

ANALISI DI COSTO EFFICACIA DEI FARMACI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Cost-effectiveness analysis of drugs biological in rheumatoid arthritis

Daniela Fedele, Anna Marra, Rossella Carletti, Paola Scanavacca

UO Farmacia Ospedaliera. Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

Keywords

Rheumatoid arthritis
Biologics
DAS28

Abstract

Background With the advent of biologics, the treatment of rheumatoid arthritis (RA) has undergone a revolution and their prescription went through a significant acceleration. Biological drugs are very expensive and this obviously raises the SSN faced with the dilemma of how to reconcile the needs of health care cost containment with the right to health of all patients. In this context, it was decided to analyse through a survey of economic cost-effectiveness the use and impact of biological drugs in the treatment of RA in Rheumatology Unit of University Hospital of Ferrara (AOUFE).

Methods Clinical data available for patients with RA with a new prescription or switch to biological therapy in the period April 2010-March 2013 were collected from medical records. For all prescriptions with at least a follow-up of six months, we evaluated the effectiveness of the treatment in terms of reduction of clinic index DAS 28; we also conducted a pharmacoeconomic analysis evaluating the costs incurred for a drug therapy for 24 weeks in relation to the values of average decrease of DAS 28 obtained after a treatment period of the same length.

Results After six months of treatment, a reduction was seen in the average distribution of DAS28 from 5.13 to 3.39 t0 to t6. Applying the Student's t test for paired data, the difference between the average values of DAS28 before and after treatment is significant for $p < 0.001$. The average decrease of DAS28 more pronounced there was with tocilizumab (-3.00 ± 1.77). Tocilizumab, compared with a higher cost, is the most cost effective drug with a cost of € 2,225.96 per unit decrease of DAS28.

Conclusions Even with the limitations of a retrospective cost effectiveness analysis that took account only of some direct costs and a single clinicometric index, our study is a tool towards building within AOUFE, a monitoring system of the correct use of biologics in RA.

Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica infiammatoria che colpisce le articolazioni, spesso con carattere evolutivo e distruttivo, ma che può interessare anche altri tessuti dell'organismo con coinvolgimento extra-articolare. In Italia il tasso di prevalenza è dello 0,7% con una stima di 410.000 individui malati. L'incidenza è pari a circa 6 nuovi casi ogni 10.000 persone/anno. Si è assistito, negli ultimi anni, ad un progressivo incremento del tasso di incidenza con l'avanzare dell'età e quindi ad un innalzamento dell'età media di esordio da 50 a 57 anni. La malattia è da 3 a 5 volte più comune nel sesso femminile rispetto a quello maschile mentre, nella popolazione anziana, l'incidenza tende a raggiungere la parità nei 2 sessi [1]. L'AR implica notevoli costi sia per i singoli pazienti che per la società. Una stima complessiva dei costi diretti in Italia (spese mediche per le cure) rileva un ammontare di circa 1 miliardo di euro per anno che sale a 5 miliardi calcolando anche i costi indiretti (legati a perdita di lavoro/produzione del malato e di chi lo assiste) [2]. Per il trattamento dell'AR oggi esistono numerose opzioni terapeutiche che la ricerca e l'industria farmaceutica mettono a disposizione: da una parte vi sono i farmaci convenzionali, che sono impiegati allo scopo di mantenere sotto controllo il dolore e l'infiammazione e di

Corrispondenza: Daniela Fedele, UO Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara. Corso Giovecca, 203 - 44121 Ferrara. E-mail: d.fedele@ospfe.it

rallentare l'evoluzione della malattia, dall'altra sono disponibili nuovi farmaci biologici che agiscono su target pro-infiammatori e che, usati da soli o in combinazione con i tradizionali, hanno lo scopo di ridurre il danno articolare, la disabilità e la perdita funzionale, migliorando pertanto la qualità della vita [3]. Obiettivi del trattamento farmacologico nell'AR sono la remissione clinica e funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di *minimal disease activity* (MDA) e la mancata progressione radiologica della malattia; generalmente l'efficacia di un trattamento con farmaci biologici viene valutata dopo 12-24 settimane di terapia.

Con l'avvento dei suddetti farmaci la terapia dell'AR ha subito una vera e propria rivoluzione e, come spesso accade, la loro prescrizione - e quindi il loro consumo - ha registrato una notevole accelerazione negli ultimi 10 anni. È accaduto così che il ricorso ai farmaci biologici sia divenuto sempre più precoce e il loro uso in associazione con i farmaci tradizionali si sia fatto sempre più frequente, proprio perché il goal terapeutico primario consiste oggi nell'ottenere la remissione della malattia nel tempo più rapido possibile. I farmaci biologici sono ovviamente molto costosi e si stima che i costi medi per paziente nel primo anno di cura si aggirino fra i 13 e i 15.000 euro: questo pone ovviamente i diversi sistemi sanitari nazionali di fronte al dilemma di come conciliare le esigenze di contenimento della spesa sanitaria con i diritti alla salute di tutti i pazienti, sicché in ogni Stato sono possibili diverse strategie e differenti modalità di accesso alle medesime cure [4].

In tale contesto, si è deciso di analizzare tramite un'indagine di farmacoutilizzazione e farmaco economica di costo-efficacia l'impiego e l'impatto dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide presso l'Unità Operativa (UO) di Reumatologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara.

Materiali e metodi

Sono stati raccolti dalle cartelle cliniche ambulatoriali tutti i dati clinico-terapeutici disponibili dei pazienti con diagnosi di AR con una nuova prescrizione o switch di terapia biologica nel periodo aprile 2010-marzo 2013. Per tutti i pazienti inclusi nello studio sono state rilevate le seguenti caratteristiche:

- Sesso e fascia d'età
- Farmaco biologico prescritto (in monoterapia o associazione)
- DMARD (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) in associazione
- Valore di DAS28 (*Disease Activity Score*)
- Diagnosi (AR, *EarlyAR*)
- Prime prescrizioni e switch di terapia
- Numero di farmaci biologici prescritti in successione
- Dipendenza da steroidi

Della coorte di pazienti precedentemente descritti, sono stati considerati quelli con un follow-up a 6 mesi dopo trattamento con una stessa molecola e valutata l'eventuale risposta alla terapia secondo i criteri EULAR [5] in termini di decremento di DAS 28 dal tempo 0 a 6 mesi. I suddetti criteri classificano la risposta alla terapia in base al valore di DAS28 caratterizzante la patologia prima del nuovo trattamento: per tutti i livelli di attività di malattia si definisce "non risposta" un decremento del DAS28 $<0,6$; per malattia con DAS28 $\leq 5,1$ si definisce "risposta moderata" un decremento di DAS28 tra 0,6 e 1,2; per malattia con DAS28 $>5,1$ per definire la risposta moderata deve prodursi un decremento di DAS28 $>1,2$.

I pazienti che nel periodo d'analisi aprile 2010-marzo 2013 avevano avuto uno o più switch di terapia sono stati considerati più volte se presente un follow-up di 6 mesi per tutti i trattamenti seguiti. Per tutti i principi attivi è stato calcolato un decremento medio di DAS28 secondo la formula $t_{6 \text{ medio}} - t_{0 \text{ medio}}$ e definito il farmaco più efficace. I risultati ottenuti sono stati analizzati con il metodo statistico "t test di Student per dati appaiati" per valutarne la significatività. Per ogni molecola, dimostratasi efficace nella precedente analisi (in termini di maggior decremento di DAS28 dopo sei mesi di trattamento), è stato in seguito analizzato il profilo di costo/efficacia calcolando il costo medio sostenuto per ottenere un decremento unitario di DAS28. I costi sono stati calcolati tenendo conto di costi diretti quali costo del farmaco biologico, costo della somministrazione e delle indagini diagnostiche e di laboratorio allo screening

e al controllo. Il costo del trattamento farmacologico è stato definito sulla base dei prezzi di gara di Area Vasta sostenuti dall'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara e delle posologie riportate nelle schede tecniche per l'indicazione "Artrite reumatoide" per un paziente adulto di 70 kg per un periodo di trattamento pari a 24 settimane. I costi di somministrazione, di indagini diagnostiche e di laboratorio sono stati ricavati dal nomenclatore tariffario della Regione Emilia Romagna [6]. I costi ottenuti per ogni principio attivo, sono stati rapportati al valore medio di decremento dell'indicatore di efficacia DAS28 dalla settimana 0 alla settimana 24.

Risultati e discussione

Sono state rilevate 118 prescrizioni di terapia biologica nella finestra di tempo considerata, relative a 101 pazienti di cui la maggioranza di sesso femminile (**Tabella 1**). Il rapporto femmine:maschi (F:M) era pari a 5:1, leggermente più alto rispetto alle medie nazionale e internazionale che vedono un rapporto F:M pari a 3:1-4:1. La fascia d'età più rappresentativa era la VII decade, con 31 pazienti su 101, seguita dalla V e la VI decade rispettivamente con 21 e 24 pazienti. Le 118 prescrizioni riguardavano soprattutto etanercept (37; 31,4%), seguito da adalimumab (23; 19,5%), rituximab (20; 16,9%) e tocilizumab (19; 16,1%), in linea con quanto riportato negli ultimi Rapporti Osmed [7,8]. Nel 61% (72) le prescrizioni riguardavano terapie di associazione: il 67% (48) con metotrexato (MTX), le restanti con leflunomide (LEF). La maggioranza delle prescrizioni riguardava pazienti corticosteroidi-dipendenti (92%; 108). Bisogna precisare che a differenza di etanercept, adalimumab, certolizumab e tocilizumab, per i quali l'uso del biologico da scheda tecnica è consigliato anche in monoterapia, tutti gli altri biologici sono autorizzati per l'impiego solo in associazione a MTX. In tutte le prescrizioni di abatacept (6) e rituximab (11) in monoterapia era riportata nell'anamnesi farmacologica intolleranza o comparsa di reazioni avverse (ADR) a MTX o LEF. Per quanto riguarda la diagnosi, nella quasi totalità (116/118) delle prescrizioni il paziente era affetto da AR, i restanti 2 casi da Early AR. Dei pazienti con AR, 66 avevano diagnosi di AR aggressiva, 51 di AR attiva. Nel 51% si trattava del primo biologico (60), nel 32% (38) si trattava di un secondo biologico; nei restanti casi, il terzo, quarto e quinto biologico non rappresentavano mai un terzo anti-TNF alfa, in linea con le Linee Guida EULAR 2010 [9], SIR [10] e RER [11]. Il grado di attività di malattia, in base alla classificazione EULAR [5], era di eleva-

Tabella 1 Caratteristiche delle prescrizioni oggetto dello studio

PAZIENTI (N = 101)		
Femmine, N (%)		87 (86,1)
Maschi, N (%)		14 (13,9)
Età (anni), media±DS		56,85±13,08
	Maschi	58,75±11,01
	Femmine	56,31±13,51
PRESCRIZIONI (N = 118)		
Provenienza, N (%)		
	Naïve	101 (85,6)
	Switch	17 (14,4)
Monoterapia, N (%)		46 (39,0)
DMARD in associazione, N (%)		72 (61,0)
	MTX	48 (66,7)
	LEF	24 (33,3)
Farmaco biologico prescritto, N (%)		
	etanercept	37 (31,4)
	adalimumab	23 (19,5)
	infliximab	1 (0,8)
	tocilizumab	19 (16,1)
	certolizumab pegol	1 (0,8)
	golimumab	1 (0,8)
	rituximab	20 (16,9)
	abatacept	16 (13,6)

ta attività ($DAS28 > 5,1$) in più della metà dei casi (56%; 66), di grado moderato ($3,2 > DAS28 \geq 5,1$) nel 43% (51). In una sola prescrizione il biologico era stato somministrato in lieve attività di malattia ($DAS28 \leq 3,2$). In quest'ultimo, nonostante una *low disease activity*, la prescrizione era appropriata in quanto presente un danno strutturale progressivo con evidenza radiologica.

Delle 118 prescrizioni analizzate, 99 erano complete di follow-up a 6 mesi. Sulla base dei criteri EULAR, è stata ottenuta una risposta moderata al trattamento nel 64,6% delle prescrizioni; di queste l'etanercept è stato il farmaco con il maggior numero di risposte moderate (18,2%; 25). Tra le risposte moderate, il 61% (39) era dovuta ad una terapia di associazione biologici+DMARD (Figura 1 e 2), a conferma di quanto evidenziato in uno studio da Finckh et al. [12] che avevano osservato come il trattamento con farmaci anti-TNF alfa (infliximab o etanercept) associati ad un DMARD è più efficace della monoterapia con etanercept nel controllare la progressione dell'erosione ($p=0,045$).

Dopo un periodo di trattamento di sei mesi con farmaci biologici, si è registrata, nei pazienti considerati, una riduzione della media dei DAS28 da 5,13 al t0 al 3,39 al t6. Applicando il test t di Student per dati appaiati, come evidenziato dalla Figura 3, si può concludere che la differenza tra i valori medi di DAS28 prima e dopo il trattamento è significativa per $p < 0,001$.

Figura 1
Prescrizioni suddivise per principio attivo e risposta al trattamento secondo criteri EULAR

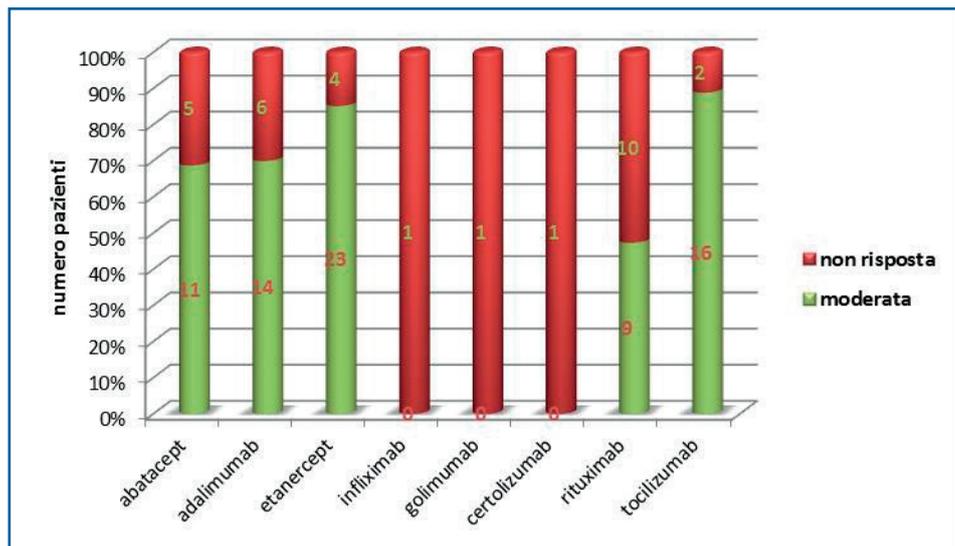
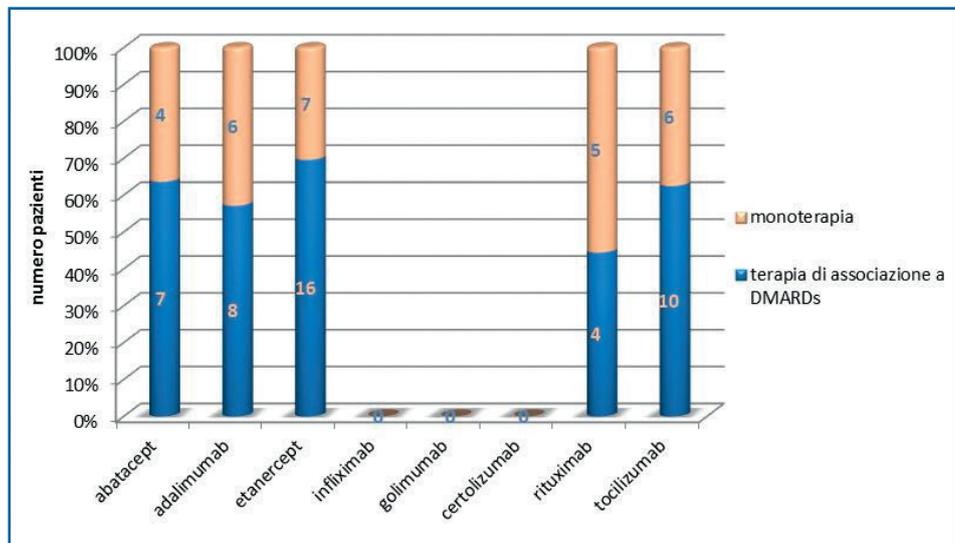


Figura 2
Terapie con risposta moderata suddivise per principio attivo e tipo di trattamento



Per quanto riguarda le molecole in dettaglio, la diminuzione media \pm DS di DAS28 più marcata si è avuta con il tocilizumab (-3,00 \pm 1,77) seguito da adalimumab (-1,79 \pm 1,65), abatacept (-1,62 \pm 1,86), etanercept (-1,59 \pm 1,25) e da rituximab (-0,95 \pm 1,34). Tutte le altre molecole sono risultate non efficaci, non determinando alcuna riduzione del DAS28 o addirittura un aumento dell'attività di malattia (**Figura 4**). Bisogna però considerare che golimumab, certolizumab e infliximab sono le molecole meno impiegate nella nostra realtà per il trattamento dell'AR, per le quali si sono avute in totale solo 3 prescrizioni.

In letteratura non sono presenti studi clinici randomizzati *head to head* tra biologici ma solo revisioni sistematiche con confronto indiretto, che hanno evidenziato un sovrapponibile profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza. La revisione Cochrane del 2011 [13] aveva indagato circa l'efficacia e la sicurezza di etanercept, adalimumab, infliximab, anakinra, abatacept e rituximab e aveva concluso in termini di ACR50 (*American College of Rheumatology criteria*) una pari efficacia tra i vari biologici ad esclusione di anakinra, che in due studi si è dimostrato inferiore ad adalimumab (OR ada 2,20; IC 95% 1,01-4,75) e di etanercept (OR anak 0,34; 0,14-0,81).

Nonostante tutti i limiti dell'analisi, che non ha tenuto conto delle caratteristiche basali dei pazienti, patologie e terapie precedenti e concomitanti, il dato sembra essere in linea con i dati dello studio ADACTA [14], uno studio di 24 settimane, in doppio

Figura 3
DAS28 prima e dopo il trattamento

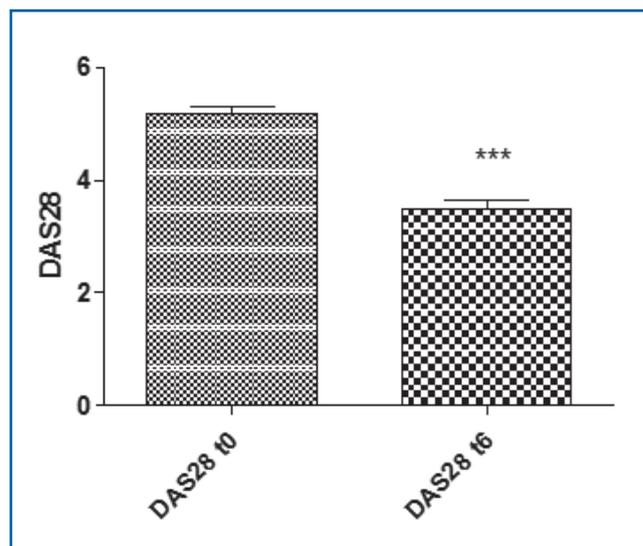
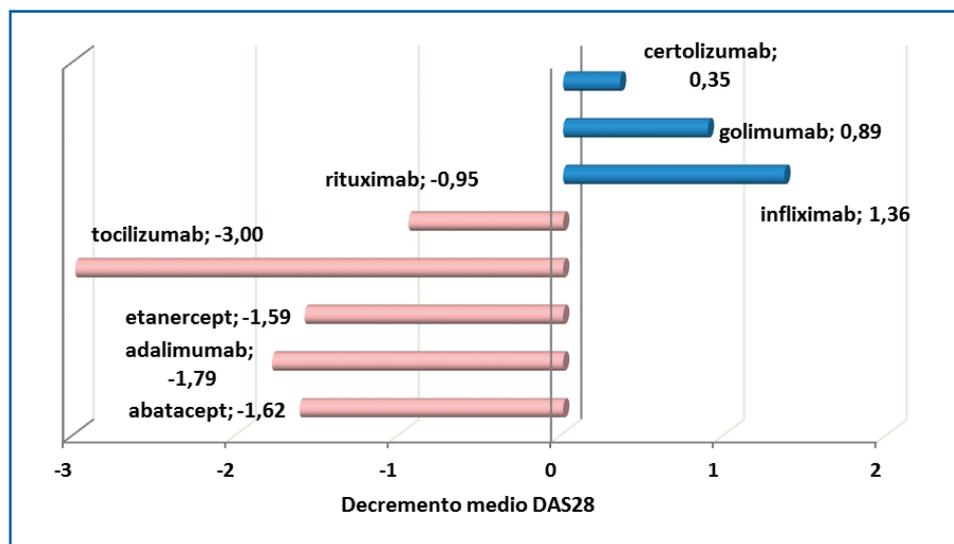


Figura 4
Decrementi medi DAS28 per principio attivo al follow-up (6 mesi)



cieco, controllato con placebo, in cui 326 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a 8 mg/kg di tocilizumab per infusione endovenosa ogni 4 settimane oppure a 40 mg di adalimumab per via sottocutanea ogni 2 settimane. Il trattamento è durato 24 settimane. I pazienti eleggibili dovevano essere naïve ai farmaci biologici con un punteggio alla scala DAS28 superiore a 5,1, con almeno 6 articolazioni tumefatte e 8 dolenti e una velocità di sedimentazione eritrocitaria superiore a 28 mm/ora o un livello di proteina C-reattiva di almeno 1,0 mg/dL al basale. Riguardo all'endpoint primario (cambiamenti del punteggio DAS28 rispetto al basale), tocilizumab è risultato nettamente superiore con un calo dei punteggi medi di 3,3 punti, contro 1,8 punti con adalimumab ($p < 0,0001$). Maggiori benefici sono stati ottenuti con tocilizumab anche negli endpoint secondari di efficacia: bassa attività di malattia (DAS28 $\leq 3,2$): 51,5% tocilizumab, 19,8% adalimumab; remissione (DAS28 $\leq 2,6$): 39,9% tocilizumab, 10,5% adalimumab; ACR20: 65,0% tocilizumab, 49,4% adalimumab; ACR50: 47,2% tocilizumab, 27,8% adalimumab; ACR70: 32,5% tocilizumab, 17,9% adalimumab.

Uno degli aspetti che sicuramente incide significativamente sull'effettivo impiego dei farmaci biologici nella pratica clinica quotidiana è certamente quello farmacoeconomico. Il costo annuo per il trattamento di un paziente con un farmaco anti-TNF alfa, che si colloca tra i 7000 e i 13.000 euro a seconda della molecola usata e dello schema di trattamento impostato, è certamente di gran lunga superiore a quello di qualunque terapia di fondo tradizionale normalmente utilizzata in reumatologia [15]. Questo aspetto ha fatto sì che, fin dalla loro introduzione sul mercato, i farmaci biologici siano stati sottoposti ad una regolamentazione precisa al fine anche di limitare una spesa sanitaria che da sempre rappresenta un problema per il Sistema Sanitario Nazionale italiano. Recentemente sono stati peraltro pubblicati studi internazionali che hanno dimostrato come i farmaci biologici nella terapia dell'artrite reumatoide, a fronte di un costo assoluto iniziale più elevato, grazie alla capacità di prevenire nel tempo la disabilità legata alla malattia, siano in grado di ridurre sulla lunga distanza la spesa sanitaria e socio-economica, con un bilancio quindi positivo [16].

L'accesso alla terapia con farmaci biologici prevede una serie di screening, come esami di laboratorio e indagini diagnostiche, e controlli ogni 3-6 mesi. Sono inoltre importanti da considerare i costi di somministrazione; ovviamente i biologici per via endovenosa implicano un costo superiore, correlato all'assistenza durante l'infusione della terapia, a fronte dei biologici per via sottocutanea che prevedono solo nel primo anno un training del paziente da parte di infermieri professionali per le prime tre somministrazioni della terapia. Nell'analisi di costo efficacia sono stati considerati solo i farmaci biologici per i quali si sono registrati decrementi DAS28 nella precedente analisi di efficacia (etanercept, adalimumab, tocilizumab, abatacept, rituximab). Rapportando, per ogni principio attivo, alla riduzione media di DAS28 ottenuta dopo una terapia di 6 mesi i costi diretti correlati alla terapia farmacologica sostenuti dall'Azienda Ospedaliera nell'arco di sei mesi, quali costo del farmaco calcolato sulla base della posologia indicata in scheda tecnica, costo della somministrazione e costi di esami diagnostici e laboratoristici di screening e di controllo (**Tabella 2**), si è osservato che il tocilizumab, a fronte di un costo superiore a quello di etanercept, adalimumab e rituximab, risulta il farmaco più costo-efficace con un costo di €2225,96 per decremento unitario di DAS28 (**Figura 5**).

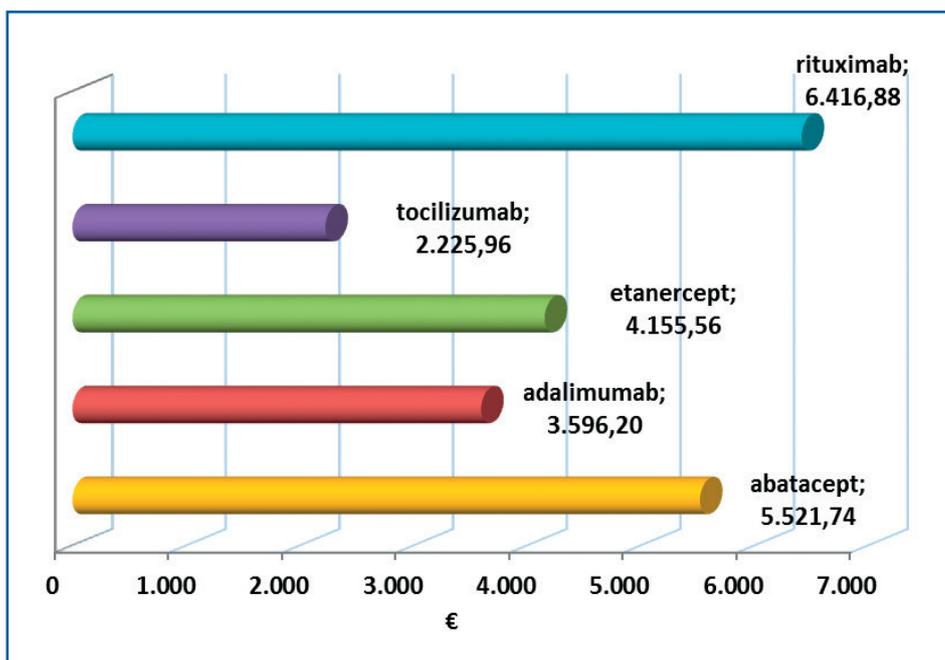
I dati ottenuti sono in linea con quanto evidenziato dall'analisi di simulazione costo-utilità di Capri e Benucci [17], condotta dalla prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, che ha previsto la comparazione di tocilizumab, in combinazione con methotrexate, con i farmaci biologici più frequentemente prescritti nel trattamento dei pazienti con AR di grado moderato/severo con una risposta inadeguata ai DMARD. Tale studio ha dimostrato che tocilizumab in sostituzione a etanercept nella sequenza terapeutica dei farmaci biologici utilizzati nel trattamento dell'AR con le caratteristiche sopra descritte, risulta l'alternativa dominante, con un guadagno di anni di vita pesati per la qualità (QALY) e una riduzione in termini di costi medici. L'analisi di *budget impact* sul SSN ha permesso di stimare che, nei pazienti con AR di grado moderato-severo, l'utilizzo di tocilizumab come prima scelta nell'ambito del trattamento con farmaci biologici porta a una riduzione dei costi di gestione della

Tabella 2 Costi diretti totali aziendali medi per principio attivo

Principio attivo	Posologia	Costo aziendale terapia 6 mesi pz 70 kg	Costo screening iniziale (esami diagnostici e di laboratorio)	Costo monitoraggio trimestrale (2 volte in 6 mesi)	Costo monitoraggio lipidico (una sola volta in 24 settimane)	Costo somministrazione terapia (6 mesi)	Costi totali 6 mesi
Etanercept	25 mg/due volte a settimana o 50 mg/settimana	€ 6319,90	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6607,35
Adalimumab	40 mg ogni due settimane.	€ 6149,75	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6437,20
Infliximab	3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane.	€ 5115,84	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 117,00	€ 5482,04
Certolizumab pegol	2 iniezioni da 200 mg (in un giorno) alle settimane 0, 2 e 4, seguita da una dose di mantenimento di 200 mg ogni 2 settimane.	€ 6010,93	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6298,38
Golimumab	50 mg una volta al mese.	€ 6422,99	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 38,25	€ 6710,44
Tocilizumab	8 mg/kg ogni 4 settimane.	€ 6288,28	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 140,40	€ 6677,88
Abatacept	500 mg (<60 kg) o 750 mg (da >=60 kg a >=100 kg) o 1000 mg (>100 kg) alle settimane 2 e 4 dopo la prima infusione, e successivamente ogni 4 settimane.	€ 8532,22	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 163,80	€ 8945,22
Rituximab	un ciclo di due infusioni endovenose da 1.000 mg ciascuna al giorno 0 e dopo 2 settimane.	€ 5800,04	€ 197,20	€ 46,00	€ 6,00	€ 46,80	€ 6096,04

Tra gli esami di laboratorio non sono stati considerati i costi di screening HCV e HBV consigliati solo in caso di positività allo screening di accesso; tra i costi di terapia non sono stati considerati i DMARD in associazione

Figura 5
Costi per decremento unitario di DAS28 per un trattamento di 6 mesi



patologia variabile dall'8,6% al 3,1% nei cinque anni di orizzonte temporale dell'analisi. Un'altra valutazione economica sempre contestualizzata nella realtà italiana [18], condotta con lo scopo di esaminare il profilo di costo-utilità di tocilizumab in combinazione con MTX nel trattamento dei pazienti con AR di grado moderato/severo con una risposta inadeguata ai tradizionali DMARD, ha stimato che in media i costi sanitari della terapia standard sono superiori ai costi della sequenza con tocilizumab (€ 149.400 vs € 147.400 rispettivamente). Pertanto, la sostituzione dei farmaci anti-TNF alfa con tocilizumab sembrerebbe ridurre i costi sanitari complessivi nell'arco della vita del paziente. I pazienti trattati con tocilizumab guadagnerebbero inoltre anche in termini di QALY rispetto ai pazienti in terapia standard (rispettivamente 9,838 QALY vs 9,542 QALY).

Conclusioni

Il rispetto dei budget e la capacità di scegliere il percorso migliore in base al criterio di costo/beneficio si ripercuote necessariamente sull'attività di scelta dello specialista nel momento dell'accesso alle terapie. Per rispettare parametri quali economicità e appropriatezza diventa strategica la stesura di linee guida per l'utilizzo appropriato delle terapie, affinché contengano raccomandazioni con la funzione di indirizzare e standardizzare i comportamenti clinici permettendo di valutare le modalità di assistenza erogata. Il rischio e la paura dei clinici nella creazione di linee guida è quella di ingessare la pratica clinica, rendendola rigida e non permettendo invece di essere sempre aggiornata e rispondente alle nuove e migliori conoscenze scientifiche. Questa criticità è però infondata, visto che le linee guida sono elaborate da panel di lavoro multidisciplinari e che sono aggiornate costantemente sulla base delle nuove evidenze scientifiche e del confronto aperto sulla pratica clinica per rendere uniforme il processo di cura sul territorio.

Pur con i limiti di un'indagine che ha trascurato i costi relativi a ospedalizzazioni, riabilitazione ecc, sicuramente importanti nella definizione del costo complessivo della malattia, rapportando per ogni principio attivo la riduzione media di DAS28, ottenuta dopo una terapia di 6 mesi, con il totale dei costi di acquisizione e somministrazione del farmaco e dei costi di indagini diagnostiche e di laboratorio di screening e controllo sostenuti dall'Azienda Ospedaliera per praticare tale terapia secondo le posologie indicate in scheda tecnica, si è osservato che il tocilizumab risulta il farmaco più costo efficace. Tuttavia è stata fatta questa scelta, prediligendo la semplificazione dell'analisi, dato che solo i costi differenziali sono in grado di influenzare l'impatto sul budget, obiettivo della nostra analisi farmacoeconomica. Si può concludere quindi che tocilizumab, utilizzato in combinazione con MTX, rappresenta una scelta economicamente efficiente nel trattamento dei pazienti con AR di grado moderato/severo con una risposta inadeguata ai DMARDs tradizionali in Italia. Per questi farmaci impiegati nella terapia dell'AR è noto il buon rapporto costo/efficacia, ossia che i costi assistenziali per paziente alla lunga si riducono poiché minori sono le giornate di lavoro perdute dal paziente stesso e dai familiari, le visite specialistiche, i ricoveri, gli interventi chirurgici, gli assegni di invalidità.

Bibliografia

- [1] Rapporto Censis 2008; Un percorso ad ostacoli , primo rapporto sociale sull'artrite reumatoide, voluto dall'Associazione Nazionale Malati Reumatici (ANMAR) e dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR).
- [2] Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, et al. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Cl. Exp. Rheumatol* 2002; 20:505-515.
- [3] Gualano MR, Cadeddu C, Nicolotti N, et al. Panoramica sui farmaci biologici disponibili per il trattamento dell'Artrite Reumatoide. *IJPH2012*; 7.
- [4] Hoebert JM, Mantel-Teenwisse K, van Dijk L, et al. Do rheumatoid arthritis patients have equal access to treatment with new medicines? Tumour necrosis factor-alpha inhibitors use in four European countries *Health Policy* 2012; 104: 76-83.
- [5] van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA et al. Development and validation of the European League against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:34-40.
- [6] Nomenclatore Tariffario Regione Emilia Romagna: http://www.saluter.it/documentazione/nomenclatore-tariffario-rer/nomenclatore_tariffario_rer_marzo2013.pdf/view
- [7] Rapporto Osmed- L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale anno 2011.
- [8] Rapporto Osmed- L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale anno 2012.

- [9] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:964-75.
- [10] Caporali F, Conti S, Alivernini F, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29:S7-14.
- [11] Gruppo multidisciplinare sui farmaci biologici in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.2. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, marzo 2010.
- [12] Finckh A, Simard JF, Duryea J, et al. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:54-9 6.
- [13] Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews update 2011.
- [14] Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381:1541-50.
- [15] Hoebert JM, Mantel-Teenwisse K, van Dijk L et al. Do rheumatoid arthritis patients have equal access to treatment with new medicines? Tumour necrosis factor-alpha inhibitors use in four European countries *Health Policy* 2012; 104: 76-83
- [16] Farmaci biologici in reumatologia. <http://www.alomar.it/info/farmacibiologiciFavalli.pdf>
- [17] Capri S, Benucci M. Valutazione economica del tocilizumab. Analisi economica del regime di combinazione con tocilizumab nel trattamento dell'artrite reumatoide di grado moderato/severo in Italia. *IJPH* 2010; 7.
- [18] Iannazzo S, Zaniolo O, D'Arpino A. Un modello di Budget Impact per la valutazione economica di tocilizumab come prima linea biologica nei pazienti con artrite reumatoide di grado moderato o severo. *IJPH* 2010; 7.