

Reumatoid artrit, biologisk behandling och förlorade arbetsdagar – exempel på användning av svenska hälsodataregister

Februari 2013

Rapport från SNS forskningsprogram **Värdet av nya läkemedel**

Martin Neovius

SNS är en politiskt oberoende ideell förening som genom forskning, möten och bokutgivning bidrar till att beslutsfattare i politik, offentlig förvaltning och näringsliv kan fatta välgrundade beslut baserade på vetenskap och saklig analys.

SNS, Jakobsbergsgatan 18, Box 5629, SE-114 86 Stockholm, Tel +46 8 507 025 00, info@sns.se, www.sns.se

Författare

Martin Neovius, med dr och docent vid Enheten för klinisk epidemiologi, Institutionen för medicin, Karolinska institutet. Epost: martin.neovius@ki.se.

Referensgrupp

Nedanstående företag, organisationer och myndigheter representeras i referensgruppen genom angivna medarbetare. Ordförande är Michael Sohlman.

Nadia Bracken och Anna Brodowsky, AbbVie
Birgitta Karpesjö, Apotekarsocieteten
Eva Fernvall, Apoteket AB
Suzanne Håkansson och Martin Henriksson, AstraZeneca
Thomas Broberg, Finansdepartementet
Johan Christenson, HealthCap
Anna Käll, Janssen-Cilag AB
Anders Blanck, LIF – De forskande läkemedelsföretagen
Susanne Baltzer, Läkemedelsverket
Billie Pettersson och Jacob Tellgren, Merck Sharp & Dohme
Erik Fahlbeck, Näringsdepartementet
Kerstin Falck och Johan Brun, Pfizer
Bo Claesson, Sveriges kommuner och landsting
Magnus Thyberg, Stockholms läns landsting
Pontus Johansson, Socialdepartementet
Maarten Sengers, Socialstyrelsen
Stefan Odeberg, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Jenni Nordborg och Maria Landgren, VINNOVA

Förord

Innan nya läkemedel introduceras i vården görs en bedömning av deras värde. Denna bedömning baseras i huvudsak på resultat i kliniska prövningar. Men hur blir det när ett läkemedel används i verkligheten, av många olika patienter under lång tid? Vilka värden skapas då för den enskilda patienten, vården och samhällsekonomin? Om detta vet vi förvånansvärt lite.

Denna rapport är en del av SNS pågående forskningsprogram **Värdet av nya läkemedel**. Den utgör en av fem studier som har undersökt värdet av läkemedel genom att utgå från olika terapiområden: bröstcancer, leukemi, diabetes, reumatoid artrit och höga blodfetter. Dessa terapiområden har valts ut på basis av kriterier som presenterats i en förstudie till forskningsprogrammet (Gerdtham U-G, Persson U, Steen Carlsson K. *Värdet av nya läkemedel – en förstudie*. SNS 2011). En central utgångspunkt har varit att terapiområdena ska fungera som belysande exempel genom att illustrera kompletterande egenskaper, exempelvis vad gäller patientpopulationens storlek och den aktuella behandlingens innovationshöjd i förhållande till tidigare alternativ. En gemensam ansats i rapporterna har varit att fånga värden över en längre tidsperiod, när läkemedlen använts i rutinsjukvården.

En övergripande slutsats från de fem studierna är att bristande uppföljning och kunskapsspridning kan medföra stora välfärdsförluster när nya läkemedel inte används på ett optimalt sätt. Det kan gälla både under- och överanvändning. Studierna visar också hur vi i Sverige skulle kunna minska osäkerheten om värdet av nya läkemedel genom att bättre utnyttja våra omfattande registerdatabaser.

Under 2013 kommer fler studier att presenteras inom ramen för forskningsprogrammet, samt en sammanfattande slutrapport. Läs gärna mer om projektet på SNS hemsida: www.sns.se

För analys, slutsatser och förslag svarar helt och hållet de olika studiernas författare. SNS som organisation tar inte ställning till dessa. SNS har som uppdrag att initiera och presentera forskningsbaserade analyser av viktiga samhällsfrågor.

Arbetet har kunnat genomföras tack vare ekonomiskt bidrag från följande företag, myndigheter och organisationer: AbbVie, Apotekarsocieteten, Apoteket AB, AstraZeneca, HealthCap, Janssen-Cilag AB, LIF, Läkemedelsverket, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Sveriges Kommuner och Landsting, Stockholms läns landsting och VINNOVA. Ett särskilt tack framförs också till Gustaf Befrits och Joakim Ramsberg för kommentarer på en preliminär rapportversion. Värdefulla synpunkter har också lämnats av projektets referensgrupp. Varken kommentatorerna eller referensgruppen ansvarar dock för studiens innehåll.

Stockholm i januari 2013
Johanna Lind
forskningsledare SNS

SAMMANFATTNING

BAKGRUND

Sveriges läkemedelskostnader förväntas stiga på grund av en åldrande befolkning och introduktion av nya läkemedel. Nya läkemedel kostar generellt mer än sina föregångare, men kan också ge bättre livskvalitet, längre liv och förbättrad arbetsförmåga. Sådana hälsoeffekter är värdefulla för såväl drabbade individer som samhället i stort. Data över realiserade effekter av läkemedel förblir dock en bristvara, vilket komplicerar bedömning av läkemedels värde.

MÅL

Att visa hur kvalitetsregister kan kombineras med andra nationella register för att följa effekter av läkemedel i klinisk vardag. Specifikt belyses kvantifiering av:

1. Förlorade arbetsdagar bland patienter med etablerad reumatoid artrit (RA)
2. Utveckling av förlorade arbetsdagar i relation till diagnos av nydebuterad RA
3. Utveckling av förlorade arbetsdagar i relation till insättning av läkemedelsbehandling vid etablerad och nydebuterad RA

METOD

Möjligheterna med svensk registerinfrastruktur exemplifieras med data från kvalitetsregistret för reumatiska sjukdomar. Utfallet som studeras är förlorade arbetsdagar definierat som summan av registrerade sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar hos Försäkringskassan. Läkemedlen som studeras är antikroppsbaseade biologiska läkemedel, vilka kostar cirka 135 000 kr per patient och år. Kvalitetsregisterdata länkas till register vid Socialstyrelsen, SCB och Försäkringskassan.

RESULTAT I - Metodik

Via registerlänkningar kan kostnader och effekter uppnådda i stora oselektade patientgrupper studeras över lång tid, vilket sällan görs i traditionella kliniska prövningar. Vidare kan olika kostnadsposter jämföras med varandra (förlorade arbetsdagar, läkemedels- och sjukvårdskostnader).

Berikade kvalitetsregisterdata har stor potential för beskrivning av *sjukdomsbörda*, exempelvis i form av förlorade arbetsdagar eller sjukvårdskostnader, såväl jämfört med allmänbefolkningen som i relation till diagnos och start av läkemedelsbehandling.

Att skatta *relativ effekt och värde* av alternativa läkemedel med hjälp av kvalitetsregister är en större utmaning, särskilt vid uttalad men svår mätbar kanalisering av en viss sorts patienter till särskilda behandlingar. Bortom analytiska försök till lösningar är en kraftfull metod att genomföra så kallade pragmatiska randomiserade kliniska prövningar. Detta innebär att vid genuin osäkerhet kring behandlingars effekt och värde, så randomiseras (lottas) patienter i rutinvård till respektive behandling. De kan därefter följas via kvalitetsregister och nationella register under lång tid i klinisk vardag och avseende ett stort antal utfall. Härigenom kan osäkerheten kring behandlingars värde reduceras och vården förbättras med hjälp av den nya kunskap som genereras. Denna metodik har hittills använts mycket sparsamt i Sverige.

RESULTAT II - Sjukdomsspecifikt

1 Förlorade arbetsdagar vid etablerad RA Jämfört med matchade befolkningskontroller hade RA-patienter i genomsnitt 87 fler förlorade arbetsdagar år 2007, motsvarande en årlig produktionsförlust om 2,3 miljarder kronor (92 000 kronor per patient). Högre ålder, kvinnligt kön och lägre utbildning var förknippade med större produktionsförluster. Kostnaderna för produktionsbortfall var större än både läkemedels- och sjukvårdskostnaderna i patientgruppen.

2 Utveckling i relation till diagnos av nydebuterad RA Ett halvår före diagnos skilde sig inte patientgruppen från befolkningskontrollerna avseende förlorade arbetsdagar per månad. Vid diagnostillfället hade RA-gruppen 4 gånger fler förlorade arbetsdagar per månad jämfört med

befolkningskontrollerna (16 mot 4 dagar). Ett år efter diagnos (och därmed läkemedelsbehandling) hade nivån reducerats till 12 dagar per månad i genomsnitt i RA-gruppen. Produktionsförlusterna var inte jämnt fördelade, utan snittet drevs upp av en mindre grupp med stora problem.

3a Utveckling i relation till biologisk behandlingsstart (observationella data; etablerad RA) Antalet förlorade arbetsdagar per patient och år ökade från drygt 100 fyra år före till närmare 200 under året för biologisk behandlingsstart. Därefter minskade sjukskrivningen medan förtidspensionen ökade, vilket ledde till en genomsnittlig stabilisering av antalet förlorade arbetsdagar per år.

3b Utveckling i relation till behandling vid tidig RA (registerberikad randomiserad klinisk prövning) Patienter med nydebuterad RA som uppnått otillräckligt kliniskt svar efter 3 månaders standardbehandling lottades till antingen biologisk eller icke-biologisk sjukdomsmodifierande kombinationsbehandling. Efter ett år observerades en förbättring på 4 dagar per månad, men ingen skillnad gick att urskilja mellan grupperna.

Förslag

1. Följ upp förlorade arbetsdagar i större utsträckning

Reducera barriären mellan sjukvården och Försäkringskassan

Den största enskilda kostnaden vid RA är fortfarande produktionsförluster, trots introduktionen av dyra biologiska läkemedel. Mer fokus borde riktas på uppföljning av förlorade arbetsdagar (parallellt med uppföljning av traditionella kliniska mått). Detta kan vara en utmaning eftersom sjukskrivning och förtidspension registreras och finansieras av Försäkringskassan, medan patienters behandlingar hanteras och finansieras av sjukvården.

2. Fokusera på tidigare diagnos och behandling

RA-populationen skilde sig inte från befolkningskontroller avseende förlorade arbetsdagar 6 – 12 månader före diagnos. Därefter ökade antalet förlorade arbetsdagar fram till diagnostillfället då skillnaden var fyrfaldig. Läkemedelsbehandling reducerade därefter skillnaden, men inte till ursprungsnivån. Tidigare upptäckt av sjukdomen och insättning av adekvat behandling har potential att bryta den negativa utvecklingen på ett tidigare stadium.

3. Expandera användning av registerberikade pragmatiska prövningar

Observationella kvalitetsregisterdata länkade till nationella register kan med fördel användas till beskrivning av sjukdomsbörda och patientgrupper under behandling (eller i avsaknad av behandling). Skattning av relativ effekt och värde med observationella data är däremot förknippat med stora utmaningar.

För att möta behovet av data över faktiskt värde bör användning av registerberikade pragmatiska randomiserade kliniska prövningar (RCTer) expanderas. Dessa kan med fördel genomföras inuti kvalitetsregister och därefter berikas med andra registerkällor.

Detta är troligen såväl en kraftfull kunskapsgenerator för sjukvården som en än så länge svensk/skandinavisk konkurrensfördel inom forskningen då kostnaden jämfört med traditionella RCTer och traditionell icke-registerbaserad datainsamling bör vara betydligt lägre och effekten på sjukvårdsbeslut potentiellt högre.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1 BAKGRUND	9
1.1 RA och nya, dyra biologiska läkemedel.....	9
1.2 Sjukdomskontroll och samhällsvinster	10
2 MÅL & AVGRÄNSNINGAR	11
2.1 Val av utfall.....	11
2.2 Val av sjukdom	11
2.3 Val av läkemedel	11
3 METOD.....	12
3.1 Studiedesigner	12
3.1.1 Observationella kohortstudier.....	12
3.1.2 Registerberikad randomiserad klinisk prövning	12
3.2 Patientkohorter.....	13
3.2.1 Tvärsnittsstudie: Prevalent RA.....	13
3.2.2 Longitudinell studie: Nydiagnostiserad tidig RA.....	13
3.2.3 Longitudinell studie: Läkemedelsbehandlad etablerad RA (observationell).....	13
3.2.4 Longitudinell studie: Läkemedelsbehandlad tidig RA (randomiserad).....	13
3.2.5 Befolkningskontroller	13
3.3 Utfallsdata: Förlorade arbetsdagar.....	14
3.3.1 Systemförändringar & befolkningskontroller	14
3.3.2 Värdering av produktionsbortfall	14
4 ETISKA ÖVERVÄGANDEN	15
5 RESULTAT.....	16
5.1 Förlorade arbetsdagar bland individer med RA.....	16
5.1.1 Förekomst av RA.....	16
5.1.2 Förlorade arbetsdagar per år.....	17
5.1.3 Produktionsförlust	17
5.2 Utveckling i relation till diagnos.....	18
5.2.1 Incidens av RA.....	18
5.2.2 Förlorade arbetsdagar före och efter diagnos	19
5.3 Utveckling i relation till biologisk behandling	21
5.3.1 Indikationsfördelning.....	22

5.3.2 Försäljning av TNF-hämmare.....	23
5.3.3 Antireumatisk behandling i relation till diagnos.....	24
5.3.4 Regional variation i biologisk behandling.....	25
5.3.5 Förlorade arbetsdagar vid etablerad RA: Observationella data.....	27
5.3.6 Förlorade arbetsdagar vid tidig RA: Registerberikade RCT-data.....	28
6 DISKUSSION	29
6.1 Fynd & tidigare forskning.....	29
6.1.1 Sjukdomsbörda.....	30
6.1.2 Utveckling i relation till diagnos	30
6.1.3 Utveckling i relation till biologisk behandlingsstart.....	30
6.2 Mekanismer	31
6.2.1 Biologi	32
6.2.2 Systemtröghet	32
6.2.3 Attityder.....	32
6.2.4 Konjunktursvängningar och lagstiftning.....	32
6.3 Styrkor.....	33
6.3.1 Patientidentifiering: Rikstäckande registerkällor	33
6.3.2 Utfallsdata: Omfattning, duration, kostnad och kvalitet.....	33
6.3.3 Design I: Observationella "real world"-data.....	33
6.3.4 Design II: Registerberikade RCT-data	34
6.3.5 Kvantifiering av sjukdomsbörda: Användning av matchade kontroller	34
6.4 Svagheter	35
6.4.1 Integritetsfrågan	35
6.4.2 Dubbelinmatning och täckningsgrad.....	35
6.4.3 Tid och tillgång till data.....	35
6.4.4 Observationell jämfört med randomiserad design	36
6.4.5 En sjukdom, ett utfall.....	37
7 SAMMANFATTNING.....	38
8 NOTER.....	39

Förkortning och begrepp	Förklaring
Arbetsför ålder	Definierat som 19 – 64 år
ARTIS	Anti-Rheumatic Treatment in Sweden, ett kvalitetsregister över biologiskt behandlade patienter med reumatisk sjukdom. Även känt som "The Swedish Biologics Register". Kvalitetsregistret är integrerat i Swedish Rheumatology Quality Register (SRQ). ^{1,2}
CRP	C-reactive protein, inflammationsmarkör i blodet
DAS 28	Disease Activity Score 28 joint count; mått på sjukdomsaktivitet baserat på bland annat ledstatus från 28 leder
DMARDs	Disease-modifying anti-rheumatic drugs Exempel: Metotrexat, sulfasalazin
Förlorade arbetsdagar	Definierat i denna rapport som hos Försäkringskassan registrerade dagar sjukskrivning och förtidspension (förtidspension kallas sjuk- och aktivitetsersättning sedan 2003)
HAQ	Health Activity Questionnaire; mått på fysisk funktion
Incidens	Epidemiologisk term som anger antalet händelser i en viss population under en avgränsad tidsrymd, exempelvis nya fall av RA under ett år
MTX	Metotrexat (exempel på <i>DMARD</i>)
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, icke-steroida antiinflammatoriska och smärtstillande läkemedel Exempel: Treo, ipren, voltaren, magnecyl
Prevalens	Förekomst (%), epidemiologisk term som anger andelen individer i en population som har en sjukdom vid en viss tidpunkt (eller period)
RA	Reumatoid artrit (ledgångsreumatism)
Randomisering	Lottning, slumpning
RCT	Randomized clinical trial, en experimentell studie där studiedeltagare lottas (randomiseras) till alternativa behandlingar
- PCT	Practical Clinical Trial (synonymt med <i>Pragmatisk RCT</i>) ³
- Pragmatisk RCT	En RCT som försöker efterlikna verkliga förhållanden genom att exempelvis jämföra aktiva preparat (istället för användning av sockerpiller) och rekrytera utan strikta inklusions-/exklusionskriterier ³
Remission	Term för tillstånd vid kroniska sjukdomar som beskriver att symtomen delvis avtagit eller tillfälligt helt försvunnit. Remission är numera målet vid behandling av RA, medan det tidigare var enbart smärtlindring.
Run-in	Inkörningsperiod. Används ofta vid kliniska prövningar under en begränsad tidsperiod före randomiseringstillfället för att exempelvis fastställa att alla patienter tolererar ett visst läkemedel.
SRQ	Swedish Rheumatology Quality Register Kvalitetsregistret för reumatologi ¹
SWEFOT	The Swedish Farmacotherapy Study En randomiserad klinisk prövning utförd i SRQ ^{4,5}
TNF	Tumor Necrosis Factor (tumörnekrosfaktor), en cytokin med central roll i immunförsvaret. TNF hämmas av TNF-hämmarläkemedlen som används vid bland annat RA.

1 BAKGRUND

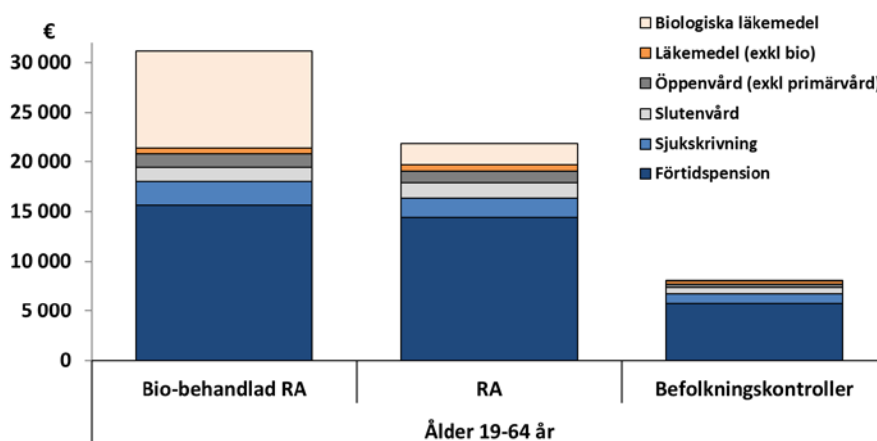
Samhällskostnaden för läkemedel förväntas stiga i Sverige på grund av en åldrande befolkning och fortsatt introduktion av nya läkemedel, vars användning över tid tenderar att öka såväl inom som mellan sjukdomsdiagnoser. Nya läkemedel kostar generellt mer än sina föregångare, men kan också ge bättre livskvalitet, längre liv och förbättrad arbetsförmåga. Sådana hälsoeffekter kan vara av värde för såväl drabbade individer som samhället i stort. Därför är det viktigt att data samlas in och analyseras för att utvärdera läkemedels effekter och värde. Samtidigt bör kostnaderna för denna datainsamling och analys vara rimlig i förhållande till värdet på informationen som genereras. Denna rapport ger exempel på hur data kan samlas in och hur studier kan designas i sjukvården för att belysa läkemedels värde.

1.1 RA och nya, dyra biologiska läkemedel

Reumatoid artrit (RA; ledgångsreumatism) är en autoimmun inflammatorisk sjukdom som förekommer bland 0,6 – 0,8% av den vuxna befolkningen i Sverige.⁶ Sjukdomen är kronisk och har historiskt karakteriserats av gradvis försämring med tilltagande smärta och förlust av fysisk funktion på grund av immunförsvarets angrepp på vissa av kroppens leder. Sjukdomsförekomsten ökar med åldern och cirka 75% av alla patienter är kvinnor.⁶

År 1999 började man i Sverige behandla sjukdomen med så kallade TNF-hämmare, en sorts antikroppsbasepreparat som ofta går under paraplybenämningen *biologiska* läkemedel. Deras introduktion har betraktats både som en behandlingsrevolution och källan till en kostnadsexplosion: årskostnaden var år 2012 omkring 135 000 kronor per patient, exklusive sjukvårdsbesök och andra läkemedel.^{7,8} Preparaten användes inledningsvis endast för de svårast sjuka, men används nu allt tidigare i sjukdomsprocessen.⁹ Dessutom har de börjat användas vid allt fler sjukdomar.

Kostnader för förlorade arbetsdagar har historiskt varit den största enskilda kostnadsdrivaren vid RA, trots att en stor del av patientgruppen inte är i arbetsför ålder.¹⁰ Kostnadssammansättningen har dock förändrats sedan introduktionen av de dyra TNF-hämmarna. Dessa läkemedel utgjorde 0,8% av de totala läkemedelskostnaderna i Sverige år 2000, men till år 2009 hade försäljningsvolymen 10-faldigats och andelen ökat till 5% av den totala läkemedelsförsäljningen (för RA och övriga indikationer).¹¹ Patienter med RA står för ungefär hälften av användningen.¹² Preliminära data från RA-patienter i arbetsför ålder indikerar att kostnader för förlorade arbetsdagar fortfarande år 2009 var en större kostnadspost än läkemedel och sjukvård kombinerat (**Figur 1**).¹³



Figur 1 Registerestimerad kostnadsfördelning i RA-befolkningen i arbetsför ålder år 2009¹³

TNF-hämmarna är dokumenterat effektiva för kontroll av sjukdomsaktivitet jämfört med standardbehandling, till exempel MTX-monoterapi, men läkemedlen är också dyra och förknippade med biverkningar.⁷ Det finns bland annat en överrisk för svåra infektioner och osäkerhet råder kring långtidseffekter avseende vissa cancerformer.¹⁴

Osäkerheten kring preparatens säkerhetsprofil låg till grund för skapandet av kvalitetsregistret för biologisk behandling vid reumatiska sjukdomar (ARTIS; Anti-Rheumatic Treatment in Sweden). Vid introduktionen år 1999 var det obligatoriskt för läkare att registrera alla som startade behandling med TNF-hämmare i ARTIS för att möjliggöra systematisk uppföljning av biverkningar. Tack vare denna systematiska säkerhetsuppföljning kunde nya och ytterst potenta läkemedel erbjudas på ett tidigt stadium till patienter i Sverige.

Numera sker registrering i ARTIS på frivillig basis. Trots det täcker registret cirka 90% av alla biologiskt behandlade RA-patienter i Sverige.² Registret fortsätter att fungera som ett instrument för uppföljning av läkemedelssäkerhet.² Samtidigt används det nu också för att följa kostnader kopplade till biologisk behandling, sjukvård och förlorade arbetsdagar, vilket den här rapporten exemplifierar.

1.2 Sjukdomskontroll och samhällsvinster

De randomiserade kliniska prövningar som låg till grund för TNF-hämmarnas regulatoriska godkännanden visade att biologisk behandling kombinerat med det icke-biologiska sjukdomsmodifierande läkemedlet metotrexat (MTX) gav bättre symtomkontroll över 1 – 2 år jämfört med behandling med enbart MTX bland patienter med primärt etablerad RA.⁷ Biologiska preparat har också visats ha bättre klinisk effekt vid nydebuterad RA när de jämförs med enbart MTX (se data för etanercept,^{15,16} infliximab¹⁷ och adalimumab^{18,19}). Få randomiserade studier finns som jämför biologisk behandling med kombinationsbehandling bland patienter som fått otillräckligt svar på enbart MTX,^{4,5} vilket motsvarar en vanlig klinisk beslutssituation.

Det är oklart huruvida biologisk behandling utöver förbättrad sjukdomskontroll också ger samhällsvinster genom att minska antalet förlorade arbetsdagar. I en systematisk litteraturöversikt identifierades 6 randomiserade kliniska prövningar som sekundärt undersökt detta.²⁰ Endast en studie visade en statistiskt säkerställd positiv effekt på *employment status*. Fyra studier undersökte effekt på *självrapporterad* sjukfrånvaro och fann statistiskt säkerställda skillnader till fördel för behandling med biologiskt preparat plus MTX jämfört med enbart MTX. Inga data identifierades där biologisk behandling jämfördes med ickebiologisk kombinationsbehandling hos patienter som inte svarat på enbart MTX.

Det finns två principiella problem med dessa studier, ett metodologiskt och ett kliniskt. För det första är självrapporterad arbetsförmåga (gjord i efterhand) associerad med både problem att minnas (*recall bias*) och att studiedeltagare inte svarar (*non-response*). För det andra är den kliniska beslutssituationen oftare valet mellan *biologisk* och *icke-biologisk* kombinationsterapi snarare än fortsatt terapi med enbart MTX. Prövningsdata motsvarar därmed inte detta kliniska vägval.

Objektiva registerdata länkade till randomiserade kontrollerade prövningar saknas fortfarande för att belysa frågan om biologisk behandlings värde utifrån ett produktivitetssperspektiv. Från observationella (det vill säga *icke-randomiserade*) studier har data nyligen publicerats baserat på information från svenska kvalitetsregister länkade till Försäkringskassans register och med jämförelser av RA-patienter med befolkningskontroller.²¹⁻²³

2 MÅL & AVGRÄNSNINGAR

Syftet med denna rapport är att visa hur kvalitetsregisterdata kan kombineras med nationella hälsoregister för att belysa sjukdomsbörda och följa upp faktiska effekter av läkemedel. Detta görs genom att använda TNF-hämmarbehandling vid RA som exempel, med fokus på utfallet förlorade arbetsdagar definierat som omfattning av sjukskrivning och förtidspension.^a

Rapporten är strukturerad kring tre frågor:

1. Studie I Hur stora är produktionsförlusterna vid etablerad RA?
2. Studie II Hur utvecklas förlorade arbetsdagar i relation till diagnos av nydebuterad RA?
3. Studie III/IV Hur utvecklas förlorade arbetsdagar i relation till biologisk behandling?
 - a) Vid etablerad RA
 - b) Vid nydebuterad RA

Läkemedels värde kan belysas utifrån ett antal olika perspektiv och genom att undersöka olika utfall.^{24,25} Denna rapport är avgränsad till förlorade arbetsdagar definierade som sjukskrivning och förtidspension. Andra kostnader (läkemedel, slutenvård och öppenvård) eller effekter (livskvalitet, livslängd) berörs inte. Således görs heller inte någon kostnadseffektivitetsanalys för att kvantifiera värdet av biologiska läkemedel i form av en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår.

2.1 Val av utfall

Anledningen till utfallsvalet är att utslagning från arbetsmarknaden är en stor börda vid RA, såväl från patientens som från samhällets perspektiv. Vidare är förlorade arbetsdagar ett utfall som ofta lyfts fram i diskussioner kring avkastningen på sjukvårdens stora, och fortfarande växande, investeringar i biologisk behandling.

2.2 Val av sjukdom

RA som sjukdomsexempel är valt för att

- a) RA är den dominerande indikationen för biologisk behandling mot kronisk inflammation
- b) välfungerande kvalitetsregister med hög täckningsgrad finns²
- c) utslagningen i denna population efter diagnos har historiskt varit omfattande^{26,27}

2.3 Val av läkemedel

TNF-hämmarna har valts eftersom de trots sin höga kostnad och inte obetydliga biverkningsrisker har fått en bred användning, vilket bland annat motiverats av deras goda effekt på sjukdomsaktivitet.⁷

Kombinationen god effekt, biverkningsrisk och hög kostnad gör dem till naturliga kandidater för kostnadseffektivitetsanalys för att bedöma deras värde. För att kunna följa upp faktisk kostnadseffektivitet i klinisk praxis behövs data bland annat rörande förlorade arbetsdagar.

Tabell 1 Projektavgränsningar

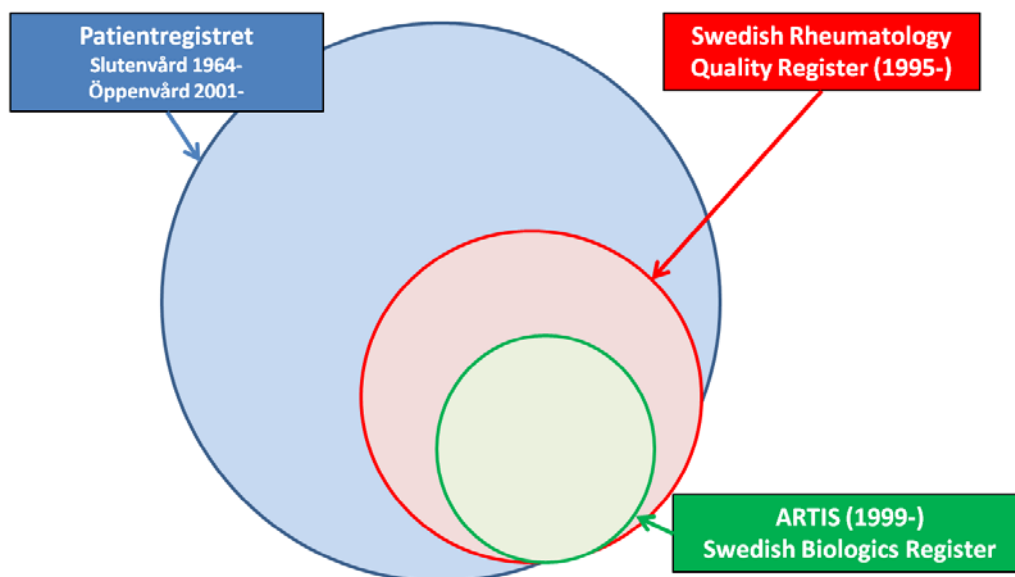
Utfall	Förlorade arbetsdagar
Patientgrupp/sjukdom	Reumatoid artrit (nydebuterad och etablerad sjukdom)
Åldrar	Arbetsför ålder (definierat som 19-64 år)
Kön	Kvinnor och män
Socioekonomi	Alla grupper
Geografi	Sverige (rikstäckande)

^a Begreppet förtidspension togs bort år 2003 då sjuk- och aktivitetsersättning introducerades. I denna rapport används termen *förtidspension* som paraplyterm för dessa ersättningar.

3 METOD

För tre av de fyra delstudierna som ingår i denna rapport identifierades studiepersoner via kvalitetsregistret för reumatiska sjukdomar, Swedish Rheumatology Quality Register (SRQ) med dess integrerade del ARTIS^a för biologisk behandling.¹ Den fjärde delstudien identifierade studiepersoner från såväl SRQ som Socialstyrelsens Patientregister.

Dessa registerkällor har slagits ihop vid Socialstyrelsen med hjälp av varje individs unika personnummer och data har därefter anonymiserats innan de analyserats av ansvariga forskare.^b Relationen mellan de olika registren visas i **Figur 2**. Till denna bas av RA-patienter har sedan ytterligare registerdata från Socialstyrelsen, Statistiska centralbyrån och Försäkringskassan länkats.



Figur 2 Registerkällor för identifiering av patienter med RA^{1,6}

3.1 Studiedesigner

3.1.1 Observationella kohortstudier

Analysexemplen i rapporten baseras primärt på observationella data från kvalitetsregistren SRQ och ARTIS.^{22,28} SRQ och ARTIS är rikstäckande, men skiljer sig i täckningsgrad. För ARTIS finns en formell täckningsgradsanalys publicerad som indikerar att cirka 90% av alla biologiskt behandlade patienter med RA i Sverige täcktes av registret år 2008.² Täckningsgraden för SRQ har inte kvantifierats, men är bedömt något lägre än för ARTIS, och varierar mellan olika patientsegment och regioner.

3.1.2 Registerberikad randomiserad klinisk prövning

Data från en randomiserad klinisk prövning (SWEFOT^c) utförd inuti kvalitetsregistret kompletterar de observationella studierna.⁴ I SWEFOT studerades patienter med nydebuterad^d RA som inte svarat på MTX-behandling. De lottades till antingen biologisk behandling med infliximab (med möjlighet att byta till etanercept) eller icke-biologisk kombinationsbehandling efter att de uppnått otillräcklig effekt på MTX-behandling. Det primära utfallet i SWEFOT var sjukdomsaktivitet,^{4,5} men genom registerlänkning kan andra frågeställningar belysas, inklusive effekt på förlorade arbetsdagar.

^a ARTIS = Anti-Rheumatic Treatment in Sweden (det svenska kvalitetsregistret för biologisk behandling av reumatiska sjukdomar)

^b Se referenslista för specificering av forskare involverade i respektive studie

^c SWEFOT = The Swedish Farmacotherapy study

^d Definierat som <12 månaders symtomduration

3.2 Patientkohorter

Patientkohorterna i delstudierna finns beskrivna i detalj i litteraturen (se not ^{4,6,22,28}) och beskrivs enbart översiktligt nedan och i **Tabell 2**.

3.2.1 Tvärsnittsstudie: Prevalent RA

I *Studie I* om förlorade arbetsdagar bland patienter med RA identifierades kohorten via Patientregistret (slutenvård/öppenvård), samt via SRQ. Samtliga patienter i arbetsför ålder (19 – 64 år) med besök som registrerats i Patientregistret eller SRQ med en RA-diagnos identifierades, och de som var vid liv och boende i Sverige år 2007 inkluderades i studien (n=25 922). Denna patientgrupp finns beskriven i detalj i ett arbete om förekomsten av RA i Sverige i vilket även alternativa, mer strikta definitioner av registeridentifierad RA testades.⁶

3.2.2 Longitudinell studie: Nydiagnostiserad tidig RA

I *Studie II* om utveckling av förlorade arbetsdagar i relation till RA-diagnos identifierades patienter via SRQ mellan 1999 och 2007. Kravet var att de skulle vara nydiagnostiserade patienter med symtom i max 12 månader.²⁸

3.2.3 Longitudinell studie: Läkemedelsbehandlad etablerad RA (observationell)

I *Studie III* om utveckling av förlorade arbetsdagar i relation till första behandlingsstart med biologiskt läkemedel identifierades patienter med primärt etablerad RA i arbetsför ålder via ARTIS. Patienter som startade biologisk behandling mellan 1999 och 2007 inkluderades.

3.2.4 Longitudinell studie: Läkemedelsbehandlad tidig RA (randomiserad)

I *Studie IV* rörande utveckling av förlorade arbetsdagar i relation till start av biologisk eller icke-biologisk kombinationsbehandling användes data från den randomiserade studien SWEFOT.^{4,5} SWEFOT genomfördes i kvalitetsregistret SRQ och inkluderade patienter med nydebuterad RA (symtom <12 månader). Patienter som inte svarat på behandling med enbart MTX randomiserades efter tre månader till antingen tillägg av TNF-hämmaren infliximab (med möjlighet att byta till etanercept) eller sulfasalazin + hydroxiklorokin (med möjlighet att byta till cyclosporin A).

3.2.5 Befolkningskontroller

Till varje patient med RA identifierades också fem befolkningskontroller vilka drogs slumpmässigt matchade för bakgrundsfaktorer förknippade med förlorade arbetsdagar (ålder, kön, utbildning, län, kalenderår). Jämförelseindividerna hämtades ur Registret över totalbefolkningen vid Statistiska centralbyrån. Gruppen inkluderade hela den svenska befolkningen, förutom de som utvecklat RA vid tidpunkten för slumpmässig dragning.

Tabell 2 Beskrivning av patientkohorterna i delstudierna

#	Identifiering	Design	Patienter	År	Sjukskrivning och förtidspension
1	SRQ/Patient-registret	Tvärsnittsstudie	N=25 922	2007	I den prevalenta RA-populationen
2	SRQ	Observationell kohortstudie	N=3 029	1999-2007	Utveckling i relation till diagnos av tidig RA
3	ARTIS/SRQ	Observationell kohortstudie	N=4 787	1999-2007	Utveckling i relation till biologisk behandlingsstart vid primärt etablerad RA
4	SWEFOT (SRQ)	Registerberikad randomiserad klinisk prövning	N=204 ^a	2002-2006	Utveckling i relation till start av biologisk behandling med infliximab eller icke-biologisk kombinationsbehandling vid tidig RA bland patienter som ej svarat på MTX

^a Patienter i arbetsför ålder vid randomisering

3.3 Utfallsdata: Förlorade arbetsdagar

Patient- och jämförelsekohorterna länkades till data över registrerad sjukskrivning och förtidspension vid Försäkringskassan. Antalet nettodagar med sjukskrivning och/eller förtidspension summerades över månader (studie II/III/IV; max 30 dagar) eller år (studie I/II/III; max 365 dagar). Förlorade arbetsdagar definierades som nettodagar av sjukskrivning och/eller förtidspension.

Försäkringskassan registrerar primärt sjukskrivningsepisoder som är längre än 14 dagar, eftersom perioden dessförinnan generellt sett är arbetsgivarens ansvar. Det innebär att korttidssjukskrivningar i regel missas vid länkningsregister, såvida individer inte har kort intervall mellan korttidssjukskrivningar eller ett flertal upprepade sådana episoder. Episoder längre än 14 dagar inkluderar också de första 14 dagarna i Försäkringskassans register.

3.3.1 Systemförändringar & befolkningskontroller

Förändringar i sjukförsäkringssystemet har skett under perioden för de studier som presenteras i den här rapporten. Sjukskrivning och förtidspension kan även påverkas av konjunkturen, vilken kan påverka på olika sätt i olika delar av landet. Förändringar kan också ha olika effekt på olika grupper i samhället, såsom äldre/yngre, män/kvinnor och personer med längre/kortare utbildning.

För att så långt som möjligt ta hänsyn till sådana effekter gjordes jämförelser med matchade befolkningskontroller. Dessa var matchade för kalenderår, vilket gör att system- och konjunkturförändringar drabbar både RA- och jämförelsegrupperna samtidigt. Län, kön, ålder och utbildningsnivå användes också för matchningen, vilket innebär att dessa potentiella störfaktorer väsentligen neutraliseras.

Förändringar som påverkar RA-gruppen och allmänbefolkningen olika kan dock fortfarande störa, liksom faktorer som skiljer sig mellan grupperna bortom ålder, kön, utbildning, län och kalenderår.

3.3.2 Värdering av produktionsbortfall

Hur produktionsförluster ska värderas är inte självklart. Primärt finns två olika värderingsansatser, humankapitalmetoden och friktionskostnadsmetoden. I den här rapporten har humankapitalmetoden använts, eftersom det är den som rekommenderas av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Med denna metod värderas varje arbetsdag till den genomsnittliga dagslönen inklusive sociala avgifter.

Humankapitalmetoden resulterar i högre skattningar av produktionsförluster än friktionskostnadsmetoden. Anledningen till detta är att den senare enbart inkluderar kostnader under en *friktionsperiod* (ofta godtyckligt satt till 6 månader) och därefter anses personen vara ersatt. Produktionsförlusten sätts därefter till noll.

4 ETISKA ÖVERVÄGANDEN

Etiktillstånd

Etiskt tillstånd för studierna erhöles från regionala etikprövningsnämnder. Tillstånd från respektive registerhållande myndighet har också beviljats, det vill säga från Socialstyrelsen, Statistiska centralbyrån och Försäkringskassan.

Anonymisering

Alla statistiska analyser har utförts på anonymiserade data. Anonymisering utfördes av Statistiska centralbyrån och Socialstyrelsen. Involverade forskare hade inte tillgång till namn eller personnummer på individerna som ingick i studierna.

För att säkerställa att ingen individ kan identifieras indirekt i rapporter och vetenskapliga publikationer presenteras resultat regelmässigt på aggregerad nivå, aldrig på individuell nivå.

5 RESULTAT

I detta avsnitt beskrivs förlorade arbetsdagar vid RA i den prevalenta patientpopulationen år 2008 (avsnitt 5.1), utvecklingen i relation till diagnos (avsnitt 5.2) och utvecklingen i relation till insättning av biologisk behandling (avsnitt 5.3).

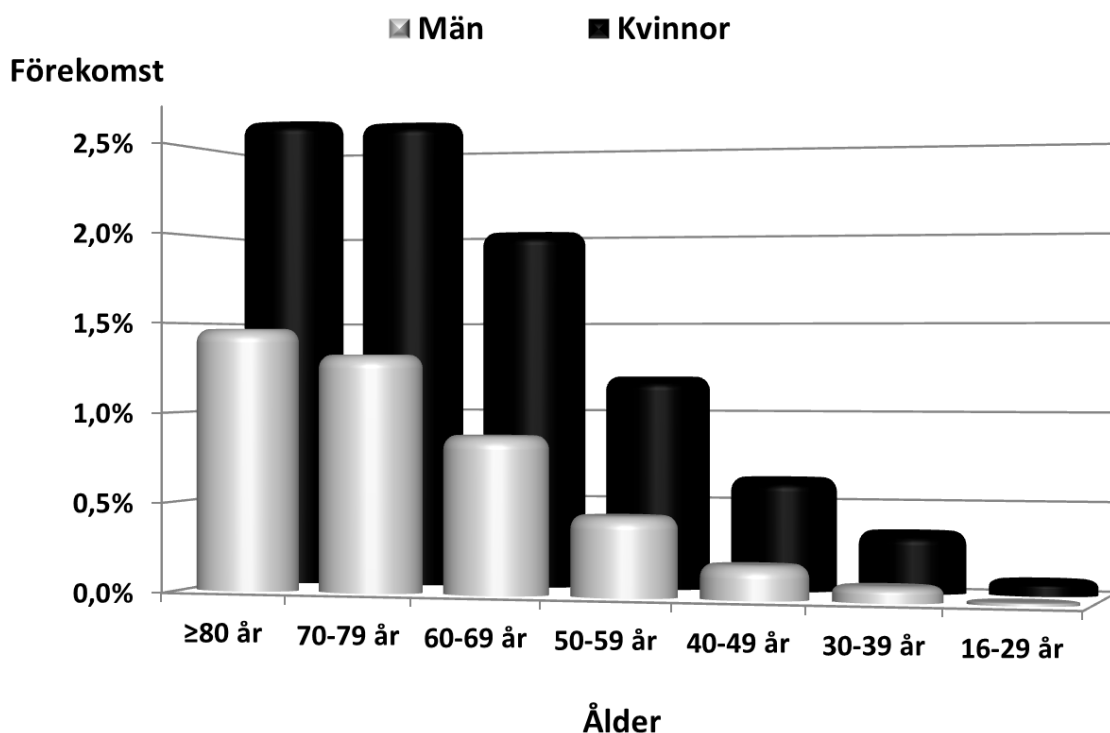
5.1 Förlorade arbetsdagar bland individer med RA

I detta avsnitt beskrivs förekomst (prevalens) av RA, samt sjukdomsburda i form av sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar per år i den prevalenta RA-populationen.

5.1.1 Förekomst av RA

År 2008 fanns i Sverige närmare 60 000 patienter som någonsin fått en RA-diagnos i slutenvård eller specialiserad öppenvård, alternativt registrerats i reumatologins kvalitetsregister SRQ. Detta motsvarande 0,8% av den vuxna befolkningen.⁶

Förekomsten av RA ökar med åldern (**Figur 3**), vilket innebär att antalet patienter med sjukdomen troligen kommer att öka i framtiden med den åldrande befolkningen. Kvinnor är också drabbade i högre grad än män. Dock minskar den relativa könsskillnaden med ökande ålder: förekomsten är ungefär fyra gånger så hög bland yngre kvinnor jämfört med män, men knappt dubbelt så hög bland äldre kvinnor jämfört med män (Figur 3).⁶

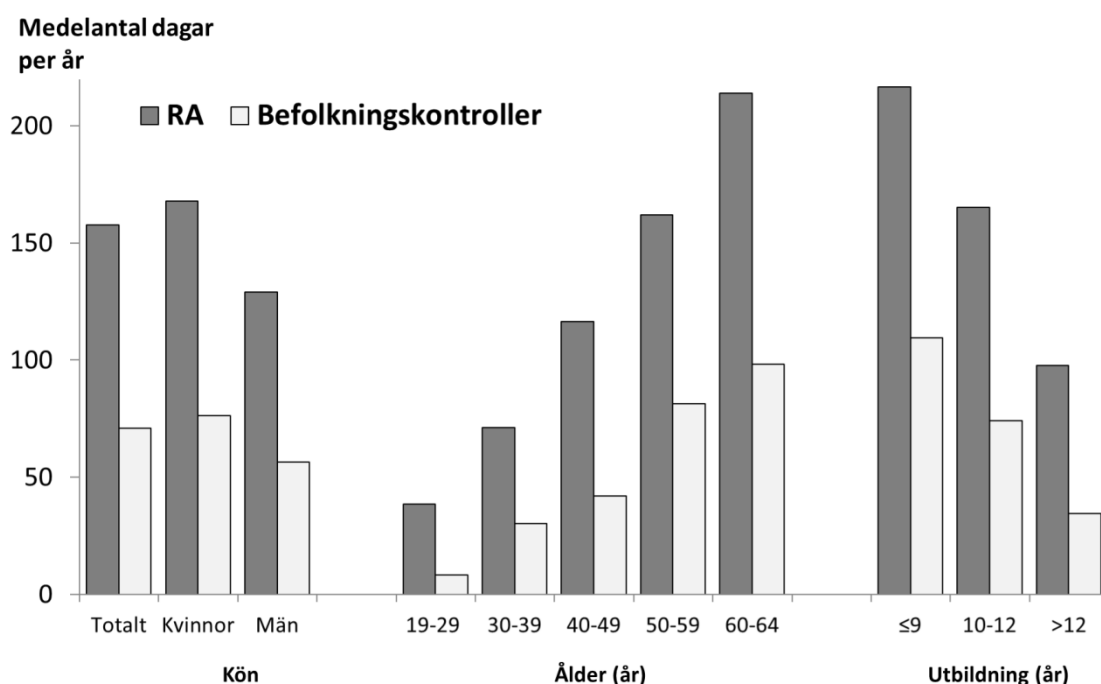


Figur 3 Förekomst av registeridentifierad RA i Sverige år 2008 (n=58 102) efter ålder och kön⁶

5.1.2 Förlorade arbetsdagar per år

Det årliga antalet registrerade sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar bland prevalenta patienter med RA visas i **Figur 4** totalt, samt uppdelat efter kön, ålder och utbildningsnivå. I genomsnitt hade en patient med RA drygt 150 förlorade arbetsdagar på grund av sjukskrivning och förtidspension, jämfört med knappt hälften i den ålders-, köns- och utbildningsnivåmatchade jämförelsegruppen.

Stora variationer mellan subgrupper sågs där kvinnor hade fler dagar i genomsnitt än män, kraftiga ökningar sågs med stigande ålder, och en stark gradient med ökande dagar från högre till lägre utbildning observerades. I varje subgrupp låg patienter med RA högre än befolkningskontrollerna. En mindre grupp patienter stod för en stor del av de förlorade arbetsdagarna.



Figur 4 Genomsnittligt antal förlorade arbetsdagar per år för 25 551 patienter med RA (19 – 64 år; max 365 dagar per år) jämfört med matchade befolkningskontroller (år 2007)^{28a}

5.1.3 Produktionsförlust

Beräknat från ett schablonvärde per förlorad arbetsdag uppskattades produktionsförlusten från sjukskrivning och förtidspension till 4,2 miljarder kronor i den svenska RA-populationen 2007, vilket kan jämföras med en förväntad förlust på 1,9 miljarder kronor (vilket sågs bland matchade befolkningskontroller). Med denna metod uppgick således merkostnaden för RA till 2,3 miljarder kronor per år, motsvarande 92 000 kronor per patient.

Tabell 3 Produktionsförlust per år för den svenska RA-befolkningen och genomsnitt per individ, samt befolkningskontroller^{28a}

	RA	Befolkningskontroller ^a	Differens
Totalt	4,2 miljarder kronor	1,9 miljarder kronor	2,3 miljarder kronor
Per individ	168 000 kronor	76 000 kronor	92 000 kronor

^a Matchade 5:1 baserat på ålder, kön, utbildningsnivå, län och kalenderår. För ett litet antal RA-patienter kunde inte fem befolkningskontroller hittas. Därför är antalet 25 551 patienter i dessa jämförelser, istället för 25 922 (Tabell 2).

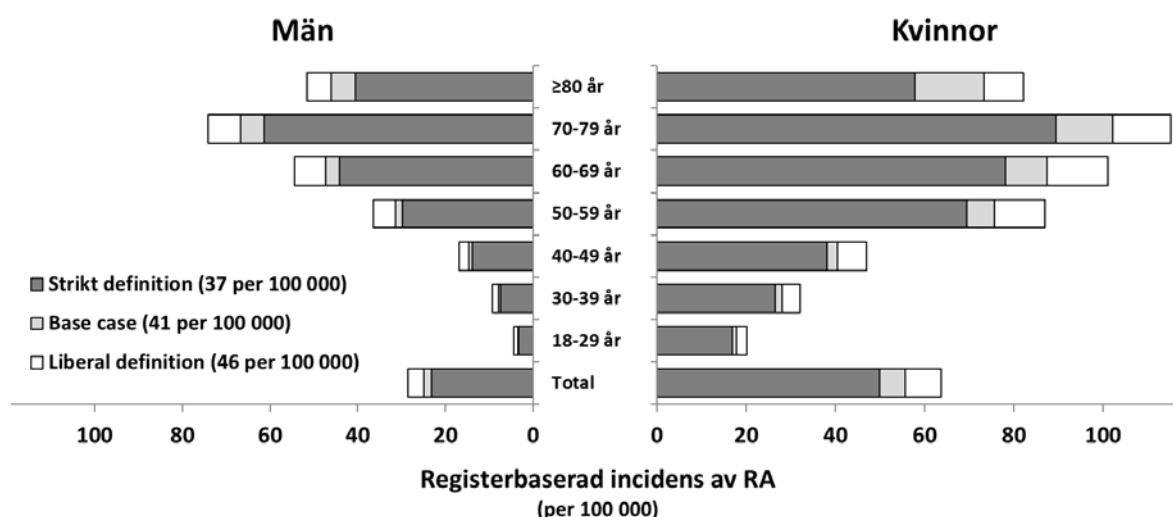
5.2 Utveckling i relation till diagnos

I detta avsnitt beskrivs incidens av RA och utvecklingen av förlorade arbetsdagar i relation till diagnos bland patienter med nydiagnostiserad tidig RA.

5.2.1 Incidens av RA

Cirka 3 000 nya vuxna patienter identifieras årligen i Sverige med RA, vilket motsvarar 41 nya patienter per 100 000 invånare. Incidensen, det vill säga antalet nya fall med sjukdomen, är högre bland kvinnor än män i alla åldrar, och incidensen ökar med åldern (**Figur 5**).²⁹

Incidentsskattningen varierar med cirka $\pm 10\%$ beroende på hur strikt definition av registerbaserad identifiering av RA som används, vilket visas i Figur 5 utifrån tre olika definitioner.²⁹ Mönstret är dock likartat över ålder och kön för de olika definitionerna.



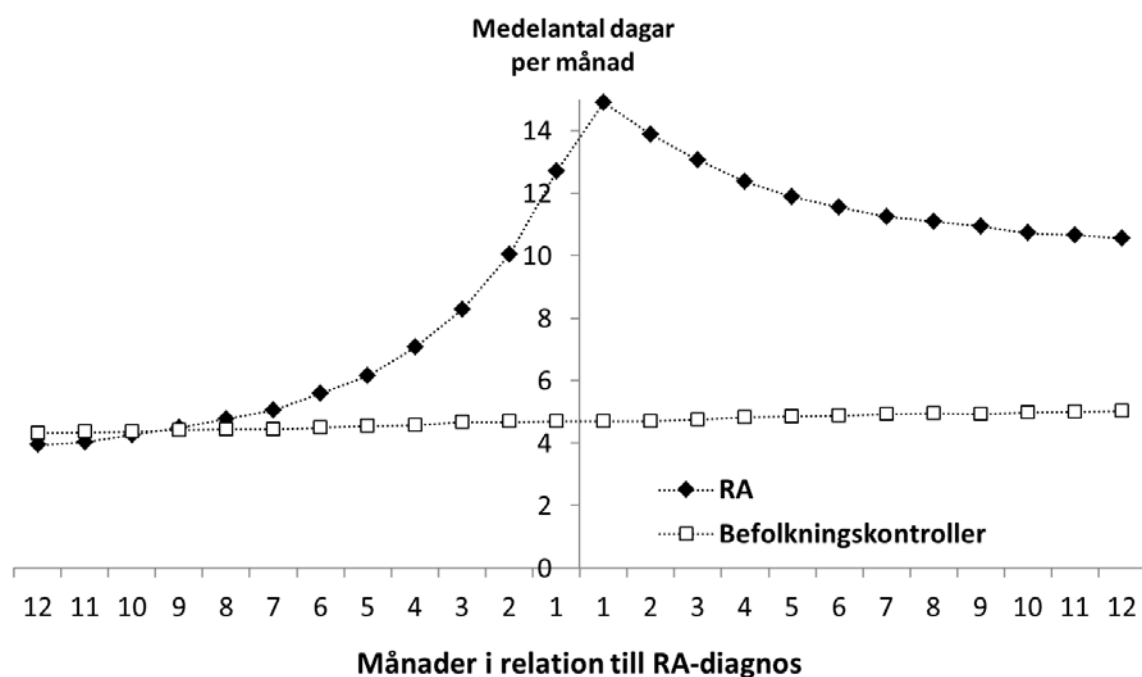
Figur 5 Årlig registerbaserad incidens av RA per 100 000 uppdelat på kön och ålder enligt tre olika registerbaserade definitioner (strikt/base case (grunddefinition)/liberal; år 2006 – 2008)²⁹

5.2.2 Förlorade arbetsdagar före och efter diagnos

I **Figur 6** visas utvecklingen av medel- och medianantalet registrerade dagar sjukskrivning och förtidspension per månad från 12 månader före till 12 månader efter diagnosdatum hos patienter med symptom i maximalt 12 månader (data över diagnosdatum och symtomduration inhämtade från kvalitetsregistret SRQ). Även matchade befolkningskontrollers utveckling visas i grafen.

Ett år före diagnos skilde sig inte patientgruppen från befolkningskontrollerna då båda grupperna låg på drygt 4 förlorade arbetsdagar i genomsnitt per månad. Därefter sågs en gradvis ökning i RA-gruppen med en topp kring 15 dagar under månaden efter diagnos, medan befolkningskontrollerna låg kvar på drygt 4 dagar per månad.

Efter diagnos, det vill säga efter det att antireumatisk behandling initierats i de allra flesta fall, sjönk medelantalet förlorade arbetsdagar per månad successivt. Ett år efter diagnos hade nivån stabiliserats kring 11 dagar per månad, dubbelt så högt som i jämförelsegruppen. Värt att notera är dock att medianantalet dagar återvände till 0 per månad. Det innebär att mer än hälften av patienterna inte hade några sjukskrivningsepisoder längre än 14 dagar registrerade, medan en mindre grupp drev upp medelvärdet.



Figur 6 Antal registrerade sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar i relation till diagnos per månad^{28a}
Patienter diagnostiserade med tidig^b RA under perioden 1999 – 2007

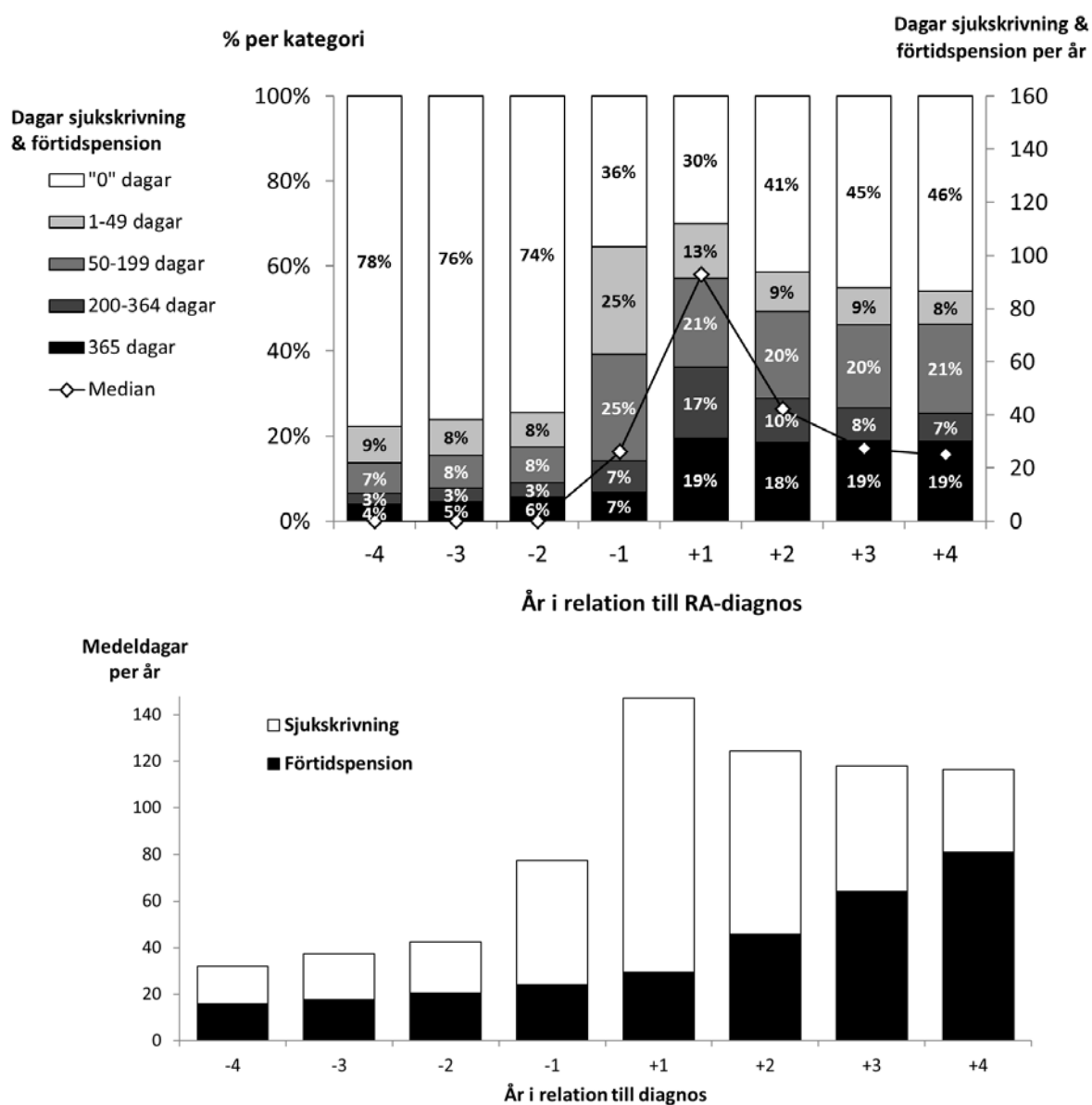
^a Befolkningskontroller matchade 5:1 efter ålder, kön, utbildningsnivå, län och kalenderår

^b Symtomduration <12 månader vid diagnos

I **Figur 7** visas utvecklingen från 4 år före till 4 år efter diagnos uppdelat på kategorier. Fyra år före diagnos hade 78% av patienterna inga registrerade sjukskrivnings- eller förtidspensionsdagar, medan 4% hade 365 dagar. Året efter diagnos hade en förskjutning mot fler förlorade arbetsdagar skett: 19% hade 365 registrerade dagar och ytterligare 17% hade 200 – 364. Under de följande åren låg andelen med 365 dagar stabilt kring 18 – 19%, medan andelen med "0" ökade från 30% till 46%.

Medianantalet dagar hade en likartad utveckling (Figur 7, övre panelen). Efter att ha legat på 0 under tre år ökade medianen till cirka 25 under året före diagnos, toppade nära 100 dagar under året efter diagnos för att sedan stabiliseras kring 25 dagar.

Över de 8 observationsåren ökade medelantalet registrerade förtidspensionsdagar successivt i RA-gruppen (Figur 7, nedre panelen). Efter diagnos sågs också en gradvis ökning av antalet förtidspensionsdagar som andel av totala antalet dagar, från 20% (29/147) till 70% (81/116).



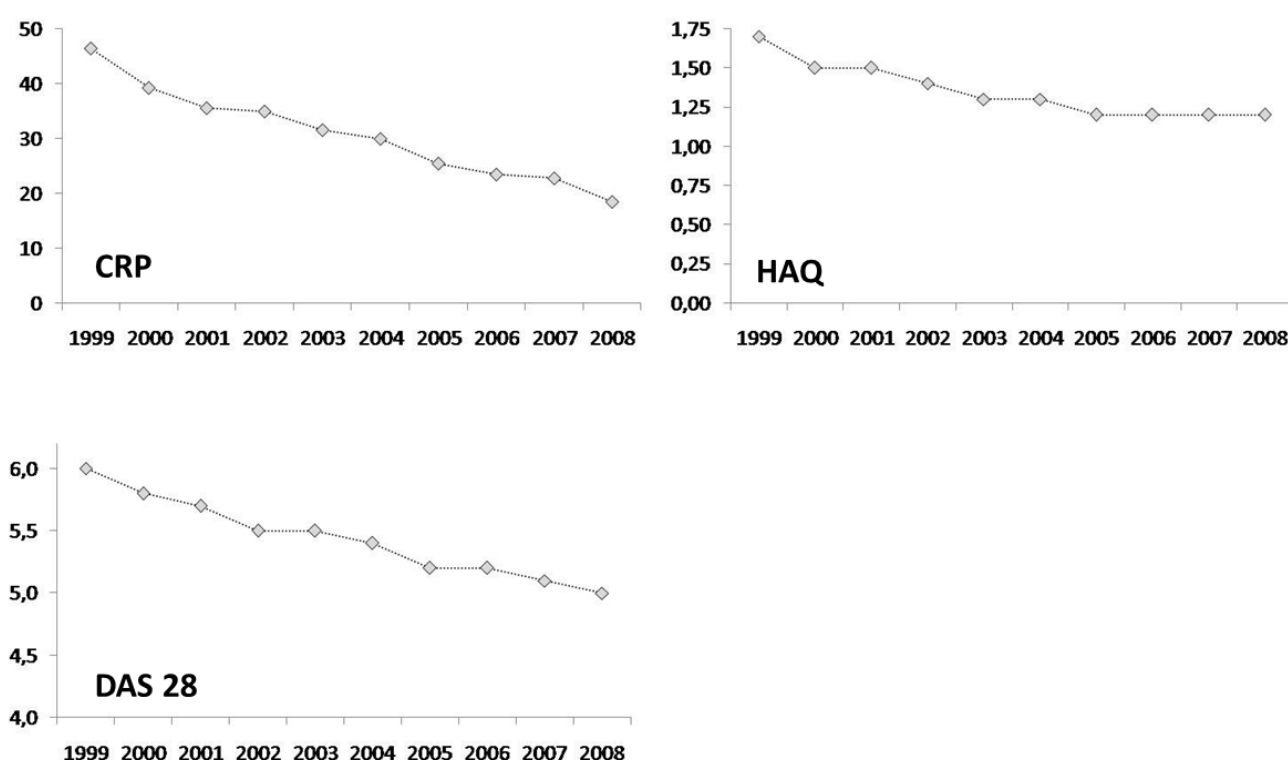
Figur 7 Sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar i relation till diagnosdagen²⁸
Patienter diagnostiserade med tidig RA under perioden 1999 – 2007

5.3 Utveckling i relation till biologisk behandling

Behandlingen av RA har generellt varit fokuserad på symtom- och smärtlindring med hjälp av inflammations- och smärtlämpande läkemedel såsom NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) och kortison. För cirka 20 år sedan introducerades MTX, en sjukdomsmodifierande behandling (DMARDs; disease modifying anti-rheumatic drugs), vilket stärkte den farmakologiska arsenalen avsevärt. Efter MTX följde introduktion av flera andra icke-biologiska DMARDs.

År 1999 skedde ytterligare en behandlingsrevolution med introduktionen av biologiska TNF-hämmare, antikroppsläkemedel som angriper cytokinen TNF (eller dess receptor) vilken är central i inflammationskaskaden. Dessa läkemedel har sedan följts av andra typer av biologiska läkemedel som verkar på olika delar i inflammationskaskaden.

De tre första och fortfarande idag dominerande TNF-hämmarna (infliximab, etanercept och adalimumab) användes initialt enbart för de sjukaste patienterna, men över tid började man behandla allt tidigare i sjukdomsprocessen.⁹ I **Figur 8** visas hur sjukdomsaktivitetsmättet DAS 28, det fysiska funktionsmättet HAQ, och inflammationsmarkören CRP (C-reaktivt protein) sjunkit vid behandlingsstart av nya patienter från 1999 till 2008.⁹

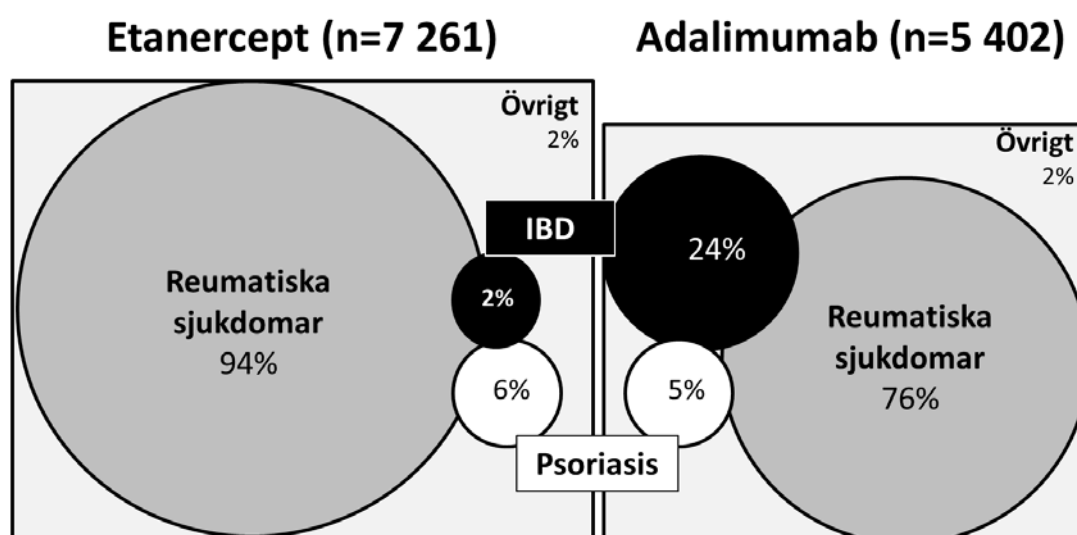


Figur 8 Inflammation (CRP), fysisk funktion (HAQ) och sjukdomsaktivitet (DAS 28) hos patienter vid första biobehandlingsstart uppdelat efter år för behandlingsstart⁹

5.3.1 Indikationsfördelning

De tre hittills mest använda TNF-hämmarna används inte enbart för RA och andra reumatiska sjukdomar (såsom ankyloserande spondylit, spondylartrit, psoriasisartrit och juvenil artrit), utan även för behandling av psoriasis och inflammatorisk tarmsjukdom. I **Figur 9** visas hur adalimumab- och etanerceptanvändningen fördelar sig på olika sjukdomar. För dessa två preparat stod reumatiska sjukdomar för uppskattningsvis 86% av användningen 2009 (cirka 50% var för RA), men med annorlunda fördelning mellan preparaten.¹² Framför allt skilde preparaten sig genom att etanercept nästan inte alls användes för inflammatorisk tarmsjukdom.

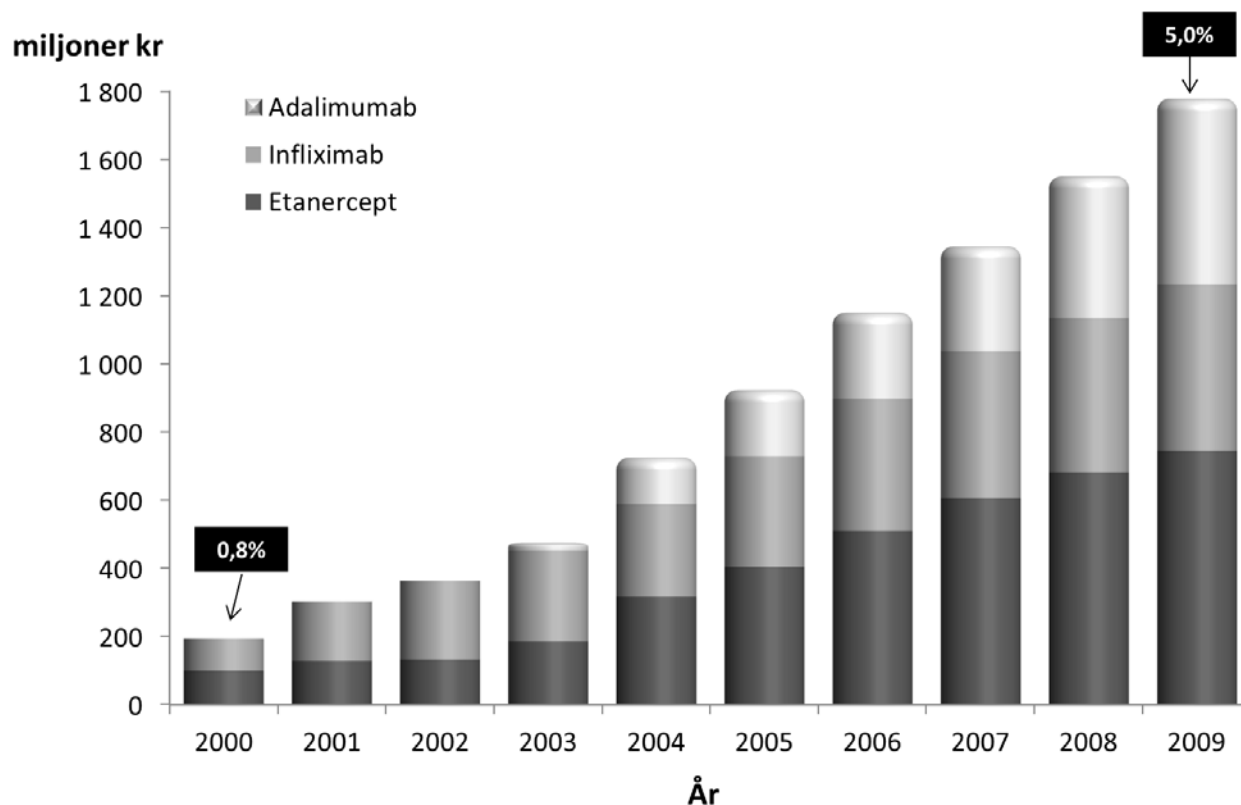
Infliximab används huvudsakligen som rekvisitionsläkemedel på sjukhus och fångas därmed till stor del inte på individnivå via Läkemedelsregistret. Tidigare studier har visat att endast cirka 20% av infliximabanvändningen skrivs på recept.¹¹ I en regional analys där all användning av infliximab kunde fångas via dataextraktion från journaler på Karolinska universitetssjukhuset visades att drygt 40% av användningen var för patienter med RA och drygt 25% för inflammatorisk tarmsjukdom.³⁰ Således liknar indikationsfördelningen för infliximab den för adalimumab, med en stor andel patienter med inflammatorisk tarmsjukdom.



Figur 9 Indikationsfördelning bland patienter som fick etanercept eller adalimumab år 2009¹²
Reumatiska sjukdomar inkluderar RA, ankyloserande spondylit, spondylartrit, psoriasisartrit och juvenil artrit
IBD=inflammatorisk tarmsjukdom

5.3.2 Försäljning av TNF-hämmare

Från år 2000 till 2009 tiofaldigades försäljningen av de tre dominerande biologiska preparaten adalimumab, etanercept och infliximab (**Figur 10**).¹¹ Med en försäljning i Sverige på 1,8 miljarder kronor 2009 utgjorde de 5% av läkemedelsförsäljningen, exkluderande receptfri försäljning. Försäljningsökningen har dels drivits av att antalet indikationer ökat (se Figur 9), dels av att man börjat behandla patienter tidigare i sjukdomsförloppet.



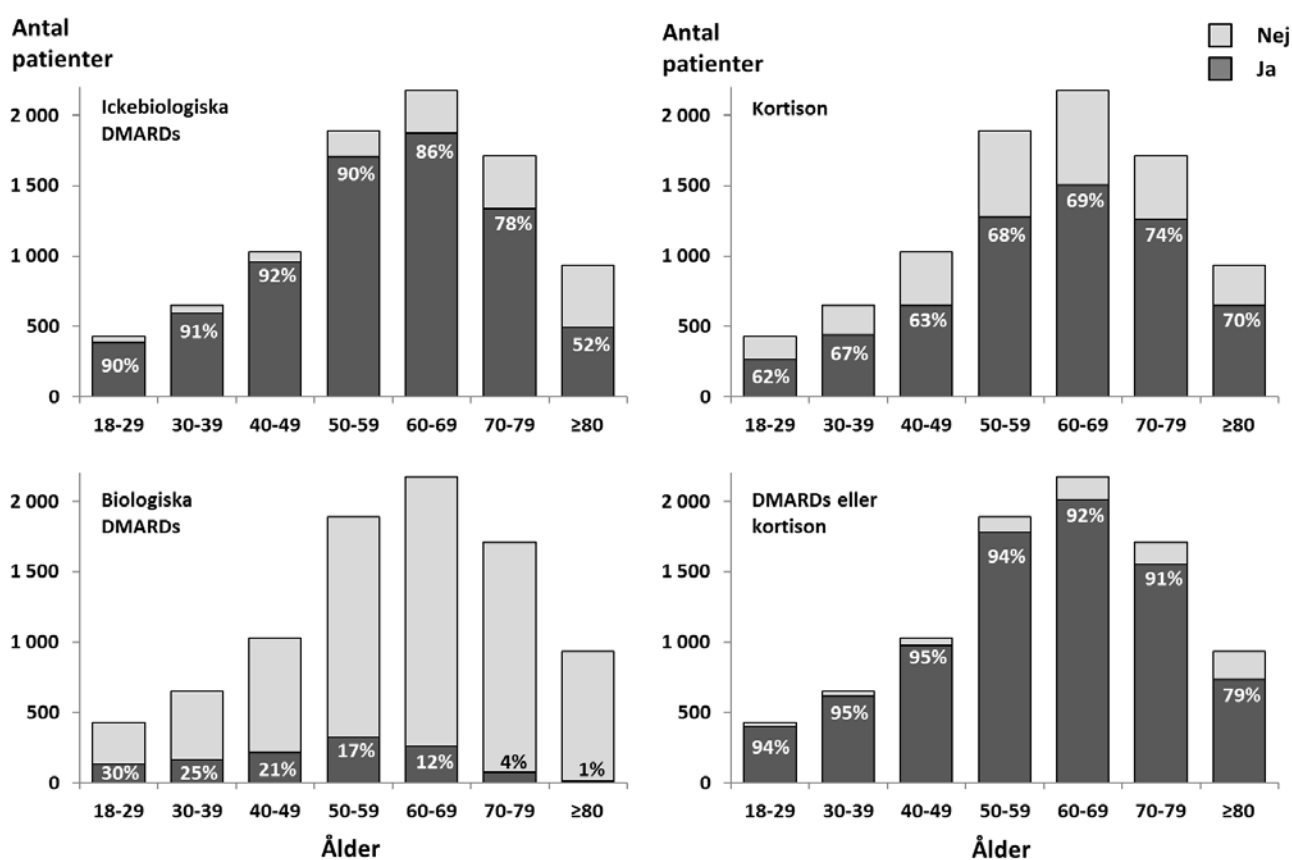
Figur 10 Försäljning av adalimumab, infliximab och etanercept mellan 2000 och 2009 i Sverige för samtliga indikationer (ej enbart RA)¹¹

Procentsiffran anger andelen som de utvalda läkemedlen utgjorde av läkemedelsförsäljningen (exklusive receptfria läkemedel)

5.3.3 Antireumatisk behandling i relation till diagnos

Bland nydiagnostiserade RA-patienter identifierade 2006 till 2008 fick över 90% antingen DMARD- eller kortisonbehandling under sina första två sjukdomsår, bortsett från de äldsta (**Figur 11**).²⁹

Vad gäller behandling med biologiska läkemedel så var penetrationen, det vill säga andelen som fick läkemedlet, högst bland de yngsta och minskade med åldern från 30% bland 18 – 29-åringarna till 1% av de som var 80 år eller äldre vid diagnos. Utvecklingen var likartad för icke-biologiska DMARDs, även om skillnaderna upp till 70 år var betydligt mindre än för biologiska preparat. De som varken fick kortison eller DMARDs kan ha behandlats med NSAIDs eller i undantagsfall varit fria från behandling.



Figur 11 Nydiagnostiserade RA-patienter och andel med behandling under de första 2 åren efter diagnos (uppdelat efter ålder)²⁹

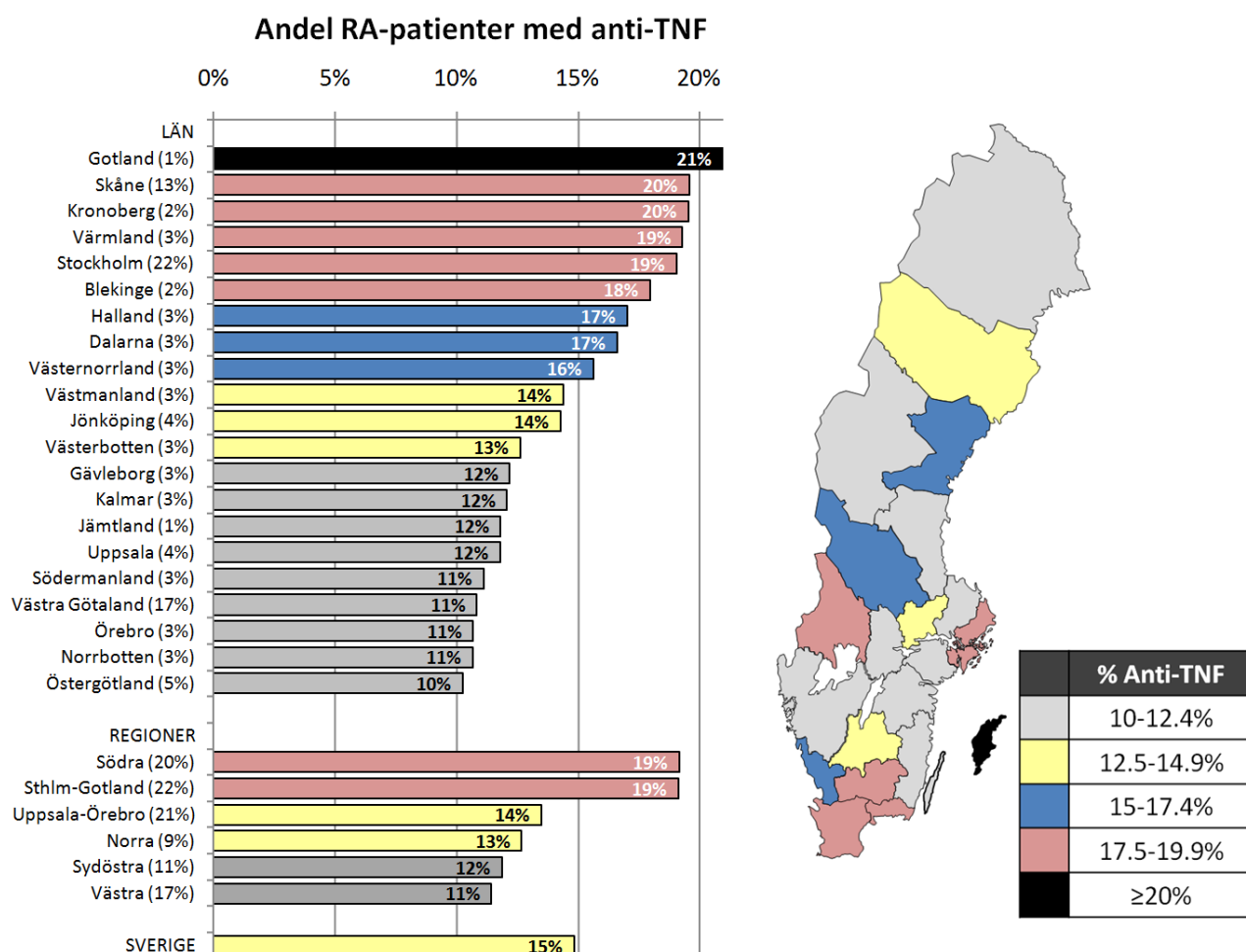
y-axeln visar antal patienter; procentsatserna i staplarna anger andelen inom åldersgruppen med respektive behandling under de två första behandlingsåren

5.3.4 Regional variation i biologisk behandling

Stora regionala variationer finns i andelen RA-patienter som får biologisk behandling (**Figur 12**). Mellan olika län varierade penetrationen 2005 – 2007 mellan 10% i Östergötland till 21% på Gotland.¹¹

Jämförelser mellan län kan vara känsliga för slumpvisa variationer, eftersom vissa län har begränsat antal invånare och RA är en sjukdom som drabbar 0,6 – 0,8% av Sveriges vuxna.⁶ Exempelvis så står Gotland, länet med högst biologisk behandlingspenetration, för en knapp hundradel av befolkningen.

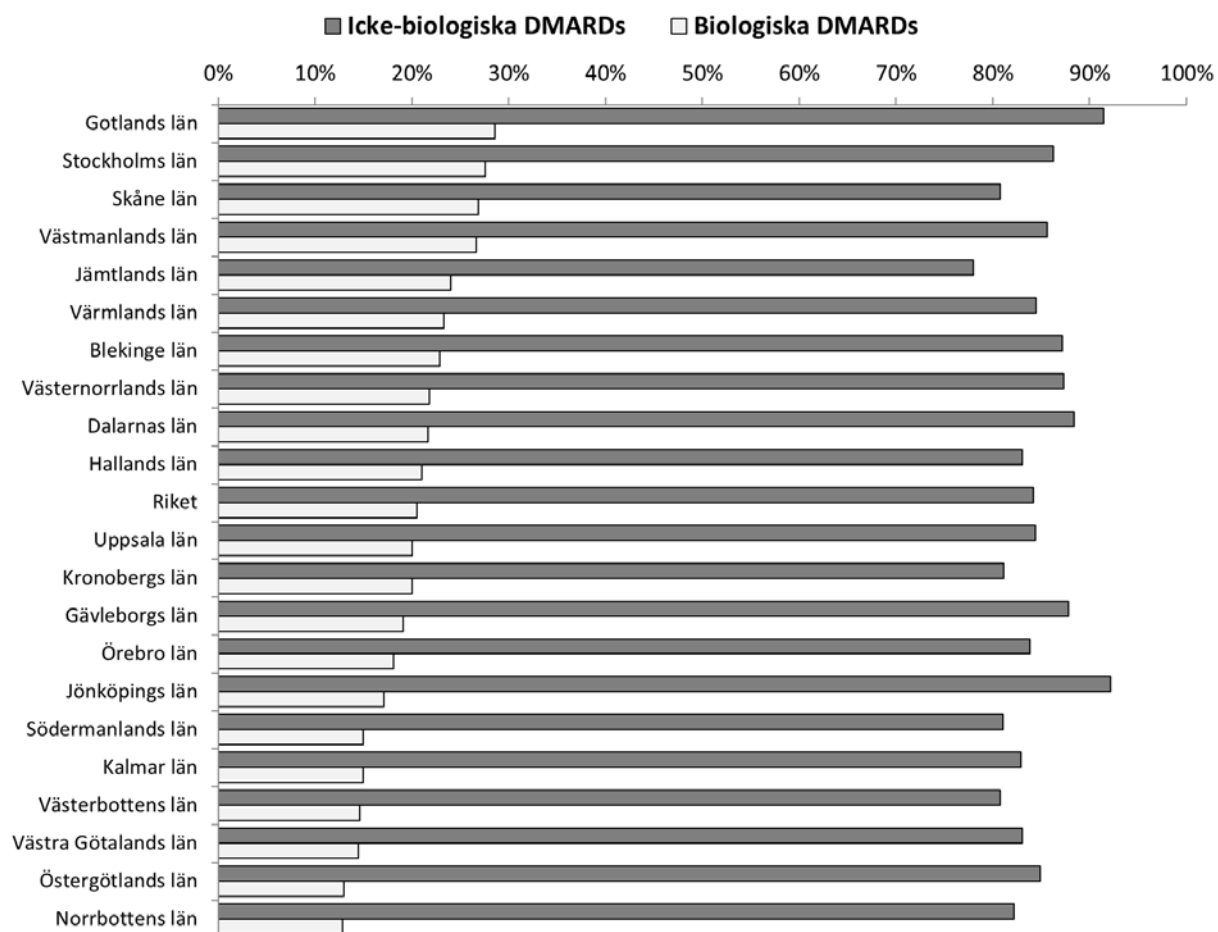
Dock kvarstår variationerna om man istället tittar på Sveriges sex sjukvårdsregioner. Södra sjukvårdsregionen och Stockholm-Gotland hade båda 19% behandlingspenetration 2005-2007, medan Västra Götalandsregionen hade 11%. Dessa tre regioner tillsammans omfattar cirka hälften av Sveriges befolkning.



Figur 12 Läns- och regionsvis variation i förskrivning av TNF-hämmarna adalimumab, etanercept och infliximab vid RA i Sverige år 2005 – 2007¹¹

I den senaste utgåvan av *Öppna Jämförelser* presenterades den biologiska behandlingspenetrationen för perioden 2010 – 2011 (**Figur 13**). Den genomsnittliga penetrationen av biologiska läkemedel hade då ökat till 21%. Dock kvarstod en tvåfaldig variation mellan de län med högst jämfört med lägst penetration.

Länsvariationen i behandlingspenetration av icke-biologiska DMARDs var betydligt mindre än för biologiska preparat (Figur 13).



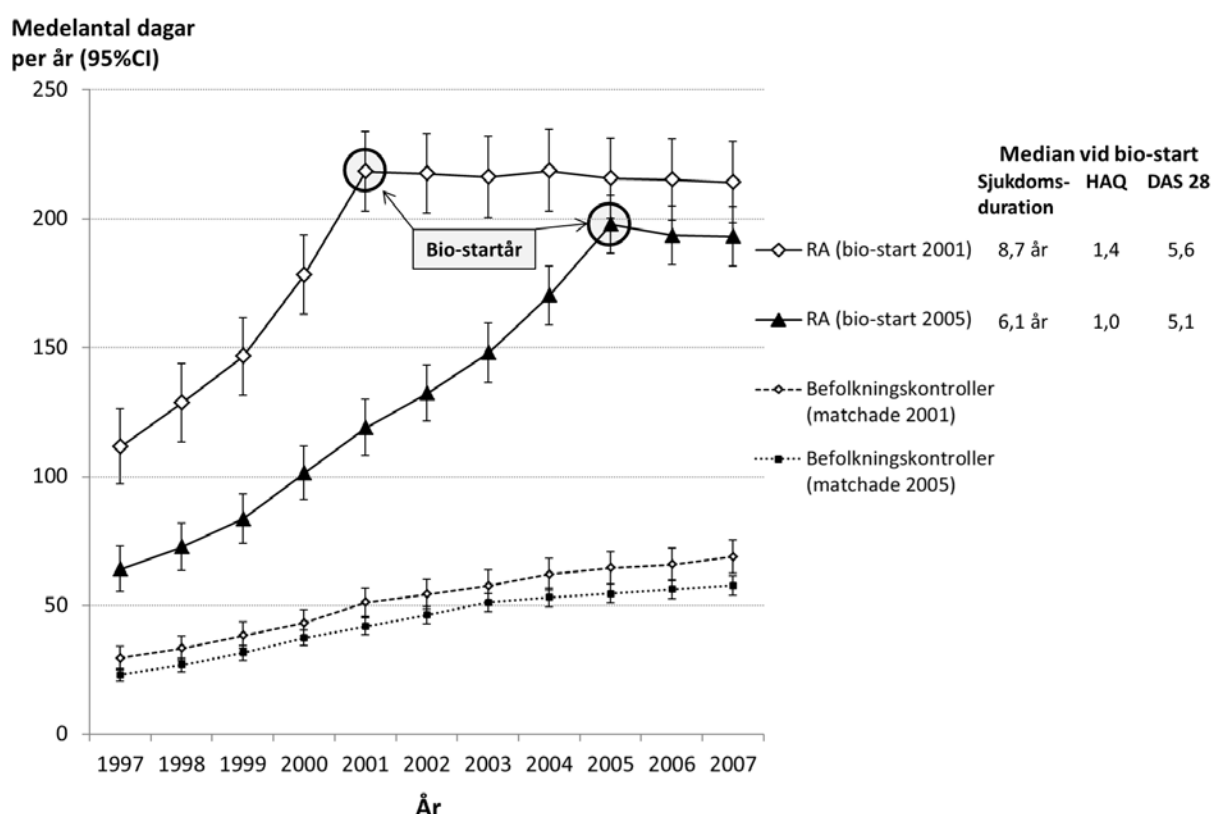
Figur 13 Länsvis variation i penetration av behandling med icke-biologiska och biologiska DMARDs (2010 – 2011)

5.3.5 Förlorade arbetsdagar vid etablerad RA: Observationella data

I **Figur 14** visas utvecklingen av medelantal förlorade arbetsdagar per år (max 365 dagar) bland patienter med primärt etablerad RA som senare selekterades för att starta sin första biobehandling.²²

Grafen visar utvecklingen för två patientgrupper: den ena startade biologisk behandling 2001 och den andra 2005. Anledningen till att dessa separerats är för att illustrera hur man i Sverige från 2001 till 2005 gått mot att behandla tidigare i sjukdomsförloppet. Mediandurationen av RA-sjukdomen var 8,7 år vid behandlingsstart för 2001-kohorten jämfört med 6,1 år för 2005-kohorten (se även Figur 8 avseende förändring av DAS 28, HAQ och CRP vid behandlingsstart från 1999 till 2008). Samtidigt var den fysiska funktionsförmågan mätt med HAQ i snitt 1,4 jämfört med 1,0 på en skala från 0 till 3 där 3 är mycket nedsatt förmåga, medan sjukdomsaktiviteten mätt med DAS 28 hade sjunkit från 5,6 till 5,1 (på en skala från 0 till 9 där 5,2 är gränsen för hög sjukdomsaktivitet).

Båda patientgrupperna hade flera års ökningar i förlorade arbetsdagar före behandlingsstart. Biologisk behandling sattes in när patienterna i genomsnitt hade 225 respektive närmare 200 förlorade dagar i 2001-kohorten jämfört med 2005-kohorten. Detta var fyra till fem gånger högre än bland matchade befolkningskontroller. Från året för behandlingsstart stabiliserade sig antalet förlorade arbetsdagar i genomsnitt för RA-patienterna, medan de i jämförelsegruppen fortsatte att öka med stigande ålder.



Figur 14 Utveckling av registrerade sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar i relation till biologisk behandlingsstart bland patienter med etablerad RA som startade sin första behandling år 2001 respektive 2005, samt matchade befolkningskontroller utan RA^a

^a Matchade 5:1 efter ålder, kön, utbildningsnivå, län och kalenderår

5.3.6 Förlorade arbetsdagar vid tidig RA: Registerberikade RCT-data

I SWEFOT-studien inkluderades patienter med nydebuterad RA mellan 2002 och 2006. Patienterna följdes primärt avseende behandlingseffekt på sjukdomsaktivitet.^{4,5} Patienterna behandlades först med enbart MTX. De patienter som inte uppnått låg sjukdomsaktivitet efter tre månaders MTX-behandling randomiserades (lottades) därefter till två olika grupper:

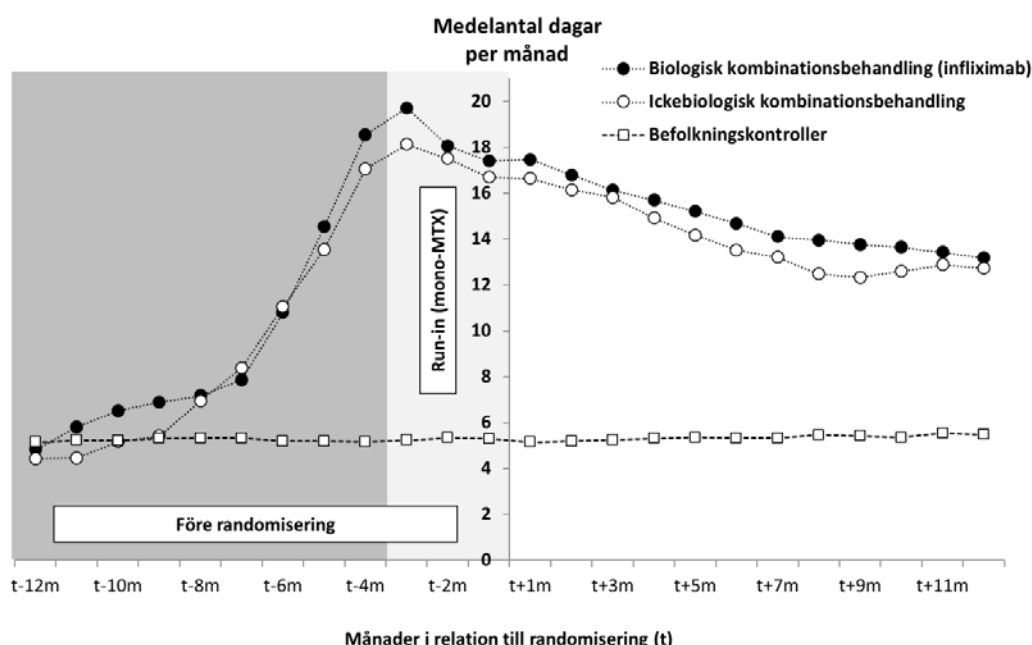
1. Tillägg av biologisk DMARD (infiximab, med möjlighet att byta till etanercept)
2. Tillägg av icke-biologiska DMARDs (sulfasalazin och hydroxiklorokin, med möjlighet att byta till cyclosporin A)

Ett år före randomiseringen skilde sig inte RA-patienterna från matchade befolkningskontroller avseende antal förlorade arbetsdagar per månad (**Figur 15**).

Cirka 6 månader före diagnos (9 månader före randomisering) började kurvorna divergera mellan RA-gruppen och befolkningskontrollerna. Störst skillnad sågs en månad efter diagnos då differensen var 15 dagar per månad (jämför Figur 6 baserat på incidenta patienter i SRQ, 1999 – 2007).

Under MTX-behandlingen sjönk det genomsnittliga antalet dagar trots att patienterna inte nådde låg sjukdomsaktivitet. Vid randomiseringstillfället ($t=0$) var genomsnittet i båda grupperna 17 dagar per månad. Efter insättning av intensivare behandling, antingen biologisk behandling med infiximab eller icke-biologisk kombinationsbehandling, sjönk antalet förlorade arbetsdagar över den ettåriga uppföljningsperioden med 4 dagar per månad. Ingen skillnad sågs mellan den biologiska och icke-biologiska behandlingsgruppen.

Tolv månader efter randomiseringsdagen var antalet förlorade arbetsdagar fortfarande mer än dubbelt så många i RA-gruppen som bland befolkningskontrollerna. Från diagnostillfället hade skillnaden gått ner från cirka 3 gånger så många månatliga dagar till drygt dubbelt så många. Avseende kliniska utfallsmått sågs statistiskt säkerställd bättre effekt för biologisk behandling på sjukdomsaktivitet vid ettårsuppföljningen,⁴ men inte efter två år.⁵ Dock kvarstod bättre effekt på det sekundära utfallet röntgenförändringar även vid 2 år.⁵



Figur 15 Antal registrerade förlorade arbetsdagar per månad bland patienter med nydebuterad RA randomiserade till biologisk eller icke-biologisk kombinationsbehandling (efter bristfälligt svar på 3 månaders MTX-behandling), samt befolkningskontroller^{31, a}

^a Matchade 5:1 efter ålder, kön, utbildningsnivå, län och år

6 DISKUSSION

Denna rapport visar hur ett kvalitetsregister i sjukvården kombinerat med andra nationella register kan generera data över sjukdomsbörda och effekt av läkemedelsbehandling. Detta exemplifierades med sjukdomen RA och behandling med de dyra TNF-hämmarna för utfallet förlorade arbetsdagar. Såväl observationella som randomiserade studiedesigner tillämpade i kvalitetsregistret SRQ visades.

Principerna kan appliceras på andra sjukdomar, kirurgiska såväl som medicinska behandlingar, samt för många andra effekt-, säkerhets- och kostnadsutfall.¹ Därigenom kan faktisk användning i klinisk vardag följas samtidigt som effekter, biverkningar och kostnader kan analyseras tack vare rutinmässig datainsamling och möjlighet till registerlänkning.

Insamlingen i SRQ/ARTIS sker till viss del utan dubbelinmatning på deltagande kliniker, vilket annars är regel snarare än undantag i dagens kvalitetsregister. Vidare använder många läkare kvalitetsregistret direkt i patientmötet genom att tillsammans med patienterna titta på hur sjukdomen utvecklats över tid och vilka behandlingar som använts. Härigenom underlättar kvalitetsregistret ofta läkar – patient-mötet, samtidigt som läkaren och patienten genererar data för uppföljning och utvärdering av vården. Genom att berika dessa kvalitetsregisterdata med information från Socialstyrelsen, Försäkringskassan och Statistiska centralbyrån kan därefter långsiktig, storskalig och anonymiserad uppföljning genomföras till en rimlig kostnad.

Pragmatiska RCTer har länge varit efterfrågade för att informera behandlings- och vårdpolicybeslut, men infrastrukturen för att genomföra dem till rimlig kostnad har saknats.³ Kombinationen av kvalitetsregister och nationella hälsoregister som finns i Sverige idag är viktiga pusselbitar för att kunna genomföra sådana studier. Exempel på sådana ansatser finns redan, men fler pragmatiska RCTer borde genomföras med berikade kvalitetsregister som bas.^{4,5,31,32}

6.1 Fynd & tidigare forskning

Vi skattade förekomsten av RA i Sverige genom att länka kvalitetsregistret SRQ med Patientregistret och Läkemedelsregistret vid Socialstyrelsen. Baserat på närmare 60 000 patienter med RA-diagnos fann vi att 0,6 – 0,8% av den vuxna befolkningen hade RA år 2008, varav närmare hälften var i arbetsför ålder.⁶ Detta estimat ligger i det spann som tidigare rapporterats i litteraturen från betydligt mindre studier, ofta baserade på ett 10-tal eller 100-tal patienter.³³

Storleken på vår registerbaserade studie erbjöd möjligheten att studera subgruppsvariationer med hög precision. Vi bekräftade de välkända variationerna över kön och ålder, och kunde samtidigt visa hur könsgradienten förändrades med åldern, från en fyra gånger högre förekomst bland kvinnor än män bland de yngsta till en knappt dubbelt så hög förekomst bland de äldsta.⁶ Vi såg också en högre förekomst bland individer med lägre än med högre utbildning.

Vi fann också att den biologiska behandlingspenetrationen varierade över såväl ålder och kön som geografisk hemvist. Penetrationen i den prevalenta RA-befolkningen år 2008 var mellan 20 och 30% bland patienter under 60 år, medan den var mellan 3 och 5% bland patienter över 80 år.⁶ Kvinnor hade också en högre behandlingspenetration än män i alla åldrar förutom gruppen under 30 år.

Hälften så hög biologisk behandlingspenetration sågs i Västra Götalandsregionen (cirka 10%) jämfört med Region Skåne och Stockholm (cirka 20%) år 2005 – 2007.¹¹ Denna relativa variation kvarstod 2010 – 2011, även om den totala behandlingspenetrationen för biologiska läkemedel då hade ökat till över 20% i landet som helhet. Penetrationen av icke-biologisk sjukdomsmodifierande behandling var samtidigt relativt jämnt fördelad över Sveriges län. I Sveriges Kommuner och Landstings årliga *Öppna Jämförelser* används biologisk behandlingspenetration som kvalitetsindikator. Det vore troligen lämpligt att komplettera denna indikator med penetration av icke-biologisk DMARD-behandling i ett första steg. I ett andra steg vore det lämpligt att gå bortom jämförelser av

processmått som behandlingspenetration och istället jämföra faktiska *hälsoutfall* bland RA-patienter i olika delar av landet.

6.1.1 Sjukdomsbörda

RA-patienter i arbetsför ålder uppskattades 2007 ha en genomsnittlig produktionsförlust från sjukskrivning och förtidspension på 4,2 miljarder kronor (168 000 kronor per patient), baserat på registerdata från Försäkringskassan värderade med humankapitalmetoden. Detta motsvarande 2,3 miljarder kronor (92 000 kronor per patient) mer än förväntat bland ålders-, köns- och utbildningsmatchade kontroller.²⁸ Stora variationer sågs inom patientgruppen (och i befolkningen): högre ålder, kvinnligt kön och lägre utbildning var förknippade med fler förlorade arbetsdagar.

Våra fynd rörande andel patienter med förtidspension (46% år 2007, varav 25% heltid) ligger inom det spann på 19 till 52% som tidigare rapporterats i en systematisk översikt av förlorade arbetsdagar vid RA.³⁴ Översikten baserades på studier från såväl USA som Europa och inkluderade primärt enkätbaserade ansatser.

Kostnaderna för produktionsbortfall var större än såväl läkemedels- som sjukvårdskostnaderna i patientgruppen.¹³ Detta är i linje med tidigare forskning baserad på mindre enkätstudier i Sverige, även om kostnadsnivåerna skiljer sig.^{10,35,36}

6.1.2 Utveckling i relation till diagnos

Vi undersökte också utvecklingen av förlorade arbetsdagar i relation till diagnos av tidig RA. Vi fann att ett halvår före diagnos skilde sig inte patientgruppen från allmänbefolkningen avseende månatliga sjukskrivnings- och förtidspensionsdagar. Vid diagnos hade RA-patienterna 4 gånger fler förlorade arbetsdagar jämfört med matchade kontroller (16 mot 4 dagar per månad). Ett år efter diagnos (och därmed läkemedelsbehandling i de flesta fall) låg det genomsnittliga antalet stabilt kring 12 dagar per månad.²⁸ Gapet till de matchade befolkningskontrollerna var fortsatt stort.

Dessa fynd liknar data från 1990-talet, det vill säga från den pre-biologiska eran. Björk och medarbetare undersökte 120 patienter före och efter diagnos 1996 – 1998 och fann små skillnader jämfört med allmänpopulationen >6 månader före diagnosdatum.²⁶ Data från Finland över patienter med nydebuterad RA identifierade 1993 – 1995 visade likt vår studie att antalet förlorade arbetsdagar toppar året efter diagnos för att därefter stabiliseras över de nästkommande åren.³⁷ Alla tre studierna fann att sjukskrivningsdagarna under åren efter diagnos minskade medan antalet förtidspensionsdagar ökade.^{26,28,37}

6.1.3 Utveckling i relation till biologisk behandlingsstart

Utveckling av förlorade arbetsdagar i relation till biologisk behandlingsstart undersöktes med hjälp av två olika studiedesigner, en observationell (avseende primärt etablerad RA) och en randomiserad (avseende tidig RA).

Observationella data: Baserat på observationella data från kvalitetsregistret ARTIS undersöktes utvecklingen av förlorade arbetsdagar bland närmare 5 000 patienter (med primärt etablerad RA) som startat biologisk behandling. Behandling med biologiska läkemedel visades vara associerat med en brytpunkt i många års snabbt ökande förlorade arbetsdagar, men efter behandlingsstart sågs (i genomsnitt) en stabilisering av förlorade arbetsdagar per år.²² I gruppen patienter som haft RA-sjukdomen i mindre än 5 år vid behandlingsstart sågs en reduktion i antalet mediandagar jämfört med året före diagnos.

I hela gruppen ökade antalet förlorade arbetsdagar från drygt 100 per år fyra år före till närmare 200 dagar per år under året för biologisk behandlingsstart. Därefter minskade sjukskrivningen medan förtidspensionen ökade, vilket ledde till en stabilisering. Parallellt ökade antalet dagar bland matchade befolkningskontroller.²²

Våra fynd är delvis samstämmiga med en studie på 365 RA-patienter från South Swedish Arthritis Treatment Group (SSATG), ett regionalt register bestående av kliniker i södra Sverige. Olofsson och medarbetare studerade utvecklingen bland 365 patienter från ett år före till ett år efter biologisk behandlingsstart mellan 2004 och 2007.²¹ Likt vår nationella studie fann de att medelantalet sjukskrivningsdagar sjönk efter biologisk behandlingsstart, medan förtidspensionsdagarna ökade. Dock såg de en minskning från strax under 16 totala dagar månaden före behandlingsstart jämfört med drygt 14 dagar 12 månader därefter. Vi såg en likartad utveckling bland patienter med kortare sjukdomsduration, samt bland patienter som startade biologisk behandling under den senare delen av inklusionsperioden (start 2007 jämfört med start 1999 eller 2003). Således skulle skillnaden kunna förklaras med att den regionala studien inkluderade patienter med kortare sjukdomsduration och/eller senare kalenderperiod för behandlingsstart.

Randomiserade data: Baserat på data från den randomiserade studien SWEFOT^{4,5} undersöktes utvecklingen av förlorade arbetsdagar hos patienter med nydebuterad RA som uppnått otillräckligt kliniskt svar efter 3 månaders behandling med enbart MTX.

Trots bedömt otillräckligt svar minskade patienterna antalet förlorade arbetsdagar från 20 till 17 per månad under MTX-perioden. Därefter lottades patienterna till antingen tillägg av biologiskt eller icke-biologiska sjukdomsmodifierande preparat. Ett år efter intensifierad behandling observerades en förbättring på ytterligare 4 dagar per månad, men ingen skillnad sågs mellan den betydligt dyrare biologiska behandlingen jämfört med den icke-biologiska.³¹ Analys av tvåårsdata pågår, men resultaten finns ännu inte publikt tillgängliga.

Det är svårt att jämföra dessa fynd med tidigare studier av flera skäl. Ett är att tidigare RCTer vid tidig RA (definierat som <1 år till <3 år efter diagnos) har jämfört biologisk kombinationsterapi med MTX-monoterapi,¹⁵⁻¹⁹ medan jämförelsen i SWEFOT var mot icke-biologisk kombinationsterapi, det vill säga mot en sannolikt mer effektiv klinisk intervention. Ytterligare en skillnad är att tidigare studier som analyserat förlorade arbetsdagar använt sig av självrapporterade snarare än registerbaserade.²⁰

Fyra av de sex tidigare RCTer som analyserat självrapporterade förlorade arbetsdagar fann att biologisk behandling resulterade i bättre resultat än MTX-monoterapi.²⁰ Vi fann inga sådana indikationer när vi istället jämförde biologisk med icke-biologisk kombinationsbehandling (snarare än MTX enbart).³¹ Detta är inte i linje med ettårsresultaten från SWEFOT avseende sjukdomsaktivitet, där man fann en statistiskt säkerställd skillnad till fördel för biologisk behandling.⁴ Dock observerades ingen sådan skillnad efter två år.⁵ Samtidigt kvarstod bättre resultat för biologisk behandling avseende röntgenförändringar även vid tvåårsuppföljningen. Huruvida detta översätts i färre förlorade arbetsdagar över tid kommer framtida analyser att utvisa.

Tack vare registeransatsen kunde också utvecklingen före behandlingsstart analyseras, vilket ingen annan RCT av biologisk jämfört med icke-biologisk behandling kunnat göra tidigare. Denna analys visade att ett halvår före diagnos skilde sig inte dessa MTX-refraktära RA-patienter från de matchade befolkningskontrollerna avseende sjukskrivning och förtidspension, vilket är i linje med fynden för hela RA-populationen.²⁸ Registeransatsen möjliggör också samma typ av uppföljning av andra kostnadsutfall, såsom kostnader för slutenvård, specialiserad öppenvård och läkemedel.

6.2 Mekanismer

Effekter av läkemedel på förlorade arbetsdagar kan medieras och påverkas av flera faktorer. Den mest uppenbara är den biologiska effekten, där läkemedel förbättrar sjukdomsaktivitet och fysisk funktion, vilket påverkar arbetsförmågan i positiv riktning, och därmed förhoppningsvis också resulterar i faktisk förbättring avseende förlorade arbetsdagar. Även sjukförsäkringssystemets utformning, konjunkturläget och läkares attityder kan influera utvecklingen efter behandlingsstart.

6.2.1 Biologi

Många kliniska prövningar har visat biologiska läkemedels bättre effekt på sjukdomsaktivitet, jämfört med behandling med enbart MTX.⁷ Eftersom högre sjukdomsaktivitet är associerat med fler förlorade arbetsdagar förväntas läkemedelsinducerad minskning av sjukdomsaktiviteten översättas i positiva effekter på arbetsförmågan.

Vi fann, i observationella data, att insättning av biologisk behandling bröt en flera år negativ trend av ökande antal förlorade arbetsdagar. Dock var det i genomsnitt en stabilisering snarare än en minskning som observerades under den aktuella tidsperioden. Patienter med kortare sjukdomsduration verkade däremot ha en nettominskning, samt de som startade behandling senare under den studerade kalenderperioden.²²

I våra randomiserade data såg vi en kraftig sänkning av månatliga förlorade arbetsdagar efter insättning av antingen biologisk eller icke-biologisk kombinationsterapi bland patienter som inte svarat på behandling med enbart MTX. Vi såg däremot ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna vid ettårsuppföljningen. Detta indikerar att den något bättre effekten på sjukdomsaktivitet som sågs i den biologiska jämfört med den icke-biologiska behandlingsgruppen (vid ettårsuppföljningen) inte resulterade i färre förlorade arbetsdagar.⁴ Vid tvåårsuppföljningen sågs ingen skillnad i sjukdomsaktivitet mellan grupperna, medan leddestruktionen (mätt med röntgen) var mindre i den biologiska behandlingsgruppen.⁵ Det återstår att se huruvida den effekten kvarstår över tid, samt huruvida en sådan skillnad i ett längre perspektiv får mätbart genomslag vad gäller förlorade arbetsdagar.

6.2.2 Systemtröghet

Det finns åtminstone ett par möjliga förklaringar till varför vi i den observationella studien såg en stabilisering snarare än en reduktion av förlorade arbetsdagar.

Den ena är att det naturliga åldrandet orsakar ett tryck uppåt, vilket sågs bland matchade befolkningskontroller som ökade antalet förlorade arbetsdagar under perioden då de biologiskt behandlade patienterna i genomsnitt låg stabilt (efter flera års kraftiga ökningar).

Den andra är att även om förbättringar i sjukdomsaktivitet och fysisk funktion möjligen ger en bättre arbetsförmåga, fortplantar sig detta inte nödvändigtvis genom systemet. Sådan fortplantning kan hämmas av att individer som redan är förtidspensionerade inte har något arbete att återvända till och har svårt att konkurrera på arbetsmarknaden efter en längre tids hälsorelaterad frånvaro. Alternativt kan den kliniskt mätbara effekten vara otillräcklig för att individen ska ta sig över tröskeln för att kunna återvända till arbetet, särskilt om det är fysiskt krävande.

6.2.3 Attityder

Även läkares attityder kan spela roll. Historiskt innebar en RA-diagnos starten på en allt sämre fysisk funktion genom ökande leddestruktion. Därmed är det möjligt att tröskeln till förtidspension varit lägre än idag. Sedan introduktionen av MTX och andra icke-biologiska DMARDs under 1990-talet, och därefter biologiska preparat vid sekelskiftet, har ett attitydskifte skett mot ambitiösare behandlingsmål. Remission, återgång av sjukdom, är inte oundgängligt längre utan snarare målsättningen för nyinsjuknade patienter. Rimligen påverkar denna attitydförändring också förtidspensionering av RA-patienter, men möjligen har det inte slagit igenom fullt ut.

6.2.4 Konjunktursvängningar och lagstiftning

I motsats till de biologiska måtten sjukdomsaktivitet och fysisk funktion kan förlorade arbetsdagar även påverkas av externa faktorer såsom konjunktursvängningar och förändrad lagstiftning. Dessa faktorer har med största sannolikhet påverkat våra analyser som utförts över en 10- till 15-årsperiod.

Av denna anledning matchades befolkningskontroller inte bara för ålder, kön, län och utbildning, utan även för kalenderår för behandlingsstart eller diagnos. Härmed gjordes jämförelserna mellan RA-patienter och befolkningskontroller under samma tidsperiod, vilket innebär att konjunktursvängningar och lagstiftningsförändringar drabbade båda grupper samtidigt. För den randomiserade studien jämfördes också grupperna under samma tidsperiod, vilket minimerade eventuella störeffekter på jämförelser mellan grupperna. Däremot kan den absoluta nivån ha varierat över tid, vilket vi också fann i de analyser som gjordes för olika kalenderår.²²

6.3 Styrkor

Rikstäckande kvalitetsregisterdata som berikats via länkning till nationella register vid Socialstyrelsen, Statistiska centralbyrån och Försäkringskassan användes. Härmed kunde analyser utföras på individnivå över lång tid avseende faktisk användning i klinisk vardag på tusentals patienter. Utöver analyserna baserade på *observationella* kvalitetsregisterdata fanns även tillgång till *randomiserade* data från samma källa.

6.3.1 Patientidentifiering: Rikstäckande registerkällor

Vi använde kvalitetsregistret ARTIS som har en täckningsgrad på cirka 90%,² vilket är högt för en kronisk sjukdom som RA. Vi kombinerade detta med ytterligare patienter från SRQ och patienter identifierade via Patientregistret vid Socialstyrelsen, vilket sedan 2001 inkluderar inte bara slutenvård utan även specialiserad öppenvård.

Länkningen till Patientregistret gav oss möjligheten att studera en mycket större population än i kliniska prövningar och i stort sett alla observationella RA-studier till dags dato. Studierna var rikstäckande snarare än regionala eller kliniks specifika. Med det stora antalet patienter kunde subgruppsanalyser göras med god precision, vilket är svårt eller omöjligt med små studier. Variationer över ålder, kön, utbildning och geografi analyserades.

6.3.2 Utfallsdata: Omfattning, duration, kostnad och kvalitet

Utfallsdata i form av sjukskrivning och förtidspension samlades separat från kvalitetsregistret och inhämtades via registerlänkning från Försäkringskassan. Härigenom kunde vi till en rimlig kostnad följa tusentals patienter över lång tid, såväl före som efter diagnos eller behandlingsstart.

De utfallsdata som användes var heller inte insamlade via självrapportering genom frågeformulär, utan via betalda ersättningar. Frågeformulärbaserad datainhämtning är ofta förknippad med låg svarsfrekvens, mycket administration och höga kostnader, särskilt vid rikstäckande studier. Självrapporterade uppgifter riskerar också att påverkas av sviktande minne hos studiedeltagare och ibland även ovilja att rapportera korrekta uppgifter.

6.3.3 Design I: Observationella "real world"-data

Kvalitetsregistret i kombination med Patientregistret och Läkemedelsregistret ger möjlighet att studera praktiskt taget alla patienter i Sverige med RA som behandlas med biologiska läkemedel. Detta står i stark kontrast med traditionella kliniska prövningar som genom strikta inklusions- och exklusionskriterier begränsar studiepopulationen, vilket kan leda till problem med generaliserbarheten. Därmed kan det bli oklart huruvida forskningsfynd gäller för den patientpopulation som faktiskt behandlas i klinisk vardag.

De registerbaserade data som användes i den här rapporten bör däremot ha mycket god generaliserbarhet, eftersom de är från hela landet och inkluderar alla patientgrupper oavsett ålder, kön, utbildningsnivå och andra sjukdomar. Viss försiktighet är dock på sin plats på grund av möjliga kalenderperiodstrender.

Registren gav också möjlighet att studera användningsmönster. Analyserna visade en extremt stark åldersgradient vad gäller användning av biologiska läkemedel.⁶ Vi fann också en tvåfaldig variation i

biologisk behandlingspenetration mellan olika sjukvårdsregioner år 2005 – 2007,¹¹ en variation som kvarstod 2010 – 2011. Länsvariationerna i icke-biologisk behandling var däremot betydligt mindre.

6.3.4 Design II: Registerberikade RCT-data

Observationella data har flera styrkor jämfört med data från kliniska prövningar, men det är oftast en stor utmaning att uttala sig om orsakssamband avseende olika behandlingars effekt baserat på observationella studier. Detta är särskilt utmanande om det för behandlingarna som ska jämföras sker kanalisering av en viss sorts patienter till respektive behandling, och kanaliseringsfaktorerna är svårsmätbara eller okända, alternativt att de olika behandlingsgrupperna inte överlappar.

Liksom RCT-data behöver kompletteras med observationella data efter regulatoriskt godkännande, behöver också observationella data över effektutfall och ekonomiska utfall som sällan studeras i fas 3-studier kompletteras med ytterligare RCT-data, helst från så kallade pragmatiska RCTer.³

I denna rapport redovisades såväl observationella data som registerberikade RCT-data. Genom registerberikade RCTer utförda inuti kvalitetsregister kan många av svagheter med traditionella RCTer reduceras, såsom exempelvis den höga kostnaden, den korta uppföljningstiden, det begränsade antalet utfall och jämförelser mot sockerpiller/lågintensiva behandlingar istället för aktiva och kliniskt relevanta läkemedel. Samtidigt bevaras den stora styrkan som randomisering till olika behandlingar ger, nämligen möjligheten att uttala sig om orsakssamband då randomiseringen ger balans mellan behandlingsgrupperna avseende både observerade och icke-observerade faktorer som kan påverka utfallet.

I SWEFOT-studien^{4,5} länkades RCT-data från kvalitetsregistret till data över förlorade arbetsdagar från Försäkringskassan. Istället för tids- och resurskrävande frågeformulär som många patienter troligen inte skulle fylla i, samlade vi kompletta data genom registerlänkning (exklusive korttidsfrånvaro ≤14 dagar). Dessutom gav registerlänkningen oss möjligheten att titta bakåt i tiden för att utvärdera när antalet förlorade arbetsdagar började öka i gruppen som senare skulle diagnostiseras med RA. I en vanlig RCT är detta mycket svårt att göra på ett tillförlitligt sätt. Vidare kunde vi jämföra utvecklingen bland RA-patienterna före såväl som efter diagnos med matchade befolkningskontroller.

6.3.5 Kvantifiering av sjukdomsburden: Användning av matchade kontroller

I både våra observationella och randomiserade studier använde vi oss av jämförelsegrupper dragna från allmänbefolkningen genom matchning för variabler potentiellt förknippade med exponeringen (RA) och med utfallet (förlorade arbetsdagar). Vi matchade på ålder, kön, utbildningsnivå och län. Dessutom krävde vi att jämförelseindividerna och RA-patienterna jämfördes samma år, eftersom kalenderperiodsbundna förändringar i konjunkturläge och lagstiftning kan påverka utfallet.

Härigenom försökte vi skatta hur stor del av antalet förlorade arbetsdagar som kunde tillskrivas till RA och hur stor del som var förväntat i en jämförbar grupp ur allmänbefolkningen. Andra sätt att tillskriva kostnader till RA är genom att läkare eller patienter själva skattar hur mycket av de förlorade arbetsdagarna som orsakats av sjukdomen, eller att man använder diagnosen som är kopplad till beviljad förtidspension eller sjukskrivning. Dessa ansatser kompliceras av att RA-sjukdomen i sig ökar risken för ett antal andra sjukdomar, exempelvis hjärtsjukdom och vissa cancerformer. Det gör det svårt att tillskriva förlorade arbetsdagar efter exempelvis en hjärtinfarkt eller malignitet hos en RA-patient.

Ansatsen som användes undviker det mått av godtycklighet som är förknippat med tillskrivningsbedömningar gjorda av patienter eller läkare. Samtidigt bygger den på att matchningsvariablerna på ett tillfredsställande sätt fångar potentiella störfaktorer.

6.4 Svagheter

I denna rapport undersöktes enbart *en* sjukdom och *ett* utfall i relation till biologisk behandling. För att kvantifiera biologiska läkemedels värde jämfört med alternativa behandlingar behöver data även samlas för andra sjukdomar som de används för, samt för en mängd andra utfall. Exempelvis har varken läkemedelskostnader, biverkningar, kostnader för sjukhusvård eller effekter på livskvalitet berörts i rapporten. Vidare är registeransatsen inte oproblematiserbar från ett integritetssperspektiv eftersom individdata från ett stort antal register sammanlänkas.

6.4.1 Integritetsfrågan

För att minska risken för upplevt integritetsintrång har de analyser som utförts gjorts på anonymiserade data. Det innebär att de registerhållande myndigheterna ersätter namn och personnummer med löpnummer innan forskargruppen får tillgång till data.

Vidare presenteras resultat enbart på aggregerad nivå, aldrig för enskilda individer. Detta görs för att enskilda personer inte ska kunna identifieras i forskningsresultat.

Ett ytterligare steg för att värna balansen mellan forskningsnytta och integritet är att involvera patientorganisationer. Patienterna med RA är i princip slutbrukare av forskningsresultaten, eftersom det är deras vård som förhoppningsvis kan förbättras genom den registerbaserade forskningen. Denna förbättring sker exempelvis genom att biverkningsrisker snabbare kan kvantifieras eller att effekten mäts på utfall som är mer angelägna för patienterna än sjukvården (till exempel sjukskrivning och förtidspension). I organisationen för kvalitetsregistret SRQ finns patient-representanter bland annat för detta syfte.

6.4.2 Dubbelinmatning och täckningsgrad

Två andra vanliga problem med kvalitetsregisterdata är dubbelinmatning och dålig täckningsgrad. Dubbelinmatning av information, först i journalen och sedan i kvalitetsregistret, leder till kostsamt merarbete. Ovanpå dubbelinmatningen innefattar kvalitetsregistret ofta ytterligare information som ska samlas in, vilket ytterligare tar tid för ansvarig sjukvårdspersonal.

I SRQ och ARTIS har man på vissa kliniker byggt bort dubbelinmatningen, bland annat genom att formulären fylls i av patienterna via pekskärmar i väntrummet. Härigenom har dessa två problem åtminstone delvis undanröjts. Vad gäller täckningsgraden i ARTIS så är den fortfarande närmare 90%, trots att deltagandet numera är frivilligt.²

6.4.3 Tid och tillgång till data

En del av de uppgifter som samlas i kvalitetsregistret för RA är tillgängliga i realtid och används på många kliniker i patient – läkar-mötet. Härmed kan patienten och läkaren tillsammans se såväl dagsläget som historiken avseende sjukdomsaktivitet och behandlingar.

Data som länkas in från Patientregistret, Läkemedelsregistret och Försäkringskassan är däremot inte tillgängliga vid läkarbesök. Data från registerlänkningar är helt separerade från kvalitetsregistret och görs i specifika forskningsprojekt, efter anonymisering. Detta innebär att det finns en fördröjning inbyggd, dels för att administrationen kring en registerlänkning tar tid, dels för att en del register enbart har data färdiga för export med 1 – 2 års fördröjning. Detta gäller exempelvis Patientregistret och Cancerregistret, men inte Läkemedelsregistret eller Försäkringskassans register. Således kan risker för cancer eller svåra infektioner detekteras först med ett par års fördröjning.

6.4.4 Observationell jämfört med randomiserad design

Observationella data har flera styrkor jämfört med data från kliniska prövningar (**Tabell 4**). Dock har de också en mycket stor svaghet, nämligen möjligheten att använda dem för att på ett övertygande sätt undersöka orsakssamband. Det stora problemet är att patienter i klinisk praxis kanaliseras till vissa typer av behandlingar baserat på faktorer som också är förknippade med behandlingsutfallet. Till exempel finns det oftast särskilda skäl till varför vissa patienter inte får biologisk behandling idag. Dessa skäl är inte sällan också kopplade till hälsoutfall.

Många tekniker finns för att försöka undersöka orsakssamband i observationella data, men i flertalet fall gäller det som en ledarskribent i ansedda *New England Journal of Medicine* skrev i en kommentar till en registerbaserad studie: "There is no substitute for randomized controlled trials to eliminate selection bias between treatments".³⁸

Ledarskribenten ställde också frågan: "If observational registries require randomized trials to explain their results, what is their value in comparing treatment strategies?" Hon besvarade själv frågan med att beskriva problem med generaliserbarhet från RCTer till den patientgrupp som behandlas i verkligheten (prövningspatienter är ofta hårt selekterade) och att register med oselekterade patienter är det enda sättet att undersöka generaliserbarheten av resultat från RCTer. Dessutom ger observationella registerdata också information om vilka patientgrupper som får (och inte får) behandling, och hur selektionen till olika behandlingar ser ut (exempelvis fann vi annorlunda selektion till biologisk behandling utifrån ålder, kön, utbildning och sjukvårdsregion).^{6,11}

Den huvudsakliga styrkan respektive svagheten med den randomiserade designen är till stor del spegelbilden av den observationella designen: vinsterna i kausalitetsbedömning sker på bekostnad av reducerad generaliserbarhet. De två ansatserna bör därför betraktas som komplement.

Tabell 4 Jämförelse av data från randomiserade kliniska prövningar och berikade kvalitetsregister

	Traditionell RCT	Berikade kvalitetsregister
Duration	Kort (till studiens slut≈1-2 år)	Lång (till död/emigration via register)
Antal utfall	Få	Många
Resursförbrukning	Protokollinducerad	Faktisk
Patientgrupp	Styrd av inklusions- och exklusionskriterier	Verklighet
Generaliserbarhet	Begränsad till studerad patientgrupp	Behandlade patientgrupper
Storlek & subgruppsanalys	Designade för detektion av ett särskilt utfall, oftast för hela gruppen (ej för subgrupper)	Stort antal patienter Goda möjligheter för subgruppsanalys
Möjlighet till kausalitetsbestämning	Mycket god	Begränsad till god
Uppföljning av säkerhet	Generellt för små och för korta för ovanliga biverkningar och biverkningar med lång latens	Goda möjligheter (men kausalitetsbestämning förblir en utmaning)
Kostnad	Hög	Låg
HUVUDSTYRKA	Guldstandard för kausalitetsbedömningar	Generaliserbarhet och beskrivning av faktisk användning
HUVUDSVAGHET	Generaliserbarhet till faktiskt behandlad patientgrupp?	Kausala samband?

Pragmatiska RCTer kan till viss del kombinera det bästa ur de två världarna (**Tabell 5**). Dock riskerar dessa att bli mycket dyra då aktiva interventioner jämförs och ett stort antal utfall samlas in, helst under lång tid. Kostnaden kan troligen reduceras genom att utföra registerberikade RCTer, såsom SWEFOT-studien^{4,5,31} och kardiologistudien TASTE.³²

Tabell 5 Jämförelse av traditionell och pragmatisk randomiserad kontrollerad prövning (RCT)^{3,39}

	Traditionell RCT	Pragmatisk RCT
Forskningsfråga	Fungerar läkemedlet under optimala förhållanden?	Fungerar läkemedlet i klinisk vardag?
Fokus	Regulatoriskt godkännande (effekt, säkerhet)	Kliniskt beslutsfattande, policy (effekt, biverkningar, ekonomiska utfall)
Jämförelse	Sockerpill / lågintensiv behandling	Standardbehandling
Intervention	Fast – Behandling A mot B	Flexibel – Strategi A mot B
Patientgrupp	Strikta inklusions- och exklusionskriterier	Patienter aktuella för behandling
Utfall	Sjukdomsspecifika, få	Heltäckande, många
Blindning	Ja, dubbelblind	Inte för behandling (behåll <i>ecology of care</i>) men utfall kan samlas in blindat
Tidshorisont	Kort	Kort och lång
Vanliga problem	Irrelevant jämförelse Bristande generaliserbarhet Orealistisk compliance Begränsat antal utfall	Större (och därmed dyrare) studier krävs Omfattande datainsamling Brist på blindning kan leda till störningar via patienters och läkares förväntningar

6.4.5 En sjukdom, ett utfall

I vår rapport undersökte vi enbart RA och utfallet förlorade arbetsdagar. Samma ansats kan dock användas även för andra sjukdomar och för många andra utfall. För att bedöma en interventions värde behöver exempelvis också läkemedels- och sjukvårdskostnader vägas in, liksom livskvalitet och livslängd för beräkning av kvalitetsjusterade levnadsår.

För den registerberikade RCTn SWEFOT redovisar vi i denna rapport endast effekter på sjukskrivning och förtidspension över ett år, vilket är den tidshorisont som data finns publikt tillgängliga för i dagsläget. Tvåårsdata har publicerats avseende sjukdomsaktivitet⁵ och hälsorelaterad livskvalitet.⁴⁰ Därutöver pågår tvåårsanalys av förlorade arbetsdagar, samt analyser av konsumtion av läkemedel, slutenvård och öppenvård med syftet att utföra en fullskalig kostnadseffektivitetsanalys.

7 SAMMANFATTNING

Berikade kvalitetsregisterdata har stor potential för beskrivning av *sjukdomsbörda*, exempelvis i form av förlorade arbetsdagar, såväl jämfört med allmänbefolkningen som i relation till diagnos och initiering av läkemedelsbehandling eller operation..

Via registerlänknings kan faktiska kostnader och effekter uppnådda i oselektade patientgrupper över lång tid erhållas. Sådana data kompletterar data genererade i traditionella kliniska prövningar. Vidare kan olika kostnadsposter jämföras med varandra (produktionsförluster, läkemedelskostnader, sjukvårdskostnader), vilket kan utgöra viktig information för beslutsfattare. Observationella kvalitetsregisterdata är även väl anpassade för att generera information om användningsmönster

Att skatta *relativ effekt* och *värde* jämfört med alternativa läkemedel med hjälp av kvalitetsregister är en betydligt större utmaning än att beskriva faktisk användning och faktiska kostnader i patientpopulationen. Detta är särskilt komplicerat vid uttalad men svårämbar kanalisering av en viss sorts patienter till särskilda behandlingar. En kraftfull metod för att få bukt med detta problem är att genomföra pragmatiska randomiserade prövningar i rutinvård och följa patienter via kvalitetsregister och nationella register under lång tid och för ett stort antal utfall. Härigenom kan osäkerheten kring behandlingars värde reduceras och vården förbättras med hjälp av den nya kunskap som genereras. Denna metodik har hittills använts mycket sparsamt i Sverige.

8 NOTER

1. Askling J, Fored CM, Geborek P, et al. Swedish registers to examine drug safety and clinical issues in RA. *Ann Rheum Dis*. Jun 2006;65(6):707-712.
2. Neovius M, Simard J, Sundstrom A, et al. Generalisability of clinical registers used for drug safety and comparative effectiveness research: coverage of the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. Mar 2011;70(3):516-519.
3. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Sep 24 2003;290(12):1624-1632.
4. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. Aug 8 2009;374(9688):459-466.
5. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. May 5 2012;379(9827):1712-1720.
6. Neovius M, Simard JF, Askling J. Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Ann Rheum Dis*. Apr 2011;70(4):624-629.
7. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. Nov 2006;10(42):1-248.
8. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2002;6(21):1-110.
9. Simard JF, Arkema EV, Sundstrom A, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? *Rheumatology (Oxford)*. Jan 2011;50(1):204-213.
10. Hallert E, Husberg M, Jonsson D, Skogh T. Rheumatoid arthritis is already expensive during the first year of the disease (the Swedish TIRA project). *Rheumatology (Oxford)*. Nov 2004;43(11):1374-1382.
11. Neovius M, Sundstrom A, Simard J, et al. Small-area variations in sales of TNF inhibitors in Sweden between 2000 and 2009. *Scand J Rheumatol*. Jan 2011;40(1):8-15.
12. Neovius M, Eriksson J, Simard J, Askling J. Distribution of TNF Inhibitor Use across Indications in Sweden: Nationwide Register-Linkage Study. *ACR [Abstract #1884]*. 2011.
13. Eriksson K, Askling J, Neovius M. Combined and specific costs for hospitalisations, drugs, and lost work days in prevalent contemporary RA: a nationwide cohort study. *EULAR*. 2012; [Abstract EULAR12-2505].
14. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. Mar 2008;20(2):138-144.
15. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. Nov 30 2000;343(22):1586-1593.
16. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe

- rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. Aug 2 2008;372(9636):375-382.
17. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. Nov 2004;50(11):3432-3443.
 18. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and rheumatism*. Jan 2006;54(1):26-37.
 19. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. Jan 2013;72(1):64-71.
 20. ter Wee MM, Lems WF, Usan H, Gulpen A, Boonen A. The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. Feb 2012;71(2):161-171.
 21. Olofsson T, Englund M, Saxne T, et al. Decrease in sick leave among patients with rheumatoid arthritis in the first 12 months after start of treatment with tumour necrosis factor antagonists: a population-based controlled cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. Dec 2010;69(12):2131-2136.
 22. Neovius M, Simard JF, Klareskog L, Askling J. Sick leave and disability pension before and after initiation of antirheumatic therapies in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. Aug 2011;70(8):1407-1414.
 23. Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis*. Jan 2010;69(1):126-131.
 24. Faden RR, Chalkidou K. Determining the value of drugs--the evolving British experience. *The New England journal of medicine*. Apr 7 2011;364(14):1289-1291.
 25. Porter ME. What is value in health care? *The New England journal of medicine*. Dec 23 2010;363(26):2477-2481.
 26. Bjork M, Thyberg I, Rikner K, Balogh I, Gerdle B. Sick leave before and after diagnosis of rheumatoid arthritis--a report from the Swedish TIRA project. *J Rheumatol*. Jun 2009;36(6):1170-1179.
 27. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis and rheumatism*. Jan 2004;50(1):55-62.
 28. Neovius M, Simard JF, Askling J. How large are the productivity losses in contemporary patients with RA, and how soon in relation to diagnosis do they develop? *Ann Rheum Dis*. Jun 2011;70(6):1010-1015.
 29. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, Lindblad S, Simard JF, Askling J. Incidence of Rheumatoid Arthritis in Sweden - a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Dec 19 2012.

30. Cars T, Wettermark B, Malmström R, et al. Extraction of Electronic Health Record Data in a Hospital Setting: Comparison of Automatic and Semi-Automatic Methods Using Anti-TNF Therapy as Model. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2013;Accepted.
31. Eriksson J, Neovius M, Bratt J, et al. Sick Leave and Disability Pension in Patients with Early RA Randomized to Infliximab+MTX or Triple Therapy: One-Year Results from the SWEFOT Trial. *ACR*. 2011;Abstract.
32. Frobert O, Lagerqvist B, Gudnason T, et al. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *American heart journal*. Dec 2010;160(6):1042-1048.
33. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. Dec 2006;36(3):182-188.
34. Burton W, Morrison A, Maclean R, Ruderman E. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. *Occup Med (Lond)*. Jan 2006;56(1):18-27.
35. Jacobsson LT, Lindroth Y, Marsal L, Juran E, Bergstrom U, Kobelt G. Rheumatoid arthritis: what does it cost and what factors are driving those costs? Results of a survey in a community-derived population in Malmo, Sweden. *Scandinavian journal of rheumatology*. May-Jun 2007;36(3):179-183.
36. Hallert E, Husberg M, Skogh T. Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project). *Rheumatology (Oxford)*. Mar 2006;45(3):325-331.
37. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Predictors of productivity loss in early rheumatoid arthritis: a 5 year follow up study. *Ann Rheum Dis*. Jan 2005;64(1):130-133.
38. Mauri L. Why we still need randomized trials to compare effectiveness. *The New England journal of medicine*. Apr 19 2012;366(16):1538-1540.
39. Bombardier C, Maetzel A. Pharmacoeconomic evaluation of new treatments: efficacy versus effectiveness studies? *Ann Rheum Dis*. Nov 1999;58 Suppl 1:182-85.
40. Karlsson JA, Neovius M, Nilsson JA, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomised, controlled, SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. Nov 29 2012.