



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI FERRARA

DIPARTIMENTO DI ECONOMIA ISTITUZIONI TERRITORIO

Via Voltapaletto, 11 - 44100 Ferrara

Quaderno n. 7/2010

June 2010

**Il ruolo delle valutazioni economiche
nel trattamento farmacologico delle patologie croniche:
il caso dell'artrite reumatoide**

Mahdi Heidari

Quaderni deit

Editor: Giovanni Ponti (pntgnn@unife.it)
Managing Editor: Patrizia Fordiani (patrizia.fordiani@unife.it)
Editorial Board: Giovanni Masino
Simonetta Renga

<http://www.unife.it/dipartimento/economia/pubblicazioni/quaderni-dipartimento/>

Il ruolo delle valutazioni economiche nel trattamento farmacologico delle patologie croniche: il caso dell'artrite reumatoide

Mahdi Heidari¹

Abstract

The role of economic assessment techniques for drug treatment of chronic pathologies: the rheumatoid arthritis.

Chronic diseases are drivers of a high amount of health expenditure, considering that patients need to be treated lifelong. Thus, the economic assessment techniques could be helpful to allocate budget resources in order to treat the larger number of patients according to cost-effective criteria.

This paper is meant at analysing the role of cost-effectiveness analysis (CEA) in decision making processes related to the therapeutic choice in case of a chronic disease, such as rheumatoid arthritis (AR). It is based on the literature review of previous studies on AR, both clinical studies and pharmacoeconomics studies. AR is characterized by a large prevalence in most of the developed countries, high pharmaceutical costs, different therapeutic strategies combining conventional drugs and biological drugs (the latter, very expensive for the health system), disability of the patients compromising the quality of life.

The paper is organized in four main sections: the introduction to the main contents, the description of the pathology characteristics and its economical impact in some of the main countries, the disease treatment's options, the cost-effective analysis of AR. Finally, the conclusion section points out the role that CEA could have in healthcare decision making process both for patients and for society perspective, as well as the research gap to be filled.

Keywords: health expenditure, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis (CEA), rheumatoid arthritis, quality of life.

Jel Classification: H51, M20

¹ Dottorando in Scienze Farmaceutiche - Farmacoeconomia, Università degli Studi di Ferrara, Dipartimento di Economia Istituzioni e Territorio - Via Voltapaletto, 11 - 44121 Ferrara (Italy)
Email: hdrmhd@unife.it

1. Introduzione

Nei Paesi occidentali sono stati individuati molti fattori quali determinanti della spesa crescente spesa sanitaria. Negli ultimi anni, infatti, i sistemi sanitari hanno messo molto del loro impegno nell'individuazione di meccanismi di contenimento e controllo della spesa sanitaria, al fine di individuare forme di erogazione dei servizi sanitari, percorsi diagnostico-terapeutici, modalità di pratica clinica che rispondano ai criteri di efficienza e di efficacia.

La crescita del rapporto tra spesa sanitaria e PIL costituisce un denominatore comune a quasi tutti i Paesi OCSE nell'ultimo decennio (OECD, 2009). Nel contempo fattori quali l'aumento dell'età media della popolazione, il miglioramento dei livelli culturali e di istruzione, i risultati della ricerca scientifica, l'enfasi posta sui processi di prevenzione piuttosto che sulla terapia e la cura, etc. hanno condotto ad un aumento del cosiddetto, fabbisogno di salute. Pertanto, la pressione sui sistemi sanitari nazionali affinché i fabbisogni di salute vengano soddisfatti è risultata sempre maggiore, pur in presenza di vincoli economici sempre più stringenti.

L'attenzione alle dinamiche della spesa sanitaria ha quindi caratterizzato i governi di tutti i Paesi occidentali nel tentativo di massimizzare il rapporto tra efficienza ed efficacia dei vari sistemi sanitari. Conseguentemente è stato realizzato un focus specifico sulle diverse determinanti della spesa sanitaria così come sulle categorie di risorse e di assistenza erogata. Tra queste, la spesa per il personale, la spesa per beni e servizi, l'assistenza ospedaliera, l'assistenza specialistica, la medicina generale, la spesa farmaceutica. Quest'ultima costituisce una variabile rilevante della spesa sanitaria, tanto che quasi tutti i Paesi hanno visto aumentare la componente farmaceutica della spesa sanitaria nell'ultimo decennio. In Italia, l'entità della spesa farmaceutica convenzionata è più che raddoppiata nel periodo 1995-2003, seppure la sua incidenza percentuale sulla spesa sanitaria abbia avuto a tratti trend decrescenti. La spesa farmaceutica ospedaliera, nel solo 2008, ha superato il tetto di spesa del 2,4% sulla spesa sanitaria. L'andamento della spesa per i farmaci è influenzato da diversi fattori: la ricerca scientifica in campo clinico e farmaceutico, i caratteri epidemiologici della popolazione, la maturità dei processi di prevenzione primaria e secondaria, le modalità di distribuzione e le politiche di prezzo che determinano l'equilibrio tra industrie farmaceutiche e sistemi sanitari.

Nello specifico della spesa farmaceutica ospedaliera, l'incremento è da ricondurre principalmente a tre motivazioni:

a. il prezzo dei farmaci innovativi è molto elevato rispetto ai farmaci già in uso;

- b. i farmaci innovativi ad elevato costo sono stati prevalentemente classificati in fascia H e acquistati esclusivamente dagli ospedali;
- c. il patto per la gestione della spesa farmaceutica, siglato con la legge 222/07, non comprendeva i farmaci di fascia H.

La legge 222 del 2007 definisce un tetto massimo del 14% per la spesa dei farmaci di fascia A (farmacie convenzionate, distribuzione diretta, distribuzione per conto e dimissioni ospedaliere), escludendo pertanto dal tetto i farmaci di fascia H. La principale novità introdotta dalla norma richiamata consiste nel ripartire il ripiano dello sfioramento tra aziende farmaceutiche, grossisti e farmacisti in misura proporzionale alle relative quote di spettanza. Viene quindi introdotto il principio della corresponsabilità tra parte pubblica e aziende farmaceutiche nel mettere in atto azioni di razionalizzazione e buon uso del farmaco. Tale pratica ha condotto a buoni risultati, poiché la spesa farmaceutica territoriale (anno 2008) si è mantenuta, con 13.680 milioni euro, al disotto del tetto programmato del 14% pari a 13.796 milioni di euro (Scroccaro G, 2009: 36-38).

Questa ‘condivisione’ è mancata invece per i farmaci di fascia H e per i farmaci di fascia A impiegati in regime di ricovero ospedaliero. È interessante osservare come una quota consistente della spesa farmaceutica complessiva sia determinata dai farmaci ad uso specialistico di fascia H. L’incremento di consumo dei farmaci di classe H costituisce un fenomeno recente, visto che solo alcuni anni fa i farmaci di fascia H rappresentavano una quota poco rilevante del mercato farmaceutico, sia in termini volumetrici sia in termini finanziari.

Il controllo della spesa ospedaliera può avvenire attraverso più azioni tra loro coordinate. Tuttavia, risulta necessario rivedere le attuali modalità di definizione dei prezzi e della rimborsabilità inserendo tra le valutazioni anche le analisi farmaco-economiche². La misura del valore clinico è oggetto di forte dibattito a livello internazionale, come verrà meglio discusso nella sezione 4, pertanto diviene imprescindibile che il prezzo del nuovo farmaco sia correlato al valore terapeutico che quel farmaco procura.

Il tentativo di contenimento della spesa farmaceutica a livello nazionale, regionale, e conseguentemente a livello locale, si scontra talvolta con le modalità di soddisfazione dei fabbisogni di terapia e cura della popolazione. La ricerca scientifica mette a disposizione farmaci cosiddetti “ad alto costo” che spesso presentano una migliore efficacia clinica rispetto ai farmaci

² La *farmacoconomia* è una branca specifica dell’economia sanitaria finalizzata a valutare i costi di trattamenti con farmaci, rapportati ai potenziali benefici e rischi d’impiego e quindi l’impatto socio-economico di trattamenti farmacologici alternativi.

precedentemente utilizzati a fronte di un costo chiaramente superiore. L'utilizzo di tali farmaci producono un impatto immediato sui tetti di budget delle strutture sanitarie che prendono in carico pazienti che necessitano di simili trattamenti farmacologici. Pertanto, anche sul piano locale, così come su quello nazionale, si pone l'esigenza di individuare un equilibrio tra la spesa farmaceutica e l'efficacia nel breve e nel lungo termine (*outcome*). Parimenti, i farmaci somministrati a pazienti affetti da patologie croniche costituiscono una determinante in costante aumento della spesa farmaceutica, dato l'allungamento della durata media della vita della popolazione e il ricorso a forme di prevenzione che possano ridurre il verificarsi di eventi severi che richiederebbero alti costi di assistenza ospedaliera.

In tale contesto, la valutazione economica costituisce lo strumento attraverso il quale ricercare l'equilibrio tra efficacia e spesa per i farmaci, di modo tale da individuare le forme ottimali di allocazione delle risorse per il trattamento farmacologico, dati i vincoli di bilancio posti dal Paese. La valutazione economica costituisce l'unico strumento in grado di contrastare politiche di taglio indiscriminato della spesa destinata a finanziare alcuni ambiti della sanità, in virtù dell'obiettivo di contenimento della spesa sanitaria. Le modalità attraverso cui realizzare la valutazione economica possono essere diverse a seconda del contesto (Drummond et al., 1997; Garattini et al., 1995), tuttavia il richiamo immediato è agli studi di minimizzazione dei costi a parità di risultato (CMA), alle analisi di costo-efficacia (CEA), di costo-beneficio (CBA), e di costo-utilità (CUA), nonché alle metodologie che permettono la valutazione della qualità della vita. Tali strumenti sono stati utilizzati sia nella valutazione di prestazioni sanitarie, sia nella valutazione di trattamenti farmacologici alternativi (R. Tarricone, 2004). In quest'ultimo caso, le valutazioni economiche permettono di individuare le terapie farmacologiche che presentano un miglior rapporto tra costi del farmaco e benefici per la salute del paziente. In presenza di farmaci alternativi attraverso cui poter trattare le medesime patologie, con lo stesso livello di efficacia, i risultati delle valutazioni farmaco-economiche possono permettere di individuare le modalità ottimali di allocazione dei budget destinati alla spesa farmaceutica nel rispetto degli obiettivi di tutela della salute della collettività.

Tali considerazioni assumono maggiore rilievo all'aumentare della prevalenza di talune patologie tra la popolazione (i.e., ipertensione arteriosa, BPCO, etc.) e/o all'aumentare del costo per i farmaci per il trattamento di alcune patologie (i.e., patologie tumorali, artrite reumatoide, etc.).

Il presente lavoro, di tipo descrittivo, intende analizzare il ruolo delle analisi farmaco-economiche nel trattamento di patologie croniche al fine di ricercare il miglior rapporto costo-efficacia. In particolare, la focalizzazione è fatta con riferimento all'artrite reumatoide, una patologia cronica il

cui trattamento presenta alternative diverse, tutte attraverso farmaci ad alto costo, i cosiddetti farmaci di fascia H. La metodologia di studio è basata sull'indagine bibliografica nazionale e internazionale.

Il paper presenta di seguito una sezione nell'ambito della quale vengono descritte le caratteristiche principali della patologia oggetto di studio, nonché le modalità di trattamento e i vari farmaci antireumatici che possono essere utilizzati. La sezione successiva descrive poi l'utilizzo dei farmaci biologici, riferendo sia dell'efficacia degli stessi, sia degli effetti avversi. La quarta sezione poi presenta una rassegna degli studi farmaco-economici, prevalentemente fondati sulla metodologia costo-efficacia, a conclusione della quale vengono messi in luce i contributi dell'analisi economica all'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse scarse. Infine, vengono presentate le ipotesi di ulteriore sviluppo dello studio avente ad oggetto l'impiego di farmaci di fascia H nel trattamento dell'artrite reumatoide.

2. L'Artrite Reumatoide (AR)

Fino a circa dieci anni fa, l'artrite reumatoide (AR) era considerata una malattia progressiva inarrestabile che conduceva ad uno stato di disabilità e alla riduzione dell'aspettativa di vita di circa dieci anni (Pincus, Callahan, 1993; Wolfe, 1996; Wolfe, Hawley, 1998). L'artrite reumatoide è una patologia cronica del tipo autoimmune ad eziologia multifattoriale. Di fatto, nella maggior parte dei pazienti si evidenzia un decorso clinico ad andamento cronico fluttuante che, nonostante la terapia, conduce progressivamente alla distruzione e alla deformità articolare con conseguente grave impedimento funzionale. Questi aspetti sono essenziali per comprendere come il trattamento dell'AR presenti un rilevante impatto economico e sociale sia per il singolo individuo, sia per il SSN. Negli ultimi anni, l'utilizzo dei farmaci biologici ha notevolmente contribuito ad aumentare il costo medio dei farmaci per paziente, determinando così una crescita rilevante dei costi direttamente connessi al trattamento della patologia.

Sono stati condotti e pubblicati molteplici lavori sull'AR riguardo la sua incidenza e prevalenza in diversi Paesi. L'AR è caratterizzata da una prevalenza (*worldwide*) pari a circa lo 0,5-1% della popolazione mondiale adulta, con una proporzione maggiore tra la popolazione femminile rispetto ai maschi espressa nel rapporto 2,5: 1 (Lee DM & Weinblatt ME, 2001). La patologia, inoltre, sembrerebbe presentare una prevalenza legata all'area geografica di appartenenza. In particolare nel

Nord Europa (Paesi Bassi 1-1,5%, Penisola Scandinava 3%), nell'Europa Centrale e negli Stati Uniti (in media lo 0,66%) è più elevata rispetto al Sud Europa (in media lo 0,45%) (Lundkvist J. et al., 2007: 50). La prevalenza dell'AR è dell'1% negli Stati Uniti e dello 0,2% in Giappone (Morrow J, 1999). In Italia, in base al *Rapporto sociale sull' AR pubblicato dal CENSIS (2008)* realizzato in collaborazione con l'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) e la Società Italiana di Reumatologia (SIR), è emersa una distribuzione non omogenea per sesso tra i pazienti che sono stati sottoposti al test. Le donne rappresentano il 72,6% del campione mentre gli uomini erano il 27,4% dei pazienti intervistati, con rapporto F:M 3:1. Il 43,2% risiede al Nord, il 21,7% al centro e il 35,1% al Sud. Inoltre l'incidenza dell'AR è massima tra i 40 e i 60 anni degli uomini e tra i 35 e i 55 anni nelle donne, coinvolgendo così soggetti in piena attività lavorativa con conseguente perdita economica individuale, familiare e sociale.

Inoltre secondo una ricerca compiuta dall'Osservatorio Sanità e Salute (resa nota il 4 dicembre 2008), il trattamento della patologia cronica induce costi socio assistenziali elevatissimi: i costi diretti ammontano a circa 1,4 miliardi di euro/anno, a cui vanno aggiunti i consistenti costi sociali stimati in oltre 13 milioni di giornate di assenza dal lavoro e nella perdita di produttività, per un importo pari a 981 milioni di euro. Problema che accomuna diverse realtà Sanitarie. Infatti, nel 1996 nel Regno Unito è stato stimato un costo complessivo a carico del *National Health Service* (NHS) di circa 4 bilioni di sterline l'anno, pari a 7.000 sterline annue per persona per il trattamento dell'AR (McIntosh E., 1996); in Spagna nel 2003 la gestione dell'AR ha generato costi per 1.262 milioni di euro (Lajas C. et al., 2003: 64-70); mentre nel 1998 negli Stati Uniti la spesa annua per l'AR, considerando la sola componente dei costi diretti, è stata stimata attorno ai 15 miliardi di dollari. Se alla spese indirette per il trattamento si aggiungono anche i costi sociali e indiretti, la spesa annua per AR raggiunge i 65 miliardi di dollari (Pugner KM et al., 2000: 305-320). Un'analisi pubblicata da Michaud et al. (2003: 2750-2762) ha evidenziato un costo medio (sanitario diretto) pari a 9.519 dollari (valori anno 2001), di cui il 66% costituito dai farmaci, il 17% dai ricoveri ospedalieri e il restante 17% dall'assistenza ambulatoriale. In Italia, nel 2001, i costi complessivi (diretti e indiretti) dell'AR si aggiravano intorno a 1.600 milioni di euro (Ciocci A et al. 2001: 215-222). Nel 2002, sempre in ambito italiano, uno studio di costo della malattia (*Cost of Illness*, CoI) ha evidenziato come i costi medi annui per paziente aumentassero con la progressione della patologia, passando da un minimo di 1.643 euro a un massimo di 5.697 euro per i costi diretti, e da un minimo di 2.705 euro a un massimo di 17.249 euro per i costi sociali e indiretti (Leardini et al.,

2002: 505-515). Uno studio più recente, di tipo retrospettivo, svolto presso l'Asl di Pavia, riferito a tutti gli assistiti al 31 dicembre 2006 che presentavano diagnosi di AR, ha stimato il costo annuo diretto per il trattamento di un paziente in 3.556,63 euro (Cerra et al., 2009: 111-117).

3. Il trattamento dell'AR

Oltre al trattamento farmacologico, la gestione dei pazienti con AR consiste di cure multi disciplinari coordinate, per esempio con terapia fisica ed occupazionale. Un trattamento di successo per limitare il danno articolare e la perdita funzionale richiede una diagnosi precoce ed inizio tempestivo degli agenti modificatori del corso della malattia.

Le possibilità di trattamento dell'AR aumentano man mano che la ricerca scientifica mette a disposizione nuove conoscenze circa la patofisiologia della malattia (El Desoky, 2001: 92-112). La figura 1 riporta un esempio di scelta terapeutica riferita ad un'azienda sanitaria italiana, evidenziando le diverse tipologie di farmaci somministrati ai pazienti affetti da AR.

Figura 1. Terapia dell'AR (Fonte: Azienda USL di Milano, 2008)

TERAPIA AR
DMARDs
○ Methotrexate
○ Leflunomide
○ Idrossiclorochina
○ Sulfasalazina
○ Ciclosporina
SINTOMATICI
○ Cortisone
○ FANS
ANTI-TFN
○ Etanercept
○ Infliximab
○ Adalimumab
NUOVI BIOLOGICI*
○ Rituximab
○ Abatacept
(* solo al fallimento degli Anti-TFN)

Il dolore nell'AR è causato dall'infiammazione articolare, pertanto si preferisce la somministrazione di FANS (antinfiammatori non steroidei) agli analgesici per la gestione del dolore, grazie agli effetti antinfiammatori. Gli analgesici possono tuttavia essere affiancati ai FANS in caso di insufficiente sedazione del dolore. Tuttavia, questi farmaci non cambiano il corso della malattia, né prevengono il danno articolare. Perciò, pazienti con malattia attiva persistente richiedono trattamenti immediati con DMARDs (Disease Modifying Drugs for Rheumatoid Arthritis) farmaci i cui effetti attesi sono il controllo dei sintomi della patologia, il rallentamento della progressione dell'AR visibile anche radiologicamente. Si tratta di farmaci che già dagli anni ottanta presentavano un elevato impiego nel trattamento della patologia. Katz WA, (1987) evidenzia come negli USA già nel 1987 i DMARDs venivano utilizzati nell'85% della popolazione affetta da AR, mentre nel 1997, il 99% dei reumatologi trattavano i pazienti attraverso terapie combinate con vari DMARDs (O'Dell J., 1997: 50). Tuttavia il loro impatto nel lungo termine sulla disabilità che la patologia provoca non è stata del tutto provata (El Desoky, 2001: 92-112).

Nel corso dei primissimi mesi della malattia, l'AR può causare distruzione irreversibile delle articolazioni, con ovvie conseguenze sul grado di autonomia ed autosufficienza dei pazienti. I DMARDs, quindi, dovrebbero essere somministrati precocemente in quei pazienti che mostrano malattia attiva, cioè dolore alle articolazioni, rigidità mattutina o affaticabilità, persistente elevazione della proteina C-reattiva (CRP) o del tasso di eritrosedimentazione. In generale, per uso precoce di DMARDs si intende un inizio di somministrazione a partire da varie settimane dopo la prima visita dal reumatologo. I DMARDs convenzionali più usati sono il *methotrexate*, la *sulfasalazina* ed il *leflunomide*.

Il *methotrexate* è considerato il farmaco che presenta una migliore efficacia a lungo termine rispetto agli altri DMARDs convenzionali. La *sulfasalazina* è un'ottima alternativa, particolarmente per donne che vogliono avere bambini, dal momento che non sono stati riportati effetti teratogeni (in accesso). Vari studi hanno dimostrato che la terapia combinata con DMARD potrebbe essere più efficace delle monoterapie con i medesimi farmaci in pazienti con malattia precoce. Il *leflunomide*, infine, viene utilizzato sia come monoterapia che come terapia combinata con gli agenti biologici quali sono l'anti-TNF α e gli antagonisti IL-1, diventati disponibili per la cura dell'AR. Gli agenti biologici hanno dimostrato un'ottima efficacia nell'AR.

Il posto dei corticosteroidi è argomento di continuo dibattito in relazione agli effetti avversi in particolare nel lungo termine. Non c'è dubbio che i corticosteroidi sopprimono rapidamente ed efficacemente l'infiammazione dell'AR e che il loro uso potrebbe essere giustificato nella terapia a breve termine, per esempio, per la "terapia ponte" nel periodo che intercorre fra l'inizio dei DMARD e la comparsa dei suoi effetti.

Malgrado l'efficacia dei DMARDs, nel corso degli ultimi dieci anni, le terapie con farmaci biologici hanno costituito il principale sviluppo nel campo della reumatologia. Pertanto, oggi sono disponibili diversi *farmaci biologici* (Yen JH, 2006: 688-692) che presentano livelli di efficacia analoghi, ma che si differenziano per gli effetti avversi, la modalità di somministrazione, la frequenza di assunzione ed, infine, per il costo del farmaco, seppure tutti risultano essere farmaci ad alto costo. Tra i principali benefici derivanti dall'utilizzo dei farmaci biologici, diversi trial clinici hanno dimostrato una riduzione dell'erosione e quindi un effetto sull'osso.

3.1 I farmaci antireumatici modificatori della malattia convenzionale (DMARDs)

Come anticipato nel paragrafo precedente, la ricerca nel campo farmaceutico mette a disposizione vari farmaci antireumatici che presentano caratteristiche differenti, così come costi, efficacia, effetti collaterali diversi.

Di seguito quindi verranno descritti il meccanismo di azione, l'efficacia, la tollerabilità, le vie di assorbimento, le vie di eliminazione e la posologia di ogni farmaco (Foye WO, Lemke TL, Williams DA, 1998). Inoltre, per ciascuno di questi, verrà fornita una sintesi di terapia combinata.

Il *methotrexate* inibisce l'enzima di idrofolato reduttasi ed altri enzimi folato-dipendenti diminuendo così il DNA, l'RNA e la sintesi proteica. Questa inibizione è accompagnata da livelli aumentati di adenosina. L'adenosina inibisce la funzione dei neutrofilo e la sintesi di citochine proinfiammatorie, come il TNF α e l'IL-6. Il methotrexate è metabolizzato nel fegato in forme attive poligluttammate e nelle inattive 7-idrossimethotrexate e circa il 6% si lega all'albumina. L'emivita (di eliminazione) aumenta con la dose e va da 3 a 15 ore. Il methotrexate ed i suoi metaboliti sono escreti soprattutto nel rene dalla filtrazione glomerulare e dalla secrezione dei tubuli prossimali. Perciò, farmaci che potrebbero danneggiare la funzione renale dovrebbero essere co-somministrati con cautela. Il methotrexate può essere assunto per via orale, parenterale (sottocutanea) o

intramuscolare. La biodisponibilità di basse dosi orali di methotrexate (fino a 10 mg) è relativamente alta, ma diminuisce con dosi maggiori. Pertanto, per un paziente che non risponde a dosi più alte di methotrexate (25mg/settimana) dovrebbe essere presa in considerazione una somministrazione parenterale. Il methotrexate si somministra una volta a settimana, con una dose iniziale di 7,5 mg, fino a 25-30 mg/settimana.

L'efficacia del methotrexate è stata confermata in studi controllati con placebo, con dosaggi fino a 25mg/settimana. Una meta-analisi di questi studi ha mostrato che pazienti trattati con methotrexate hanno avuto una riduzione del 39% del dolore articolare e del 29% del gonfiore, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Studi osservazionali a lungo termine, con periodi di follow-up di oltre 10 anni, hanno mostrato un'efficacia duratura con bassi tassi di discontinuazione, con tassi di sopravvivenza >5 anni in circa il 60% dei pazienti, rispetto al 25% riportato dagli altri DMARDs. Inoltre, da questi studi appare chiaro che il methotrexate rallenta il deterioramento radiologico, soprattutto in quei pazienti che hanno raggiunto una buona efficacia clinica.

Con riferimento alla terapia combinata con methotrexate, sono stati pubblicati vari studi comparativi sulla terapia combinata di sulfasalazina e methotrexate.

Due studi hanno avuto un approccio step-down (basato cioè sulla sospensione di uno o più farmaci). James R. O'Dell et al. (1996: 1287-1291) riferisce di 102 pazienti arruolati in uno studio randomizzato per due anni, trattati con solo methotrexate (7,5-17,5 mg la settimana), oppure combinando sulfasalazina (500 mg/2 volte al giorno) e idrossiclorichina (200 mg/2 volte al giorno), oppure tutti e tre i farmaci. La terapia combinata con methotrexate, sulfasalazina e idrossiclorichina è risultata essere più efficace sia della monoterapia con methotrexate, sia dalla combinazione delle sole sulfasalazina e idrossiclorichina. Anche il miglioramento clinico era in favore del gruppo combinato. Nello studio denominato COBRA (Combinatie Therapie Bij Reumatoide Artritis), la combinazione di sulfasalazina, methotrexate e inizialmente una alta dose di prednisolone è stata paragonata alla sola sulfasalazina (Boers M., 1997: 309-318). In questo studio, 156 pazienti con AR precocemente attiva, sono stati trattati casualmente o con una combinazione di sulfasalazina, methotrexate e prednisolone (schema COBRA) o con solo sulfasalazina. Il prednisolone e il methotrexate sono stati ridotti e sospesi rispettivamente dopo la 28esima e la 40esima settimana. Il miglioramento di quest'indice combinato, alla 28esima settimana, era di 1.4 per il gruppo con

terapia combinata, lo 0.8 per quella con la sola sulfasalazina ($p < 0.0001$) e alla 56esima settimana, questi valori erano rispettivamente l'1.1 contro lo 0.9.

Lo studio non permette di concludere con chiarezza se la combinazione di methotrexate e sulfasalazina fornisca risultati superiori alla monoterapia con questi agenti. L'iniziale aggiunto di prednisolone aumenta l'efficacia clinica come previsto e potrebbe avere benefici strutturali a lungo termine. Molti degli effetti avversi associati con la terapia con methotrexate, sono il risultato dell'attività antifolato. Comunque, sono rari seri eventi avversi. Studi a lungo termine hanno dimostrato che più dell'80% dei pazienti presentano intollerabilità a questo farmaco, e più del 30% hanno sospeso il methotrexate a causa degli effetti avversi (tabella 1). Ad esempio eventi avversi gastrointestinali, compreso nausea e vomito, sono stati osservati in più del 50% dei pazienti e possono verificarsi dopo poche ore dalla somministrazione e durare vari giorni. Si è visto che la guarigione dell'ulcera peptica è ostacolata dal methotrexate e si suggerisce di considerare le ulcere peptiche come relativa controindicazione per la terapia con methotrexate (Choy EH et al., 2005: 1414-1421). La considerazione degli eventi avversi costituisce un aspetto rilevante ai fini delle valutazioni costi-benefici della terapia farmacologica.

La *sulfasalazina* è un altro DMARD che viene somministrato per via orale, con un dosaggio iniziale di 500-1000mg/giorno ed un dosaggio di mantenimento di 2000-3000mg/giorno divisi in 2-3 dosi giornaliere. Con riferimento alla monoterapia con sulfasalazina, molti studi e meta-analisi hanno dimostrato l'efficacia, valutata dal miglioramento dei parametri clinici e di laboratorio sull'attività della malattia, della sulfasalazina nella cura dell'AR. Inoltre, vari studi hanno indicato che la sulfasalazina può rallentare il deterioramento radiologico. Comunque, l'efficacia clinica è minore di quella del methotrexate e il tasso di sospensione conseguente risulta piuttosto elevato al confronto con altri DMARDs (Wolfe F., 1995: 619-632).

Tabella 1. Effetti avversi connessi a methotrexate, sulfasalazina e leflunomide

Eventi avversi	Methotrexate	Sulfasalazina	Leflunomide
Gastrointestinali	Nausea, vomito, anoressia, diarrea, epatotossicità (fibrosi e cirrosi epatica)	Nausea, dispepsia, disturbi addominali, epatotossicità	Diarrea, nausea, dispepsia, dolore addominale, perdita di peso, anormalità della funzione epatica
Cutanei	Alopecia, stomatite, eruzioni, vasculiti cutanee, nodulosi	Orticaria, eruzioni, prurito	Eruzioni, prurito, alopecia
Ematologici	Leucopenia, pancitopenia, macrocitosi	Leucopenia e agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia, macrocitosi	Trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, pancitopenia
Sistema nervoso centrale (SNC)	Cefalea, vertigini, capogiri	Cefalea, vertigini	Cefalea, vertigini
Polmonari	Infezioni respiratorie, polmoniti	Polmonite eosinofila	Polmonite interstiziale, riportata in Giappone.
Altri	Malformazioni congenite, casi riportati di infezioni opportunistiche, tasso aumentato di linfoma Epstein-Barr correlato, febbre	Neuropatia, meningite asettica	Ipertensione, teratogenicità in animali da esperimento

La sulfasalazina può essere anche oggetto di terapia combinata (O'Dell JR et al., 1996: 1287-1291), come già accennato, nella terapia combinata con methotrexate e, al pari di altri DMARDs presenta effetti avversi individuati. I più frequenti effetti avversi includono disturbi gastrointestinali e quelli del sistema nervoso centrale (SNC) e si presentano in genere nei primi 2-3 mesi della terapia e sono collegati al dosaggio. Gli effetti avversi frequentemente riportati comprendono nausea e vomito, malessere, disturbi addominali, vertigine e cefalea (si veda la tabella 1).

Il *leflunomide* ha proprietà immunomodulanti, antiproliferative e antinfiammatorie. Il più importante meccanismo è l'inibizione della biosintesi della pirimidina, attraverso l'inibizione dell'enzima diidrorotato deidrogenasi, causando così un aumento della produzione di uridina. L'uridina è essenziale per la sintesi di DNA, RNA e proteine. In particolare cellule senza un "meccanismo di salvataggio" per l'uridina, così come le cellule T sono sensibili a questa inibizione.

In aggiunta, il leflunomide potrebbe influenzare la traduzione del segnale della fosforilazione della tirosinchinasi. Il leflunomide poi inibisce il fattore nucleare κB (influenzando l'apoptosi), l'espressione dell'adesione molecolare, la produzione di citochine e la migrazione dei neutrofili. Il leflunomide è un agente lipofilo. Più del 98% del metabolite attivo è legato alle proteine del plasma, perciò è raccomandata una dose elevata del farmaco.

Quanto alla monoterapia con leflunomide, M. Schattenkirchner (2000: 291-298) nel realizzare una meta-analisi di 6 studi comparativi a doppio-cieco, riferita ad un totale di 2268 pazienti, (di questi 1144 pazienti hanno ricevuti il leflunomide, 680 il methotrexate, 132 la sulfasalazina e 312 placebo), ha indicato che il leflunomide era decisamente superiore al placebo nella cura di 6 e 12 mesi ed aveva un'efficacia simile a quella della sulfasalazina e del methotrexate. Non ci sono state differenze cliniche tra il leflunomide e la sulfasalazina con l'eccezione del miglioramento dell'indice di disabilità Health Assessment Questionnaire (HAQ) al sesto mese ed il ACR20 (pazienti che ottengono un miglioramento del 20% dei segni e sintomi dell' AR secondo i criteri dell' American College of Rheumatology) al 24esimo mese che erano in favore del leflunomide. Nel caso di terapia combinata con leflunomide e methotrexate, uno studio open label in cui il leflunomide è stato aggiunto al methotrexate ha mostrato che la combinazione è stata ottimamente tollerata ed efficace nel 53% dei pazienti. Generalmente il profilo tossico è simile a quello della sulfasalazina e del methotrexate, anche se gli eventi avversi persistono più a lungo a causa della durata emi-vita del farmaco. I più comuni eventi avversi osservati in trials clinici comportano il ritiro della cura con leflunomide ed erano riconducibili a sintomi gastrointestinali (diarrea, nausea, dispepsia, dolore addominale e perdita di peso), reazioni allergiche (reazione cutanea e prurito), alopecia, ipertensione ed elevati livelli di transaminasi (si veda la tabella 1).

3.2 Gli agenti Biologici

I farmaci biologici hanno cambiato la storia dei pazienti affetti da AR: soprattutto se si prendono precocemente e in associazione con methotrexate sono molto efficaci: riescono a garantire la remissione in un caso su due. La cosiddetta “sospensione” della malattia costituisce “un successo non irrilevante”. Tra questi, la prima scelta restano sempre gli anticorpi anti-TNF e antagonisti del recettore IL-1: quando falliscono si prova con altri biologici a seconda delle caratteristiche del paziente. Il TNF α è una citochina (cellula) pilota nella patogenesi dell'AR; è stato dimostrato che

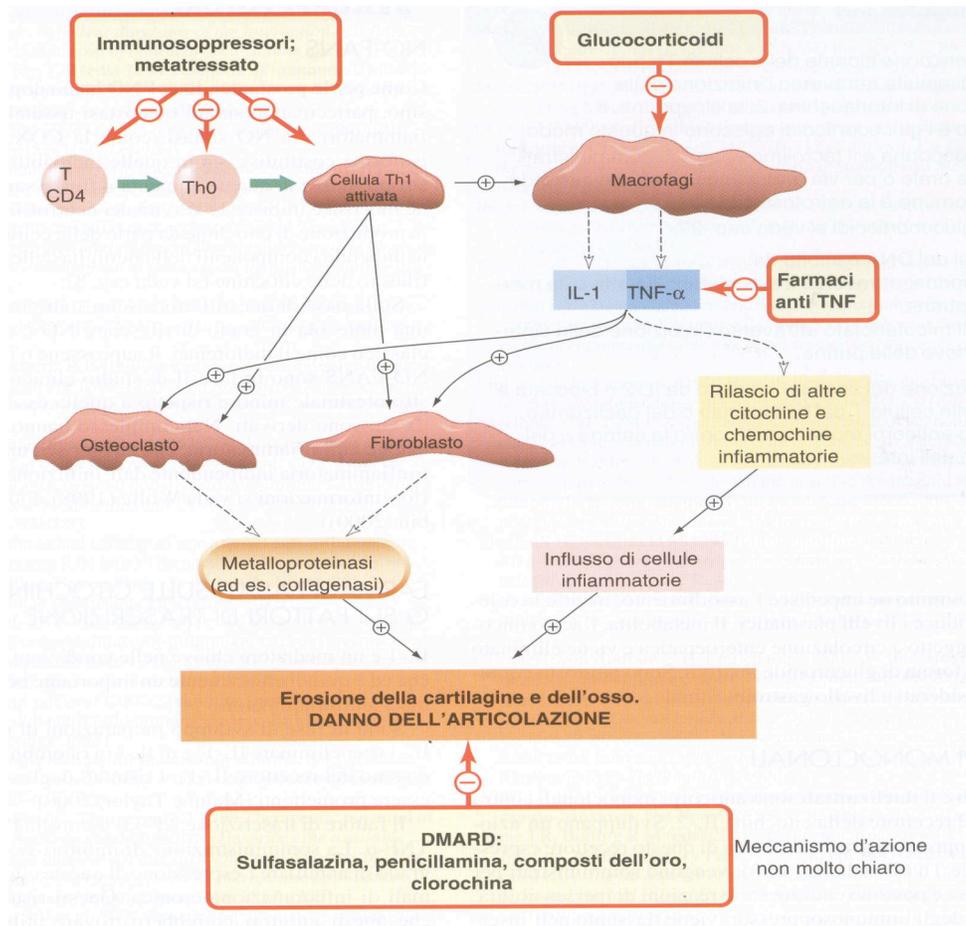
l'inibizione del TNF α è un meccanismo effettivo e rapido per controllare l'attività della malattia. Gli antagonisti del TNF α e del recettore IL-1 appaiono essere, quindi, i farmaci antireumatici più efficaci attualmente disponibili (si veda la figura 2).

La ricerca sta lavorando molto nella direzione di individuare agenti biologici in grado di modificare il corso della patologia. La tabella 2 sintetizza la gamma dei farmaci biologici attualmente disponibili nel mercato, a cui si aggiunge il "Golimumab", in fase di sviluppo. Nel corso degli anni si è quindi giunti a rendere disponibili varie molecole che presentano caratteristiche diverse in termini di meccanismi di azione, origine, posologia, modalità di somministrazione ed efficacia clinica sui diversi pazienti.

Tabella 2. Farmaci biologici e rispettive caratteristiche

	ETANERCEPT	INFLIXIMAB	ADALIMUMAB	ANAKINRA	ABATACEPT	RITUXIMAB	TOCILIZUMAB
Meccanismo di azione	TNF	TNF	TNF	IL-1 Receptor	T-Cell Activation	B-Cell	IL-6
Emi-vita	3-5 Days	8-10 Days	10-20 Days	4-6 Hrs	13-16 Days	19 Days	10 days
Origine	Human	Chimeric	Human	Human	Human	Chimeric	Human
Posologia	Once Biweekly-weekly	Once every 4-8 weeks	Once every 1-2 weeks	Once Daily	Once Monthly	Twice every 6-12 months	Monthly
Via di somministrazione	Sub-Cut	I.V.	Sub-Cut	Sub-Cut	I.V.	I.V.	I.V.

Figura 2: Meccanismo scatenante l'AR



L'*infliximab* è stato il primo agente anti- $TNF\alpha$ ad essere studiato nell'AR. Questo anticorpo ha un'alta affinità per il $TNF\alpha$ e ha effetti multipli, incluso la riduzione nei livelli del siero dei mediatori infiammatori e l'espressione di chemochine. Riduce la migrazione dei linfociti nelle articolazioni in pazienti con AR e potrebbe diminuire l'angiogenesi riducendo i livelli sierici di fattore di crescita vascolare endoteliale. L'emivita di eliminazione è approssimativamente 9 giorni. Il primo trial clinico controllato randomizzato di un inibitore di TNF nell'AR è stato realizzato dal Kennedy Institute and Centers in Erlangen, Leiden e Vienna (Elliott et al., 1994). Nello studio si è visto come una dose di infliximab conduceva ad una rapidissima riduzione dell'attività della patologia. Attualmente, la pratica clinica reumatologica ha spesso l'obiettivo di ridurre il livello di attività della patologia e conseguire uno stato di arresto della stessa. L'utilizzo di nuove strategie di trattamento, quali quella prospettata con l'*infliximab*, intende raggiungere tali risultati in molti

pazienti. Smolen (2009: S5-S9) nel dimostrare quanto appena sintetizzato, evidenzia anche come la somministrazione di farmaci anti-TNF α non sia priva di rischi. Pertanto, è richiesta una selezione dei pazienti, uno screening e un monitoraggio molto stretto affinché si possano raggiungere, nella pratica clinica quotidiana, gli outcome evidenziati.

L'*etanercept* è un assemblamento di 2 copie di 2 recettori umani p75 ed arresta l'interazione tra il TNF α ed i recettori p55 e p75 sulla superficie della cellula. Lega anche il TNF β . La massima concentrazione di etanercept viene raggiunta 48 ore dopo la iniezione sottocutanea e il termine dell'emi-vita è di 70 ore. La dose è di 0.15L/Kg e la sua biodisponibilità è 76%. Secondo Laas K, Peltomaa R, Leirisalo-Repo M., (2008: 927-932) il trattamento con etanercept permette di raggiungere un sufficiente controllo della patologia anche in pazienti non reattivi all'infliximab o che hanno presentato eventi avversi. Pertanto, etanercept può essere raccomandato nei casi di fallimento della terapia con infliximab o di interruzione per altre ragioni. Il medesimo studio finlandese evidenzia come, nel caso di fallimento della terapia con infliximab, seppure l'etanercept abbia generato una riduzione del livello di attività della patologia, il tasso di interruzione è stato alto nel corso del primo anno di somministrazione del tale agente biologico, e nel contempo il tasso di continuazione è stato del 77%. Al riguardo, occorre tuttavia richiamare come diversi studi clinici abbiano già dimostrato che il passaggio da un agente biologico all'altro può essere in linea con la sicurezza del paziente e generare buoni risultati clinici.

Un altro studio ha evidenziato un alto tasso di continuazione dell'etanercept (73%), evidenziando anche come i pazienti che hanno interrotto l'assunzione di etanercept presentavano le stesse ragioni di interruzione che nel caso dell'infliximab (Hyrich KL et al., 2007: 13-20).

L'*adalimumab* è un anticorpo umano completo contro il TNF α ed inibisce il legame del TNF α ai recettori p55 e p75. L'adalimumab si lega al TNF α sia solubile che legato ma non al TNF β (Patel T, Gordon KB: 2004: 427-431). L'adalimumab ha un volume di distribuzione di 4.7-6.0L ed una biodisponibilità del 64% dopo una singola iniezione sottocutanea di 40mg. La concentrazione massima è raggiunta dopo circa 130 ore. L'emi-vita di eliminazione è di circa 2 settimane. L'efficacia dell'adalimumab nella cura dell'AR è stata valutata in quattro studi randomizzati, doppio-cieco (Weinblatt ME et al. 2003: 35-45; Furst DE et al., 2003: 2563–2571). In due di tali studi l'adalimumab è stato somministrato in monoterapia, mentre negli altri tre è stato somministrato in combinazione con il methotrexate o con altro DMARDs. Tutti gli studi hanno dimostrato che l'adalimumab presenta un significativo beneficio clinico per il trattamento dell'AR,

quando comparato al placebo, secondo i criteri dell'American College of Rheumatology. Inoltre, è stato possibile rilevare un significativo miglioramento del livello di disabilità associato all'AR e una diminuzione della progressione della patologia visibile radiograficamente, durante le 52 settimane di trattamento attraverso il protocollo.

L'*anakinra* è un'antagonista del recettore IL-1 con le stesse proprietà biologiche dell'agonista umano del recettore IL-1. Inibisce competitivamente il legame dell'IL-1 α e dell'IL-1 β al recettore del IL-1, bloccando così gli effetti pleiotropici di questa citochina proinfiammatoria. La biodisponibilità dell'*anakinra* è del 95% dopo l'iniezione sottocutanea ed il picco plasmatico è raggiunto in 3-7 ore dopo la somministrazione. L'emi-vita di eliminazione terminale è di 4-7 ore. Il volume di distribuzione allo *steady-state* è di 9-15L, dopo un'iniziale volume di 3L. Sebbene ci siano importanti progressi nella terapia attraverso molecole anti-IL-1 nel caso dell'AR, non sono robuste le evidenze che concernono l'uso di tale molecola in altre patologie. Pertanto, sono necessari ulteriori trial clinici al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza in altre patologie reumatiche (D.E. Furst, 2004: 1960-1975).

L'*abatacept* può essere considerato come un farmaco biologico di prima linea nel trattamento dell'AR. Combinato al metotrexate, ha dimostrato di migliorare significativamente la risposta clinica dei pazienti, la funzionalità fisica e la connessa qualità di vita, rispetto al metotrexate somministrato da solo. Molti pazienti, con terapia combinata metotrexate e *abatacept*, hanno raggiunto uno stato di remissione o riduzione della patologia superiore alla sola somministrazione con metotrexate. Inoltre, è risultata ridotta la progressione radiografica della patologia. La combinazione di farmaci richiamata è risultata ben tollerata, anche nel lungo-termine, in pazienti con AR attiva e inadeguata risposta al metotrexate (M. Schiff, L. Bassette, 2010: 583-591).

L'*abatacept* costituisce il primo farmaco di una nuova classe di farmaci anti-reumatici modificatori della patologia, conosciuti come modulatori selettivi della stimolazione delle cellule-T. L'efficacia di *abatacept* nel trattamento dell'AR è stata dimostrata in diversi trial clinici (fase II e fase III), dove *abatacept* è stato usato sia in monoterapia, sia in combinazione con metotrexate dopo il fallimento di quest'ultimo, sia in combinazione con metotrexate dopo il fallimento di anti-TNF α . Inoltre, la combinazione *abatacept*/metotrexate è stata direttamente comparata con quella infliximab/metotrexate. I dati sull'*abatacept* hanno dimostrato un profilo piuttosto sicuro di tale farmaco, infatti il numero dei pazienti con eventi avversi è paragonabile a quello di pazienti trattati

con altri farmaci biologici. Tuttavia, infezioni consistenti sono più comuni nei pazienti trattati con abatacept che in quelli con placebo (C. Dejaco, C. Duftner, et al. , 2009: 70-75).

L'impiego del *rituximab* nella cura dell'AR costituisce un aspetto di particolare rilievo; si tratta infatti della prima patologia autoimmune per cui è stata dimostrata l'efficacia della molecola in studi controllati (C.C. Mok, 2006: 200-206).

Attualmente la somministrazione de rituximab è ristretta ai pazienti con AR che presentano una risposta inadeguata ai DMARDs, nonché ad uno o più agenti anti-TNF. Ci sono questioni ancora aperte che potrebbero trovare presto risposta nei risultati dei trials in corso di svolgimento: l'uso del rituximab nell'AR precoce, l'individuazione della migliore strategia tra trattamento periodico e trattamento nelle ricadute. Inoltre, anche se il profilo di tolleranza del farmaco sembra essere rassicurante, occorre tuttavia attendere studi di follow-up di lungo termine per una valutazione completa al riguardo.

4. Le valutazioni economiche di Costo-Efficacia

Patologie infiammatorie quale l'AR presentano spesso severe implicazioni sul piano economico-finanziario (Fautrel B. et al, 2007: 138-150; Jacobsson t al, 2007: 179-183; Pugner et al., 2000: 305-320; Michaud et al., 2003: 2750-2762). L'implicazione economica del trattamento dell'AR è stata oggetto di studio in diversi Paesi nell'intento di monitorare i costi del trattamento della patologia e valutare la sostenibilità dello stesso per i sistemi sanitari. L'analisi economica poggia su quattro principali metodologie, come indicato da Rothfuss et al. (1997: 771-779): minimizzazione dei costi a parità di risultato (CMA), analisi di costo-efficacia (CEA), analisi di costo-beneficio (CBA), e analisi di costo-utilità (CUA). In tutti i casi, vengono presi in esame tre diverse tipologie di costo, che rispetto all'oggetto di costo "trattamento dell'AR" possono essere ricondotti a costi diretti, costi indiretti e costi sociali:

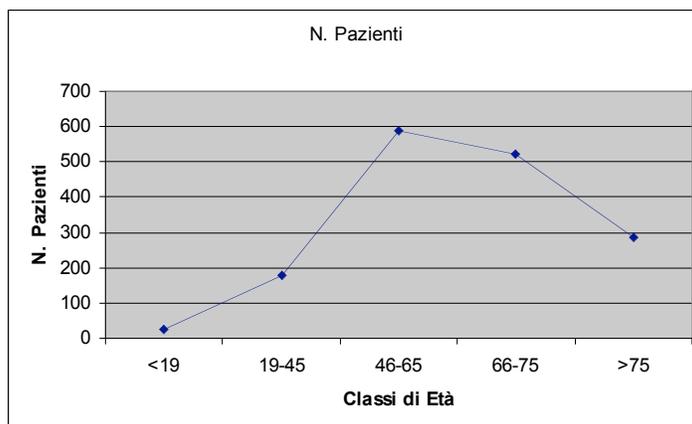
- *i costi diretti*, vale a dire direttamente connessi al trattamento (il riferimento è fatto ai costi dei farmaci, degli esami di laboratorio, delle procedure radiologiche, etc.), a cui si aggiungono i costi del personale medico e non che opera lungo il processo di trattamento della patologia;

- *i costi indiretti*, vale a dire i costi di natura comune ad altri trattamenti, che sono parzialmente correlati al trattamento della patologia AR. Tra questi, i costi delle utenze, degli ammortamenti dei macchinari eventualmente utilizzati, i costi della lavanderia, delle pulizie, e la quota parte di costi generali della struttura ospedaliera;
- *i costi sociali*, vale a dire le componenti di costo che restano in capo alla collettività e non trovano riscontro nelle modalità di finanziamento del sistema sanitario. Tra queste, la valorizzazione della perdita di produttività (giornate di lavoro perse, perdita di guadagno) da parte dei pazienti, da parte di familiari per la cura dei malati, i costi inerenti il trasporto dei pazienti al luogo di cura, eventuali costi alberghieri, etc.

La suddivisione dei costi appena riportata non collima con le categorie normalmente riscontrate negli studi farmaco-economici, per via di un diverso significato che negli studi economico-sanitari viene attribuito a tali categorie (Rothfuss et al., 1997: 771-779; Shoels et al., 2010: 1-9), rispetto all'ambito proprio delle discipline economico-aziendali (Anthony, Hawkyms, Macri, Merchant, 2007). Negli studi farmacoeconomici, infatti, la cosiddetta categoria dei costi diretti racchiude anche quelli che normalmente sono considerati costi indiretti in ambito aziendale; in aggiunta, i costi denominati indiretti corrispondono ai costi sociali.

Tale articolazione delle diverse componenti di costo risulta funzionale anche ad analizzare il costo complessivo del trattamento dell'AR a fronte delle risorse che il sistema sanitario di un Paese mette a disposizione per remunerare le strutture di cura. Gli obiettivi delle valutazioni economiche finora condotte sono diversi, così come le metodologie utilizzate alla base di queste (Rothfuss et al., 1997: 771-779). Tuttavia, occorre considerare che la valutazione dei costi sociali e della qualità di vita dei pazienti costituiscono aspetti particolarmente rilevanti nel caso dell'AR. Di fatto, l'AR spesso riguarda pazienti in piena età lavorativa (Fauci, Langford, 2006) ed ha delle conseguenze significative sulle capacità motorie, fisiche, e sulla capacità lavorativa. Al riguardo, anche recenti studi in Italia mostrano una distribuzione dei pazienti affetti da AR che si concentra nelle fasce di età 45-65, come in figura 3.

Figura 3: Distribuzione dei pazienti per classe di età (Fonte: Cerra et al. 2009: 113)



Pertanto, la considerazione dei cosiddetti “costi indiretti” dovuti alla perdita di produttività e alla conseguente riduzione della capacità di guadagno del paziente permette di avere una visione completa delle implicazioni economiche dell’AR. Inoltre, sempre più le linee guida sul trattamento dei pazienti affetti da AR raccomandano di considerare anche le implicazioni economiche nella valutazione della scelta terapeutica. In questa direzione, anche l’EULAR (la European League Against Rheumatism): lo studio Shoels et al. (2010: 1-9), attraverso una revisione della letteratura inerente gli aspetti economici dell’AR negli adulti, pubblicata in lingua inglese dall’inserimento della rivista nel database al Dicembre 2008, e analizzando 231 studi, conclude che le valutazioni economiche supportano le raccomandazioni dell’EULAR per il trattamento dell’AR, malgrado le difficoltà di comparazione di studi che presentano metodi talvolta eterogenei.

Tra le valutazioni economiche realizzate, la maggior parte di queste è del tipo costo-efficacia (CEA): il costo del trattamento terapeutico è valutato in relazione all’outcome clinico, e spesso la CEA prevede il confronto tra due trattamenti che si presentano come alternativi rispetto alla patologia.

Tra i costi vengono considerati sia i costi diretti, sia i costi indiretti, e talvolta anche i costi sociali. Questo implica la considerazione, (a) per i costi diretti, di tutte le componenti di costo specifiche che concorrono a definire il costo pieno del trattamento terapeutico; (b) per i costi indiretti, delle

componenti di costo comune ad altre attività – e quindi attribuite in quota parte al trattamento oggetto di studio –, richiedendo un processo di quantificazione e di individuazione delle modalità di attribuzione; (c) per i costi sociali, delle componenti di costo che risultano a carico della collettività, includendo in questa anche la famiglia del paziente. Tale categoria di costi risulta spesso come il l'esito di un processo di stima, e non di misurazione, realizzato sulla base di informazioni attinte direttamente dai pazienti.

L'outcome clinico, o l'efficacia del trattamento terapeutico, viene stimato a partire da misurazioni che riguardano i singoli pazienti arruolati negli studi. Il riferimento è normalmente fatto a misure che esprimono il miglioramento della funzionalità fisica del paziente, così come agli anni di vita salvati, o ad indici di qualità di vita.

Nel caso dell'AR, le sezioni 2 e 3 del presente lavoro hanno evidenziato l'eterogeneità dei trattamenti terapeutici disponibili, pertanto sono stati prevalenti gli studi del tipo costo-efficacia che hanno confrontato trattamenti terapeutici diversi: in primis trattamenti fondati sull'uso dei farmaci convenzionali in monoterapia o in terapia combinata, trattamenti fondati su farmaci convenzionali e farmaci biologici, trattamenti fondati sulla combinazione di farmaci convenzionali e biologici diversi, etc. Dagli studi emerge la rilevanza delle analisi di costo-efficacia ai fini della scelta del trattamento migliore, dati i vincoli di risorse che i Paesi presentano in materia di assistenza sanitaria.

4.1 Valutazione economica delle terapie con DMARD

Come appena evidenziato, molti degli studi aventi per oggetto la valutazione economica sono stati svolti con riferimento a terapie con farmaci convenzionali, i DMARDs. Fino all'avvento dei farmaci biologici, i DMARDs hanno rappresentato i farmaci prevalentemente usati nell'AR nell'obiettivo di rallentare il corso della malattia, pertanto molti studi hanno avuto per oggetto la valutazione di costo-efficacia dei trattamenti con DMARDs. Di fatto, nella misura in cui lo sviluppo della disabilità funzionale viene ritardata, il consumo di risorse da parte dei pazienti può subire una riduzione, e possono manifestarsi benefici sul fronte economico, così come da un punto di vista della qualità di vita.

In tal senso, lo studio di Kobelt et al. (2002: 180-187) ha inteso effettuare una valutazione di costo-efficacia connessa all'utilizzo del leflunomide – all'epoca l'ultimo dei ritrovati tra i DMARDs – in comparazione al methotrexate e alla sulfasalasina, nel Regno Unito. Lo studio dei costi diretti e indiretti è stato realizzato in associazione agli stadi di severità della patologia. In particolare, il ricorso al modello di Markov (Sonnenberg, Beck, 1993: 322-338) ha permesso di individuare sei stadi di malattia in base alla severità della stessa. Per ogni stadio è stata analizzata la qualità di vita (QoL) attraverso un questionario di Health Assessment. Lo studio ha avuto per oggetto una coorte di pazienti caratterizzati da recenti diagnosi definitive dell'AR, seguiti per quindici anni in nove cliniche reumatologiche britanniche. Gli autori concludono che, rispetto alla sulfasalasina, il costo del leflunomide è leggermente più basso, con un aumento della QoL: £35.855 e 3.896 QALYs rispetto a £36.731 e 3.721 QALYs per la sulfasalasina. Pertanto, l'utilizzo del leflunomide è stato considerato essere costo-efficace nel Regno Unito.

Il lavoro di Osiri, Maetzel (2007: 1063-1069) ha per oggetto l'analisi di costo-efficacia dei DMARDs in un Paese in via di sviluppo, quale la Thailandia, dove per via della diffusione di diverse altre patologie quali AIDS, infezioni virali, etc. le opportunità di impiego delle risorse da parte del governo possono essere diverse, essendo l'AR una patologia che conduce sì alla disabilità, ma non al decesso immediato. Avendo analizzato 152 pazienti, risulta che il methotrexate costituisce il farmaco maggiormente prescritto (71 pazienti), mentre il leflunomide è stato prescritto - quale monoterapia o quale terapia combinata – solo in tre casi. Lo studio ha evidenziato come, dopo un anno dal trattamento, per i pazienti a cui erano stati somministrati i tradizionali DMARDs fosse riscontrato un incremento della disabilità e un peggioramento della qualità di vita. I tre pazienti che hanno ricevuto il leflunomide hanno invece mostrato un aumento della qualità di vita alla fine dello studio. Tuttavia, l'analisi statistica di significatività attesta che non ci sono state differenze significative nel cambiamento della qualità di vita tra i diversi trattamenti con DMARDs. Quanto ai costi indotti dal trattamento della patologia, i costi diretti risultavano essere l'80,6%, mentre i costi indiretti – inclusi i costi sociali – il 19,4%.

Maetzel et al. (2004: 395-401) hanno eseguito un confronto economico del methotrexate e del leflunomide in pazienti con AR. Questo studio faceva parte di un doppio trial comparativo di 1 anno di methotrexate (fino a 15mg/settimana), leflunomide (20mg/giorno) e placebo in 482 pazienti con AR attiva ed una malattia persistente da minimo 6 mesi. In questo studio, è stato raggiunto il criterio di risposta ACR20 dal 46% dei pazienti trattati con methotrexate, dal 52% dei pazienti

trattati col leflunomide e dal 26% di quelli col placebo alla fine dello studio. Alla fine dello studio, il 35% dei pazienti col methotrexate ed il 41% col leflunomide hanno raggiunto un tasso di successo ACR, definito completo in 52 settimane della cura e raggiungendo una risposta ACR20. Sono stati misurati i costi diretti ed indiretti e l'utilità è stata stabilita usando una scala valutativa (è stato chiesto ai pazienti di stimare la loro salute su una scala tra perfetta salute [valutata 100] e decesso [valutata 0] ed il rischio standard (è stato chiesto ai pazienti di scegliere tra il loro stato attuale di salute [risultato certo] o un rischio tra morte e perfetta salute [risultato incerto]). Secondo queste misurazioni, i pazienti che ricevevano il leflunomide o il methotrexate hanno avuto una percezione della loro salute più positiva che quelli che ricevevano il placebo. I costi complessivi non sono risultati statisticamente differenti tra methotrexate e placebo comparati col leflunomide quando sono stati esclusi i costi del monitoraggio e dell'acquisizione del farmaco. Tuttavia, con l'inclusione di questi costi, il leflunomide è stato significativamente più costoso che il methotrexate ed il placebo. Gli autori argomentano che poiché il methotrexate non conduce a maggiore vantaggio l'analisi economica si risolve nella limitata comparazione di costi. Pertanto, sono usati attualmente dosaggi più alti (fino a 35mg/settimana) di methotrexate i quali potrebbero avere un'influenza benefica sui risultati.

4.2 L'introduzione degli Agenti Biologici: valutazioni economiche

Come evidenziato nel corso della sezione 3, l'utilizzo dei cosiddetti farmaci biologici costituisce l'ultimo ritrovato in merito alla cura dell'AR. Le esigenze di controllo della spesa sanitaria pongono molta pressione in capo ai professionisti nel contenere i costi connessi all'utilizzo di farmaci biologici, i cui prezzi sono normalmente di gran lunga superiore a quelli dei farmaci convenzionali. Le valutazioni di costo-efficacia quindi risultano essere vie obbligate per definire la capacità dei trattamenti con gli agenti biologici di ridurre la progressione della patologia, la conseguente disabilità, e dunque i consistenti costi indiretti e sociali dell'AR.

A titolo esemplificativo, la Regione Emilia Romagna, parimenti ad altri contesti del Paese, si è data delle Linee Guida terapeutiche/2 per il Trattamento sistemico dell'AR nell'adulto (marzo 2010), definite sulla base delle indicazioni all'impiego dei farmaci anti TNF alfa approvate a livello EMEA/AIFA. Sulla base di tali linee guida, i farmaci anti TNF alfa possono essere riservati a pazienti che hanno evidenziato il fallimento di almeno un trattamento con un DMARDs di 1° scelta,

o con AR in fase attiva o danno strutturale progressivo. Ancora, la regolazione nell'utilizzo dei farmaci biologici ha spinto la Regione Campania a deliberare (n. 1091/2008) il puntuale Percorso diagnostico terapeutico per la prescrizione di farmaci per il trattamento dell'AR – Specialità Abatacept.

Il controllo dei costi dei farmaci biologici dipende da diversi fattori che presentano diversità a seconda delle molecole: posologia, peso del paziente, modalità di somministrazione, etc. Pertanto, il confronto tra il prezzo di un farmaco e l'altro non risulta significativo; occorre quindi considerare il costo medio del trattamento in un determinato arco temporale. Dallo studio Cerra et al. (2009: 111-117) realizzato su un campione di 1596 pazienti, in Italia, risulta che il costo medio annuo per paziente dei soli farmaci somministrati per la cura dell'AR è pari a 1.915,01 Euro, invece il costo medio del trattamento risulta pari a 3.556,63 Euro. Nell'ambito del costo per i farmaci, il costo medio annuo per paziente per la somministrazione dei soli DMARDs è stato pari a 276,94 Euro, mentre per gli anti-TNF è stato pari a 978,55 Euro, e per altri farmaci (analgesici, etc.) 659,51 Euro. Il costo degli agenti biologici risulta quindi essere significativamente alto nella categoria "costo dei farmaci" rispetto ai farmaci tradizionali. Al riguardo la tabella 3 mostra il costo medio annuo per paziente per i soli farmaci biologici.

Tabella 3. Prezzo medio annuo del principio attivo per paziente (Fonte: UVEF Verona, 2008)

PRINCIPIO ATTIVO	POSOLOGIA	COSTO PER IL PRIMO ANNO DI TRATTAMENTO
Abatacept	<60 Kg – 500 mg	8.979 Euro
	60-100 Kg – 750 mg	13.468 Euro
	> 100 Kg – 1000 mg	17.958 Euro
Rituximab	1 infusione endovena 1000 mg seguita da altra infusione uguale a distanza di due settimane	5.273 – 10.546 Euro (1-2 cicli)
Adalimumab	40 mg ogni 2 settimane	13.197 Euro
Infliximab	1 infusione endovena di 3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 [^] e 6 [^]	Paziente di 70Kg: 12.123 Euro
		Paziente di 100Kg: 18.184 Euro
Etanercept	25 mg /2 volte alla settimana	12.604 Euro
Anachinra	100 mg/die	10.106 Euro

I farmaci biologici forniscono risposte diverse in termini di costo-efficacia, non solo in relazione ai diversi costi delle molecole, bensì anche in considerazione delle diverse modalità di somministrazione (in regime di day hospital, ambulatoriale, libero, etc.), dei tempi di risposta, degli effetti avversi che producono, etc. Fattori che nel loro complesso influiscono sulla qualità di vita del paziente.

Dall'analisi delle letteratura in materia, non risultano forti evidenze circa la superiorità di un agente biologico sull'altro in termini di efficacia (Schoels et al., 2010). Choi et al. (2002: 1156-1163) hanno valutato il rapporto costo-efficacia di 6 opzioni di trattamento nei pazienti resistenti al methotrexate con AR da più di 6 mesi. Le opzioni di trattamento comprendevano: (i) etanercept e methotrexate; (ii) monoterapia con etanercept; (iii) ciclosporina e methotrexate; (iv) una tripla terapia con sulfasalazina, idrossiclorochina e methotrexate; (v) una monoterapia di continuazione con methotrexate; (vi) nessun DMARD. Sono state usate due misure del tasso di incremento dell'efficacia (ICER): i criteri di risposta ACR20, e la risposta ACR70 ponderata (ACR70WR), invece dei QALYs che rendono difficoltosa la comparazione degli outcome. Questa misura dei risultati ponderata è stata calcolata da una media ponderata di pazienti che raggiungevano una risposta ACR20, ACR50 ed ACR70. L'ACR70 aveva un peso di 1, l'ACR20 e 50 avevano un peso rispettivamente di 20/70 e 50/70. I ricercatori basavano i loro dati di efficacia su 3 studi a doppio-cieco ed uno aperto, ed assumevano che la combinazione della terapia non causasse più eventi avversi della monoterapia con methotrexate e che gli effetti avversi associati alla monoterapia con etanercept fossero trascurabili.

Gli autori hanno evidenziato come i costi del methotrexate per pazienti che non avevano mai assunto methotrexate, erano di 1.100 US\$ per risultato ACR20 e di 1.500 US\$ per risultato ACR70WR rispetto all'assunzione di nessun agente di seconda linea (valori del 1999). Rispetto a questa analisi, i costi della tripla terapia sono pari ad 1.3 e 2.1 volte per ogni paziente con risposte ACR20 ed ACR70WR rispettivamente. La strategia più vantaggiosa, ovvero la combinazione di etanercept e methotrexate, costa 38 e 23 volte di più per paziente con risposta ACR20 ed ACR70WR rispettivamente, a paragone del solo methotrexate. Se ciò sia vantaggioso o no, dipende dall'accettabilità dei costi per risultato ACR20 o ACR70WR, pari a 42.600 US\$ e 34.800 US\$ rispettivamente (valori del 1999) (cioè, se questi costi in un periodo di tempo di 6 mesi sono considerati accettabili o meno). Lo studio canadese di Coyle (2006: 64) evidenzia un indice di

costo-efficacia superiore alla soglia di 100.000 U\$, ma l'analisi di sensitività aveva rilevato un più alto impatto sui costi indiretti. Inoltre, un altro lavoro evidenzia come l'anakinra non risulti essere costo-efficace in due studi (Wailoo A.J. et al., 2008: 939-946; Clark W. et al., 2004: 1-105), sostanzialmente a causa della sua bassa efficacia nel caso di trials randomizzati controllati.

4.3 Costi Diretti, Costi Indiretti, Costi Sociali

Sono diversi gli studi che sintetizzano studi farmaco-economici in tema di AR, alcuni focalizzano l'attenzione sull'analisi economica completa - ad esempio, i lavori che coprono sia l'analisi economica, sia la valutazione degli outcome clinici- (Maetzel et al., 1998; Ferraz et al., 1997), mentre altri studi riguardano solo i costi (Merkesdal et al., 2002; Rothfuss et al., 1997). Man mano che aumenta il numero dei farmaci a disposizione per il trattamento della patologia, si assiste anche ad un incremento considerevole del numero delle pubblicazioni che riguardano valutazioni di carattere economico.

Gli studi presentano un'ampia variabilità dei costi dei trattamenti della patologia. Di fatto, la mancanza di standard metodologici per la determinazione dei costi in reumatologia può costituire una determinante di tali differenze (Hülsemann et al., 2006: 704). La rassegna della letteratura in materia presentata da Merkesdal et al. (2002) riporta una stima dei costi specifici (c.d. costi diretti) annuali per l'AR che sono ricompresi nel range 1.610-9.970 Euro. Merkesdal et al. (2001: 657-661), nel tentativo di standardizzare la rilevazione delle componenti di costo ai fini del calcolo del costo della patologia, ne presentano una specifica articolazione. Gli autori includono, tra gli "altri costi diretti", le spese di viaggio, le spese di cura a domicilio, i costi di rimodellamento dell'abitazione, le piccole attrezzature mediche, i costi legati a professionisti non medici, il tempo del paziente. Inoltre, tra i "costi correlati alla perdita di produttività" vengono ricompresi: i salari persi, i costi legati alla perdita di produttività per i pazienti occupati (disabilità, assenze per malattia, etc.), i costi legati alla perdita di opportunità (la perdita di giornate di lavoro da parte di familiari per assistenza al paziente, i costi della disabilità per il cambio della vita quotidiana, etc.)

Hülsemann et al. (2006: 704-711) discutono i risultati del cosiddetto Hannover study, partendo da un'ampia analisi delle diverse categorie di costo ricercate quando ci si avvicina allo studio dei costi dell'AR. Dalle 38 categorie di costo, gli autori hanno derivato l'articolazione dei costi alla base dello

studio così come presentata nella tabella 4. Si tratta di una lettura dei costi che li suddivide in: costi del percorso clinico-terapeutico, altri costi correlati alla patologia, e costi connessi alla produttività.

Tabella 4. Categorie di costo (Fonte: nostro adattamento da Hülsemann et al., 2006: 706)

1. Health care costs
1.1. Outpatient
1.1.1. Visits to physicians
1.1.2. Outpatient surgery
1.1.3. Non-physician service utilization
1.1.4. Medication
1.1.5. Diagnostic/Therapeutic procedures and tests
1.1.6. Emergency room visit
1.1.7. Aids and devices
1.2. Inpatient
1.2.1. Acute hospital facilities (surgery)
1.2.2. Acute hospital facilities (without surgery)
1.2.3. Nursing home and rehabilitation
2. Other disease-related costs
2.1. Transportation
2.2. Home health care services
2.3. Home remodeling
2.4. Other medical approaches
3. Productivity Costs
3.1. Loss of productivity
3.2. Additional opportunity costs

Lo studio empirico, avente per oggetto 340 pazienti affetti da AR, è stato realizzato seguendo la metodologia della "micro-costing analysis", tipica degli studi economici in sanità. Il lavoro, oltre che fornire una panoramica dei costi della reumatologia in Germania, risulta di particolare utilità ai fini del disegno di ulteriori studi, suggerendo di:

- a. focalizzare la tipologia di costi che si intende indagare, piuttosto che ricercare il cost of illness, poiché alcune di tali tipologie possono risultare particolarmente rilevanti rispetto ad altre che invece possono essere tralasciate (quale "outpatient surgery" che rappresenta meno dell'1% del totale dei costi diretti);
- b. scegliere l'appropriato grado di dettaglio dei costi, aspetto questo che differisce a seconda che il riferimento venga fatto alla cura dei pazienti ricoverati o esterni (spesso infatti gli studi presentano un'analisi dettagliata dei costi dei pazienti esterni, articolata nelle diverse

componenti, mentre per i pazienti ospedalizzati il costo del trattamento risulta da un importo fisso senza che vi sia il dettaglio dei costi di diagnostica, delle terapie, del servizio infermieristico, del personale medico, etc.);

- c. arruolare pazienti che hanno una diagnosi certa di AR poiché talvolta i database presentano elevate percentuali di pazienti che non ricevono ad esempio DMARDs, quindi non c'è certezza della diagnosi per AR;
- d. porre attenzione alla fonte dei dati, poiché le fonti rispondono ad una prospettiva (i dati forniti dalle istituzioni assicuratrici delle prestazioni sanitarie presentano dati normalmente molto accurati, ma alcuni aspetti talvolta mancano - come la considerazione del tickets -, mentre i dati forniti dai pazienti non coprono altre informazioni - come quelle di carattere clinico sul paziente). Pertanto, viene raccomandato di scegliere la fonte dei dati in relazione all'obiettivo dello studio economico e ponendo attenzione alla validità, fattibilità, aderenza alla realtà del dato, oltre che agli aspetti di protezione dello stesso.

La prevalenza dell'AR in alcune fasce di età contribuisce ad innalzare i costi della stessa, soprattutto nella componente cosiddetta "indiretta". Rat A.C., Boissier M.C. (2004: 518-524) evidenziano come il picco si presenti nella fascia d'età compresa tra i 40 e i 60 anni. L'analisi dell'incidenza dei costi diretti e dei costi indiretti, o meglio dei costi specifici e dei costi sociali, diviene quindi fondamentale ai fini della ricerca di informazioni su cui fondare le decisioni di health policy. Malgrado i tentativi di standardizzazione delle diverse componenti di costo al fine di recuperare comparabilità dei risultati dei vari studi, occorre tener presente che le differenze tra i sistemi sanitari, e/o tra le scelte delle regioni nell'ambito del medesimo Paese, hanno un effetto sull'entità e sulla natura di alcune componenti di costo. Pertanto, riportare i costi medi molto spesso porta a nascondere l'alta variabilità che si presenta tra un paziente e l'altro, poiché come evidenziato da Yelin E., Wanke L.A. (1999: 1209-1218) i costi diretti medi annuali per paziente erano pari a 10.490 Euro, e la mediana era pari a soli 3.332 Euro. Inoltre il riferimento in termini percentuali alle diverse categorie di costo è destinato a modificarsi rapidamente, data l'introduzione dei nuovi farmaci biologici e il ricorso a strategie di trattamento diverse. Nello studio Rat A.C., Boissier M.C. (2004: 518-524) la proporzione dei costi dei farmaci, nell'ambito della macro categoria dei costi diretti, era pari al 33% nel trattamento combinato con idroxiclorichina/sulfasalazina/methotrexate, mentre era pari al 78% nel trattamento combinato con etanercept/methotrexate. La somministrazione dei farmaci biologici quindi può modificare sostanzialmente i risultati delle

analisi dei costi, le proporzioni al loro interno, e conseguentemente le strategie attraverso cui monitorare l'efficienza dei trattamenti della patologia.

Inoltre, tra i fattori che influenzano l'efficienza dei nuovi trattamenti dell'AR, oltre al costo dei farmaci biologici, occorre annoverare anche i costi del controllo della terapia farmacologica, e le economie dovute al ritardo della progressione della patologia. Di fatto, gli studi che hanno per oggetto il costo del trattamento della patologia hanno riscontrato sia una dominanza delle terapie basate sull'anti-TNF α rispetto al metotrexate da solo, sia un buon tasso di costo-efficacia di queste rispetto ai trattamenti tradizionali (Wong J.B., et al., 2002: 400-408; Brennan A. et al., 2004: 62-71). In aggiunta, il numero dei ricoveri ospedalieri sta progressivamente diminuendo.

Accanto agli studi appena richiamati, si è sviluppato un filone avente l'obiettivo di individuare le forme di predizione delle dinamiche dei costi connessi all'AR, indipendentemente dalla tipologia di farmaci somministrata. Il tema della stima dei costi correlati al trattamento di una patologia costituisce un aspetto rilevante ed è alla base delle decisioni di politica farmaceutica e sanitaria nei diversi contesti istituzionali. Fin dall'inizio degli anni '90, vengono utilizzate analisi multivariate e strumenti ad hoc per predire il comportamento dei costi. L'utilizzo dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) permette di concludere la presenza di una correlazione tra qualità di vita del paziente e costi complessivi della patologia (Lubeck D. P. et al., 1986: 488-493; Yelin E., Wanke L.A., 1999: 1209-1218), secondo gli studi fatti nessun'altra variabile risulta poter influenzare i costi in tale ampia misura.

Negli ultimi anni, alcuni studi si sono focalizzati sul costo complessivo sopportato dai pazienti e dalle rispettive famiglie, per la necessità di adattare l'ambiente o per l'aiuto richiesto per lo svolgimento delle attività quotidiane (Kobel G. et al., 2005: 1169-75; Hulsemann J.L. et al., 2005: 1456-61). La disabilità funzionale generata dall'AR è stata considerata di gran lunga il principale indicatore dell'entità dei costi (Kobelt G. et al., 1999; Pentek et al., 2005), tanto che il livello di attività della patologia sembra giocare un ruolo minore nell'influenzare i costi.

Lo studio Kobelt G. et al. (2005: 1169-1175), condotto in Svezia, ha dimostrato come la media dei costi annuali complessivi sia aumentata da 5.500 Euro per i pazienti con un livello di attività della AR moderato e una disabilità funzionale debole, a 21.000 Euro per i pazienti con disabilità grave. Se si considerano i soli costi diretti, i valori vanno rispettivamente da 2.250 a 12.500 Euro. Malgrado tali risultati, non è stato possibile evidenziare alcuna correlazione significativa tra i costi e l'attività della patologia dopo la valutazione HAQ, tranne che per la sospensione delle attività lavorative di breve durata.

Un precedente studio francese (Guillemin F. et al., 2004: 1297-1304), condotto su pazienti con un indice medio di qualità di vita (HAQ) pari a 1,32, ha stimato il costo medio annuale per paziente per il sistema sanitario pubblico pari a 7.420 Euro, di cui circa il 40% è rappresentato dai costi sociali (identificati nei costi della disabilità, nelle indennità per congedi malattia, e nei servizi a domicilio), il 36% da costi di ospedalizzazione ed il 7% dai costi dei medicinali. Lo studio ha permesso, inoltre, di evidenziare come la maggior parte dei parametri definatori della patologia erano individualmente correlati positivamente ai costi. Analogamente a quanto evidenziato sul fronte dei costi, è stato dimostrato che la qualità di vita è significativamente correlata alla capacità funzionale/motoria (Kobelt G. et al., 2005: 1169-1175; Pentek et al., 2005).

Kobelt G. et al. (2008: 804-812) evidenziano come con un indice di qualità di vita (HAQ) inferiore ad 1, il 63% dei pazienti lavorava, mentre con un indice HAQ pari o maggiore di 2, solo il 15% dei pazienti è ancora attivo. Secondo la prospettiva della società, la perdita di produttività costituisce la parte maggiore dei costi (24%), seguita dall'ospedalizzazione (21%), dai medicinali (20%) e dalle cure informali (16%). Secondo la prospettiva del servizio pubblico, il costo di maggiore entità è rappresentato dall'ospedalizzazione (34%), seguito dai medicinali (26%) e dalle indennità (20%). Inoltre i costi sanitari diretti e indiretti hanno dimostrato di costituire una parte consistente del costo totale della patologia, attestandosi tra il 77 e l'80%. A spiegare tale alta incidenza concorre, non solo l'età avanzata dei pazienti che compongono il campione oggetto dello studio, bensì anche l'utilizzo di farmaci biologici da parte di più del 27% dei pazienti (tra questi, al 48,1% era somministrato l'etanercept, al 26,5% l'infliximab, al 25,7% l'adalimumab, e al 3% l'anakinra o il rituximab). Il gruppo dei pazienti trattati con i farmaci biologici, seppure mediamente più giovane, presenta un costo medio indiretto di trattamento ampiamente più elevato, e un costo medio dei farmaci più alto.

4.4. La misurazione dello stato di salute e della qualità di vita

Come richiamato più volte nel corso del presente lavoro, il dolore e la disabilità del paziente affetto da AR costituiscono i principali fattori che ne compromettono la qualità di vita. Negli studi di costo-efficacia, pertanto, la misurazione della qualità di vita spesso costituisce un fattore rilevante da indagare.

Gli strumenti attraverso cui apprezzare la qualità di vita possono essere diversi; tra quelli che permettono la misurazione della disabilità, alcuni sono di tipo generico, e altri specifici del settore reumatologico (Lillegraven, S., Kvien T.K., 2007: 827-840).

Lo Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), largamente utilizzato in molti studi già richiamati, è stato introdotto negli anni ottanta. Seppure sviluppato per essere utilizzato in reumatologia, è stato di fatto impiegato anche per altre patologie. La versione originaria del questionario è articolata in cinque dimensioni: disabilità, costi, dolore/disagio, effetti avversi dei farmaci, e decesso. L'indice di disabilità che ne consegue scaturisce da domande mirate a valutare l'abilità del paziente a svolgere venti attività tipiche della vita quotidiana. Ciascuna domanda prevede quattro possibilità di risposta: senza alcuna difficoltà (0), con qualche difficoltà (1), con molta difficoltà (2), e incapace di svolgere l'attività (3). Le venti attività sono classificate in otto categorie, ad ognuna delle quali è assegnata una valutazione in base al punteggio più alto riportato nella categoria medesima. Ai pazienti sono poste domande anche in merito all'utilizzo di specifici supporti motori, e alla necessità di eventuale aiuto da parte di altra persona per svolgere le attività ricomprese in ciascuna categoria. L'indice HAQ, che ha un range 0-3, costituisce la media dei punti delle otto categorie di domande per attività (Bruce B., Fries J.F., 2005: S14-S18).

Una versione modificata dell'HAQ ha condotto a sviluppare il cosiddetto Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), il quale mantiene una domanda per ciascuna delle otto categorie sopra richiamate, riducendo le variabili/attività da 20 a 8. L'indice MHAQ risulta dalla media delle valutazioni di ciascuna attività. Si tratta di una versione semplificata che può essere facilmente somministrata nella pratica clinica quotidiana, rischia però di sottostimare l'indice di disabilità, soprattutto con riferimento a quei pazienti che presentano una patologia molto attiva (Uhlir T., Haavardsholm E.A., Kvien T.K., 2006: 454-458).

In aggiunta al MHAQ, un questionario multidimensionale (multidimensional health assessment questionnaire - MDHAQ) è stato sviluppato da Pincus T. et al. (1999: 2220-2229) ed include diverse variabili tra cui attività fisica, dolore, stanchezza, ansia e depressione. L'obiettivo di tale questionario è misurare la disabilità in pazienti che presentano condizioni di salute migliori ed evitare l'effetto deprimente dello stato di disabilità che può risultare dal questionario HAQ e MHAQ.

Quelli appena descritti non sono gli unici strumenti che permettono la valutazione dell'efficacia di un trattamento nel caso dell'AR. La misurazione della Qualità di Vita correlata ad uno stato di salute (Health Related Quality of Life - HRQoL) costituisce un'ulteriore possibilità. In tale ambito sono

disponibili scale che riportano valutazioni diverse per ogni dimensione oggetto di indagine, e scale sintetiche che riportano una valutazione unica per ciascun paziente, del tipo da 0.0 (uno stato di salute prossimo alla morte) a 1.0 (uno stato di perfetta qualità di vita). Tra le metodologie specifiche inerenti la valutazione della qualità di vita per i pazienti affetti da AR, si annovera il "rheumatoid arthritis quality of life questionnaire" (RAQoL) (de Jong Z. et al., 1997: 878-883). Si tratta di uno strumento che permette di misurare la qualità di vita con riferimento a trenta affermazioni che esprimono bisogni relativi ad attività importanti per il paziente, che non riesce a soddisfare per effetto della patologia. La valutazione va da 0 a 30, dove il valore più alto rappresenta la qualità di vita peggiore. Tale forma di valutazione è considerata di rapida e agevole compilazione da parte del paziente, ed è già stata utilizzata in precedenti studi aventi ad oggetto gruppi di popolazione nel Regno Unito, in Svezia e in Olanda.

5. Considerazioni conclusive

Nel corso degli anni, il progressivo incremento della spesa per i farmaci ha condotto i diversi Paesi ad individuare delle forme di monitoraggio delle risorse allocate su questa forma di assistenza sanitaria. Diversi fattori infatti hanno inciso sulla crescita della spesa farmaceutica: l'allungamento dell'aspettativa di vita, l'incremento della popolazione anziana, la prevalenza di talune patologie croniche, la rilevanza assunta dalla prevenzione primaria, etc. In particolare, con riferimento a quest'ultimo aspetto, occorre sottolineare come il passaggio da una logica di cura ad una di prevenzione modifichi ampiamente le modalità di destinazione della spesa per l'assistenza sanitaria nell'ambito di un Paese.

Ai fattori sopra richiamati occorre aggiungere l'incremento del costo dei farmaci. Di fatto, il processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci risulta essere particolarmente costoso per le industrie farmaceutiche e, a fronte dei consistenti investimenti fatti, solo una percentuale bassissima di nuove molecole giunge alla commercializzazione. Va da sé quindi, che il prezzo dei farmaci commercializzati deve remunerare l'intero processo di ricerca e sviluppo delle industrie; a ciò si aggiungano anche i fattori legati alla concorrenza tra industrie nord-americane e industrie europee. L'innalzamento del costo dei farmaci poi si scontra con le esigenze di contenimento della spesa sanitaria nel suo complesso, ma anche con le esigenze delle singole strutture di assistenza ospedaliera che sono chiamate a rispettare vincoli di budget; tra questi, anche il contenimento della

spesa farmaceutica entro una determinata proporzione rispetto alla spesa pubblica per l'assistenza sanitaria.

I fattori appena richiamati costituiscono vincoli di contesto anche per i professionisti che nell'ambito delle diverse strutture sono chiamati ad individuare le diverse modalità di trattamento delle patologie. Il progressivo aumento dei fattori vincolanti, ha fatto emergere l'esigenza di individuare un equilibrio tra l'efficacia dei farmaci, le loro caratteristiche terapeutiche, e il costo degli stessi. Le valutazioni economiche, quindi, hanno iniziato a rappresentare gli strumenti fondamentali attraverso cui acquisire informazioni rilevanti per le decisioni terapeutiche. In Italia, diversamente da alcuni contesti internazionali, la diffusione delle valutazioni economiche sembra essere ridotta. Nel nord-America e in alcuni Paesi nord-europei, invece, le valutazioni del tipo costo-efficacia o costo-beneficio sono state ampiamente utilizzate già da molti anni, al fine di ricercare la migliore economicità nelle scelte terapeutiche.

La valutazione economica assume un ruolo particolarmente rilevante quando riferita ad un contesto caratterizzato da patologie croniche, dove la malattia non può essere risolta e il trattamento proseguirà per tutta la vita del paziente nell'intento di arrestare o rallentare il progredire della patologia. Le patologie croniche, infatti, come è l'artrite reumatoide presa in esame nel corso del presente lavoro, sono forti induttori di spesa farmaceutica. Inoltre, con riferimento a tali patologie, l'incremento del prezzo dei farmaci qual è nel caso dell'utilizzo di farmaci cosiddetti biologici, modifica fortemente la valutazione economica, e quindi può cambiare la natura della scelta terapeutica.

Come evidenziato nel corso del lavoro, l'AR può essere oggetto di diversi trattamenti combinati che vedono l'interazione dei farmaci convenzionali (DMARDs) e dei farmaci biologici. Questi ultimi hanno modificato molto la struttura dei costi della spesa farmaceutica, poiché sono considerati farmaci ad alto costo, ed incidono in maniera rilevante sui budget per i farmaci di cui le diverse unità di cura dispongono. Gli studi clinici evidenziano anche numerosi effetti avversi connessi alla somministrazione di ciascuno dei farmaci biologici usati nella cura dell'AR; tuttavia, gli studi che presentano valutazioni economiche sono ancora limitati. L'analisi della letteratura effettuata e la considerazione di precedenti rassegne bibliografiche sull'argomento hanno evidenziato la carenza di studi di costo-efficacia realizzati su medesime popolazioni, di modo tale da rendere comparabili i risultati. La maggior parte degli studi ha per oggetto la popolazione americana, e del centro-nord Europa, mentre molto ridotto è il contributo italiano. A ciò si aggiunge anche la mancanza di studi di lungo termine aventi ad oggetto i farmaci biologici, pertanto quasi tutte le valutazioni disponibili

oggi riguardano solo il breve termine e non sono noti risultati di analisi di convenienza economica su un arco temporale medio-lungo.

Altro aspetto rilevante ai fini della valutazione economica nel trattamento dell'AR, è costituito dall'alto impatto che la disabilità generata dalla patologia ha in termini di costi e di qualità della vita. Pertanto, si dovrebbe soppesare attentamente il costo totale delle strategie terapeutiche e se queste sono in grado di condurre alla prevenzione della disabilità a lungo termine (che può significare che sono vantaggiosi in termini economici). Nel lungo termine, infatti, i costi della malattia sono destinati ad aumentare ampiamente. Ai costi specifici (definiti dalla letteratura come "diretti") del trattamento della malattia, si aggiungono i costi indotti che sono a carico della società, delle famiglie, dei malati stessi, e non vengono contabilizzati dai servizi sanitari. Questi sono definiti costi "indiretti" dalla letteratura in materia, e comunque vengono annoverati tra i costi sociali, vale a dire che costituiscono quella dimensione di costo che è a carico della società. Le componenti di costo appena richiamate sono particolarmente consistenti soprattutto nel lungo periodo, e seppure non ricadono nell'ambito del servizio sanitario possono costituire una rilevante variabile da valutare in relazione alle diverse tipologie di cura somministrate. Decisioni sulla tipologia di cura saranno basate sul bilancio dei costi diretti ed indiretti, che possono essere stimati precisamente ma potrebbero variare sostanzialmente fra e all'interno delle diverse esperienze nazionali, prevedendo costi indiretti futuri più bassi dalla combinazione di DMARDs e agenti biologici. Seppure i farmaci biologici abbiano indotto un enorme cambiamento nella cura dell'AR, la mancanza di studi di efficacia riferiti al lungo termine, e la carenza di analisi economiche prospettive e obiettive, rendono ancora discusse le terapie che impiegano gli agenti biologici, rispetto ai tradizioni farmaci DMARDs.

Tale gap apre alla necessità di realizzare studi in tale direzione. L'acquisizione di informazioni inerenti l'efficacia e la valutazione economica degli agenti biologici nel lungo termine potrebbe poi condurre alla definizione di protocolli terapeutici condivisi, e quindi ad uniformare anche le pratiche terapeutiche.

Bibliografia

- Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M. et al. (1997), Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis, *Lancet*; 350: 309–18
- Brennan A., Bansback N., Reynolds A., Conway P. (2004), Modeling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology*; 43:62–71.
- Bruce B., Fries J.F. (2005), The Health Assessment Questionnaire (HAQ), *Clinical and Experimental Rheumatology*, 23: S14-S18.
- Cerra R., Ravasio R., Porcaro F. (2009), Il costo dell'Artrite Reumatoide: l'esperienza dell'ASL della Provincia di Pavia, *HTA Giornale Italiano di Health Technology Assessment*: 2(3), 111-117.
- Choy E.H., Smith C., Dore C.J., Scott D.L. (2005), A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. *Rheumatology (Oxford)*; 44:1414–21.
- Ciocci A., Buratti L., Coari G., Di Franco M., Iagnocco A.M., Maceri M.T., Serio A. (2001), Artrite reumatoide: stima della frequenza dei ricoveri e valutazione dei costi della malattia, *Reumatismo*; 53(3): 215-222.
- de Jong Z., van der Heijde D., McKenna SP, Whalley D. (1997), The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *British Journal of Rheumatology*, 36: 878-883.
- Dejaco C., Duftner C., et al. (2009), Arthritis: Abatacept, ein selektiver Modulator der T-Zell-Kostimulation, *Wien Med Wochenschr* 159/3–4: 70-75.
- Drummond M.F., o'Brien B.J., et al. (1997), *Methods for the economic evaluation of Health care Programmes*. Oxford: oxford university Press.
- El Desoky E.S. (2001), Pharmacotherapy of Rheumatoid Arthritis: An Overview, *Current Therapeutic Research*, VOL. 62, No. 2: 92-112.
- Elliott, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M., Kalden, J.R., Antoni, A., Smolen, J.S., Leeb, B., Breedveld, F.C., Macfarlane, J.D., Bijl, H., Woody, J.N. (1994). Randomised doubleblind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 344 (8930), 1105–1110.

- Elliott, M.J., Maini, R.N., Feldmann, M., Long-Fox, A., Charles, P., Katsikis, P., Brennan, F.M., Walker, J., Bijl, H., Ghrayeb, J., Woody, J. (1993). Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 36 (12), 1681–1690.
- Ferraz M.B., Maetzel A., Bombardier C. (1997) A summary of economic evaluations published in the field of rheumatology and related disciplines. *Arthritis Rheum* 40:1587–1593.
- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. (1998), *Principi di chimica farmaceutica*, III edizione italiana, Piccin editore, Padova.
- Furst D.E. (2004), Anakinra: Review of Recombinant Human Interleukin- I Receptor Antagonist in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Clinical Therapeutics*, vol. 26, n. 12, 1960-1975.
- Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M., et al. (2003), Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 30: 2563–2571.
- Garattini L., Grilli R., et al. (1995), A proposal for italian guidelines in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics*; 7(1): 1-6.
- Guillemin F., Durieux S., Daures J.P., et al. (2004) Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *J Rheumatol*; 31: 1297-1304.
- Hülsemann J.L., Ruof J., Zeidler H., Mittendorf T. (2006), Costs in rheumatology: results and lessons learned from the ‘Hannover Costing Study’. *Rheumatol Int* 26: 704–711.
- Hulsemann J.L., Mittendorf T., Merkesdal S., et al. (2005), Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Ann Rheum Dis*; 64: 1456-61.
- Hyrich K.L., Lunt M., Watson K.D. et al, (2007). Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 56:13–20.
- Katz W.A., Gottlieb N.L., Jaffe I., et al. (1987), Criteria for initiating therapy with disease modifying drugs (DMARD) in Rheumatoid arthritis (abstr). *Arthritis Rheum*; 30: S61
- Kobelt G., Eberhardt K., Jönsson L., et al. (1999), Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum*; 42: 347-356.

- Kobelt G., Lindgren P., Lindroth Y., et al. (2005), Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford); 44: 1169-75.
- Kobelt G., Lindgren P., Young A. (2002), Modelling the costs and effects of leflunomide in rheumatoid arthritis, *Eur J health Econom*, n. 3: 180-187.
- Kobelt G., Woronoff A.F., Richard B. et al. (2008), Actualité sur la maladie, coûts et qualité de vie des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en France: étude ECO-PR, *Revue du Rhumatisme*, 75: 804-812.
- Laas K., Peltomaa R., Leirisalo-Repo M., (2008), Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 927-932.
- Lajas C., Abásolo L., Bellajdel B., et al. (2003), Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*; 49: 64-70
- Leardini G., Salaffi F., Montanelli R., et al. (2002), A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol*; 20: 505-515.
- Lee D.M., Weinblatt M.E. (2001), Rheumatoid arthritis. *Lancet*; 358: 903–911.
- Lillegraven S., Kvien T.K. (2007), Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 21, n. 5: 827-840.
- Lubeck D.P., Spitz P.W., Fries J.F., Wolfe F., Mitchell D.M., Roth S.H. (1986). A multicenter study of annual health service utilization and costs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*; 29: 488–93.
- Lundkvist J., Kastäng F., Kobelt G. (2008), The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs, *Eur J Health Econ* 8 (Suppl 2): S49–S60
- Maetzel A., Ferraz M.B., Bombardier C. (1998) A review of costeffectiveness analyses in rheumatology and related disciplines. *Curr Opin Rheumatol* 10:136–140.
- Maetzel A., Li L.C., Pencharz J. et al. (2004), The economic burden associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and hypertension: a comparative study. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 395-401.
- McIntosh E. (1996) The cost of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*; 35: 781–90.
- Merkesdal S., Ruof J., Mittendorf T., Mau W., Zeidler H. (2002). Health economic research in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 61:21–29

- Merkesdal S., Ruof J, Hulsemann JL, Schoeffski O, Maetzel A, MauW, et al. (2001), Development of a matrix of cost domains in economic evaluation of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*; 28:657–61.
- Michaud K., Messer J., Choi H.K., Wolfe F. (2003), Direct medical costs and their predictors in persons with rheumatoid arthritis: a 3 year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum.*; 48:2750–2762.
- Mok C.C. (2006), Biological therapies for rheumatoid arthritis: beyond TNF- α blockade, *APLAR Journal of Rheumatology*; 9: 200–205.
- Morrow J., Nelson J.L., Watts R., Isenberg D. (1999), *Rheumatoid arthritis*. In: Autoimmune rheumatic diseases. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 104–146.
- O'Dell J. (1997), Combination DMARD therapy for rheumatoid arthritis: apparent universal acceptance. *Arthritis Rheum* 40 (suppl 9): 50.
- O'Dell J.R., Haire C.E., Erikson N. et al. (1996), Treatment of Rheumatoid Arthritis with Methotrexate Alone, Sulfasalazine and Hydroxychloroquine, or a Combination of All Three Medications, *The New England Journal of Medicine*, 334(20): 1287-1291
- OECD (2009), *Health data Report*, November;
- Osiri M., Maetzel A., et al. (2007). Cost effectiveness analysis of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 27: 1063-1069.
- Patel T., Gordon K.B. (2004), Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatologic Therapy*, Vol. 17: 427-431.
- Pentek M., Kobelt G., Szekanecz Z., et al. (2005), Burden of illness, costs and outcomes of rheumatoid arthritis in Hungary. *Value Health*; 8: A29.
- Pincus T., Swearing C., Wolfe F. (1999), Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis and Rheumatism*, 42: 2220-2229.
- Pincus, T., Callahan, L.F. (1993). What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis. Clin. North Am.* 19, 123–151.
- Pugner K.M., Scott D.I., Holmes J. W., and Hieke K. (2000), The Costs of Rheumatoid Arthritis: An International Long-term View, *Semin Arthritis Rheum* 29: 305-320.

- Rat A.C., Boissier M.C. (2004). Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs, *Joint Bone Spine* 71: 518-524.
- Regione Campania, Deliberazione n. 1091 del 27 giugno 2008, Percorso diagnostico terapeutico per la prescrizione di farmaci per il trattamento dell'AR – Specialità Abatacept.
- Regione Emilia Romagna, Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali (2010), Linee Guida terapeutiche/2 per il Trattamento sistemico dell'AR nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici, (marzo 2010).
- Rothfuss J., Mau W., Zeidler H., Brenner M.H. (1997) Socioeconomic evaluation of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 26:771–779.
- Schattenkirchner M. (2000), The use of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: an experimental and clinical review, *Immunopharmacology*, 47: 291-298.
- Schiff M., Bassette L. (2010), Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 29: 583-591;
- Scroccaro G. (2009), La spesa farmaceutica ospedaliera e il costo dei farmaci innovativi, *CARE*, n. 2, pp. 36-38;
- Smolen J.S. (2009), Ten years of infliximab: Insights from clinical trials in rheumatoid arthritis, *European Journal of Pharmacology*, 623 (2009) S5–S9.
- Sonnenberg F., Beck J. (1993), Markov models in medical decision making. *Med Decis Making* 13: 322-338;
- Tarricone R., *Valutazioni economiche e management in sanità. Applicazioni ai programmi e tecnologie sanitarie*, Milano, McGraw-Hill, 2004.
- Uhlig T., Haavardsholm E.A., Kvien T.K. (2006), Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 454-458.
- UVEF (Unità di valutazione dell'efficacia del Farmaco) Verona (2008). Scheda Abatacept.
- Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E., et al. (2003), Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 48 : 35–45.
- Wolfe F. (1995), The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis, *Baillière' s Clinical Rheumatology* – 619, Vol. 9, No. 4, November: 619-632
- Wolfe, F. (1996). The natural history of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 44, 13–22 Suppl.

- Wolfe, F.E., Hawley, D.J. (1998). The longterm outcome of rheumatoid arthritis. Work disability: a prospective 18 year study of 816 patients. *J. Rheumatol.* 25, 2108–2117.
- Wong J.B., Singh G., Kavanaugh A. (2002), Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med*; 113: 400–8.
- Yelin E., Wanke L.A. (1999), An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum*; 42: 1209–18.
- Yen J.-H. (2006), Treatment of early rheumatoid arthritis in developing countries. Biologics or disease-modifying anti-rheumatic drugs? *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60; 688–692.