

# RdM

[Recht der Medizin]

mit Beilage  
Ökonomie & Gesundheit

- Beiträge** 100 **EU: Gesundheitsdienstleistungen – Patientenmobilität**  
Thomas Kröll
- 108 **Gastärzte und -psychologen – Versicherungspflicht**  
Peter Steiner
- 114 **Geglückte eigenmächtige Behandlung – Schadenersatzverpflichtung**  
Martina Haag

- Gesetzgebung und Verwaltung** 118 11. Führerscheingesezt-Novelle
- 118 Gewebesicherheit – DurchführungsV
- 118 Rotkreuzgesetz

- Rechtsprechung** 121 Schwangerschaftsbeginn nach IVF  
Ärztliche Aufklärungspflicht
- 124 – Sterilisation
- 126 – Dammschnitt

- Disziplinarrecht** 127 Verstoß gegen das Gebot der Gewissenhaftigkeit

## Redaktion

Gerhard Aigner  
Erwin Bernat  
Michael Kopetz  
Christian Kopetzki  
Karlheinz Kux  
Wolfgang Mazal  
Eckhard Pitzl  
Helmut Schwamberger  
Johannes Wolfgang Steiner  
Felix Wallner  
Johannes Zahl

## Schriftleitung

Wolfgang Mazal

August 2007

# 04

MANZ 

# Kosten-Nutzen-Analyse von MabThera® (Rituximab) in der Behandlung österreichischer Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener rheumatoider Arthritis

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der seit kurzem auch zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen ist. Die vorliegende Arbeit untersucht die Wirtschaftlichkeit der Anwendung von Rituximab (MabThera®) bei österreichischen PatientInnen mit fortgeschrittener RA im Vergleich zu verschiedenen Therapiealternativen jeweils in Kombination mit Methotrexat (MTX).

Von Bernhard Schwarz, Alexander Diamantopoulos und Adrian Kielhorn

RdM-Ö&G 2007/9

## Inhaltsübersicht:

- A. Einleitung
- B. Methodik
- C. Ergebnisse

Die gesundheitsökonomische Bewertung erfolgt basierend auf einem Markov-Modell sowohl mit einer Kosten-Minimierungs-Analyse als auch mit einer Kosten-Effektivitäts-Analyse jeweils im Vergleich zu den derzeit in Österreich üblichen Therapiesequenzen. Preisbasis ist der Jänner 2007, Rituximab wurde mit einem Kassenverkaufspreis von € 1.558,80 pro 500 mg kalkuliert und mit einer Dosierung von 2 x 1.000 mg im Abstand von 2 Wochen und in 9-monatigem Intervall verabreicht.

Bei PatientInnen, die auf den ersten TNF-Inhibitor ungenügend ansprechen, ergeben sich in der Kosten-Minimierungs-Analyse über die gesamte Behandlungsdauer deutliche Kosteneinsparungen von € 10.057,- (6,1%) bzw € 13.378,- (8,1%), wenn Rituximab statt Adalimumab oder Etanercept jeweils zuzüglich MTX angewendet wird. In der Kosten-Nutzen-Analyse als zusätzliche Alternative und als letzte Option angewendet, ergibt sich ein guter Wert für die Wirtschaftlichkeit gegenüber den bisherigen Optionen mit € 26.622,- per QALYG. Besonders empfehlenswert ist ein früherer Einsatz von Rituximab schon als 2. oder 3. Wahl nach Leflunomid und als Ersatz für Adalimumab oder Etanercept, womit sich die Ergebnisse in beiden Analysen nochmals deutlich verbessern.

Die Kosten-Minimierungs-Analyse und die Kosten-Nutzen-Analyse haben somit ergeben, dass Rituximab in der Behandlung der fortgeschrittenen rheumatoiden Arthritis eine gesundheitsökonomisch empfehlenswerte Alternative darstellt.

## A. Einleitung

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der selektiv CD20+-Zellen bindet. 1997 wurde es für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen zugelassen, seit kurzem auch für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA).

RA ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die etwa 1% der Erwachsenen betrifft. Sie führt bei chronischer Progredienz in den betroffenen Gelenken zu Dysfunktion, sowie durch Schmerzen und Müdigkeit zu massiver Beeinträchtigung von einfachen Alltagshandlungen. Veränderungen an Knorpel und Knochen bedingen bei vielen Patienten chronische Behinderungen (*Edwards et al.* 2004).

Als First-line-Therapie werden üblicherweise traditionelle krankheitsbeeinflussende Rheumamedikamente (traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs = tDMARD) als Monotherapie verschrieben. Dazu zählen in erster Linie Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin oder Leflunomid. Erst später kommen auch Kombinationen wie etwa Leflunomid mit MTX oder Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-Inhibitoren mit MTX zum Einsatz. Auch Rituximab ist als Kombinationstherapie für fortgeschrittene RA-PatientInnen vorgesehen.

Das vorliegende Modell wurde entwickelt, um möglichst realitätsnah die Wirtschaftlichkeit von Rituximab (MabThera®) in Kombination mit MTX im Vergleich zu Therapiealternativen bei fortgeschrittenen RA-PatientInnen zu ermitteln. Auf internationaler Ebene wird dieses Modell bisher ua in Deutschland, Italien, der Schweiz und in Schottland für Erstattungsverfahren verwendet.

Die vorliegende Wirtschaftlichkeitsbewertung beinhaltet, beruhend auf einem Grundmodell, zwei Arten von Berechnungen:

- Kosten-Minimierungs-Analysen von Rituximab +MTX als Bestandteil eines Behandlungspfads, wenn es als Ersatz für eine andere Kombination zum Einsatz kommt.
- Kosten-Nutzen-Analysen, wenn Rituximab+MTX als zusätzliche Behandlungsoption in Situationen zum Einsatz kommt, in denen alternativ nur noch mit MTX als Monotherapie „palliativ“ behandelt werden könnte.

## B. Methodik

Das gesundheitsökonomische Modell orientiert sich an Richtlinien, die von der OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) Economics Working Group erstellt wurden (Gabriel, 2003; Maetzel, 2003).

Berücksichtigt werden RA-Patienten, die zumindest ein DMARD und einen TNF-Inhibitor erhalten haben, aber kein ausreichendes Ansprechen darauf zeigten. Das Durchschnittsalter beträgt bei Eintritt in das Modell 52,2 Jahre und der Anteil der Frauen beträgt 81%. Diese Annahmen entsprechen den Einschlusskriterien für die REFLEX-Studie (Cohen et al. 2006).

Das Modell, beruhend auf Microsoft Excel®, hat zwei Behandlungsarme: Der Kontrollarm repräsentiert die derzeitigen Therapiegewohnheiten, im Rituximab-Arm werden Alternativszenarien, die Rituximab beinhalten, mit dem Kontrollarm verglichen. Im Modell werden vereinfachende Annahmen getroffen.

Nach Behandlungsversagen von zumindest einem DMARD und einem TNF-Inhibitor beginnt die Modellrechnung. Die weiteren Behandlungen erfolgen mit verschiedenen Therapiealternativen, wobei jede Alternative nur einmal zum Einsatz kommen kann. Behandlungsversagen führt zum Wechsel zur nächsten Alternative, bis alle Alternativen verbraucht sind oder der Patient verstorben ist. Die Ergebnisse beider Alternativen sind Durchschnittswerte von insgesamt 10.000 Patienten, welche das Modell durchlaufen haben. Damit wird dem individuellen Ansprechen auf die einzelnen Therapien von Patienten Rechnung getragen.

Im Kontrollarm ist die Abfolge der Anwendungen nach zunehmenden Jahrestherapiekosten basierend auf KVP (Krankenkassenpreis ohne MwSt) 2006 geordnet. Rituximab kommt im entsprechenden Behandlungsarm als zusätzliche Alternative zum Einsatz, im Standardmodell zeitlich nach Leflunomid und nach allen in Österreich relevanten TNF-Inhibitoren. Nach Versagen sämtlicher Therapiealternativen erfolgt in beiden Armen Palliativbehandlung. Der nochmalige Einsatz einer bereits zur Anwendung gekommenen Alternative ist im Modell ausgeschlossen.

Das Markov-Modell ist auf halbjährliche Zyklen ausgelegt und geht von einer für alle biologischen Therapien gleichen Behandlungsdauer aus (4,25 Jahre). Im Modell selbst kann diese Dauer allerdings für jede Therapie einzeln variiert werden. Die Patienten bleiben so lange im Modell, bis sie 100 Jahre alt sind oder versterben.

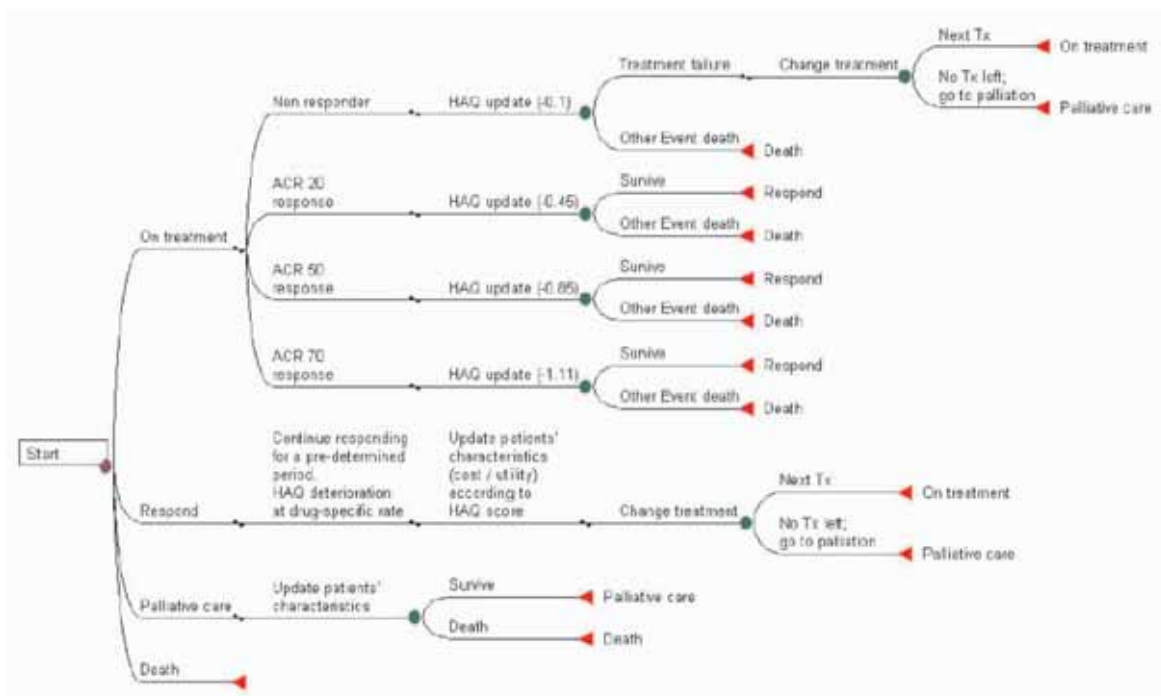


Abbildung 1: Behandlungspfade im gesundheitsökonomischen Modell

Die Effektivitätsannahmen (Ansprechraten) werden in Form eines „adjusted indirect comparison“ getroffen (Glenny et al. 2005), dh sie entstammen mangels direktem Vergleich den Ergebnissen unterschiedlicher Studien. Da die einzelnen Studien zum Teil sehr unterschiedliche Ansprechraten im Placebo-Arm hatten, wurde eine gewichtete Durchschnittsansprechrate für

den Placebo Arm berechnet. Lag eine individuelle Studie über diesem Durchschnittswert, wurde die Ansprechrate des Medikaments reduziert. Lag die Placebo-Ansprechrate darunter, wurde die Ansprechrate des Medikaments angehoben. Berücksichtigt werden drei verschiedene Response-Kategorien: ACR 20, ACR 50 und ACR 70. Mit jeder Response-Kategorie ist eine

unterschiedliche Verbesserung des Health Assessment Questionnaire (HAQ) Score verbunden, dessen Ausmaß von der REFLEX-Studie (Cohen et al. 2006) abgeleitet wurde (s Tabelle 1). Die zugehörigen Health Utilities zur Berechnung der QALYG werden über einen Algorithmus von den HAQ-Scores abgeleitet (Bansback et al. 2005).

Non Responder	- 0,1
ACR 20	- 0,45
ACR 50	- 0,85
ACR 70	- 1,11

Tabelle 1: Anpassungen des Health Assessment Questionnaire (HAQ) Score in Abhängigkeit vom Response Status (Cohen et al. 2006)

Die Responderaten differieren je nach Behandlungsalternative und beruhen auf publizierten Studien. Die Quellen für die in der österreichischen Modellrechnung angewendeten Therapieoptionen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Leflunomid	Kremer et al. 2002
Infliximab	Maini et al. 1999
Etanercept	Weinblatt et al. 1999
Adalimumab	Keystone et al. 2004
Rituximab	Cohen et al. 2006

Tabelle 2: Zitierungen für Therapieoptionen

Spezialität	Wirkstoff	Packung	KVP	Dosierung	Jahreskosten
1) Arava®	Leflunomid	30 x 20 mg	€ 85,65	20 mg 1 x pro Tag	€ 1.028,-**
2) Remicade®	Infliximab	3 x 100 mg	€ 1.774,55	210 mg; Woche 0, 2, 6, dann 1 x alle 2 Monate	€ 8.281,-***
3) Enbrel®	Etanercept	4 x 25 mg	€ 561,85	25 mg 2 x pro Woche	€ 14.608,-*
4) Humira®	Adalimumab	2 x 40 mg	€ 1.184,70	40 mg alle 2 Wochen	€ 15.401,-*
5) MabThera®	Rituximab	1 x 500 mg	€ 1.558,80	1000 mg am Tag 1 und 15 alle 9 Monate	€ 8.314,-***
1-5) Ebetrexat®	Methotrexat	10 x 10 mg	€ 17,05	20 mg 1 x pro Woche	€ 177,-*

Tabelle 3: Reihenfolge, Dosierung und Kosten der berücksichtigten Arzspezialitäten im Standardmodell, jeweils als Zweier-Kombination mit Methotrexat. Reihung von Rituximab differiert in den Sensitivitätsanalysen.

\* Berechnet für 52 Wochen; \*\*Berechnet für 360 Tage; \*\*\* Durchschnitt über 36 Monate

Die Auswahl der Alternativen und die Abschätzung der für Österreich üblichen Behandlungsszenarien erfolgten in Abstimmung mit je einem Fachvertreter für Rheumatologie der Universitätskliniken Wien, Graz und Innsbruck. Die berechneten Kosten für Administration und Monitoring beruhen auf den Tarifen der WGKK für das Jahr 2006.

An Kosten für Monitoring wurde in den Standardannahmen eine Röntgenkontrolle von Halswirbelsäule, Händen und Vorfüßen einmal pro Jahr mit € 148,- be-

In der österreichischen Modellrechnung wurde die Behandlungsdauer für alle Alternativen gleich angenommen und beträgt im Standardmodell bei Ansprechen 4,25 Jahre (Barton et al. 2004). Insgesamt ergibt sich damit im Kontrollarm sowohl der Kosten-Minimierungs-Analyse als auch der Kosten-Nutzen-Analyse eine durchschnittliche kalkulierte Behandlungsdauer von 18,41 Jahren.

In der Kosten-Nutzen-Analyse beträgt im Rituximabarm die Behandlungsdauer 18,66 Jahre. In den Sensitivitätsanalysen der Kosten-Nutzen-Analyse wird mit Varianten von 1,75 Jahren, 3,5 Jahren und 5,5 Jahren Therapiedauer je Alternative die Kosten-Effektivität der beiden Therapiearme verglichen.

Weitere Details zur Modellkonzeption sind in der Modellbeschreibung nachzulesen (Kielhorn. 2006).

Für die österreichische Modellrechnung wurden österreichische Tarife bzw Preise zur Ermittlung von Jahreskosten herangezogen. Die Kosten der Rituximab-Therapie werden im Standardmodell auf Basis eines 9-monatigen Intervalls von 2 x 1.000 mg (im Abstand von 2 Wochen) bei einem KVP von € 1.558,80 für 500 mg berechnet. In Sensitivitätsanalysen wird die Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER) basierend auf 6- und 12-Monatsintervallen dargestellt. Tabelle 3 zeigt die Therapiealternativen in der Reihenfolge der Anwendung im Standardmodell, deren KVP sowie die berücksichtigten Jahrestherapiekosten mit den zugrunde liegenden Annahmen.

rücksichtigt. In den Sensitivitätsanalysen wurde in der Kosten-Nutzen-Analyse zur Abschätzung der Relevanz von Unschärfen zusätzlich die Betreuung bzw die Verabreichung bei einem Internisten und die Laborkontrolle (jeweils einmal pro Quartal) in die Berechnungen aufgenommen.

Die Diskontierung von Kosten und Effekten wird mit 3% vorgenommen; in den Sensitivitätsanalysen erfolgt eine Berechnung mit 0% und 5% Diskontsatz für Kosten und Effekte. (s Tabelle 4)

	Frequenz	Kosten pro Jahr
<b>Standardannahme</b>		
Röntgen	1 x pro Jahr	€ 148,-
<b>Sensitivitätsanalysen</b>		
Labor	1 x pro Quartal	€ 52,-
Internist/Rheumatologe	1 x pro Quartal*	€ 140,- (€ 208,- od € 225,-)*
*Rituximab 5,33 x pro Jahr, € 208,- inkl Infusionen; Infliximab inkl Anflutung durchschnittlich 6,67 x pro Jahr, € 225,- inkl Infusionen		

Tabelle 4: Kosten für Verabreichung und Monitoring

### C. Ergebnisse

Die Kosten-Minimierungs-Analyse (s Tabelle 5) ergibt eine Kostenersparnis mit einer Bandbreite von

€ 10.057,- bis € 14.920,-, oder von 6,1% bis 9,0% in all jenen Fällen, in denen Rituximab statt Adalimumab oder Etanercept zur Anwendung kommt. Wird Infliximab durch Rituximab ersetzt, so kommt es zu Zusatzkosten von € 860,- bis € 4.443,- oder 0,5% bis 2,7%.

Durchgängig ist die Kostenersparnis relativ größer bzw sind die Zusatzkosten relativ geringer, wenn Rituximab nicht erst nach dem Versagen von 3 Kombinationen mit MTX als 4. Wahl angewendet wird, sondern schon früher in der Behandlungssequenz.

Der Einsatz von Rituximab erweist sich als 2. oder 3. Wahl in der Kosten-Minimierungs-Analyse als besonders kostensparend, wenn Rituximab statt Adalimumab oder Etanercept zum Einsatz kommt. Gegenüber Infliximab sinken die Zusatzkosten von Rituximab auf nahezu 0%, wenn Rituximab schon an 2. Stelle (unmittelbar nach Leflunomid) und nicht als 3. oder 4. Wahl angewendet wird.

	Einsparungen (-) bzw Zusatzkosten (+)
<b>Standardannahmen: RTX als 4. Alternative</b> (nach Leflunomid und nach 2 TNF-Inhibitoren)	
RTX statt Adalimumab	- € 10.057,- (- 6,1%)
RTX statt Etanercept	- € 13.378,- (- 8,1%)
RTX statt Infliximab	+ € 4.443,- (+ 2,7%)
<b>Sensitivitätsanalysen 1: RTX als 3. Alternative</b> (nach Leflunomid und zw 2 TNF-Inhibitoren)	
RTX statt Adalimumab	- € 11.824,- (- 7,1%)
RTX statt Etanercept	- € 14.920,- (- 9,0%)
RTX statt Infliximab	+ € 3.034,- (+ 1,8%)
<b>Sensitivitätsanalysen 2: RTX als 2. Alternative</b> (nach Leflunomid und vor 2 TNF-Inhibitoren)	
RTX statt Adalimumab	- € 11.836,- (- 7,1%)
RTX statt Etanercept	- € 14.902,- (- 9,0%)
RTX statt Infliximab	+ € 860,- (+ 0,5%)

Tabelle 5: Kosten-Minimierungs-Analyse von Rituximab (RTX) als Ersatz für bestehende Behandlungsoptionen in der Behandlung fortgeschrittener rheumatoider Arthritis bei einem KVP von € 1.558,80 für 500 mg (Dosierung: 9-monatiges Intervall von 2x1.000 mg)

In der Kosten-Nutzen-Analyse (s Tabelle 6) wurde die ICER in Form der Kosten per gewonnenem qualitätskorrigiertem Lebensjahr (QALYG) berechnet, wenn Rituximab als zusätzliche Behandlungsoption zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener rheumatoider Arthritis zur Verfügung steht. Mit den Standardmodellannahmen, bei denen Rituximab als letzte Behandlungsoption nach Leflunomid und 3 TNF-Blockern jeweils in Kombination mit MTX angewendet wird, ergibt sich eine ICER von € 26.622,- per QALYG.

Auch hier erweist sich va der frühere Einsatz an 2. oder 3. Stelle in den Sensitivitätsanalysen mit einer ICER von € 18.837,- bzw € 19.088,- als deutlich wirtschaftlicher.

Eine etwas geringere Verbesserung der Wirtschaftlichkeit hat eine Verlängerung des Behandlungsintervalls von Rituximab auf 12 Monate mit € 19.699,-

per QALYG zur Folge, eine Verkürzung des Intervalls auf 6 Monate verschlechtert diese hingegen auf € 40.523,- per QALYG.

Eine Verkürzung der angenommenen durchschnittlichen Therapiedauer für alle Alternativen auf 3 Jahre verbessert die Wirtschaftlichkeit des Rituximab-Armes im Vergleich zum Kontrollarm auf € 24.129,- per QALYG, eine Verkürzung auf 1,75 Jahre führt zu einer ICER von € 20.740,- per QALYG. Die Verlängerung auf 5,5 Jahre erhöht die ICER auf € 27.873,- per QALYG.

Relativ geringe Auswirkungen auf die Kosten-Effektivität haben Veränderungen der Diskontierung (€ 25.859,- bzw € 27.177,- für 0% und 5%) und alternative Annahmen für die kalkulierten Kosten von Administration und Monitoring (€ 26.589,- bzw € 26.893,- für betragsmäßige Nullsetzung bzw die Maximalannahmen).

	ICER	Zusatzkosten	QALYG	
Standardannahmen	€ 26.622,-	€ 11.157,-	0,419	
<b>Sensitivitätsanalysen ICER (Kosten per QALYG)</b>				
Diskontierung (Standard 3%)	0% € 25.859,-	5% € 27.177,-		
Administration und Monitoring (Standard € 140,-, s Tabelle 4)	Min € 26.589,-	Ma x € 26.893,-		
Reihenfolge der Anwendung (Standard als 5. Alternative)	Position 4 € 23.060,-	Position 3 € 18.837,-	Position 2 € 19.088,-	Position 1 € 25.045,-
Therapiedauer je Alternative (Standard 4,25 Jahre)	1,75 Jahre € 20.740,-	3 Jahre € 24.129,-	5,5 Jahre € 27.873,-	
Behandlungsintervall von Rituximab (Standard 9 Monate)	12 Monate € 19.699,-	6 Monate € 40.523,-		

Tabelle 6: Die Kosten-Effektivität (ICER: Kosten per QALYG) von Rituximab in Kombination mit Methotrexat als zusätzliche Behandlungsoption bei Patienten mit fortgeschrittener rheumatoider Arthritis bei einem KVP von € 1.558,80 für 500 mg (Dosierung: 9-monatiges Intervall von 2 x 1.000 mg)

### → In Kürze

Die Kosten-Minimierungs-Analyse und die Kosten-Nutzen-Analyse haben ergeben, dass Rituximab mit 9-monatigem Intervall in einer Dosis von 2 x 1000 mg im Abstand von 2 Wochen verabreicht und bei einem Kassenpreis von € 1.558,80 für 500 mg in der Behandlung der fortgeschrittenen rheumatoiden Arthritis eine wirtschaftliche Alternative darstellt.

Bei Patienten, die auf den ersten TNF-Inhibitor ungenügend ansprechen, ergeben sich in der Kosten-Minimierungs-Analyse über die gesamte Behandlungsdauer deutliche Kosteneinsparungen von über € 10.000,- bzw über € 13.000,-, wenn Rituximab statt Adalimumab oder Etanercept angewendet wird. In der Kosten-Nutzen-Analyse als zusätzliche Alternative und als letzte Option angewendet, ergibt sich ein guter Wert für die Wirtschaftlichkeit gegenüber den bisherigen Optionen mit etwa € 27.000,- per QALYG.

Besonders empfehlenswert ist ein früherer Einsatz von Rituximab schon als 2. oder 3. Wahl nach Leflunomid und als Ersatz für Adalimumab oder Etanercept. Dadurch wird die Kostenersparnis in der Kosten-Minimierungs-Analyse optimiert und beträgt etwa € 12.000,- bzw € 15.000,-, entsprechend einer Kostenreduktion um über 7% bzw um 9%. Auch in der Kosten-Nutzen-Analyse führt ein früherer Einsatz schon als 2. oder 3. Alternative zu einer verbesserten Wirtschaftlichkeit mit einer ICER von etwa € 19.000,- per QALYG.

### → Zum Thema

#### Über die Autoren:

Prof. Dr. Bernhard Schwarz, Karl Landsteiner Institut für Gesundheitsökonomie, Zentrum für Public Health der Medizinischen Universität Wien;

Alexander Diamantopoulos, M-TAG Ltd (a division of IMS Health), London, United Kingdom;

Adrian Kielhorn, Hoffmann La-Roche Ltd, Economic Value Strategy, Basel, Switzerland.

#### Literatur:

Bansback N./Brennan A./Ghatnekar O., Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 64, 995 – 1002, 2005.

Barton P./Jobanputra P./ilson J./Bryan S./Burls A., The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in

rheumatoid arthritis. *Health Technology Assessment* 8(iii), 1–91, 2004.

Cohen S. B./Emery P./Greenwald M. W./Dougados M./Furie R. A./Genovese M. C./Keystone E. C./Loveless J. E./Burmester G. R./Cravets M. W./Hessey E. W./Shaw T., toitoris MC; REFLEX Trial Group: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 54, 2793–2806, 2006.

Edwards J./Szczepanski L./Szechinski J./Filipowicz-Sosnowska A./Emery P./Close D. R./Stevens R. M./Shaw T., Efficacy of B-cell targeted therapy with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *NEJM* 350, 2572–2581, 2004.

Gabriel S./Drummond M./Maetzel A./Boers M./Coyle D./Welch V./Tugwell P., Patient Perspective Group: OMERACT 6 Economics Working Group report: A proposal for reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 30, 886–890, 2003.

Glenny A. M./Altman D. G./Song F./Sakarovitch C./Deeks J. J./D'Amico R./Bradburn M./Eastwood A. J., International Stroke Trial Collaborative Group: Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technology Assessment* 9 (iii-iv), 1–134, 2005.

Keystone E. C./Kavanaugh A. F./Sharp J. T./Tannenbaum H./Hua Y./Teoh L. S./Fischkoff S. A./Chartash E. K., Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexat therapy. *Arthritis & Rheumatism* 50, 1400 – 1411, 2004.

Kielhorn A., MAGNET technical appendix. Cost-utility model of rheumatoid arthritis. *F. Hoffmann-La Roche AG* (Hrsg), Basel Schweiz 2006.

Kremer J. M./Genovese M. C./Cannon G. W./Caldwell J. R./Cush J. J./Furst D. E./Luggen M. E./Keystone E./Weisman M. H./Bensen W. M./Kaine J. L./Ruderman E. M./Coleman P./Curtis D. L./Kopp E. J./Kantor S. M./Waltuck J./Lindsley H. B./Markenson J. A./Strand V./Crawford B./Fernando I./Simpson K./Bathon J. M., Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 137(9), 726 – 733, 2002.

Maetzel A./Tugwell P./Boers M./Guillemin F./Coyle D./Drummond M./Wong J. B./Gabriel S. E., OMERACT 6 Economics Research Group: Economic evaluation of programs or interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case. *J Rheumatol* 30, 891 – 896, 2003.

Maini R./St. Clair E. W./Breedveld F./Furst D./Kalden J./Weisman

*M./Smolen J./Emery P./Harriman G./Feldmann M./Lipsky P.*, Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354, 1932–1939, 1999.  
*Weinblatt M. E./Kremer J. M./Bankhurst A. D./Bulpitt K. J./*

*Fleischmann R. M./Fox R. I./Jackson C. G./Lange M./Burge D. J.*, A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *NEJM* 340, 253–259, 1999.

**Erstellt mit finanzieller Unterstützung der Roche Austria GmbH.**