból származó eredményeket mind nemzetközi szerzők (Kobelt et al. 2003), mind hazai szerzők (Gömör, Czirják, Hodinka, 2004) reprodukálták.

#### - DAS

A DAS 28 score (Disease Activity Score), mely a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma, a beteg globális értékelése vizuális analóg skálán betegségéről és a gyulladással kapcsolatos laborparaméterek alapján kerül kiszámításra, szintén jelentősen csökken biológiai szerek – pl. az infliximab terápia – adására. Kobelt et al. (2003) vizsgálatai szerint a 12 hónap időtartamú terápia alatt a 0-10 fokozatú DAS 28 skálán a betegek átlagos DAS 28 értéke 5.85-ről 3.42-re csökkent. A nemzetközi szakirodalom más vizsgálatai is hasonlóan jelentős eredményekről számolnak be.

A DAS jelentősége igen lényeges a biológiai szerek célcsoportjának és a terápia indikációjának a meghatározása során. A nemzetközi szakirodalomban teljeskörű az egyetértés abban, hogy biológiai terápiát kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik esetén megelőzően két (megfelelő dózisban és ideig adott) DMARD terápia hatástalannak bizonyult, emellett pedig a DAS meghalad egy bizonyos értéket. Ez az érték országonként különböző, az Egyesült Királyságban például a BSR/NICE kritériumok alapján ez a DAS 28 határérték  $DAS\ 28 > 5,1$  (Bingham, 2004), a Cseh Köztársaságban szintén  $DAS\ 28 > 5,1$ , mások ezt az értéket

túlságosan magasnak találják és a DAS 28 > 4,0 hiszen ekkor a beteg állapota még esetleg nagyobb mértékű javulás tesz lehetővé.

A DAS 28 -t az EULAR is használja a kezelés eredményességének a monitorozására, a kezelésre adott válasz kritériumai a 7. Táblázatban kerültek feltüntetésre. A táblázatból jól kitűnik, hogy az adott terápiával elért javulást nem csupán a DAS csökkenés mértéke alapján értékeli, hanem figyelembe veszi a betegség aktivitásának súlyosságát. (Pl. a 1,2-vel történő DAS csökkenést nem tekinti értékelhető terápiás válasznak, ha a beteg a terápiát követően is nagyobb, mint 5,1 DAS aktivitást mutat.)

## 7. Táblázat

Az EULAR kezelésre adott válasz kritériumai

DAS28 javulás	>1.2	0.6 – 1.2	<0.6
DAS28 beosztás			
< 3.2	jó reagálás	közepes reagálás	nincs reagálás
3.2 - 5.1	közepes reagálás	közepes reagálás	nincs reagálás
>5.1	közepes reagálás	nincs reagálás	nincs reagálás

## - EQ-5D

Az EQ-5D alkalmazásáról számos szerző beszámol, amelyek eredményeit általában egészségi állapottól függő életminőség és költség/QALY formában publikálják. (Wong et al. 2002; Kobelt et al. 2003; Kobelt 2003; Kobelt et al. 2004; Lyseng-Williamson et al. 2004) A költség és költség-hatékonyság kérdésével a 6.3 fejezetben található bővebb információ.

### 6.2.2. Környező országok tapasztalatai

A modern új terápiák esetén – mint amilyenek a biológiai szerek – a nemzetközi szakirodalom elsősorban a fejlett országokból származó kutatási eredményeket tartalmaz. Ebben az esetben azonban már a környező országokban is rendelkezésre állnak a kutatások első eredményei. A

következőkben Ausztria (fejlett ország, de ez esetben azt vettük elsődlegesnek, hogy környező ország) és a Cseh Köztársaságból rendelkezésre álló eredményeket ismertetjük röviden.

- Ausztria

Ausztriában a gyógyszer 2000 közepén regisztrálták, támogatott gyógyszer és jelenleg 1260 beteg részesül infliximab terápiában (2004 május). A betegek 3mg/kg dózisban kapják és a kezelt betegek fontos egészségi és költség adatait regiszterben gyűjtik. (Dunky, 2004) Angol nyelvű publikáció a regiszterről ill. eredményekről még nem született.

- Cseh Köztársaság

A Cseh Köztársaság adatait részletesen ismertetjük, mivel a régiókban ez az egyetlen olyan strukturált adatgyűjtés és regiszter, amely rendelkezésre áll, és úgy gondoljuk, mind a szomszédos ország betegség portfóliója, mind az egészségügy működése és az arra fordított összegek összemérhetők a hazai betegekkel ill. egészségüggyel – ezért a Cseh egészségügy tapasztalatai jól hasznosíthatók hazánkban.

A Cseh Köztársaságban a biológiai terápia – infliximab - indításának kritériumai RA megbetegedésben a következők:

- 2 DMARD hatástalansága, ebből az egyik MTX 25mg/hét adagban (ha tolerálta) vagy SAS (3 mg-ig)
- DAS>5,1
- Kizáró kritérium hiánya

A betegek fontos jellemzőit regiszterben gyűjtik. Rögzítésre kerül a beteg neme, életkora, anamnézise, RF pozitivitása, emellett az RA stádiuma és a vasculitis, cervicalis myelopathia fennállása.

Az RA aktivitás mérésére a DAS, a funkcionális státus és az életminőség mérésére a HAQ, SF 36 és EQ-5D szolgál. Emellett követik és dokumentálják az rtg eltéréseket az un. Sharp score segítségével, a mellékhatásokat aktívan monitorozzák. A TBC megelőzés és

monitorozás fontos szempont, amely céljából mellkas rgt, tubeculin teszt (<vagy= 10 mm) készül a terápia megkezdése előtt és periódikusan.

Infliximab terápia menete: 3 mg/ tskg 0, 2, 6 majd 8 hetente. Ha a DAS csökkenés a 12. héten > 1,2 akkor a terápia folytatandó.

A fentieknek megfelelően a Cseh Köztársaságban 282 beteg kap infliximab terápiát, közülük a 10. héten 240 beteget értékelték. (Pavelka, 2004) Az idő előtt kiesett 39 beteg közül 11 esetben lépett fel mellékhatás, 23 esetben hatástalanság, 2 esetben mellékhatás és hatástalanság és 3 beteg esett ki egyéb ok miatt. Ennél több információ nem áll rendelkezésre.

A betegek legfontosabb jellemzői:

Életkor:	46,9 +- 13,1 (med. 44)
Nem:	72% nő
Betegség fennállás:	11,7 év +- 8 (med. 10,0)
RF pozitív:	72%
Vasculitis:	2%
Cervicalis myelopathia:	21%
Steroid terápia:	60% (átlag 7,7 mg/nap, SD 3,5)
MTX	69% (átlag 13 mg/hét SD 3,8)

Kiinduláskor – a terápia kezdetekor a következő jellemzőket mérték

DAS	6,7 +- 0,7 (med 6,7)
Nyom.érz ízületek	16,3 +- 6,3 (16,0)
Duzzadt ízületek	13,4 +- 5,1 (12,0)
Fájdalom (VAS, mm)	65,2 +- 15,4 (67,0)
We (mm/h)	42,1 +- 24,7 (36,0)

Kiesett betegek: 39 (a 240-ból) 16,2%

DAS átlag a terápia során (1 éves követés)

0. hét	6,6
10. hét	4,1
22. hét	4,2
38. hét	4,2
54. hét	4,3

A Cseh Köztársaságban végzett infliximab terápiák esetén a DAS változását a 8. Táblázatban, az egészségi állapottól függő életminőség alakulását a 9. Táblázatban tüntettük fel.

#### 8. Táblázat

DAS változás – infliximab terápia a Cseh Köztársaságban

DAS28	0. hét	10. hét	22. hét	38. hét	54. hét
> 5,5	95%	13%	9%	13%	11%
4,6-5,5	5%	24%	22%	19%	42%
2,6-4,5	0	55%	62%	64%	44%
<2,6	0	9	7%	5%	4%

Forrás: Pavelka (2004)

#### 9. Táblázat

Egészségi állapot - életminőség változás

	0. hét	10 hét	30. hét
EQ-5D	0,3	0,6	0,6
SF 36	36,5	52,2	52,6
HAQ	1,5	1,2	1,1

Forrás: Pavelka (2004)

Megjegyzés: a táblázat 30 hetes követést tüntet fel (nem 54 hetet)

A Cseh Köztársaságban a „Czech Society of Rheumatology” regisztert „Registry of TNFalpha blocking therapies” működtet, amelyben minden biológiai szert, TNF- $\alpha$  – pl. infliximab – kapó beteg adatai belekerülnek. A TNF- $\alpha$  terápiát 20 centrumban végzik.

A regiszter alapján a betegség aktivitás, egészségi és funkcionális állapot paramétereiben az alábbi javulásokat észlelték:

- DAS értéke 6,6-ról 4,4-re változott 1 év alatt,
- EQ-5D értéke 0,3-ról 0,6-ra változott 30 hét alatt,
- HAQ értéke 1,5-ről 1,1-re változott 30 hét alatt, és a
- SF 36, 36-ról 56-ra változott 30 hét alatt.

Ezek az adatok jól összevethetők más vizsgálatok, pl. Kobelt (2004) eredményeivel. Az adatok alapján megfogalmazható az a hipotézis, hogy az infliximab terápia eredményeinek adaptálhatósága a Cseh Köztársaságban jónak mondható.

Feltételezzük, hogy ha ez így van a Cseh Köztársaság esetén, akkor nem áll fenn olyan ok illetve nincs olyan adat, amely megkérdőjelezné azt, hogy ez így van Magyarországon is.

### **6.2.3. Hazai eredmények**

- HAQ

Az RA mortalitás növelő – illetve az RA terápia mortalitás csökkentő – hatásáról hazai adatokkal még nem rendelkezünk. HAQ eredmények azonban hazai vizsgálatokból is rendelkezésre állnak az RA megbetegedés infliximab terápiája esetén. (Gömör, Czirják, Hodinka, 2004)



A terápia eredményeképpen elérhető HAQ javulás mértékéből következtetni lehet a mortalitási rizikó csökkenésére. A 2001/2002-ben folytatott hazai felmérés során 62 RA beteg részesült infliximab terápiában – közülük 43 esetben áll rendelkezésre 0 héten és az 54 héten mért HAQ eredmény. Közülük 7 beteg HAQ eredménye romlott és 36 beteg HAQ eredménye javult a kezelés során. A HAQ átlagos javulása 0,57 volt. Ha a 36 olyan beteget tekintjük, akik esetén HAQ javulás volt megfigyelhető akkor a HAQ javulás mértéke 0,63. A kezelés 1 éve során 13 beteg esetén került a HAQ érték 1 érték alá (vagy egyenlő) míg a kezelés előtt ez az érték 1 felett volt. Sokka et al. eredményei szerint azon RA betegek esetén, akiknek a HAQ >1, a mortalitás 10,1%-os volt, míg azok esetén, akiknél a HAQ < 1, a mortalitás 2,3% volt. Feltételezhető, hogy a HAQ érték csökkenése a hazai RA betegek esetén is mortalitási rizikó csökkenéssel járt.

#### - DAS

A betegség aktivitását mutató DAS változását a 10. Táblázatban mutatjuk be svéd, cseh és magyar követéses vizsgálatok esetén.

## 10. Táblázat

Kobelt (2004), Pavelka (2004) és Gömör, Czirják, Hodinka (2004) eredményeinek összehasonlítása infliximabbal kezelt RA betegek terápiája esetén

Jellemzők	Kobelt et al. 2003. Kiindulási adatok (SD)	Kobelt et al. 2003. 12 hónap múlva (SD)	Pavelka (2004) Kiindulási adatok	Pavelka (2004) 12 hónap múlva	Gömör, Czirják, Hodinka (2004) Kiindulási adatok	Gömör, Czirják, Hodinka (2004) 12 hónap múlva
Betegszám	116	116	282	243	62	
Nők (%)	87 (75)	87 (75)	203		57	
Élekor (évek)	56,6 (12,9)	56,6 (12,9)	46,9 (13,1)		52,3 (8,6)	
A betegség fennállása (évek)	14,2 (9,1)		11,7 (8,0)		8,7	
DAS 28 (0-10)	5,85 (1,08)	3,42 (1,32)	6,6	4,4	6,44 (0,74) <sup>1</sup>	4,34 (1,25) <sup>1</sup>
HAQ score (0-3)	1,52 (0,6)	1,13 (0,73)	1,5	1,1		
ESR (mm/1sr h)	44,1 (26,5)		42,1		28	
CPR (g/l)	45,4 (37,8)					
Megelőzően szedett DMARD-ok száma	4,2 (2,1)					
Jelenleg szedett DMARD-ok száma	0,9 (0,7)					

<sup>1</sup> A 62 betegre kiterjedő felmérés során 32 betegről áll rendelkezésre valamennyi DAS érték, ha csak ezeknek a betegeknek az adataiból számolunk, akkor a kiindulási DAS érték 6,4 (0,77) volt, míg az 52. heti érték átlagosan 4,23 (1,2) volt.

### 6.3. Költségek - RA

Az RA megbetegedés költsége a nemzetközi szakirodalomban meglehetősen jól dokumentált. A publikált költség adatok jelentősen szórnak, amelynek oka az eltérő országok eltérő gyakorlata egységára és forrásfelhasználása mellett az is hogy az RA megbetegedés költsége erősen HAQ stádium függő. A terápia költsége és költség-hatékonysága szempontjából ez a kutatási eredmény igen jelentős.

Kobelt et al. (2004) a 0-tól 3-ig terjedő HAQ értékeken belül öt csoportba sorolta a betegeket:

HAQ	éves költség (euró/év)
- < 0,6	19 140
- 0,6<1,1	38 800
- 1,1<1,6	48 100
- 1,6<2,1	49 500
- >2,1	44 000

a jobb oldalon az egyes csoportokba tartozó betegek kezelésének éves költségei találhatóak.

Kobelt (2002) közleményében hat alcsoportot különböztetett meg, a hatodik csoport volt a HAQ>2,5 csoport, ebben a kategóriába azonban Kobelt 2004-es publikációjában nem volt elegendő számú beteg, ezért költség kalkuláció nem történt.

A hat elemű beosztás a súlyosság besorolására azonban ettől függetlenül is használható, a hazai adatok esetén is ezt a hat elemű besorolást használtuk.

Kobelt és munkatársai (2004) azt tapasztalták, hogy a legalacsonyabb (19140 euró/év) és legmagasabb (44000 euró/év) HAQ kategóriába besorolható betegek éves összköltsége közötti arány 2,3, ami azt jelenti, hogy a legmagasabb HAQ kategóriába tartozó beteg gyógykezelésének éves költsége 2,3 szorosa a legalacsonyabb kategóriába tartozó beteg éves

költségének. Az RA megbetegedés éves költségének alakulása azonban nem lineáris – lásd 6.3.fejezet.

Ebből az következik, hogy ha a beteg a terápia eredményeképpen HAQ értéke csökken (azaz alacsonyabb HAQ csoportba sorolható át), akkor kezelése (figyelembe véve a indirekt költségeket is) olcsóbb, azaz HAQ kategória javulása önmagában is költségcsökkentő hatású.

### **6.3.1. Nemzetközi kitekintés – fejlett országok**

Az egészség-gazdasági vizsgálatok azt mutatják, hogy a terápiás célcsoport esetén az infliximab költség-hatékonysága a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van: 9100 – 30500 amerikai dollár/QALY (Wong et al. 2002), 3440 – 34800 euró/QALY (Kobelt et al. 2003; Kobelt 2003) illetve 36 900 – 43 500 euró/QALY (Kobelt et al. 2004) attól függően klinikai kép javulása 6 héttel vagy 3 hónappal a terápia megkezdése után jelentkezik. Kobelt et al. vizsgálatait és számításait svéd és brit RA regiszterek adatai alapján végezte – finn RA regiszter adatainak felhasználásával - illetve saját betegcsoport adatait – Svédország- is felhasználták.

Az eddigi legrészletesebb, legteljesebb elemzésben, Lyseng-Williamson et al. (2004) tekintette át az infliximab használatának egészség-gazdaságtani szempontjait. A részben eredeti gyűjtött adatokon, részben, pedig egészség-gazdaságtani modellezésen alapuló eredmények teljes rendelkezésre álló körének áttekintése után a szerzők megállapítják, hogy az infliximab és methotrexat együttes terápia költség-hatékonysága elfogadható szintű, ami azt jelenti, hogy az 50 000 US \$ határértéknél kisebb. Ennek megfelelően a 6. Táblázatban közölteknek megfelelően az infliximab valamennyi fejlett országban a finanszírozásra kerül, azaz a terápia a betegek rendelkezésére áll.

Az olyan gyógyszerek esetén, ahol a hatás, eredmény és a költség-hatékonyság megítélése hosszú idejű adatgyűjtést kívánna meg, az egészségpolitika és a finanszírozó egyre inkább a modellezéssel előállított adatok figyelembevételével hozza meg döntését. (Barton et al. 2004)

A fejlett országok tapasztalatai alapján elmondható, hogy a TNF- $\alpha$  gátló szerrel kezelt betegek központi adatbázisban való regisztrációja kívánatos a hatás, mellékhatások, gyógyszerfogyasztás követése céljából. (Lipani et al. 2001; Silman et al. 2003)

### 6.3.2. Nemzetközi kitekintés - Közép Európai országok

- Ausztria

Ausztriában 1260 beteget kezelnek infliximabbal amelynek ára 1/100mg: 625,20€ - 934,20 € ; 2/100mg: 1218,70€ - 1821,20€; 3/100mg: 1781,60€ - 2662,10€ (az első szám a társadalombiztosítás a második a magánbiztosító árai). A2x100mg illetve 3x100 mg esetén a betegekre eső költség 11 ezer és 16 ezer euró évente.

Az RA megbetegedés direkt egészségügyi költsége Ausztriában évente 5319 euró, míg a nem egészségügyi költségek értéke 1177 euró – összesen 6496 euró/év. Az indirekt költségek értéke 1020 euró évente. (Összesen: 7516 euró évente)

A direkt egészségügyi költségek:

- 39%-át alkotják a DMARD és TNF gyógyszerek,
- 5% a fizioterápia költsége,
- 4% az NSAID –k költsége,
- 6% az orvosi vizitekre eső költség,
- 6% PPI (protonpumpa gátlók) költsége
- 8% a laboratóriumi költség / diagnosztikus vizsgálatok,
- 1 % a, szteroidok költsége
- 1% injectiok költsége (összesen)
- 1% infúziók összesen
- 11% rehabilitáció összesen
- 10% műtétek költsége összesen
- 5% kórházi ellátás
- 3% gyógyszerek 'out-of-pocket'

A nem egészségügyi költségek megoszlása a következő:

- 79% informális ellátás költsége (informal care costs)
- 15% autó átalakításának költsége
  - 1% kórházba szállítás költsége
  - 5% segédeszközök költsége

Összességében az osztrák tapasztalatok azt mutatják, hogy az RA 6496 euró/év költsége 3100 euró/év –re csökkenthető infliximab kezelés hatására – amely Dunky (2004) eredményei alapján jelentős költségcsökkentést jelent.

### **6.3.3. Hazai alkalmazhatóság – költségek és költség-hatékonyság**

A hazai alkalmazással kapcsolatosan 62 betegre kiterjedő infliximab terápiáról vannak adatok. (Gömör, Czirják, Hodinka, 2004). Költség-adatokat ez a felmérés nem tartalmazott, de a 10. táblázaton feltüntetett adatok mutatják, hogy a hazai klinikai eredmények összemérhetők más nemzetközi eredményekkel.

Mint korábban tárgyaltuk, a Kobelt et al. (1999; 2002; 2004) által létrehozott HAQ kategóriák jól korrelálnak az RA megbetegedés terápiájának éves költségével. A hazai felmérés esetén 41 beteg HAQ stádiumának változása volt követhető a vizsgálat 52 hetén keresztül.

27 betegnél történt javulás a Kobelt féle HAQ stádium besorolás szerint:

- 12 esetben javult 1 HAQ kategória
- 11 esetben javult 2 HAQ kategória
- 3 esetben javult 3 HAQ kategória
- 1 esetben javult 5 HAQ kategória

12 beteg a terápiát követően ugyanabban a HAQ stádiumban maradt. Négy betegnél észleltünk HAQ stádium csökkenést (1 beteg 1 stádiummal, 3 beteg 2 stádiummal súlyosabb HAQ csoportba került)

Nagyon lényeges azonban az is, hogy a hat-fokozatú besorolás melyik kategóriából melyik kategóriára módosult.

A legmagasabb, azaz 6. kategóriából (>2,5):	Költség/év (Kobelt 2002 alapján) %
- 1 esetben került a beteg az 5. (2,1<2,5) kategóriába	nincs adat
- 1 esetben került a 4. (1,6<2,5) kategóriába	nincs adat
- 1 esetben került a 3. (1,1<1,6) kategóriába	nincs adat
- és 1 esetben az 1. (<0,6) kategóriába	nincs adat

A második legmagasabb 5. (2,1<2,5) kategóriából

- a 4.-be (1,6<2,1) 4 beteg esetén	+ 12%
- a 3.-ba (1,1<1,6) 4 beteg esetén	+ 8%
- a 2.-ba (0,6<1,1) 1 beteg esetén	- 12%

A 4. (1,6-2,1) kategóriából a

- 3.-ba (1,1<1,6) kategóriába 2 beteg esetén	- 3%
- a 2.-ba (0,6<1,1) kategóriába 5 beteg esetén	- 22%
- az 1. kategóriába (<0,6) 2 beteg esetén	- 61%

A 3. (1,1<1,6) kategóriából a

- 2.-ba (0,6<1,1) 3 beteg esetén	- 20%
----------------------------------	-------

a 2. kategóriából (0,6<1,1) az 1. kategóriába (<0,6)

1 beteg esetén	- 50%
----------------	-------

A fentiek esetén elmondható, hogy a Kobelt (1999; 2002; 2004) HAQ és költség beosztást figyelembe véve:

a) a költség csökkenés feltételezett mértéke (RA költség/év):

- 1 beteg esetén 12%-os
- 2 beteg esetén 3%-os
- 5 beteg esetén 22%-os
- 2 beteg esetén 61 %-os
- 3 beteg esetén 20%-os és
- 1 beteg esetén 50%-os mértékű.

b) a költségnövekedés mértéke

- 4 beteg esetén 12%-os a javult betegek körében

- 4 beteg esetén 8% os a javult betegek körében

Az állapotromlás mutató 3 beteg esetén a költségek csökkentek mivel a 3. kategória költsége/év 48100 euró/év a 4. kategória költsége 49500 euró/ év és az 5. kategória költsége 44000 euró per év. (A betegek az 5. kategóriába kerültek az állapotuk romlása után.)

Amint látható az infliximab terápia, feltételezhetően a HAQ stádium kategóriák csökkentése révén költségcsökkentő hatású lehet hazánkban is, amennyiben a költségek arányait hasonlónak vesszük a Kobelt (2004) által közöltekkel.



## 7. A legfontosabb komparátor: etanercept

Az etanercept-el kapcsolatos ismereteink 6 RCT vizsgálaton alapulnak, amelyeket összesen 1710 beteg részvételével végeztek, akik közül 1230 beteg kapott etanercept terápiát.

Szisztematikus áttekintést nem találtunk.

A vizsgálatok közül 4 RCT placebo kontrollal történt ezek közül 1 RCT vizsgálat semmi hatást nem mutatott – a vizsgálat elemszáma túlságosan kicsi volt Egy további RCT vizsgálat etanercept + methotrexat vs. methotrexat illetve 1 RCT etanercept vs. methotrexat összehasonlításával történt. Ebben a vizsgálatban az RA megbetegedés kevesebb, mint 3 éve állt fenn és a betegek nem kaptak korábban methotrexat terápiát. A következőkben a két legfontosabb RCT eredményeit ismertetjük.

- előnyök

Mindkét RCT, 6 hónapos időtartamot felölelő, placebo alkalmazó randomizált-kontrollált vizsgálat. Az első vizsgálat során (melyben 234 olyan személyt vizsgáltak, akik már nem reagáltak a DMARD terápiákra) kétfajta (25 és 10 mg-os) etanercept dózis hatását hasonlították össze a placebo hatásával. Több személynél okozott legalább 20%-os (ACR20-as kritérium rendszernek megfelelően) javulást a 25 mg-os etanercept kúra, s ez jobb volt, mint a 10 mg-os vagy a placebo (59% - 51% - 11%: 10 mg – placebo,  $P < 0,001$ , 25 mg – placebo,  $P < 0,001$ , 25 mg – 10 mg,  $P = 0,2$ ). Legalább 50%-os (ACR50-es kritérium rendszer szerint) javulás volt észlelhető a betegek 40%-ánál a magasabb dózis alkalmazásakor, a betegek 24%-ánál az alacsonyabb dózis esetén, illetve a betegek 5%-ánál, amikor csupán placebot használtak. (10 mg – placebo,  $P < 0,001$ , 25 mg – placebo,  $P < 0,001$ , 25 mg – 10 mg,  $P = 0,032$ ). A vizsgálat során az is kiderült, hogy az etanercept javította a funkcionális státuszt (rokkantsági index, 25 mg – placebo,  $P < 0,05$ ), valamint az életminőséget is (általános egészségi állapot, 25 mg – placebo,  $P < 0,05$ ). A másik randomizált-kontrollált vizsgálat (melynek keretében 89 olyan beteget vizsgáltak, akiknél a methotrexat terápia elégtelennek bizonyult) a 25 mg-os etanercept kúrát hasonlította össze a placebo hatásával. A betegek

számára megengedett volt a methotrexat terápia folytatása. Az etanerceptet szedő betegek körében többen (71%) érték el az ACR20-as kritériumokat, mint azoknál, akik csak placebo kaptak (27%) ( $P < 0,001$ ).

- hátrányok

Leggyakoribb mellékhatásként enyhe reakció jelentkezett az injekció beadásának a helyén (injection site reaction) az etanercept-tel kezelt betegek 42-49%-ánál, szemben a placeboval kezelt betegek 7-13%-ával. Egyéb előforduló kedvezőtlen mellékhatások: felső légúti panaszok és fertőzés, fejfájás, hasmenés. A kezelt csoport 5-9%-ában alakult ki anti-DNS antitest. A vizsgálatok 6 hónapja során a betegek kevesebb, mint 1%-ánál észleltek valamilyen fertőzést vagy rosszindulatú daganatos megbetegedést. Nem találtunk egyetlen hosszú távú tanulmányt sem.

- etanercept – infliximab összehasonlítás

A klinikai hatékonyság tekintetében a klinikai vizsgálatok eredményei hasonlóak a különböző biológiai szereknél (Hochberg et al, 2003; CCOHTA 2004 February; CCOHTA 2004 March). A legutolsó biológiai terápiákkal foglalkozó konszenzusos állásfoglalás alapján nincs hiteles bizonyíték arra, hogy bármelyik TNF gátló szer hatásosabb lenne a többinél. (Furst et al, 2003), bár kontrollált összehasonlító vizsgálatokat nem végeztek. A két szer összehasonlítását nehezíti, hogy eltérőek voltak a betegpopulációk más volt a study design és egyéb jellemzők is eltértek.

## 8. Következtetések és javaslatok

### 8.1. Következtetések

A szakirodalom áttekintése és elemzése alapján a következő következtetések vonhatók le az infliximab terápia hatásosságáról és költség-hatékonyságáról:

- A randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy az infliximab valamennyi vizsgált klinikai outcome esetén igen hatékony a placebohoz képest.
- Az RA-s betegek az esetek 10%-ában nem reagálnak megfelelően a hagyományos DMARD terápiára, az infliximab terápia ezekben az esetekben indikálható. A hagyományos DMARD terápiára nem reagáló betegek esetén a biológiai szerek jelentik az egyetlen rendelkezésre álló terápiás lehetőséget – ez a betegcsoport az infliximab terápia elsődleges célcsoportja.
- Az infliximab terápia költség-hatékonysága megegyezik a szokásosan támogatásra kerülő gyógyszerek költség-hatékonyságával.
- Az infliximab terápia, feltételezhetően a HAQ stádium kategóriák csökkentése révén költségcsökkentő hatású lehet hazánkban is, amennyiben a költségek arányait hasonlónak vesszük a Kobelt (2004) által közöltekkel.

Ahhoz, hogy a hazai költségcsökkentés további alátámasztást nyerjen a '8.2. Javaslatok' pontban tárgyalt területeken a további adatgyűjtés és elemzés indult el.

## 8.2. Folyamatban levő kutatások

A jelenleg 6 centrumban folyó kutatás célja az infliximab terápia hazai célcsoportjának azonosítása és az infliximab terápia várható költségeinek és eredményeinek becslése hazánkban. A célcsoport azonosítása szükséges ahhoz is, hogy az infliximab terápia egészségi állapotra gyakorolt hatása országos szinten számítható illetve becsülhető legyen. Ez ebben az esetben kiemelten is lényeges, hiszen az RA megbetegedés népegészségügyi jelentősége igen nagy, ennek megfelelően a terápia hatását - az élettartam és életminőség terén egyaránt – országos szinten (népegészségügyi hatás) is vizsgálni kell.

A költségek közül a következőket szükséges részletesen elemezni:

- az egészségügyi ellátás költségei: alapellátás, járóbeteg-ellátás, kórházi ellátás.
- a gyógyszerköltségek: hagyományos DMARD és az infliximab terápia abszolút és növekményi költségei.
- a terápia monitorozásának a költségei (lásd 11. Táblázat)
- a terápiák toxikus mellékhatásai miatt fellépő kezelési költségek (a szakirodalom alapján ennek a kategóriának jelentős a költség vonzata, Jobanputra et al. 2002)

Az RA terápia monitorozásának a költségei nem elhanyagolhatóak, a 11. Táblázat a különböző DMARD-ok monitorozási szükségleteit tünteti fel.

11. Táblázat

Általánosan használatos DMARD-ok monitorizálása

Gyógyszer És dózis	Monitorozás gyakorisága	Vizsgálatok típusa	Javasolt vizitek száma évente
Infliximab 3-10 mg/ttkg iv inj. a 0., 2. és 6. héten és ezt követően 8 hetente <sup>1és 2 és 3</sup>	Terápia kezdésekor  Minden 2, 6 és 8. héten (az infúziók adásakor) <sup>4</sup>  Évente 2 alkalommal	Teljes vérkép, süllyedés, C-reaktív protein, vesefunkció és elektrolitok, májfunkció, anti-nukleáris antitestek, anti-DNS antitestek, mellkas rtg.  Teljes vérkép, süllyedés, C-reaktív protein, vesefunkció és elektrolitok, májfunkció, mellkas rtg.  anti-nukleáris antitestek, anti-DNS antitestek	
Etanercept 25 mg sc. inj. heti 2x / 102 dózis/év	A terápia kezdete utáni 2, 4, 8, és 12. héten, utána 8-12 hetente	Teljes vérkép, süllyedés, C-reaktív protein, vesefunkció, májfunkció, mellkas rtg	
<b>Sulfasalazin</b> / 0,5-2 g naponta	Az első három hónapban havonta, utána minden harmadik hónapban	Teljes vérkép Májfunkció Vese funkció kezdéskor	6
<b>Methotrexat</b> / 7,5 mg hetente	Az első hónapban kéthetente, utána három hónapig havonta utána hat hetente három hónapi utána minden második hónapban	Teljes vérkép Májfunkció Vese funkció és mellkas rtg. Kezdéskor	10
<b>Intramusc arany</b> / 50 mg hetente – majd havonta	Minden injekció előtt	Teljes vérkép Májfunkció Vese funkció kezdéskor Vizelet vér és fehérje	52 nővér 9 reumatológus
<b>Penicillinamine</b> / 250-500 mg naponta	Az első három hónapban kéthetente, utána havonta	Teljes vérkép Májfunkció Vizelet vér és fehérje Vese funkció kezdéskor	16
<b>Cyclosporin</b> /	Az első három hónapban	Teljes vérkép	13

2,5 – 5 mg/kg/naponta	kéthetente, utána havonta	Májfunkció Szérum kreatinin Vizelet vér és fehérje	
<b>Azathioprine</b> / 50-150 mg naponta	Az első három hónapban kéthetente, utána havonta	Teljes vérkép Májfunkció Vizelet vér és fehérje Vese funkció kezdéskor	13
<b>Leflunomid</b> / 100 mg 3 napig, utána 10-20 mg naponta	6-8 hét	Májfunkció Fehérvérsejt, kvalitatív vércép, vérnyomásmérés kezde skor	

Forrás: Leflunomide, 1999; Jobanputra et al. 2002

<sup>1</sup> 5 mg. Iv minden 8. héten, Jobanputra et al. 2002

<sup>2</sup> 3 mg. Iv minden 8. héten, 3 sz. melléklete az OGYI-T-8189/01.sz. Forgalombahozatali engedély módosításának

<sup>3</sup> 3-10 mg. Iv minden 8. héten, A 'Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis, 2002 Update'

<sup>4</sup> A 'Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis, 2002 Update' ezt a monitorozási lépést nem javasolja

Alapvizsgálatok és ellenőrzés bázisterápiás szer alkalmazásakor RA-ban, az ACR 2002-es ajánlása alapján Czirják (2003) foglalta össze. (12. Táblázat) Ez a szakmai összefoglaló az egészség-gazdaságtani vizsgálatok során figyelembe veendő.

## 12. Táblázat

Alapvizsgálatok és ellenőrzés bázisterápiás szer alkalmazásakor RA-ban (az ACR 2002-es ajánlása alapján)

Gyógyszer	Mellékhatások	Alapvizsgálat a terápia kezdetén	Laboratóriumi kontroll, ellenőrző vizsgálatok
Chloroquin (Delagil) 1-2x250 mg/nap	Macularis károsodás	40 év felett vagy szemészeti betegségre utaló anamnézis esetén: szemészeti vizsgálat	<i>Fundus</i> , látótér vizsgálat 12 havonta. Gyakoribb, 6 havonta történő ellenőrzés megfontolandó, különösen hosszabb ideje tartó kezelés esetén
Sulfasalazin (Salazopyrin) 2-3x1000 mg/nap	Myelosuppressio	Vérkép és májfunkció	<i>Vérkép</i> 2-4 hetente az első 3 hónapban, aztán 3 havonta, időnként májfunkció
Methotrexat (+fólsav kiegészítés javasolt) 7.5-20 mg/hét, (esetenként ennél magasabb dózis)	Myelosuppressio, májfibrosis, májcirrhosis, tüdő infiltrátumok, pulmonaris fibrosis	Vérkép, kreatinin, májfunkció, alkalikus foszfatáz, mellkas rtg (egy éven belüli), hepatitis B és C szerológia a magas kockázatú esetekben	<i>Vérkép, kreatinin, májfunkció</i> havonta az első 6 hónapban, aztán kéthavonta. A kezelés kezdetén a 2 hetente végzett ellenőrzés megfontolandó. <i>Ha a GOT vagy GPT emelkedett</i> , de kétszeresnél kisebb, 2-4 hetente ismétlendő. <i>Ha a GOT vagy GPT kétszeresnél nagyobb</i> , de háromszorosnál kisebb, ellenőrzés 2-4 hetente és dóziscsökkentés, ha szükséges. <i>Állandó GOT vagy</i>



			<i>GPT emelkedés (2-3 szoronál nagyobb) a methotrexat elhagyandó. Májbiopsia végzendő, ha szükséges.</i>
Leflunomid 100 mg naponta 3 napig, majd 10-20 mg/nap	Diarrhoea, alopecia, bőrtünetek, fejfájás, elvileg immunszupresszió és infekció hajlam	Hepatitis B és C szerológia a nagy kockázatú esetekben, vérkép, kreatinin, májfunkció	<i>Vérkép, kreatinin, májfunkció havonta az első hat hónapban; ezt követően 1-2 havonta. A kezelés kezdetén a kéthetente végzett ellenőrzés megfontolandó. Ha a GOT vagy GPT emelkedett, de kétszeresnél kisebb, 2-4 hetente ismétlendő a vizsgálat. Ha a GOT vagy GPT kétszeresnél nagyobb, de háromszorosnál kisebb, ellenőrzés 2-4 hetente és dóziscsökkentés, ha szükséges. Állandó GOT vagy GPT emelkedés (2-3 szorosnál nagyobb) a leflunomid elhagyandó és eliminálandó cholestyramin kezeléssel. Májbiopsia végzendő, ha szükséges.</i>
Etanercept 25 mg sc inj heti 2x	Nem ismert	Góc szanálás	Injekció helyének ellenőrzése
Infliximab és methotrexat (2., 6. és 8. héten 3-10 mg iv, majd fenntartó adag 8 hetente, vagy sz sz 4-6 hetente)	Nem ismert	Góc szanálás	Injekció helyének ellenőrzése, methotrexat mellékhatások ellenőrzése
Azathioprin 50-150 mg/nap (1-2 mg/tskg/nap)	Myelosupressio, hepatotoxicitás, lymphoproliferatív	Vérkép, kreatinin, májfunkció	<i>Vérkép egy-két hetente, ha az adagolás változott, aztán 1-3</i>

	betegségek		havonta. Időnként <i>májfunkciós laborvizsgálatok.</i>
Intramuscularis arany 20 héten át hetente 50 mg, majd 25-50 mg 2-4 hetente	Myelosuppressio, proteinuria	Vérkép, kreatinin, proteinuria	<i>Vérkép, proteinuria</i> 1- 2 hetente az első 20 héten, aztán minden injekció előtt
P. os arany 1- 2x3mg/nap	Myelosuppressio, proteinuria	Vérkép, kreatinin, proteinuria	<i>Vérkép, proteinuria</i> 4- 12 hetente
Minocycline	Hyperpigmentatio, vaginalis mycosis	Nem ismert	
Cyclosporin 2-4 mg/kg/nap	Veseelégtelenség, anaemia, hypertonia	Vérkép, kreatinin, májfunkció, húgysav, vérnyomás	<i>Kreatinin kéthetente,</i> amíg az adagolás stabilá válik, aztán havonta. Időnként vérkép, májfunkció, káliumszint ellenőrzés.

## 9. Összefoglalás

A rheumatoid arthritis egy krónikus betegség, melyet sokízületi fájdalom, duzzanat, az ízületek progresszív destrukciója jellemez, és az alkalmazott terápia ellenére funkcióvesztéshez és rokkantsághoz vezet. Emellett az RA-s betegek egyéb okokból bekövetkező morbiditása és mortalitása is magasabb az egészségesekénél. A kezelés multidiszciplináris, magába foglalja a gyógyszeres, ortopéd sebészeti terápiát, a fizioterápiát, foglalkozásterápiát, a betegoktatást.

Az RA nem gyógyítható.

A szokványos gyógyszeres terápiák (DMARD gyógyszerek) sok esetben csökkentik a betegség aktivitását. A betegek egy része azonban nem reagált megfelelően az eddig rendelkezésre álló gyógyszerekre, az ő kezelésük a közelmúltig igen limitált volt. A biológiai szerek megjelenése új lehetőséget jelent a terápiás palettán.

Az RA korai fázisában megkezdett DMARD terápia jelentősen képes csökkenteni az ízületi károsodások kialakulását és a következményes funkcióvesztést.

A korán megkezdett terápia előfeltétele a beteg időben történő beutalása szakorvosi vizsgálatra (kritérium: hat hete fennálló ízületi duzzanat), így lehetővé válik a diagnózis megállapítása már a betegség korai fázisában. Ezáltal kb. 2 hónappal hamarabb kezdődhet a terápia és az új betegek többsége az RA korai szakában kezelésre kerül.

A korai szakorvoshoz utalás, diagnózis és terápia okozta gazdasági és szervezeti következmények a beutalt betegek, a diagnosztizált betegek számának mérsékelt emelkedéséből és a többlet terápiából (kb. 2 hónap) adódnak. Azonban a többlet költségek és erőforrás felhasználások várhatóan relatíve mérsékeltek. A jobb terápiás hatástól, a csökkent morbiditástól várható megtakarításokat is figyelembe kell venni a számítások során.

A DMARD szerek csökkentik a betegség aktivitást a betegek többségénél, a korai, agresszív terápia javítja a hatást. Néhány DMARD szer megakadályozza a progresszív ízületi károsodást, de nem képes megelőzni azt.

A súlyos, aktív, az érvényes szakmai irányelvek alapján kezelt, DMARD szerekre nem reagáló RA-s betegek száma a szakorvos által gondozottak 10%-ra tehető irodalmi adatok szerint. A TNF- $\alpha$  gátló szerek gyors, hatásos szereknek bizonyultak és kevés mellékhatás volt észlelhető ezen betegknél. További előny, hogy a TNF- $\alpha$  gátlók jelentősen csökkentik vagy megállítják az ízületi destrukciók kialakulását. Ezen új szerekkel történő korai terápia előnyeinek vizsgálatára további értékelések szükségesek.

A legfrissebb egészség-gazdaságtani vizsgálatok azt mutatják, hogy a terápiás célcsoport esetén az infliximab költség-hatékonysága a szokásosan ajánlott költség-hatékonysági sávban van: 9100 – 30500 amerikai dollár/QALY (Wong et al. 2002), 3440 - 34800 euró/QALY (Kobelt et al. 2003; Kobelt 2003) illetve 36900 – 43500 euró/QALY (Kobelt et al. 2004).

Az infliximab terápia, feltételezhetően a HAQ stádium kategóriák csökkentése révén költségcsökkentő hatású lehet hazánkban is, amennyiben a költségek arányait hasonlónak vesszük a Kobelt (2004) által közöltekkel

A TNF- $\alpha$  gátló szerrel kezelt betegek központi adatbázisban való regisztrációja kívánatos a hatás, mellékhatások, gyógyszerfogyasztás követése céljából illetve hogy további adatokat nyerjünk a jövőre nézve ezen költséges biológiai szerrel való kezelésekről.

A fizioterápiának, a fogalkozá-sterápiának nincs alapvető hatása a betegség lefolyására, mégis a funkcionális állapot megőrzésében, a fájdalom kezelésében, a mindennapi életvitel szempontjából jelentőséggel bírnak. Az időben, még a jelentős funkcióvesztés előtt végzett ortopéd sebészeti beavatkozások hatásosabbak.

A TNF- $\alpha$  gátló a súlyos, aktív, egyéb DMARD szerekre nem reagáló betegeknek ajánlható, akik aránya szakorvosi gondozásban részesülő összes RA-s betegek 10%-ra tehető. A ténylegesen kezelésre alkalmas beteg száma azonban lényegesen kisebb lehet a következő

korlátozó tényezők miatt: fel nem derített betegek, társult betegségek, terhesség, nem megfelelő együttműködés, életkor. A kezelés regisztráltan, centrumokhoz kötve ajánlott.

Az összes betegre vonatkoztatva a korai betegbeutalás, ezáltal a korai szakorvosi diagnózis kiterjesztése kívánatos, mivel a korai terápia döntő jelentőségű a betegség kimenetét illetően (családorvosi, szakorvosi, járóbeteg és fekvőbeteg hálózat fejlesztése, együttműködésének javítása).

## **Irodalomjegyzék**

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 46, No. 2, February 2002,,: 328-346.

Antoni C, Kalden JR, Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexat in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17 (Suppl.18):S73-S77.

Antoni C, Kavanagh A, Manager B et al. Responses to infliximab therapy in the ATTRACT trial assessed with the disease activity score (DAS), clinical response measured by DAS correlated with arrest of radiologic progression and shows higher arrest of radiologic progression and shows higher response rates than ACR20 criteria *Arthritis Rheum* 2000,43(Suppl):S147.

Arnett F, Edworthy S, Bloch D, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum*, 1988;31:315-324.

Barton P, Jobanputra P, Wilson J et al. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with chronic conditions: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis, Health Technology Assessment, NHS R&D HTA Programme, Health Technology Assessment 2004;8:11.

Bingham SJ, Buch MH, Tennant A, et al. The impact of escalating conventional therapy in rheumatoid arthritis patients referred for anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy, *Rheumatology* 2004;43:364-368.

CCOHTA Emerging Drug List; Infliximab, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Canada, Ottawa, No. 54 February 2004.

CCOHTA Emerging Drug List; Etanercept, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Canada, Ottawa, No. 55 March 2004.

Czirják L, A kötőszöveti betegségek (szisztémás autoimmun kórképek) diagnosztikájának és kezelésének gyakorlati vonatkozásai. Pécs, Fact Alkalmazott Társadalomtudományi Kutatások Intézete, 2003.

Dunky A, The Austrian experience on biologicals, 5th Central European Congress of Rheumatology, 2004-05-01, Budapest (Hotel Sofitel)

Elliott RN, Maini RN, Feldman.M. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis, Lancet, 1994;344:1105-1110.

Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al, Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003) Ann Rheum Dis 2003;62(Suppl II):ii2-ii9

Gergely P: A biológiai terápia jelene és jövője, különös tekintettel a Rheumatoid arthritis gyógyítására. Gyógyszereink, 53, 3, 2003: 43-46.

Gömör B (szerk): Reumatológia (egyetemi tkv.), Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest, 2001.

Gömör B, Czirják, Hodinka L, A rheumatoid arthritis infliximabkezelésével szerzett első hazai tapasztalatok, Magyar Immunologia, 2004;3:1:36-38.

Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update, Arthritis Rheumatism, 2002;46:2:328-346.

Hochberg mc, Tracy JK, Hawkins-Holt M et al, Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor  $\alpha$  blocking agents adalimumab, etanercept and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis, Ann Rheum 2003;62(suppl II):ii13-ii16.

Hurst N, Jobanputra P, Hunter M et al. Validity of EuroQol – a rheumatoid arthritis, Br J Rheumatol, 1994;33:655-662.

Hurst N, Kind P, Ruta D, et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: a validity of EuroQol (EQ-5D) Br J Rheumatol, 1997;36:551-559.

Kaló Z, Péntek M, Az életminőség mérése 7. fejezet, in: Gulácsi L, Egészség-gazdaságtan, Medicina, Budapest, 2004.

Kobelt G, Jönsson L, Young A, The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study, Rheumatology 2003;42:326-335.

Kobelt G, Health economic assessment of medical technology in chronic progressive diseases; multiple sclerosis and rheumatoid arthritis, Karolinska Institute, Department of Medicine, Division of Health Economics, Stockholm, 2003.

Kobel G, Eberhardt K, Geborek P, TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept and infliximab in southern Sweden, Ann Rheum Dis 2004;63:4-10.

LEDDEGIGT – medicinsk teknologivurdering af diagnostik og behandling, Medicinsk teknologivurdering 2002;4(2).

Leflunomide: a new disease modifying drug for rheumatoid arthritis Development and Evaluation Committee. Leflunomide: a new disease modifying drug for rheumatoid arthritis. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development. Wessex Institute for Health Research and Development. DEC Report No. 106. 1999.

Lepp-Gazdag A, Gulácsi L, Brandtmüller Á, Dávid T, A rheumatoid arthritis megbetegedés és az ellátás jellemzői Magyarországon, Egészségügyi Gazdasági Szemle, 2002;40, 6, 645-657.



Li L, Maetzel A, Pencharz J et al. Validity of EuroQol in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 2001;44:Abstract No 1071.

Lipani JA, Strand V, Johnson K, et al. OMERACT Drug Safety Working Party, A proposal for developing a large patient population cohort for longterm safety monitoring in rheumatoid arthritis. OMERACT Drug Safety Working Party, *J Rheumatol.* 2001;8:5:1170-1173.

Lipsky P, van der Heijde D, St. Claire W et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis *New England Journal of Medicine* 2000;343:1594-1602.

Lyseng-Williamson KA, Foster RH, Infliximab, A Pharmacoeconomic review of its use in Rheumatoid Arthritis, *Pharmacoeconomics* 2004;22:2:107-132.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of ant-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis, *Arthritis and Rheumatism*, 1998;41:9:1552-1563.

Maini RN, St. Clair.EW, Breedveld FC, Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor. $\alpha$  . monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomittant methotrexat: a randomised phase III trial, ATTRACT study group, *Lancet*, 1999;354:1932-1939.

Pavelka K, et al: Clinical register of TNFalpha blocking therapy of Czech Rheumatological Society. Project ATTRA. Results of study: clinical efficacy, Poster 52., 5th Central European Congress of Rheumatology, 2004-05-01, Budapest (Hotel Sofitel)

Rojkovich B, A rheumatoid arthritis gazdasági és szociális terhei, *Népegészségügy*, 1999;80:5(Suppl):53-57.

Rojkovich B, Poór Gy. A rheumatoid arthritis prognosztikai tényezői, *Orvosi Hetilap*, 2002;143:35:2019-2026.

Rojkovich B: Új terápiás lehetőségek a Rheumatoid arthritis gyógyszeres kezelésében. Gyógyszereink, 2003;53:3:47-52.

Silman A, Symmons D, Scott DG, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register, Ann Rheum Dis. 2003;62 Suppl 2:ii28-29.

Sokka T, Hakkinen A, Krishnan et al. (2004) Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population, Ann Rheum Dis 2004;63:494-497.

Ward M, Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs, Arthritis Rheum, 2001;44:1467-1469.

Wolfe F, Hawley D, Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using EuroQol Br J Rheumatol 1997;36:786-793.

Wolfe F, Kong S, Watson D, Gastrointestinal symptoms and health related quality of life in patients with arthritis, J Rheumatol 2000;27:1373-1378.

Wolfe F, Mitchell D, Sibley J et al. The mortality of rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum 1994;37:481-494.

Wolfe F, Kleinheskel S, Cathey M et al. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire functional disability index in patients with rheumatoid arthritis, J Rheumatol 1988;15:1480-1488.

Wong JB, Ramey D, Singh G et al. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum, 2001;44:2746-2749.

Wong JB, Singh G, Kavanaugh A, Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis, Am J Med 2002;113:400-4008.