
Analisi costo efficacia di Etanercept vs. Adalimumab nel trattamento dell'artrite reumatoide in Italia

Giorgio L. Colombo*

Giulio Serra*

Gianni Leardini**

*S.A.V.E.

Studi Analisi Valutazioni
Economiche, Milano

**Divisione di Reumatologia,
Venezia

ABSTRACT

Objective: This study compares the cost effectiveness of Etanercept and Adalimumab used in the treatment of rheumatoid arthritis.

Methods: A decision analytic model was constructed to estimate the costs and effectiveness of these drugs used alone or in combination with Methotrexate during 1 year from NHS perspective. The direct costs consisted of drugs and healthcare resources. Effectiveness was measured by quality-adjusted life years (QALYs) based on preference weights and health states in which patients achieved one of four levels of response according to the American College of Rheumatology (ACR) response criteria (NO ACR, ACR20, ACR50 and ACR70) and experience one of the four levels of adverse events (e.g. no, mild, moderate and severe) due to their treatments.

Results: For monotherapy the average cost-effectiveness per successfully treated patient, achieving the ACR20, for Etanercept was € 19,129 compared to € 29,242 for Adalimumab (every two week). For combination therapy Etanercept + Methotrexate vs. Adalimumab + Methotrexate resulted a cost-effectiveness ratio € 16,897 and € 20,293 to reach the ACR20, respectively. Moreover, the cost per gained QALY in the passage from the treatment with Adalimumab 40 mg every other week to Etanercept is equal to € 2,251 for monotherapy and to € 7,042 for the combined therapy. Adalimumab 40 mg/week is dominated by Etanercept. Results were sensitive to changes in treatment costs and probabilities of health states in directions as predicted.

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia cronica e progressiva, gravemente invalidante, che rappresenta il 2% delle malattie reumatiche (1). I malati di AR in Italia sono circa 250mila, con una prevalenza valutata dallo 0,19% allo 0,6% ed un'incidenza, calcolata su base europea, di 5-10.000 nuovi casi/anno (2-8).

Le caratteristiche epidemiologiche e di gravità della malattia si ripercuotono sull'economia sanitaria di ogni Paese. Negli Stati Uniti, ad esempio, la spesa annua per l'AR è stata stimata attorno ai 14 miliardi di dollari, una cifra simile a quella spesa per le malattie coronariche. In Italia, nel 2001, Ciocci ha calcolato che i costi complessivi, ovvero la somma dei costi diretti e indiretti, si aggiravano intorno a 1.600 milioni di Euro l'anno (9). Negli stessi anni in un altro studio italiano condotto secondo una tecnica bottom up, Leardini ha analizzato i costi diretti, indiretti e intangibili, rilevando costi anche maggiori ed evidenziando un loro aumento in rapporto al progredire della malattia (10). I risultati mostrano che il costo diretto annuo varia da € 1.643, per un paziente in 1° stadio di malattia, a € 5.697 in 4° stadio, mentre i costi indiretti passano da € 2.705 a € 17.249. Parallelamente variano i "costi intangibili" che, seppure non siano quantificabili

in termini monetari, assumono un peso importante nella gestione economica-sanitaria dell'AR in quanto la ricerca della migliore qualità di vita influisce nella scelta dei programmi assistenziali, intesi come assistenza sanitaria e supporto sociale. In questo studio trova, infine, conferma quanto già osservato negli Stati Uniti e in Svezia, laddove si era evidenziato che i costi indiretti sono dalle 2 alle 3 volte superiori a quelli diretti e che le ospedalizzazioni rappresentano, tra i costi diretti, la prima voce di spesa, talché ogni intervento mirante a ridurre i costi di malattia deve porsi come obiettivo primario una riduzione della progressione del danno strutturale e della conseguente invalidità.

Proprio per dare risposta all'esigenza di una migliore qualità della vita e con l'intento di contenere la progressione del danno strutturale, sempre correlato all'aumento dei costi sociali, nel corso degli ultimi 10 anni si è assistito ad un profondo mutamento dell'atteggiamento terapeutico nei confronti dell'AR (11). Alla terapia tradizionale costituita dai FANS, dai corticosteroidi e dai DMARDs in grado di controllare la sintomatologia, ma non il progredire della malattia, si sono affiancate le nuove terapie con farmaci "biologici", che fanno intravedere la possibilità di limitare l'evoluzione invalidante della malattia agendo direttamente sul TNF α , uno dei più importanti mediatori dell'immunoflogosi reumatoide (12, 13). I farmaci anti-TNF α attualmente in commercio sono: Infliximab (Remicade[®]), Etanercept (Enbrel[®]) ed Adalimumab (Humira[®]). Infliximab e Adalimumab sono anticorpi monoclonali anti-TNF α , Etanercept è il recettore solubile anti-TNF α . Questi farmaci si sono dimostrati molto efficaci in pazienti che non avevano risposto adeguatamente alle terapie convenzionali, sia controllando la flogosi sia rallentando la progressione del danno articolare (14-18). Sebbene queste nuove terapie risultino particolarmente indicate nel trattamento della malattia, il loro uso è limitato dagli elevati costi d'acquisto e di gestione, che devono, quindi, essere rapportati in termini di risultati clinici ottenuti (19).

Su queste basi si è ritenuto importante ed utile sviluppare un'analisi costo-efficacia di Etanercept vs. Adalimumab, farmaci utilizzabili entrambi a domicilio, con l'intento ultimo di fornire maggiori informazioni ai decision-makers riguardo la possibilità di ricorrere a queste innovative terapie nella cura dell'AR.

MATERIALI E METODI

Si è deciso di confrontare Adalimumab vs. Etanercept in quanto la stessa modalità di somministrazione per via sottocutanea, con costi di gestione a domicilio facilmente comparabili, consente un migliore paragone tra alternative terapeutiche basate sull'uso di farmaci anti-TNF α .

Dei due farmaci si è considerato l'utilizzo in 5 diversi protocolli terapeutici, in monoterapia o in combinazione con il methotrexate (MTX):

- Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane;
- Adalimumab 40 mg ogni settimana;
- Etanercept 25 mg 2 volte alla settimana;
- Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane + MTX 12,5 mg a settimana;
- Etanercept 25 mg 2 volte alla settimana + MTX 12,5 mg a settimana.

MODELLO DECISIONALE

Per confrontare i costi e l'efficacia in un'ipotetica coorte di pazienti affetti da AR di grado da moderato a grave, resistenti ad almeno un DMARD, sottoposti ai diversi trattamenti con i due prodotti si è fatto riferimento al modello decisionale

recentemente proposto da Chiou e si è utilizzato il software DATA 4.0 (TreeAge Software Inc., MA, USA) (20).

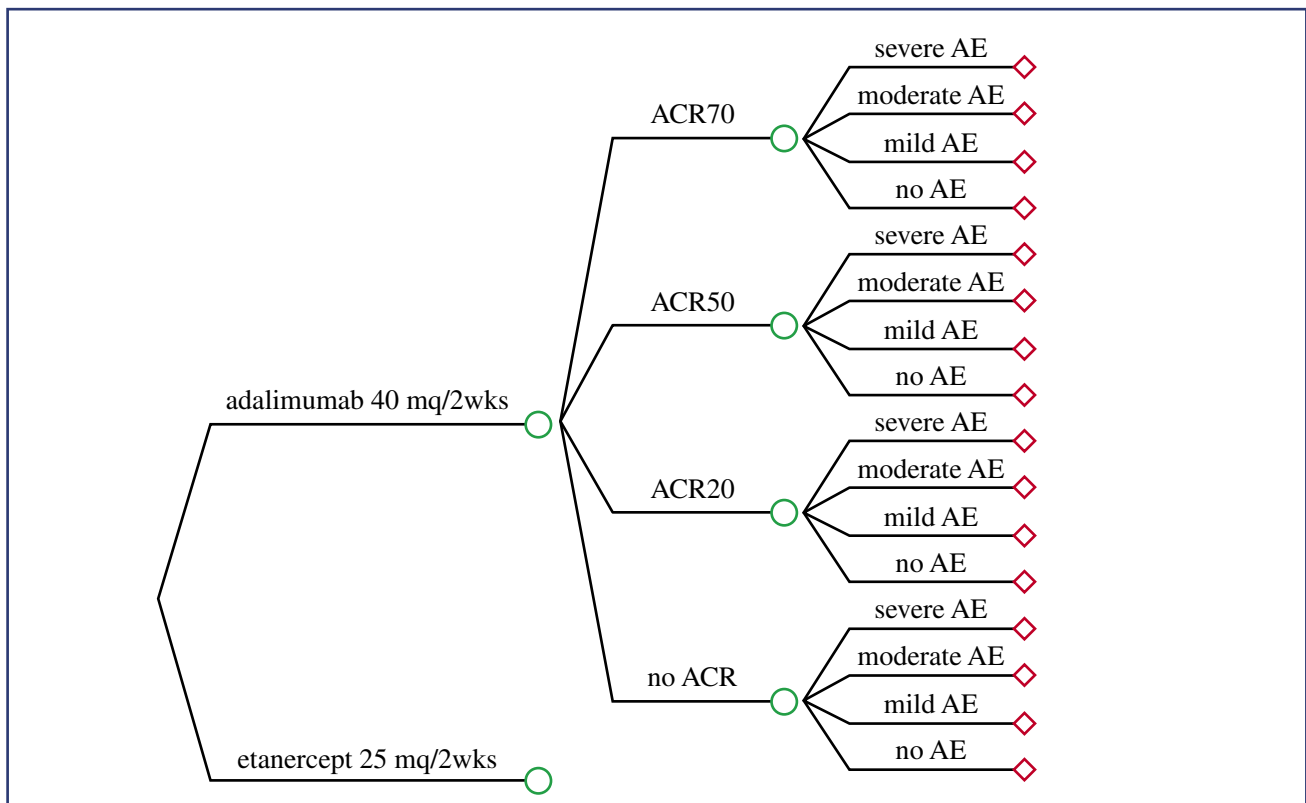
In questo modello, a partire dai costi d'acquisto e di monitoraggio del farmaco e dai costi di gestione degli eventi avversi, sulla base delle probabilità di ottenere un miglioramento secondo i criteri dell' American College of Rheumatology (ACR) e del rischio di incorrere in un evento avverso, ci si rapporta ai giudizi di preferenza per lo stato di salute espressi dai pazienti, secondo quanto rilevato su una ampia casistica di soggetti affetti da AR: si giunge così a misurare l'efficacia dell'intervento terapeutico in termini di costo incrementale per percentuale di miglioramento con riferimento ad ACR20, ACR50 ed ACR70 e di costo incrementale per anni di vita guadagnati ponderati per qualità (QALY - Quality Adjusted Life Years).

L'espressione dei risultati in QALY ci consente di esplicitare il beneficio economico dei diversi trattamenti per anno di vita salvato e confrontare questo valore con altri possibili programmi sanitari. Il QALY come misura di outcome di salute ci permette, infatti, di valutare allo stesso tempo i vantaggi della riduzione della morbilità (guadagno in qualità) e della riduzione della mortalità (guadagno in quantità), combinando il tutto in unica misura (21-25).

Il modello è stato quindi impostato ipotizzando che i pazienti possano essere, in ogni dato periodo temporale, per ciascuna alternativa di trattamento, in uno dei 16 stati di salute in cui si può trovare un paziente quando raggiunga uno dei 4 livelli di risposta alla terapia secondo i criteri ACR (no ACR, ACR20, ACR50, ACR70) e si imbatte in uno dei 4 livelli di effetti collaterali (nessuno, leggero, moderato, grave) dovuti al trattamento (Figura 1).

Nel nostro modello, la probabilità di trovarsi in un determinato stato di salute è determinata dal prodotto della probabilità di raggiungere una risposta ACR per la probabilità di incorrere in uno dei diversi livelli di gravità delle

FIGURA 1
Struttura del modello



reazioni avverse, ovvero si ipotizza che le due probabilità siano indipendenti e mutuamente esclusive. Le variabili considerate nella costruzione del modello sono quindi state: a) il peso delle preferenze espresse dai pazienti affetti da AR in rapporto alla condizione di salute raggiungibile in termini di ACR, anche a scapito di manifestare una reazione avversa; b) la probabilità di raggiungere uno stato di salute secondo i criteri ACR per ciascun protocollo di cura esaminato; c) la probabilità di incorrere in una reazione avversa per ciascun protocollo di cura esaminato; d) i costi d'acquisto dei medicinali; e) i costi per il monitoraggio della terapia; f) i costi per il trattamento degli eventi avversi.

I *pesi delle preferenze* espresse dai pazienti con AR in rapporto alla condizione di salute raggiungibile in termini di ACR anche a scapito di manifestare un evento avverso sono stati calcolati da Chiou su una popolazione nord-americana e sono riportati in tabella 1. I singoli valori rappresentano le preferenze espresse dai pazienti con AR per la possibile risposta alla terapia in termini di mancato risultato o di ACR20, ACR50 ed ACR70 e sono compresi tra 0 (peggiore condizione di salute immaginabile) e 1 (migliore condizione di salute immaginabile) (26).

La tabella 2 riporta, invece, sulla base dei dati disponibili in letteratura, le *probabilità di raggiungere un ACR20, ACR50 o ACR70* per i pazienti secondo il tipo di trattamento. È importante notare che i pazienti che ottengono un miglioramento ACR70, risponderanno anche ai criteri per un miglioramento ACR50 e ACR20 e i pazienti che rispondono ai criteri ACR50 risponderanno anche ai criteri ACR20, ma non a quelli di ACR70 (18, 27, 28).

Le *probabilità di sviluppare reazioni avverse*, ricavate dalle casistiche più ampie, vengono presentate in tabella 3: in essa gli eventi avversi associati ad ogni

TABELLA 1 - *Pesi delle preferenze per stato di salute*

	<i>NoACR</i>	<i>ACR20</i>	<i>ACR50</i>	<i>ACR70</i>
Nessuno	0,529	0,679	0,800	0,839
Lieve	0,492	0,641	0,762	0,801
Moderato	0,455	0,580	0,701	0,738
Grave	0,341	0,408	0,528	0,566

ACR: American College of Rheumatology
Fonte: Chiou CF et al, 2004

TABELLA 2 - *Probabilità di raggiungere uno stato di salute secondo i criteri ACR per ciascun trattamento*

		<i>ACR20</i>	<i>ACR50</i>	<i>ACR70</i>	<i>Rif.</i>
Monoterapia					
Adalimumab	40 mg/ ogni 2 sett.	0,460	0,220	0,120	Abbott Laboratories, 2003 (29)
Adalimumab	40 mg/ ogni sett.	0,540	0,350	0,180	EMA, 2003; Van de Putte et al, 2004 (28, 30)
Etanercept	25 mg 2 volte a sett.	0,710	0,400	0,170	Klareskog L, 2004 (18)
Terapia combinata					
Adalimumab + MTX	40 mg/ 2 sett. + 12,5 mg/sett	0,672	0,552	0,279	Weinblatt ME, 2003 (27)
Etanercept + MTX	25 mg 2 volte a sett. + 12,5 mg/sett.	0,820	0,590	0,360	Klareskog L, 2004 (18)

MTX: compresse da 2,5 mg

TABELLA 3 - Probabilità di incorrere in reazioni avverse di diverso grado per ciascun trattamento						
		Nessuno	Lieve	Moderato	Grave	Rif
Monoterapia						
Adalimumab	40 mg/ ogni 2 sett.	0,05	0,84	0,08	0,03	Brumester GR et al, 2002 (31)
Etanercept	25 mg 2 volte a sett.	0,00	0,86	0,12	0,02	Moreland LW et al, 1999; Klareskog L, 2004 (18, 32)
Terapia combinata						
Adalimumab + MTX	40 mg/ 2 sett. + 12,5 mg/sett	0,05	0,84	0,08	0,03	Abbott Laboratories, 2003 (29)
Etanercept + MTX	25 mg 2 volte a sett. + 12,5 mg/sett.	0,00	0,95	0,02	0,03	Klareskog L, 2004 (18)
MTX: compresse da 2,5 mg						

terapia sono classificati in livelli di severità, al fine di stimare con la maggiore precisione possibile il consumo di risorse associato a questi eventi. Sono stati considerati eventi avversi lievi le reazioni locali alle iniezioni, cefalee, riniti, vertigini, astenia, dolori addominali e dispepsia, mentre infezioni alle vie aeree superiori, faringiti, disordini respiratori e sinusiti sono state classificate come reazioni avverse di grado moderato. Emorragie gastrointestinali, sepsi, polmoniti ed ogni disturbo che ha comportato un ricovero in ospedale sono stati classificati come reazioni avverse gravi (20).

Per quanto concerne le spese, poiché la prospettiva di analisi adottata nella determinazione dei costi è quella del Servizio Sanitario Nazionale, sono stati considerati solo i costi associati al consumo di risorse sanitarie conseguenti a visite mediche, esami di laboratorio, eventuali ospedalizzazioni per eventi avversi e il costo di acquisto e somministrazione dei farmaci.

La tabella 4 riporta il *costo d'acquisto dei farmaci* calcolato per un anno di cura sulla base dei prezzi ex factory pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale in seguito ai decreti di maggio 2004 per Adalimumab (Humira®) ed Etanercept (Enbrel®) e su quello pubblicato sul Prontuario Farmaceutico 2004 per Methotrexate.

TABELLA 4 - Costo dei farmaci			
		Costo per dosaggio (€)	Costo annuale (€)
Monoterapia			
Adalimumab	40 mg/ ogni 2 sett.	496,83	12.917,50
Adalimumab	40 mg/ ogni sett.	496,83	25.835,00
Etanercept	25 mg 2 volte a sett.	252,58	13.134,09
Terapia combinata			
Adalimumab + MTX	40 mg/ 2 sett. + 12,5 mg/sett	497,73	12.964,68
Etanercept + MTX	25 mg 2 volte a sett. + 12,5 mg/sett.	253,48	13.181,27
MTX: compresse da 2,5 mg			
Fonte: Ministero della Salute, Prontuario Nazionale farmaceutico, 2005			

La tabella 5 riporta i costi sostenuti per gli altri consumi di risorse sanitarie: i costi sostenuti per il monitoraggio della terapia ed i costi per il trattamento degli eventi avversi sono stati ottenuti valorizzando secondo le tariffe vigenti il consumo di risorse stimato da Chiou et al. 2004 (22, 33, 34).

L'orizzonte temporale considerato è un anno. Le misure di efficacia derivano da studi con orizzonte temporale di sei mesi poiché i trials sono generalmente di questa durata, pertanto qualora l'efficacia a 12 mesi non fosse disponibile, si è ipotizzato che fosse uguale a quella accertata a 6 mesi. Non essendo possibile ricavare i valori delle variabili del modello da studi che confrontassero direttamente l'efficacia dei due farmaci biologici si è provveduto a selezionare quei lavori in cui le caratteristiche dei pazienti al baseline (gravità della malattia da moderata a grave, età, etc.) fossero sovrapponibili ed i criteri di inclusione fossero comparabili. In particolare i trials considerati erano stati condotti su pazienti che avevano

TABELLA 5 - Costi e consumo di risorse				
	<i>Quantità</i>	<i>Costo unitario</i>	<i>Costo totale</i>	<i>Codici Tariff. Naz. Prest. Ambul. 1996</i>
Costi monitoraggio della terapia				
Monoterapia			214,36	
Visita specialistica ambulatoriale	1	20,66	20,66	89.7
Esame completo del sangue	5	20,66	103,30	90.62.2
Controllo sistema metabolico *	5	18,08	90,40	*
Terapia combinata			352,95	
Visita specialistica ambulatoriale	1	20,66	20,66	89.7
Esame completo del sangue	7	20,66	144,62	90.62.2
Controllo sistema metabolico *	7	18,08	126,56	*
Esame della funzionalità epatica **	7	8,73	61,11	**
Costi gestione eventi avversi				
Effetti collaterali lievi			53,25	
Visita specialistica ambulatoriale	2	20,66	41,32	89.7
Esame completo del sangue	1	3,20	3,20	90.62.2
Esame della funzionalità epatica	1	8,73	8,73	**
Effetti collaterali moderati			68,78	
Visita specialistica ambulatoriale	2	20,66	41,32	89.7
Esame completo del sangue	1	3,20	3,20	90.62.2
Esame delle urine	1	2,07	2,07	90.44.3
Radiografia toracica	1	15,49	15,49	87.44.1
Terapia antibiotica (amoxicillina) (500 mg/die 3 volte per 10 gg)		1,34	6,70	***
Effetti collaterali gravi			8.981,70	
Polmonite (5,12 giorni di RO)		3.968,97	3.968,97	DRG 89
Setticemia (6,98 giorni di RO)		5.012,73	5.012,73	DRG 416
* albumina, bilirubina, calcio, bicarbonato, creatinina, glucosio, fosfatasi alcalina, potassio, proteine totali, sodio, ALT, AST, urea nitrogeno				
** albumina, bilirubina, fosfatasi alcalina, proteine totali, ALS, AST				
*** Fonte: Ministero della Salute, Prontuario Nazionale farmaceutico, 2005				

sperimentato un'inadeguata risposta a un precedente trattamento con almeno un DMARD.

Analisi di sensibilità e di soglia

Allo scopo di testare la robustezza dell'analisi del caso base è stata effettuata un'analisi di sensibilità, per tutti i costi e i parametri di efficacia considerati. La robustezza del modello è stata testata tramite un'analisi di sensibilità a una via sulle variabili percentuale di risposta ACR del modello, con una variazione del 50% in senso positivo e negativo. Sulle variabili ACR e di costo terapia è stata applicata una variazione di $\pm 50\%$ per valutare le modificazioni nel rapporto costo-efficacia incrementale per QALY.

Per ciascuna variabile considerata è stata inoltre eseguita un'analisi di soglia per definire il valore al quale il risultato dell'analisi cambia di segno.

È stata infine prevista la stima di protocollo di cura in monoterapia con Adalimumab alla dose di 40 mg ogni 2 settimane per l'80% di pazienti e per il 20% di pazienti Adalimumab alla dose di 40 mg ogni settimana, per un anno di osservazione. Quest'ultima possibilità di somministrazione settimanale è prevista in scheda tecnica ed è testata in alcuni recenti lavori clinici osservazionali e in modelli previsionali, dove si stima un ricorso annuo di una terapia settimanale con Adalimumab alla dose di 40 mg ogni settimana fino al 22% circa (29, 34).

RISULTATI

Il costo annuo medio per paziente dei diversi protocolli, dato dalla somma del costo d'acquisto del farmaco, delle spese per il monitoraggio della terapia e delle spese per la gestione degli eventi avversi, è riportato in tabella 6. Il costo per la monoterapia con Adalimumab alla dose di 40 mg ogni 2 settimane è pari a € 13.451, per Adalimumab 40 mg ogni settimana è pari a € 26.369, mentre quello per Etanercept è di € 13.582. Per i pazienti in terapia combinata con MTX il costo è di € 13.637 per Adalimumab e di € 13.855 per Etanercept.

Analisi costo-efficacia (ACR20 ACR50, ACR70 e QALY)

Ad Etanercept, sulla base dei dati di letteratura riportati in tabella 2, sono associate le maggiori probabilità di ottenere un miglioramento in termini di ACR rispetto ad Adalimumab nelle diverse modalità di somministrazione. In tabella 7 sono

TABELLA 6 - Costo totale annuo dei diversi trattamenti					
		Costo di acquisto (€)	Costo monitor. (€)	Costo eventi avv. (€)	Costo totale anno (€)
Monoterapia					
Adalimumab	40 mg/ ogni 2 sett.	12.917,50	214,36	319,68	13.451,54
Adalimumab	40 mg/ ogni sett.	25.835,00	214,36	319,68	26.369,04
Etanercept	25 mg 2 volte a sett.	13.134,09	214,36	233,68	13.582,13
Terapia combinata					
Adalimumab + MTX	40 mg/ 2 sett. + 12,5 mg/sett	12.964,68	352,95	319,68	13.637,31
Etanercept + MTX	25 mg 2 volte a sett. + 12,5 mg/sett.	13.181,27	352,95	321,41	13.855,63
MTX: compresse da 2,5 mg					

presentati i rapporti costo-efficacia (medi e incrementali) in termini di probabilità di ottenere un miglioramento espresso in ACR20, ACR 50, ACR 70. Per quanto riguarda le monoterapie, Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane presenta un'efficacia minore e un costo atteso inferiore rispetto a Etanercept, mentre Adalimumab alla dose di 40 mg settimanali presenta un costo maggiore rispetto tutte le monoterapie considerate, ma con un'efficacia minore rispetto a Etanercept.

Il rapporto costo-efficacia medio rappresenta il rapporto tra il costo della terapia e la percentuale di risposta ACR; tale rapporto viene interpretato come il costo necessario per portare un paziente a raggiungere una risposta secondo i criteri ACR ed è risultato, in ogni condizione, minore per Etanercept.

Tuttavia la letteratura farmacoeconomica richiede, in caso di una terapia con maggiore costo e maggiore efficacia, il calcolo del rapporto costo-efficacia incrementale (22). Il rapporto costo-efficacia incrementale, ossia la differenza di costo necessario per ottenere un pari beneficio terapeutico in un pari numero di pazienti utilizzando Adalimumab 40 mg ogni 2 settimane piuttosto che Etanercept è risultato pari a € 522 per ACR20, a € 726 per ACR50, a € 2.612 per ACR70 e, con riferimento alle terapie combinate, pari a € 1.475 per ACR20, a € 5.745 per ACR50 e € 2.399 per ACR70.

Non è possibile calcolare il rapporto costo-efficacia incrementale per la strategia Adalimumab 40 mg ogni settimana quando si miri a raggiungere un ACR20 o ACR50, poiché tale strategia, più costosa e meno efficace, è risultata "dominata" da Etanercept. Quando invece si è calcolato il rapporto costo-efficacia incrementale per ACR70, questo è risultato molto alto e pari a € 1.278.691,00.

In tabella 8 vengono invece riportati i risultati di costo-efficacia espressi in termini di QALY, come da modello di Chiou.

Il valore medio del QALY è per Etanercept di 0,642, superiore in ogni caso ad Adalimumab sia alla dose di 40 mg ogni 2 settimane (QALY = 0,584) che di 40 mg ogni settimana (QALY = 0,614). Per quanto riguarda le terapie combinate, Etanercept + MTX, che già risultava essere la terapia migliore come probabilità

TABELLA 7 - Costo-efficacia miglioramento ACR										
	Costo	Efficacia ACR20, ACR50, ACR70			Rapporto costo-efficacia (€)			Rapp. costo-efficacia incrementale (€)		
	C	E20	E50	E70	C/E20	C/E50	C/E70	$\Delta C/\Delta E20$	$\Delta C/\Delta E50$	$\Delta C/\Delta E70$
Monoterapia										
Adalimumab 40 mg/ ogni 2 sett.	13.451,54	46,0%	22,0%	12,0%	29.242,48	61.143,36	112.096,17	-	-	-
Adalimumab 40 mg/ ogni sett.	26.369,04	54,0%	35,0%	18,0%	48.831,56	75.340,11	146.494,67	dominato*	dominato*	1.278.691,00
Etanercept 25 mg 2 volte a sett.	13.582,13	71,0%	40,0%	17,0%	19.129,76	33.955,33	79.894,88	522,36	725,50	2.611,80
Terapie combinate										
Adalimumab + MTX 12.5 mg/ sett.	13.637,31	67,2%	55,2%	26,9%	20.293,62	24.705,27	50.696,32	-	-	-
Etanercept + MTX 12.5 mg/ sett.	13.855,63	82,0%	59,0%	36,0%	16.897,11	23.484,12	38.487,86	1.475,14	5.745,26	2.399,12
* l'alternativa Adalimumab 40 mg/ ogni settimana è "dominata", ossia è più costosa e meno efficace vs Etanercept										

TABELLA 8 - Rapporto costo-efficacia per QALY guadagnato

		Costo (€)	Efficacia (QALY)	Rapporto costo-eff.	Rapporto $\Delta C/\Delta E^*$ (€)
		C	E	C/E	
Monoterapia					
Adalimumab	40 mg/ ogni 2 sett.	13.451,54	0,584	23.033,46	
Adalimumab	40 mg/ ogni sett.	26.369,04	0,614	42.946,32	dominato**
Etanercept	25 mg 2 volte a sett.	13.582,13	0,642	21.155,97	2.251,55
Terapia combinata					
Adalimumab + MTX	40 mg/ 2 sett. + 12,5 mg/sett	13.637,31	0,661	20.631,33	-
Etanercept + MTX	25 mg 2 volte a sett. + 12,5 mg/sett.	13.855,63	0,692	20.022,59	7.042,58
* rapporto C/E: costo per QALY guadagnato					
** l'alternativa Adalimumab 40 mg/ ogni settimana è "dominata", ossia è più costosa e meno efficace vs Etanercept					

di raggiungere un miglioramento in termini di ACR, è la prima scelta anche in termini di QALY, pari a 0,692 contro 0,661 per Adalimumab.

Poiché sia in regime di monoterapia che di terapie combinate Etanercept risulta più vantaggioso, i risultati sono interpretabili in maniera simile a quanto già fatto per la valutazione in termini di ACR. Il costo aggiuntivo per QALY guadagnato per il passaggio dalla strategia Adalimumab alla dose di 40 mg ogni 2 settimane alla più efficace strategia Etanercept è risultato pari a € 2.251 per la monoterapie e a € 7.042 per le terapie combinate. Anche in questo caso non è possibile calcolare il costo per QALY guadagnato per la strategia Adalimumab alla dose di 40 mg settimanali in quanto dominata dalla strategia Etanercept, che è più efficace e meno costosa.

Analisi di sensibilità

Nelle tabelle 9, 10 e 11 vengono presentati i risultati dell'analisi di sensibilità e di soglia e il relativo rapporto costo-efficacia incrementale per QALY per le variabili in cui si è osservato un cambiamento di segno del risultato nell'ambito dell'intervallo di analisi considerato.

TABELLA 9 - Analisi di soglia per le principali variabili del modello (ACR20)

	Valore basale	Valore soglia	Vs. basale
Risposta ACR20 Adalimumab	0,46	Non trovato	-
Risposta ACR20 Etanercept	0,71	Non trovato	-
Risposta ACR20 Adalimumab + MTX	0,67	Non trovato	-
Risposta ACR20 Etanercept + MTX	0,82	Non trovato	-
Costi per eventi avversi (lievi-moderati)	€ 53,25-68,78	Non trovato	-
Costi per eventi avversi gravi	€ 8.981,70	Non trovato	-
Costi per monitoraggio della terapia	€ 214,36-352,95	Non trovato	-
Costo Adalimumab	€ 12.197,50	€ 13.048,09	1%
Costo Etanercept	€ 13.134,09	€ 13.003,50	-1%
Costo Adalimumab + MT	€ 12.964,68	€ 13.183,00	2%
Costo Etanercept + MTX	€ 13.181,27	€ 12.962,95	-2%

TABELLA 10 - Analisi di sensibilità: variazione -50% per alcune variabili e relativa modifica nel rapporto costo-efficacia incrementale (monoterapie)			
Variabile	Variazione	Valore	Rapporto costo efficacia incrementale (€/QALY)
Valore baseline			2.251,55
Costo Adalimumab	-50%	€ 6.458,75	113.609,31
% ACR20 Adalimumab	-50%	0,23	2.487,54
% ACR50 Adalimumab	-50%	0,12	3.239,91
% ACR70 Adalimumab		0,06	3.764,69
Costo Etanercept	-50%	€ 6.567,05	Etanercept dominante
% ACR20 Etanercept	-50%	0,40	17.275,78
% ACR50 Etanercept	-50%	0,20	6.725,77
% ACR70 Etanercept	-50%	0,09	4.201,58

L'analisi di sensibilità, riportata in tabella 9, ha mostrato che i risultati sono sensibili al costo delle terapie considerate. In particolare una riduzione del 1-2% del costo della terapia con Etanercept comporta un'inversione di segno nell'analisi con il farmaco che diventa strategia cost-saving, ossia più efficace e meno costosa. Le probabilità di risposta ACR, i costi per il monitoraggio terapia e degli eventi avversi non comportano, invece, una modifica dei risultati rispetto al caso base.

La tabella 10 riassume i risultati dell'analisi sulle variabili di costo e di efficacia per le monoterapie. Vengono riportati solo i risultati per variazioni di segno negativo in quanto la variazione positiva produce effetti simmetrici. La scelta di un range di variazione, $\pm 50\%$, è giustificata dalla volontà di considerare un intervallo sufficientemente ampio per cogliere eventuali effetti sugli outcomes del modello. Analoghi risultati sono emersi dall'analisi per le terapie combinate. Simulando ciò che avviene nella pratica clinica allorché si devono ravvicinare le somministrazioni del farmaco, si è calcolato il costo che comporterebbe una strategia combinata della durata di un anno che preveda l'utilizzo di Adalimumab alla dose di 40 mg ogni 2 settimane per l'80% di pazienti e Adalimumab 40 mg settimanali per il 20% di pazienti. Tale protocollo comporterebbe un costo totale annuo per paziente trattato pari a € 16.035, con un incremento della spesa del 19%. In questo caso il trattamento con Etanercept diventa la strategia dominante

TABELLA 11 - Analisi di sensibilità : 80% paz. con Adalimumab 40 mg ogni 2 sett. e 20% paz. con Adalimumab 40 mg ogni sett.				
Terapia	Costo (€)	Efficacia (QALY)	Costo efficacia	Costo-efficacia incrementale ($\Delta C/\Delta E$)
Adalimumab (l'80% di paz. con 40 mg/ ogni 2 sett. e il 20% di paz. con 40 mg/ ogni sett.)	16.035,04	0,590	27.178,03	(*)
Etanercept 25 mg 2 volte sett.	13.582,13	0,642	21.155,97	dominante
* l'alternativa Adalimumab è "dominata", ossia più costosa e meno efficace rispetto ad Etanercept; il valore soglia è del 2% di pazienti con Adalimumab 40 mg/ ogni settimana; si ha equivalenza tra le due strategie in termini di costo quando Adalimumab 40 mg/ ogni settimana viene somministrato al 2% dei pazienti; per percentuali superiori il costo annuo di Adalimumab è maggiore rispetto ad Etanercept.				

in termini di costo e di efficacia per QALY (Tabella 11). Si è inoltre calcolato il punto di soglia, corrispondente alla percentuale minima di pazienti che potrebbe essere trattata con Adalimumab 40 mg ogni settimana al fine di rendere equivalente il costo delle diverse strategie. Tale percentuale è risultata essere del 2%, ossia è sufficiente che nel gruppo in cura con Adalimumab ci sia il 2% di pazienti in trattamento settimanale, mentre il restante 98% dei pazienti è in trattamento ogni due settimane, per rendere le strategie Adalimumab ed Etanercept equivalenti dal punto di vista del costo annuo, ma con un livello di efficacia che è risultata, sulla base delle ipotesi sopra riportate, sempre favorevole alla strategia Etanercept.

DISCUSSIONE

Questo modello è stato sviluppato per stimare, nell'ottica del SSN, i costi sanitari e i rapporti costo-efficacia di due farmaci anti-TNF α , Adalimumab vs. Etanercept, che presentano la medesima modalità di somministrazione per via sottocutanea. Sono stati pertanto inclusi nel modello i costi associati al consumo di risorse sanitarie e all'acquisto dei farmaci per la terapia, mentre l'efficacia è stata misurata in termini di QALY e in termini di miglioramento secondo i criteri ACR. Il modello non include i costi derivanti da eventi avversi non direttamente legati al trattamento, i costi indiretti quali la perdita di produttività e i potenziali miglioramenti clinici a lungo termine. Il QALY come misura di outcome di salute ci ha permesso di catturare nel contempo sia i vantaggi della riduzione della morbilità (guadagno in qualità) sia della riduzione della mortalità (guadagno in quantità), combinando il tutto in unica misura. I pesi delle preferenze usati per calcolare i QALY, ricavati dal lavoro di Chiou del 2004, derivano da un questionario somministrato a quasi 800 pazienti mediante una scala analogica-visuale (VAS) i cui risultati sono stati in seguito confermati da altri strumenti, quali il Medical Outcomes Study Short Form (SF-36,) il Mental Component Summary score, l'SF 36 Physical Component Summary score, l'Health Assessment Questionnaire score and joint count (36-38).

Adalimumab alla dose di 40 mg ogni 2 settimane risulta essere caratterizzato da un costo atteso inferiore, ma anche da un'efficacia minore rispetto a Etanercept, mentre Adalimumab alla dose settimanale di 40 mg presenta un costo maggiore rispetto tutte le strategie considerate, ma un'efficacia minore rispetto a Etanercept.

Ciò ha imposto la valutazione del rapporto costo-efficacia incrementale, ossia la valutazione dell'importo necessario affinché lo stesso numero di pazienti raggiungesse lo stesso obiettivo con l'uno o con l'altro trattamento.

Per quanto concerne l'uso dei farmaci in monoterapia, quando si consideri come outcome un miglioramento corrispondente ad ACR20 ed ACR50 il passare da Adalimumab ad Etanercept ha un costo contenuto, pari rispettivamente a € 522 ed € 726, mentre se l'obiettivo è raggiungere ACR70 il costo aumenta a € 2.612.

Considerando il confronto di Etanercept con Adalimumab somministrato settimanalmente, il primo risulta essere "dominante", ossia meno costoso e più efficace, per ACR20 ed ACR50, mentre il rapporto costo-efficacia incrementale per raggiungere un ACR70 è molto alto e pari a € 1.278.691,00. È evidente, quindi, che questa ultima alternativa non risulta consigliabile dal punto di vista farmacoeconomico.

In terapia combinata Etanercept risulta ancora una volta la scelta più conveniente rispetto ad Adalimumab, essendo il rapporto costo-efficacia incrementale pari a € 1.475, € 5.745 ed € 2.399 rispettivamente per raggiungere un ACR20, ACR50 ed ACR70.

Simili sono le considerazioni a cui si giunge quando si confrontano i farmaci

in termini di QALY. Poiché Etanercept è più efficace, con un QALY di 0,642 contro 0,584 di Adalimumab alla dose di 40mg ogni 2 settimane e di 0,614 di Adalimumab settimanale, il costo aggiuntivo per QALY guadagnato per il passaggio dalla strategia Adalimumab alla dose di 40 mg ogni 2 settimane alla strategia Etanercept è pari a € 2.251 per la monoterapie ed a € 7.042 per le terapie combinate. Non è possibile invece calcolare il rapporto costo-efficacia incrementale per la strategia Adalimumab 40 mg settimanali, poiché tale strategia, più costosa e meno efficace, è risultata “dominata” da Etanercept.

L’analisi di sensibilità risulta poi di ulteriore aiuto nella scelta di un trattamento su base farmacoeconomica. Essa ha, infatti, dimostrato che il costo d’acquisto del medicinale è la maggiore determinante, talché una riduzione del 1-2% del costo della terapia con Etanercept comporta un’inversione di segno nell’analisi, con il farmaco che diventa, da terapia solamente più conveniente, strategia cost-saving, ossia sempre più efficace e meno costosa.

Per contro le probabilità di risposta ACR, i costi per il monitoraggio terapia e la gestione degli eventi avversi non hanno comportato una modifica dei risultati rispetto al caso base.

A riprova di tutto ciò sta il fatto che simulando la condizione in cui alcuni pazienti siano costretti a ravvicinare la somministrazione di Adalimumab a cadenza settimanale, con conseguente aumento della spesa d’acquisto del farmaco, è sufficiente che ciò si verifichi nel 2% dei casi perché le strategie Adalimumab ed Etanercept risultino equivalenti dal punto del costo annuo, ma con un livello di efficacia che è risultata, sulla base delle ipotesi sopra riportate, sempre favorevole alla strategia Etanercept (26, 28).

Bisogna tuttavia evidenziare l’esistenza di alcuni limiti del modello. Innanzitutto a causa della mancanza di studi con orizzonti temporali più lunghi, si è costruito un modello che stima i rapporti di costo-efficacia solamente per un anno di trattamento, mentre si sa che la terapia di un paziente con AR dura molto di più. Per questo motivo sarebbe opportuno intraprendere successive analisi con orizzonti temporali più lunghi, al fine di fornire ai decisori pubblici nuove informazioni per scelte a lungo termine.

Un altro limite della presente analisi è che non viene considerata la possibilità che un paziente abbandoni un trattamento a causa degli effetti collaterali o della mancanza di efficacia e passi ad un altro trattamento e viceversa. L’inclusione di tale ipotesi avrebbe però reso più complesso e meno lineare il calcolo dei costi e dei QALY.

Ulteriore limite dell’analisi è la non inclusione nel modello di altri trattamenti biologici, quale l’Infliximab. La ragione di questa non inclusione è stata la volontà di confrontare terapie che prevedono la medesima modalità di somministrazione, ipotizzando che in entrambi i casi i pazienti fossero stati sufficientemente formati ad una corretta assunzione del farmaco, tale da non rendere necessario l’aiuto di un infermiere a domicilio per la somministrazione della terapia, e senza considerare eventuali spese aggiuntive per l’utilizzo delle strutture ospedaliere (39).

I risultati di questa analisi dimostrano comunque che Etanercept rappresenta un’ottima combinazione di costo e di efficacia, ossia con il migliore rapporto costo-efficacia quando questa venga misurata in termini ACR e di QALY guadagnato in pazienti con AR di grado moderato o grave.

Un’ulteriore indagine che si basi, ad esempio, su un modello Markoviano in grado di cogliere gli effetti dovuti a discontinuità nel sottoporsi alla terapia da parte dei pazienti e a “switch” tra le terapie, con l’adozione di un orizzonte temporale più ampio, appare comunque desiderabile e necessaria per il completamento dei risultati di questo lavoro (40, 41).

BIBLIOGRAFIA

1. Ciocci A, Buratti L, Di Franco M, Mauceri MT. Frequenza ed onere per il ricorso ad alcune indagini diagnostiche in reumatologia. *Reumatismo* 1997; 47: 47-51.
2. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana GL, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 315-8.
3. Tonazzi C. Le malattie reumatiche nella medicina di base. *Il Friuli Medico* 1987; 2: 127-32.
4. Del Fabbro L, Marcon GM, Toscani D, Fossaluzza V. Studio epidemiologico sulle malattie reumatiche nel comune di Forni Avoltri (UD). *Il Friuli Medico* 1987; 2: 145-51.
5. Marcolongo R. Epidemiologia delle malattie reumatiche in Italia. *Gazzetta Sanitaria* 1978; 1-2: 28-43.
6. Ciocci A. Le malattie reumatiche: aspetto statistico. *Bollettino di Informazioni Medico-Statistiche* 1984; 4: 14-21.
7. Guillemain F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 264-8.
8. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, Dimou G, Siozos C. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece. *J Rheumatol* 1997; 24: 2129-33.
9. Ciocci A, Buratti L, Coari G, DiFranco M, Iagnocco AM, Maceri MT, Serio A. Artrite reumatoide: stima della frequenza dei ricoveri e valutazione dei costi di malattia. *Reumatismo* 2001; 53: 215-22.
10. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 505-15.
11. Erkan D, Yazici Y, Harrison MJ, Paget SA. Physician treatment preferences in rheumatoid arthritis of differing disease severity and activity: the impact of cost on first-line therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 285-90.
12. Maetzel A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Economic comparison, of Leflunomide and Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 61-70.
13. Studio Osservazionale Antares, <http://www.reumatologia.it/>.
14. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept vs Methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
15. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor monoclonal antibody) vs placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-39.
16. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, Kremer J, Bear MB, Rich WJ, McCabe D. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
17. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, Jackson CG, Lange M, Burge DJ. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340: 253-9.
18. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martin Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M; TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81.
19. Leardini G, Bernardi C, Vaccaro E, Impatto farmaco-economico degli anti-TNF. *Reumatismo* 2004; 56: 80-6.
20. Chiou CF, Choi J, Reyes CM. Cost-effectiveness analysis of biological treatments for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Pharmacoeconomics & Outcome Research* 2004; 4: 307-15.
21. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498-502.
22. Drummond MF, O'Brien B, Stoddard GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford University Press, second edition. 1997.
23. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubblings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 336: 551-9.
24. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 347-56.
25. Wolfe F, Hawley DJ. Measurement of the quality of life in rheumatic disorders using the EUROQOL. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 786-93.
26. Chiou CF, Weisman M, Sherbourne CD et al., Measuring preference weights for American College of Rheumatology response criteria for patients with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR. Berlin, Germany, June 2004.
27. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. 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* 2003; 48: 35-45.
28. Van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, Settas L, Bijlsma JW, Todesco S, Dougados M, Nash P, Emery P, Walter N, Kaul M, Fischkoff S, Kupper H. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 3: 508-16.
29. Abbott Laboratories, Humira Prescribing Information Package Insert., (2003).
30. EMEA, 2003 at <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/humira/humira.htm>.

31. Burmester GR, van de Putte LB, Rau R, et al. 2-year experience with adalimumab (D2E7), the first fully human anti-TNF monoclonal antibody, in patients with DMARD-refractory rheumatoid arthritis. Abstract presented at the European Congress of Rheumatology. June 12-15: 2002.
32. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Weaver AL, Keystone EC, Furst DE, Mease PJ, Ruderman EM, Horwitz DA, Arkfeld DG, Garrison L, Burge DJ, Blosch CM, Lange ML, McDonnell ND, Weinblatt ME. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16; 130(6): 478-86.
33. Ministero della Salute. Tariffario Nazionale delle Prestazioni Ambulatoriali, 1996.
34. Chiou C, Wanke LA, Reyes E, Malone DC, Yu EB, Singh A. A cost-efficacy comparison of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis based on actual dosing in clinical practice. Annual European Congress of Rheumatology EULAR. Berlin, Germany, June 2004.
35. Singh A, Wanke LA, Malone DC, Ortmeier BG. Cost-efficacy comparison of Adalimumab and Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis. ACR Meeting. Orlando, FL, October 23-28: 2003.
36. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF 36) Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 1992; 30: 473-83.
37. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimension of health assessment questionnaire, disability and pain scale. *J. Rheumatology* 1982; 9: 789-93.
38. Wong AL, Wong WK, Harker J, Sterz M, Bulpitt K, Park G, Ramos B, Clements P, Paulus H. Patient self-report tender and swollen joint counts in early rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists, *J Rheumatol.* 1999; 26: 2551-61.
39. Colombo GL, Muzio A, Longhi A. Valutazione economica di Infliximab (Remicade) vs Enbrel) nel trattamento dell'artrite reumatoide. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2003; 4: 189-98.
40. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 2004; 43: 62-72.
41. Kobelt G, Jonsson, L.Lindgren P, Young A, Eberhardt K. Modelling the progression of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2310-9.