



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"FARMACOLOGIA E ONCOLOGIA MOLECOLARE"

CICLO XXV

COORDINATORE Prof. Antonio Cuneo

**Efficacia, sicurezza e valutazione farmaco-economica dei farmaci
biotecnologici per il trattamento dell'artrite reumatoide:
revisione della letteratura e contributo casistico**

Settore Scientifico Disciplinare MED/16

Dottorando

Dott. [Francesco De Leonardis](#)

Tutore

Prof. [Marcello Govoni](#)

Anni 2009/2012

*“It is better to measure imprecisely that which is relevant,
than to measure precisely that which is irrelevant”*

Stephan Evans

“La salute non ha prezzo, però la sanità ha un costo”

Assioma della farmaco-economia

INDICE

INTRODUZIONE	Pag. 3
- <i>L'artrite reumatoide</i>	Pag. 4
- <i>I concetti di farmaco-economia ed health technology assessment</i>	Pag. 27
SCOPO DEL LAVORO	Pag. 33
MATERIALI E METODI	Pag. 34
RISULTATI	Pag. 37
- <i>Dati demografici e clinici al baseline</i>	Pag. 37
- <i>Efficacia</i>	Pag. 38
- <i>Sicurezza</i>	Pag. 42
- <i>Analisi farmaco-economica</i>	Pag. 43
DISCUSSIONE	Pag. 45
CONCLUSIONI	Pag. 53
BIBLIOGRAFIA	Pag. 54

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia ad andamento cronico progressivo gravemente invalidante. Essa costituisce circa il 2% delle malattie reumatiche. I pazienti affetti da AR in Italia sono circa 250.000 – 300.000, con una prevalenza stimata attorno dallo 0,19% - 0,6%. L'incidenza, calcolata su base europea, è di 5.000 – 10.000 nuovi casi/anno (1-5).

Essendo una malattia cronica, caratterizzata da una mortalità relativamente bassa (comunque significativamente superiore rispetto alla popolazione generale) ma gravata da un'elevata morbilità, i costi gestionali dei soggetti ammalati impattano sensibilmente sull'economia del nostro sistema sanitario nazionale (SSN). Alcuni Autori hanno stimato che in Italia, il costo totale (comprensivo cioè della somma dei costi diretti e indiretti), si attesta intorno a 1.600 milioni di € l'anno (6). Altri Autori hanno rilevato costi anche maggiori, e dimostrato un loro incremento parallelamente alla progressione di malattia (7): per un soggetto che progredisce dal 1° stadio al 4° stadio funzionale per esempio, il costo diretto annuale passa da € 1.643 a € 5.697; l'incremento diviene ancora più evidente se si prendono in considerazione i costi indiretti, con un aumento della spesa da € 2.705 a € 17.249 all'anno. Va ricordata inoltre, l'esistenza di una terza "dimensione" di spesa, costituita dai cosiddetti "costi intangibili"; questi, seppure non quantificabili in termini monetari, impattano sensibilmente nel *management* economico-sanitario della malattia: la ricerca della migliore qualità di vita (quality of life: QoL) influisce infatti sensibilmente nella scelta dei programmi assistenziali.

Il raggiungimento e mantenimento del massimo grado di QoL, assieme al rallentamento del danno strutturale, sono i due obiettivi terapeutici principali che hanno determinato, nel corso degli ultimi 13 anni, una rivoluzione dell'atteggiamento terapeutico nei confronti dell'AR (8). Alla terapia tradizionale costituita dai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), dai corticosteroidi e dai cosiddetti *disease modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs), si sono affiancate le nuove terapie con farmaci "biotecnologici". L'efficacia di questi farmaci nel ridurre l'attività (e in certi casi bloccare la progressione) di malattia è stata ampiamente dimostrata mediante numerosi trial controllati e randomizzati (RCTs) in doppio cieco. La potenza di tali farmaci è essenzialmente legata al fatto

che essi agiscono direttamente e specificamente su precisi mediatori-chiave dell'infiammazione (citochine, ma non solo).

I primi farmaci biologici entrati in commercio sono stati i cosiddetti farmaci inibitori del *tumor necrosis factor* (TNF) α , uno dei più importanti mediatori del processo infiammatorio in corso di AR (9,10). I primi tre anti-TNF α ad essere entrati sul mercato (e per i quali esiste la maggiore mole di evidenza scientifica, nonché confidenza clinica) sono stati, in ordine cronologico: infliximab (Remicade®: IFX), etanercept (Enbrel®: ETN) ed adalimumab (Humira®: ADA). IFX ed ADA sono anticorpi monoclonali anti-TNF α mentre ETN è un recettore solubile per la stessa citochina. Nonostante l'indiscussa efficacia di queste molecole nel controllare i sintomi e rallentare la progressione di malattia (11-15), sono da ricordare almeno due caratteristiche che limitano un largo utilizzo (per esempio come prima linea terapeutica in pazienti mai trattati in precedenza con farmaci di fondo): a) il loro profilo di sicurezza e b) gli elevati costi d'acquisto e di gestione (16).

Alla luce delle numerose opzioni terapeutiche oggi disponibili e degli alti costi correlati all'utilizzo di tali molecole, le analisi di farmaco-economia stanno diventando uno strumento imprescindibile per la ottimizzazione dei budget sanitari e l'ottimizzazione delle risorse da parte dei decisori. Tuttavia, nella grande maggioranza dei casi, i dati provengono da coorti di pazienti estrapolate da RCTs, mentre scarseggiano studi effettuati su coorti di pazienti *real life*.

L'artrite reumatoide

L'AR rientra da un punto di vista classificativo nel gruppo dei reumatismi infiammatori cronici. La prima descrizione della malattia risale al XIX secolo; il termine "AR" entrò in uso a partire da fine '800 e fu poi adottato definitivamente dall'American Rheumatism Association (ARA) nel 1941 (17). L'AR è una malattia infiammatoria cronica, a carattere sistemico con sintomi prevalentemente, ma non esclusivamente, a carico dell'apparato locomotore e con coinvolgimento variabile, ma costante, del sistema immunitario. Potenzialmente può interessare ogni distretto dell'organismo, ma il vero bersaglio della malattia sono le articolazioni diartrodiali, a carico delle quali si estrinseca un processo infiammatorio a carattere

erosivo che può portare alla distruzione dei capi ossei iuxta-articolari e all'anchilosi. L'AR presenta, quindi, un'espressività clinica polimorfa, in relazione al pattern di coinvolgimento articolare, al grado di evoluzione del danno strutturale e alla possibile presenza di manifestazioni extra-articolari.

Epidemiologia

L'AR è una malattia ubiquitaria, senza predilezione di razza o di clima. La prevalenza è genericamente dello 0,3 - 2%; in Italia uno studio ha dimostrato una prevalenza dello 0,33% nella popolazione generale, dello 0,13% negli uomini e 0,51% nelle donne (18). L'incidenza negli uomini è di 0,15 nuovi casi / 1000 abitanti / anno, mentre nelle donne è di 0,3 casi / 1000 abitanti / anno. Le femmine sono quindi più colpite che gli uomini, con un rapporto maschi / femmine di circa 1:4.

L'esordio della malattia può avvenire a qualunque età, anche se è più frequente in soggetti di età compresa tra i 40 e i 60 anni. Oltre il 50% dei soggetti affetti da AR sperimenta la perdita della capacità lavorativa entro 10 anni dall'esordio (19); anche l'aspettativa di vita appare ridotta in questi soggetti: è infatti osservata una riduzione pari a 5-10 anni di vita nei pazienti con AR rispetto alla popolazione generale (20).

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dell'AR non è completamente conosciuta. Attualmente si ritiene che un individuo geneticamente predisposto entri in contatto con *triggers* antigenici ambientali; si (iper)attiva così il sistema immunitario che sviluppa una risposta infiammatoria acuta sostenuta sia dal sistema umorale che da quello cellulare. Subentra in un secondo momento un processo di auto-mantenimento dell'infiammazione con cronicizzazione del quadro clinico. Per quello che concerne la predisposizione genetica, è stato dimostrato che fino all'70% dei pazienti di razza caucasica presenta specifici antigeni HLA di II classe: DR4 e DR1 (21). Sono state fatte numerose ipotesi su quale antigene possa essere accreditato come fattore scatenante, considerando possibile anche il fatto che più antigeni possano agire contemporaneamente. Gli antigeni proposti comprendono: agenti batterici (streptococchi, E.Coli, alcuni clostridi, difteroidi, micobatteri, micoplasmi),

virus (Ebstein Barr Virus, Parvovirus B19, il virus della varicella, della rosolia, della parotite, Herpes Simplex Virus, etc.) e superantigeni (proteine sintetizzate da streptococchi, stafilococchi e micoplasmi); essi possono concorrere allo scatenamento dell'infiammazione articolare sia attraverso un meccanismo di infezione diretta che attraverso un meccanismo indiretto. Quest'ultimo rappresenta l'ipotesi più accreditata e prevede lo sviluppo di una risposta immunitaria crociata tra antigeni *trigger* e auto-antigeni articolari. Anche alcuni autoantigeni (epitopi del collagene, frammenti Fc delle IgG, proteoglicani) sono coinvolti nell'eziopatogenesi dell'AR; essi, però, intervengono soprattutto nel processo di cronicizzazione piuttosto che di induzione. Alcuni epitopi del collagene infatti, vengono liberati durante i processi degenerativi dovuti allo sviluppo del panno sinoviale, con conseguente produzione di anticorpi anti-collagene e immunocomplessi. Inoltre, nel siero dei pazienti, si riscontrano bassi livelli di enzimi coinvolti nella glicosilazione delle IgG, con conseguente alterazione della normale struttura di tali immunoglobuline (che vengono riconosciute come estranee dal sistema immunitario); si ha, quindi, la produzione del cosiddetto Fattore Reumatoide (FR), un auto-anticorpo che appartiene, nella maggior parte dei casi, alla classe IgM, rivolto contro il frammento Fc delle IgG. Il FR assume importanza più che dal punto di vista diagnostico, soprattutto sotto il profilo prognostico.

L'interazione "*background* genetico / antigeni scatenanti", dà il via alla risposta infiammatoria: si può schematizzare il tutto ricordando che dopo l'attivazione dei linfociti CD4+ con conseguente produzione di IL-4, seguita l'autoalimentazione del processo di attivazione dei CD4+ stessi, nonché l'attivazione di altri *players* immunitari come i linfociti B, i monociti-macrofagi e i sinoviociti. Tutti gli elementi cellulari coinvolti concorrono nell'attivare altri gruppi di cellule (processo di amplificazione), così da mantenere l'infiammazione: ad esempio, anche i monociti-macrofagi producono IL-4 che stimola, come ricordato poc'anzi, i linfociti CD4+ e i linfociti B. Questi ultimi sono i produttori del FR e degli anticorpi contro l'antigene o gli antigeni scatenanti, con conseguente formazione di immunocomplessi che vanno a depositarsi dal liquido sinoviale a livello della cartilagine articolare, con conseguente sviluppo di risposta infiammatoria acuta a livello sinoviale, e a livello dei vasi extra-articolari, punto di partenza del danno sistemico. Le citochine

prodotte dai linfociti T e dai macrofagi-monociti-sinoviociti (IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ , TNF α , CSF-1) stimolano la proliferazione sinoviale, l'attivazione osteoclastica e la produzione di metalloproteasi; l'infiammazione così si auto-mantiene e diventa di tipo cronico, caratterizzata dalla produzione del panno sinoviale (sinovite reumatoide), un tessuto di granulazione altamente lesivo che invade la cartilagine ialina articolare, i tendini e l'osso subcondrale. Quindi, nell'AR si verifica una perdita di equilibrio tra le citochine pro-infiammatorie e quelle anti-infiammatorie. L'IL-1, il TNF α e l'IL-6 sono le citochine che rivestono un ruolo fondamentale nell'infiammazione dell'AR in quanto sono in grado di alimentare e mantenere attivo il processo flogistico. La conoscenza del loro ruolo è importante da un punto di vista terapeutico soprattutto da quando sono stati introdotti in commercio i farmaci biologici. La storia naturale dell'AR si articola in varie fasi: la fase dell'induzione, la fase dell'infiammazione, la fase mesenchimale o distruttiva e quella riparativa (solitamente senza *restitutio ad integrum*). L'induzione è caratterizzata da una risposta rapida a molteplici stimoli patogeni, l'infiammazione dagli aspetti tipici della sinovite, la fase distruttiva dalla presenza di erosioni e danno cartilagineo e la fase riparativa che tuttavia risulta in genere inefficace. Le fasi patogenetiche descritte sono rispecchiate dalle tappe fisiopatologiche della sinovite reumatoide:

STADIO 1: si ha la presentazione dell'antigene artritogeno ai linfociti T CD4+ ; la clinica, il laboratorio, gli aspetti istologici e radiologici non sono manifesti.

STADIO 2 e 3: Reclutamento e amplificazione; si assiste allo sviluppo della sinovite e alla cronicizzazione del processo: ha inizio la produzione del panno e la formazione dei villi. Il paziente avverte una sensazione di malessere generale e astenia (per produzione di IL-1 e TNF) con rigidità mattutina; si manifesta una tumefazione articolare e una dolorabilità alla digitopressione di alcune articolazioni. Tali sintomi vanno progressivamente accentuandosi e coinvolgono sempre più articolazioni, la dolorabilità alla palpazione diventa dolore spontaneo e al quadro si aggiunge la limitazione funzionale per accumulo di liquido sinoviale e proliferazione dei tessuti molli all'interno dell'articolazione. Il laboratorio, in questa fase, può rivelare un aumento degli indici di flogosi e del numero dei polimorfonucleati. Il quadro radiologico è ancora silente, mentre l'ecografia può già

rivelare la presenza di una ipertrofia sinoviale con attivazione del segnale power-doppler espressione di flogosi, vasodilatazione e neoangiogenesi.

STADIO 4: il panno sinoviale si sviluppa in modo centripeto, distrugge la cartilagine articolare inizialmente nelle aree di confine con la membrana sinoviale. Il quadro clinico diventa conclamato con accentuazione di tutti i segni tipici della flogosi, aumenta la limitazione funzionale articolare, dal punto di vista laboratoristico i reattanti aspecifici di fase acuta sono aumentati e, all'esame radiografico, si può già apprezzare un ispessimento delle parti molli periarticolari (meglio visibile con l'ecografia), una diminuzione della rima articolare espressione della distruzione della cartilagine articolare di rivestimento e osteopenia juxta-articolare.

STADIO 5: il panno sinoviale invade la cartilagine, l'osso subcondrale e diffondendosi in tutta l'articolazione altera l'integrità delle strutture periarticolari, come tendini e legamenti. Dopo almeno venti anni dall'inizio del processo, i capi articolari possono anchilosare, o quantomeno mutare profondamente la loro morfologia, con comparsa di spiccati fenomeni artrosici secondari. In questa fase la semeiotica rileva in massimo grado le deformità articolari tipiche, mentre le erosioni divengono chiaramente visibili all'esame radiografico.

Anatomia patologica

Articolazioni. A livello della membrana sinoviale colpita dal processo flogistico, si riscontra la presenza di edema, fenomeni di neoangiogenesi, rilascio di enzimi litici, proliferazione di sinoviociti e fibroblasti, infiltrazione linfocitaria, plasmacellulare, monocitaria e macrofagica. La proliferazione dei fibroblasti comporta una trasformazione mesenchimale delle strutture: inizialmente si tratta di una proliferazione disordinata che poi si struttura con polarizzazione centripeta e conduce alla formazione del panno; l'iperplasia villosa del tessuto sinoviale arricchisce ulteriormente il quadro anatomico-patologico. I villi poi, possono andare in necrosi e liberarsi nel cavo articolare in forma di *corpi risiformi* (frammenti di membrana sinoviale circondati da fibrina, fibronectina e collagene). Essi, insieme all'aumento della cellularità e alla presenza di materiale degradato, sia cartilagineo sia sinoviale, concorrono all'intorbidimento del liquido sinoviale. Per quanto riguarda le lesioni ossee, esse iniziano in corrispondenza delle cosiddette "*bare*

areas”, zone di osso intra-articolare non ricoperte da cartilagine, caratterizzate dalla presenza di un processo osteolitico e da fenomeni di rimodellamento e, in minor misura, di neoformazione, in particolare è tipico il riscontro di osteopenia iuxta-articolare, dovuta all’immobilità articolare, alla iperemia secondaria alla flogosi e alla produzione di prostaglandina E2 durante il processo infiammatorio (essa è infatti una linfocina attivante gli osteoclasti). Anche la cartilagine articolare è coinvolta nel processo, ed i processi di riassorbimento determinati soprattutto dall’azione delle metallo-proteasi attivate portano alla sua completa distruzione. Le articolazioni col tempo possono andare incontro ad anchilosi: ciò è dovuto al fatto che a livello del tessuto di granulazione si possono sviluppare aderenze che evolvono in cicatrizzazione e successivamente, per fenomeni di metaplasia, in anchilosi di natura fibrosa, cartilaginea e raramente ossea.

Quadro clinico. Il decorso dell’AR può essere eterogeneo: può manifestarsi sotto forma di malattia pauci-articolare di modesta entità con scarso danno articolare ovvero di poliartrite progressiva a rapida evoluzione ed invalidante. Per quanto riguarda le modalità di esordio, nel 70%-90 dei casi esso è subacuto, con comparsa di artralgie e rigidità mattutina che dura per settimane o mesi prima di evolvere in franca artrite. Nel 10-30% dei casi l’esordio è acuto: in questo caso si hanno fin dall’inizio tutti i segni tipici della flogosi. L’aspetto più classico di presentazione della patologia è in forma di poliartrite simmetrica, mentre più raramente si manifesta con un coinvolgimento mono- o oligo-articolare. Manifestazioni sistemiche, come febbre, calo ponderale e mialgie, possono accompagnare quelle articolari. Raramente l’esordio è di tipo palindromico (dolore e tumefazione, localizzati a una o più articolazioni, che si risolvono completamente nel giro di alcune ore, ma ricorrono; soprattutto a mani e piedi) o simile alla polimialgia reumatica. Quest’ultima modalità è più frequente nell’AR a esordio senile.

Manifestazioni articolari

Le manifestazioni articolari sono chiaramente le più importanti del quadro clinico dell’AR, esse colpiscono le articolazioni diartrodiali e si evidenziano come una poliartrite con distribuzione simmetrica, andamento centripeto e carattere aggiuntivo. Quindi, le prime articolazioni interessate sono le piccole articolazioni

delle mani e dei piedi e progressivamente quelle più prossimali; vengono coinvolte sempre nuove articolazioni senza risoluzione del processo morboso in quelle precedentemente interessate.

Le articolazioni più colpite sono:

- interfalangee prossimali delle mani;
- metacarpo-falangee;
- polsi;
- metatarso-falangee;

Altre articolazioni frequentemente coinvolte sono le interfalangee prossimali dei piedi, le ginocchia, i gomiti, le caviglie, le spalle, le anche, la colonna cervicale, l'articolazione temporo-mandibolare e le crico-aritenoidi. Tale interessamento si manifesta con i segni e i sintomi tipici dell'infiammazione:

- dolore spontaneo, continuo, esacerbato dal carico e dalle sollecitazioni meccaniche;
- rigidità articolare che dura almeno un'ora e fino a 2-3 ore al mattino o dopo lunga inattività (al contrario di quanto avviene nell'artrosi, dove la rigidità è di breve durata) ;
- debolezza e facile affaticabilità;
- tumefazione articolare più evidente sulla superficie estensoria, dove la capsula è più distendibile; essa può essere dovuta a versamento, ipertrofia, iperplasia della membrana sinoviale o a edema dei tessuti molli periarticolari;
- rossore e calore della cute sovrastante;
- limitazione funzionale: inizialmente è dovuta alla sinovite, al versamento ed alla contrattura muscolare antalgica, successivamente alla deformazione articolare ed all'anchilosi.

Col passare degli anni la patologia può evolvere in deformità non riducibili. Ad esempio sono tipiche le cosiddette dita della mano "a colpo di vento", dovute alla

tumefazione delle metacarpo-falangee a livello dorsale con sublussazione volare delle falangi prossimali sulle ossa metacarpali e stiramento del tendine estensore che scivola lateralmente e deviazione ulnare delle dita. A livello della mano si possono riscontrare altre deformazioni tipiche: il dito “*en boutonniere*” (iperflessione con rigidità delle interfalangee prossimali, iperestensione delle interfalangee distali), dita “a collo di cigno” (interfalangee prossimali iperestese, interfalangee distali flesse), pollice a Z (iperflessione della metacarpofalangea del primo dito e iperestensione dell’interfalangea), dita a gobba di dromedario (sublussazione volare dei metacarpi).

Un altro distretto spesso coinvolto è il piede: la zona più frequentemente interessata è l’avampiede dove si può sviluppare inizialmente una metatarsalgia, in seguito una vera artrite a livello delle metatarsofalangee e infine un cedimento dell’arcata plantare e conseguente ipercheratosi a livello della II, III e IV testa metatarsale. L’evoluzione successiva può comportare la sublussazione plantare delle teste metatarsali (“dita a martello”), che rimangono così prive del cuscinetto fibro-adiposo che le protegge dall’usura meccanica, e il valgismo dell’alluce; la presenza di queste due deformazioni è la causa dell’aspetto triangolare del piede reumatoide.

Il ginocchio può andare incontro a una deformazione in varo o in valgo, per lassità dei legamenti collaterali. A livello di questa articolazione è importante anche ricercare eventuali cisti di Baker: si tratta di cisti sinoviali nel cavo popliteo dovute a erniazione della capsula articolare per aumento della pressione intra-articolare. Tali cisti possono creare complicazioni aggravando la limitazione funzionale, comprimendo le vene che attraversano questo distretto e quindi dando origine a un edema degli arti inferiori, oppure, rompendosi possono dar luogo a un quadro simulante una tromboflebite acuta.

Un distretto che può creare serie complicazioni è rappresentato dalla colonna cervicale, a livello dell’articolazione atlanto-odontoidea (C1-C2), dove l’erosione del dente dell’epistrofeo può causare sublussazioni posteriori del dente stesso, con rischio di compromissione midollare. Il coinvolgimento cervicale è tipico dei quadri clinici persistentemente attivi, in presenza di alti titoli di FR e delle fasi avanzate di malattia.

Anche le strutture peri-articolari possono essere coinvolte nel processo infiammatorio con lo sviluppo di borsiti e tenosinoviti. Queste ultime possono essere addirittura il primo sintomo della malattia e sono caratterizzate da dolore nel movimento e tumefazione lungo il decorso dei tendini. Inoltre a livello delle guaine tendinee possono localizzarsi i noduli reumatoidi, impedendo così lo scivolamento del tendine nella guaina.

Manifestazioni extra-articolari

Diversi organi e apparati possono essere coinvolti dalla flogosi reumatoide. L'interessamento extra-articolare ha un peso importante nell'aumentare la mortalità nei pazienti affetti dalla malattia.

Cute: a livello sottocutaneo possono localizzarsi i noduli reumatoidi. La cute può essere interessata da un processo vasculitico caratterizzato da microinfarti periungueali, porpora e ulcere cutanee.

Polmoni: l'interessamento polmonare risulta molto importante dal punto di vista prognostico poiché rappresenta un'importante causa di decesso tra i pazienti con AR. La pleurite è la più comune manifestazione polmonare della malattia, associata frequentemente a versamento essudativo. Altra estrinsecazione della patologia reumatica a livello polmonare è la malattia interstiziale e la pneumopatia nodulare (22). L'interessamento vascolare si manifesta in forma di arterite polmonare. Un quadro caratteristico che può colpire pazienti affetti da AR con pneumoconiosi è la sindrome di Caplan, che consiste in un processo fibro-nodulare diffuso.

Apparato cardio-vascolare: riveste particolare importanza in questo contesto la cardiopatia ischemica, che sembra rappresentare la causa di morte in circa il 40% di pazienti (23). L'AR infatti, rappresenta *per se* un fattore di rischio per cardiopatia ischemica in aggiunta a quelli classici (età, sesso maschile, elevati livelli di colesterolo LDL, fumo, ipertensione, etc.): la flogosi cronica infatti, svolge un ruolo fondamentale nel promuovere la comparsa di danno endoteliale e aterogenesi accelerata osservata nei pazienti (24). Altri possibili interessamenti dell'apparato cardio-vascolare sono rappresentati da pericardite, che spesso ha un andamento

subclinico, da miocardite (secondaria a vasculite o amiloidosi), da endocardite nodulare, da vasculite coronarica e da disturbi della conduzione.

Muscoli: due complicanze dell'AR sono l'ipotrofia muscolare da disuso, localizzata o generalizzata, e la miopatia da cortisone: entrambe contribuiscono alla debolezza muscolare tipica della malattia.

Osso: l'osteoporosi secondaria all'AR può essere localizzata o generalizzata: nel primo caso è indotta dalla sinovite, mentre nel secondo dalla diminuzione dell'attività fisica e dalla terapia con corticosteroidi.

Sistema nervoso: il sistema nervoso centrale è interessato in casi rarissimi, ma vanno sempre tenute in considerazione le conseguenze psicologiche di una malattia cronica, invalidante e accompagnata da dolore. Il sistema nervoso periferico può essere interessato per sindromi da intrappolamento, neuropatia sensitiva distale e mononeurite multipla. Le prime sono causate dall'aumento di pressione che l'infiammazione e l'edema esercitano sui nervi quando transitano in spazi inestensibili: è il caso della sindrome del tunnel carpale e della mielopatia cervicale. La neuropatia sensitiva distale e la mononeurite multipla sono invece dovute a fenomeni vasculitici.

Rene: l'interessamento renale è principalmente dovuto agli effetti che possono avere su quest'organo diversi farmaci usati nel trattamento dell'AR, oppure può essere secondario ad amiloidosi o, più raramente, a vasculite.

Apparato gastro-enterico: anche in questo caso l'interessamento può essere dovuto ad amiloidosi o a vasculite. Inoltre, è rilevante l'interessamento iatrogeno, soprattutto per quel che riguarda il danno indotto da FANS.

Occhio: il coinvolgimento oculare si presenta in genere in soggetti con una malattia di lunga durata, caratterizzata dalla formazione di noduli. Le due manifestazioni principali sono rappresentate dalla sclerite e dall'episclerite.

Inquadramento diagnostico

La diagnosi di AR è agevole nelle fasi avanzate della malattia e si avvale dell'esame obiettivo, di esami laboratoristici e strumentali. Nelle fasi precoci, però,

può risultare più difficile dal momento che in questi stadi le alterazioni sono molto simili a quelle presenti in altre malattie infiammatorie articolari o sistemiche.

Dati di laboratorio. Non esistono test di laboratorio specifici per la diagnosi di AR, tuttavia alcuni dati possono aiutare nell'orientamento diagnostico e nella valutazione della fase di attività della malattia. Gli indici di flogosi, in particolare la velocità di eritrosedimentazione (VES) e i livelli di proteina C reattiva (PCR), ma anche il dosaggio di α 2-globuline, fibrinogeno, aptoglobina, etc, sono aumentati in una larga parte dei pazienti con malattia in fase attiva, mentre tornano a livelli più bassi nelle fasi di remissione.

Altra ricerca importante è quella di alcuni auto-anticorpi: tra questi, il FR permette di classificare un'artrite come siero-positiva, dato che permette di stratificare il paziente all'interno di un sottogruppo di soggetti proni allo sviluppo di malattia più aggressiva e con interessamento extra-articolare. I test più comunemente usati servono a rilevare la presenza del FR di classe IgM. Esso è presente in media nel 70% dei pazienti con AR, ma non è specifico per questa patologia (può essere infatti riscontrato anche in soggetti sani -in particolare negli anziani- in quanto la sua presenza nella popolazione generale aumenta in funzione dell'età). Inoltre, numerose patologie, oltre all'AR, si associano alla presenza del FR, tra queste ricordiamo la sindrome di Sjögren, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia, la tubercolosi, la sifilide, la malattia di Lyme, la mononucleosi infettiva, l'AIDS, diverse emo-linfopatie maligne, malattie epatiche croniche e la sarcoidosi..

Altri auto-anticorpi utili da ricercare nel sospetto di un'AR sono gli anticorpi anti-citrullina (anti-CCP: anti-cyclic citrullinated peptide), dotati di elevato valore predittivo e specificità superiore al FR. Questi anticorpi possono comparire molto precocemente, anche 10 anni prima dell'esordio della malattia, anticipando il danno erosivo (25).

Il riscontro di un'anemia normocromica e normocitica, tipica delle malattie croniche è frequente.

Infine può essere presente ipergammaglobulinemia: policlonale.

Valutazione radiografica. L'esame radiografico è l'indagine di primo livello, in parallelo alla valutazione clinica e laboratoristica, per valutare il danno articolare

nell'AR. Esso è particolarmente utile per il follow-up della malattia al fine di determinare l'efficacia della terapia farmacologica. In termini di *evidence*, le raccomandazioni attuali sono di eseguire un follow-up radiologico annuale (o addirittura, almeno inizialmente, semestrale). La necessità di confrontare nel tempo l'evoluzione delle erosioni ossee sia nel singolo paziente, che nell'ambito dei trial clinici ha portato alla elaborazione di metodi condivisi e validati di valutazione del danno articolare. Le due metodiche attualmente più utilizzate sono lo *score* di Larsen e soprattutto quello di Sharp modificato da van der Hejide (26,27). Questi metodi vengono comunemente utilizzati per valutare la capacità dei farmaci di rallentare la progressione radiologica dell'AR.

Altre metodiche di imaging. La radiologia convenzionale non è in grado di rilevare precocemente le lesioni elementari. Per tale ragione si sono andate affermando altre tecniche come l'ecografia articolare e la risonanza magnetica (RM), dotate di elevata sensibilità anche in fase precoce di malattia.

L'ecografia con l'impiego di sonde ad alta frequenza consente lo studio dettagliato dei tessuti molli (28). L'integrazione con la tecnica power-doppler e con mezzi di contrasto ecografici, fornisce utili informazioni sulla vascolarizzazione del panno sinoviale e, quindi, sull'entità e l'evoluzione del processo flogistico.

La RM, grazie al suo contrasto naturale ed alla multiplanarietà dei piani di studio, fornisce immagini ad elevata risoluzione e sensibilità di tutte le strutture articolari e periarticolari. La tecnica rileva precocemente la presenza di sinovite ed è in grado di fornire indicazioni sull'attività del panno sinoviale grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto paramagnetico e dello studio del "*contrast enhancement*" (29). Rispetto alle altre metodiche è l'unica che consente di evidenziare l'edema osseo, una lesione elementare che può precedere la comparsa, nella stessa sede, di erosione ossea. La RM non espone alle radiazioni ionizzanti e consente di individuare precocemente la presenza di erosioni, con una sensibilità comparabile a quella dell'ecografia articolare e superiore a quella della radiologia convenzionale. I limiti principali sono rappresentati dai costi, dalla scarsa standardizzazione e dalla limitata accettabilità dell'esame in sistemi chiusi ad alto campo da parte del paziente. Recentemente sono stati introdotti apparecchi a basso campo dedicati

allo studio delle estremità che rappresentano un'interessante alternativa per la valutazione delle articolazioni periferiche nell'AR.

Un altro esame, attualmente raramente utilizzato, è la scintigrafia ossea, che permette di visualizzare le lesioni osteoarticolari attive e quelle in fase iniziale (30). Si tratta di un'indagine molto aspecifica, ma di elevata sensibilità che tuttavia, con l'avvento dell'ecografia e della RM ha perso di significato.

Analisi del liquido sinoviale. L'esame del liquido sinoviale è di grande utilità nel caso di quadri mono- o oligo-articolari, soprattutto ai fini diagnostico-differenziali, anche se nessuno dei parametri rilevabili è specifico per l'AR. Si tratta di un liquido con caratteristiche di tipo flogistico con abbondante cellularità a prevalente componente polimorfonucleata.

Diagnosi

La diagnosi di AR è essenzialmente clinica. Sono stati codificati dei criteri classificativi dall'American College of Rheumatology (ACR) nel 1987 (31). Tali criteri, tuttavia, sono inadeguati ai fini di una diagnosi precoce, dal momento che sono stati creati con finalità esclusivamente classificative allo scopo di identificare, per motivi di studio e sperimentali, soggetti con malattia ben definita. Sono infatti stati elaborati su una casistica di pazienti con AR stabilizzata, con un'età media di malattia abbastanza elevata (7,7 anni): in riferimento a tale casistica essi presentano sensibilità del 83,5-90% e specificità del 86-90%, mentre quando il set di criteri viene utilizzato per differenziare le forme iniziali, sensibilità e specificità risultano alquanto ridotte (57% e 47%, rispettivamente). A tale scopo sono stati recentemente introdotti nuovi criteri classificativi ACR/EULAR (*European league against rheumatism*), in grado di discriminare meglio i pazienti con malattia di recente insorgenza e i quadri clinici in attività.

Early rheumatoid arthritis (ERA)

I criteri classificativi ACR del 1987, ricavati sulla scorta dei dati clinici, laboratoristici e radiologici di pazienti con malattia evoluta, hanno un modesto valore diagnostico nelle prime fasi di malattia e, conseguentemente, non possono essere impiegati per porre diagnosi di AR precoce o all'esordio, meglio nota con l'acronimo in lingua inglese "ERA". Vi è ormai abbondante evidenza che un

intervento terapeutico nelle fasi iniziali della malattia rappresenta un'importante opportunità per modificare sensibilmente e concretamente l'evoluzione e il decorso dell'AR: ciò è riassunto nel concetto di *window of opportunity* che indica un periodo di tempo – nelle fasi iniziali della malattia - entro il quale è ancora possibile modularne favorevolmente l'evoluzione (32,33). Negli ultimi anni è stata pertanto, posta una particolare attenzione alle fasi di esordio dell'artrite, che ha portato alla istituzione di strutture specialistiche (*early arthritis clinics*) dedicate alla valutazione dei pazienti con artrite in fase precoce. La diagnosi precoce dell'AR è infatti fondamentale per prevenire l'instaurarsi di lesioni anatomiche irreversibili a carico delle articolazioni mettendo in atto precocemente una strategia terapeutica capace di modificare l'evoluzione naturale della malattia (34). In quest'ottica è fondamentale la collaborazione tra il medico di medicina generale e lo specialista reumatologo: infatti, i pazienti con artrite all'esordio vanno prontamente individuati dal medico di medicina generale e rapidamente inviati al reumatologo che ha il compito dell'inquadramento diagnostico, della valutazione della potenziale aggressività della malattia e della messa a punto di una strategia terapeutica adeguatamente personalizzata. Il clinico deve quindi disporre di elementi valutabili all'esordio della malattia con una stringente capacità predittiva di evoluzione verso una forma di artrite cronica potenzialmente invalidante.

In questo contesto è emersa la necessità di definire la *early arthritis* in termini cronologici e diagnostici. Per quanto riguarda i primi, esistono varie proposte e definizioni. La classificazione convenzionale dell'AR, sulla base dell'"anzianità" di malattia, che tenga conto delle forme a insorgenza molto recente e di quelle di più lunga durata (*long-standing*) è la seguente:

Very early Rheumatoid Arthritis (RA): < 3 mesi

Early RA: < 6 – 12 mesi

Late RA: > 1 e < 5 anni

Very late RA: > 5 anni

Quanto alla diagnosi, sono stati individuati alcuni semplici elementi clinici in grado di identificare quei soggetti a maggiore rischio di evoluzione sfavorevole, che

rappresentano le red flags o segnali di allarme per il pronto invio del paziente all'attenzione dello specialista reumatologo:

1. coinvolgimento flogistico di 3 o più articolazioni;
2. interessamento delle articolazioni metatarsofalangee e metacarpofalangee con "segno della gronda" positivo;
3. rigidità mattutina uguale o maggiore di 30 minuti.

La "manovra della gronda", facilmente eseguibile, consiste nell'esercitare una pressione latero-laterale delle metacarpo-falangee o delle metatarsofalangee: la comparsa di dolore è indicativa di una flogosi articolare (35). La radiologia convenzionale, che rimane il *gold standard* per la valutazione del danno articolare e della sua evoluzione, può risultare negativa nei primi 6-12 mesi dall'esordio clinico, anche se il 75% dei pazienti sviluppa un'erosione (identificabile come interruzione focale della corticale ossea) entro i primi 2 anni dall'esordio (36). Come già accennato altre metodiche come l'ecografia e la RM sono in grado di identificare più precocemente le alterazioni tipiche della malattia, non ancora visibili alla radiografia standard. Negli ultimi anni si è cercato anche di identificare i fattori connessi con l'evoluzione dell'*early arthritis* e con la gravità di malattia. Alcuni parametri predittivi di persistenza sono: artrite simmetrica alle metacarpofalangee persistente per dodici settimane, positività per il FR, coinvolgimento delle articolazioni del polso, metacarpofalangee, interfalangee prossimali e grosse articolazioni, aumento della VES, positività per gli anticorpi anti-CCP, e sesso femminile (37,38). Visser et al. (35), in un'analisi condotta valutando i possibili determinanti diagnostici, hanno riportato che i fattori che predicono la persistenza e la comparsa di erosioni articolari nell'ERA sono: durata di malattia ≥ 6 mesi, rigidità mattutina > 30 minuti, artrite che coinvolge un numero ≥ 3 articolazioni, test di compressione (test della gronda) delle articolazioni MTF bilateralmente positivo, positività per il FR IgM, presenza degli anti-CCP e di erosioni alle radiografie delle mani e dei piedi.

Decorso e prognosi

Il decorso dell'AR è molto eterogeneo e si compone di fasi di acuzie alternate a fasi di bassa attività di malattia o di remissione, di durata variabile. Il ventaglio di

possibilità è quindi estremamente variegato sia per quanto riguarda l'aggressività della malattia, la sua progressione e la durata delle diverse fasi. La comunità scientifica non ha ancora raggiunto un accordo definitivo per quanto riguarda la definizione di remissione e di bassa attività di malattia, due concetti molto importanti per stabilire le strategie terapeutiche e la loro efficacia. Differenti criteri sono infatti stati proposti per valutare l'attività di malattia e la remissione: i più accreditati sono quelli sviluppati dall'ACR, dall'EULAR e della FDA. In generale, la prognosi *quod valetudinem* è comunque considerata severa. Numerosi studi hanno dimostrato una perdita di capacità lavorativa del 50-60% a 10 anni dall'esordio della malattia (22). I cambiamenti nello stile di vita, le modificazioni del comportamento e delle abitudini quotidiane indotte dalla malattia hanno pesanti conseguenze sulla qualità della vita, e costituiscono tutti aspetti bene sintetizzati dal concetto di "*illness intrusiveness of a chronic disease*".

La progressione della disabilità funzionale (e lo stato della QoL correlato alla salute), viene valutata mediante il *tool* autosomministrabile *Health Assessment Questionnaire* (HAQ; strumento che esprime con un punteggio da 0 a 3 il grado di disabilità del paziente nello svolgimento di comuni attività quotidiane. Esso consiste in un questionario diviso in otto *items* esploranti la funzione fisica dell'apparato osteo-articolare); la sua utilità è stata validata per mezzo di studi prospettici longitudinali (39).

In termini di prognosi *quoad vitam*, come già accennato, l'aspettativa di vita si riduca di circa 5-10 anni rispetto alla popolazione generale. La mortalità risulta correlata all'interessamento extra-articolare e alla severità della patologia. Tra le cause di morte in pazienti con AR vanno citate le malattie cardiovascolari, le neoplasie, le infezioni, le malattie gastrointestinali, la vasculite reumatoide, l'amiloidosi e la pneumopatia reumatoide.

Terapia

Dal momento che non esiste una terapia eziologica, gli scopi del trattamento dell'AR sono i seguenti: abolire o attenuare l'infiammazione e il dolore, rallentare la progressione della malattia, preservare o recuperare la funzionalità articolare, prevenire o limitare lo sviluppo di deformità e correggere quelle già esistenti. Oltre alla terapia farmacologica, riabilitativa e chirurgica, di non secondaria importanza è

il supporto psicologico al paziente ed alla famiglia. Non vanno poi trascurate misure educative e una puntuale informazione al paziente sulla patologia e suggerimenti su alcune elementari misure di igiene di vita quali il riposo nelle fasi di attività della malattia e un adeguato movimento nei periodi in cui l'infiammazione è spenta per prevenire l'anchilosi e l'ipotrofia muscolare.

Terapia farmacologica. La terapia farmacologica dell'AR può essere divisa fra farmaci sintomatici e farmaci di fondo, detti DMARDs, cioè Disease Modifying Antirheumatic Drugs. Un intervento terapeutico nelle fasi iniziali della malattia, sfruttando la "window of opportunity", rappresenta una reale opportunità per modificare sensibilmente l'evoluzione e il decorso dell'AR, tanto che l'EULAR ha pubblicato alcune raccomandazioni per la gestione dell'ERA (40) tra cui spicca la necessità di intraprendere al più presto un trattamento energico con DMARDs.

FANS. I FANS non alterano in alcun modo il decorso della patologia, né prevenendo la comparsa di erosioni articolari; per questo non possono costituire il solo trattamento farmacologico (41). Essi risultano molto utili nel ridurre il dolore, l'infiammazione e la rigidità mattutina. L'indometacina, il diclofenac, l'ibuprofene, il ketoprofene, il naprossene e gli inibitori selettivi della COX-2 (Coxib) sono, tra i FANS, i più efficaci e maggiormente utilizzati. I COXIB in particolare presentano il vantaggio di una minor gastrolesività, anche se un loro utilizzo cronico può correlare all'aumento del rischio cardio-vascolare.

CORTICOSTEROIDI. I corticosteroidi sono utili nel controllo a breve termine dell'attività di malattia, grazie alla loro potente azione antiflogistica. Vanno però prescritti tenendo presente i frequenti effetti collaterali correlati a un loro utilizzo cronico, come l'osteoporosi, la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e l'alterazione dell'equilibrio glucidico.

ANALGESICI. Analgesici quali paracetamolo, tramadolo e altri oppiacei possono essere usati – come sintomatici - nel controllo del dolore.

DMARDs. Una volta posta diagnosi di AR è raccomandato l'inizio tempestivo di una terapia con farmaci di fondo, data la loro capacità di modificare il decorso della malattia e di migliorare i sintomi. Molti DMARDs si sono dimostrati anche in grado di ritardare la progressione radiologica della malattia. I DMARDs

attualmente utilizzati sono: methotrexate (MTX), azatioprina, ciclosporina, leflunomide, antimalarici di sintesi (per esempio, idrossiclorochina), sulfasalazina e sali d'oro. La loro attività comincia a manifestarsi dopo un periodo variabile di latenza (4-16 settimane). I farmaci di fondo tradizionali in associazione mostrano una maggiore efficacia nel controllo dell'evoluzione della malattia senza un incremento cumulativo della loro tossicità, è stato, quindi, proposto un trattamento con due o più DMARDs in associazione fin dall'inizio per tentare di arrestare la rapida progressione della malattia. Il trattamento viene successivamente ridotto con l'obiettivo di mantenere la malattia in remissione (approccio "step-down").

TERAPIA FISICA E RIABILITATIVA. Le terapie fisiche, quali la crioterapia e la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS), hanno lo scopo di ridurre il dolore e le sue conseguenze sulla funzionalità e capacità fisiche. La terapia riabilitativa ha invece il ruolo di prevenire le deformità articolari, di mantenere la funzionalità articolare e il trofismo muscolare. Si avvale di tecniche di correzione posturale, di esercizi articolari attivi e passivi. È, inoltre, molto importante applicare sin dalle fasi iniziali i principi dell'economia articolare, quindi insegnare al paziente la gestualità corretta per "risparmiare" le articolazioni, nonché consigliare l'uso di splint o ortesi quando necessario.

TERAPIA CHIRURGICA. La terapia chirurgica può essere eseguita allo scopo di prevenire le lesioni e le deformità, in questo caso si eseguono interventi di sinoviectomia o di osteotomia. Nelle fasi avanzate di malattia può essere indicato l'intervento di artroprotesi nel caso in cui la struttura articolare sia completamente sovvertita, la sua funzione pressoché abolita e il dolore insopportabile.

FARMACI BIOLOGICI. Un notevole contributo alla terapia dell'AR è stato dato dalla disponibilità di molecole biotecnologiche in grado di bloccare l'azione di alcune citochine pro-infiammatorie che svolgono un ruolo patogenetico centrale nell'automantenimento dell'infiammazione reumatoide. Tra questi farmaci abbiamo ricordato in precedenza: ETN, proteina di fusione costituita dal recettore p75 del TNF α coniugato a un frammento di Fc di immunoglobulina umana di classe IgG1; ADA, anticorpo monoclonale anti-TNF α ricombinante umano al 100%; IFX, anticorpo chimerico umano/murino anti-TNF α (42).

Non essendo oggetto di questo studio, viene in questa sede fatto solo un cenno agli altri diversi farmaci biologici che negli ultimi anni hanno arricchito l'armamentario terapeutico per il trattamento dell'AR: MabThera® (Rituximab), un anticorpo monoclonale diretto contro il CD-20 espresso dai linfociti B maturi, trova attualmente indicazione come seconda linea biologica, dopo fallimento cioè di almeno un inibitore del TNF; farmaco mutuato dalla onco-ematologia, risulta particolarmente utile in molti casi off-label di connettiviti/vasculiti severe, refrattarie ai trattamenti standard. RoActemra® (Tocilizumab) inibisce l'IL6 ed è assai potente nei casi caratterizzati da quadro infiammatorio sistemico particolarmente espresso; a oggi è l'unico biologico ad avere dimostrato superiorità in termini di efficacia clinica nei confronti del MTX anche in monoterapia. Orencia® (Abatacept) inibisce l'attivazione e la costimolazione dei linfociti T, con un ottimo profilo di tollerabilità. Simponi® (Golimumab) è un anticorpo monoclonale umano anti-TNF che s'impiega sottocute una volta al mese. Cimzia® (Certolizumab pegol) è un anti-TNF di ultima generazione. È un anticorpo monoclonale "pegilato" (la pegilazione riduce la velocità alla quale la sostanza viene eliminata dal corpo).

Tutti i farmaci biologici sono gravati da diversi effetti collaterali, tra cui: infezioni (soprattutto da patogeni opportunisti e tubercolosi), patologie neoplastiche, cardiopatia congestizia, patologie a carattere demielinizzante, reazioni locali da infusione, formazioni di autoanticorpi e di anticorpi diretti verso il farmaco biologico.

Gli antagonisti del TNF α

Il tumor necrosis factor (TNF), chiamato anche TNF α per distinguerlo da un'altra citochina ad esso strettamente correlata, il TNF β o linfotossina, è un polipeptide che appartiene alla super famiglia dei TNF, composta da circa trenta molecole correlate, codificate nella regione MHC di classe III. Il TNF α è prodotto principalmente dai fagociti mononucleati attivati, ma anche da linfociti T attivati, cellule NK e mastociti. Nei fagociti mononucleati, il TNF α viene sintetizzato come proteina non glicosilata ed espresso come trimero sulla membrana cellulare, qui viene clivato da una metalloproteasi presente sulla superficie dei macrofagi e trasformato nella sua forma solubile di 51Kd (TNFs) (43). Esistono due diversi tipi

di recettori per il TNF α , uno di 55kd detto recettore p55 e uno di 75kd detto recettore p75, espressi praticamente su tutte le cellule. Il p75 ha fondamentalmente la funzione di "ligand passing", cioè di presentare la molecola del TNF α al p55. Entrambi i TNFR esistono anche nelle forme solubili (sTNFR) prodotte dal clivaggio enzimatico. I TNFR mediano numerose funzioni biologiche e la loro espressione e liberazione in circolo sono modulate da numerosi ormoni e citochine. I TNFRs possono agire in diversi modi: come antagonisti del TNF α , quando sono presenti in quantità eccessiva, come proteina carrier del TNF α e come riserva per il rilascio del TNF α , prolungandone l'emivita. Il TNF α è una citochina che media l'immunità innata svolgendo diverse attività: stimola i macrofagi a produrre citochine pro-infiammatorie (quali IL-1 e IL-2) e chemochine (es: IL-8); aumenta l'espressione di molecole di adesione a livello endoteliale; stimola gli epatociti a produrre IL-6 che a sua volta attiva la risposta di fase acuta con incremento dei valori di PCR nel siero. Per quanto riguarda il ruolo proflogistico nell'AR, i sinoviociti e i condrociti rispondono all'azione del TNF α con l'aumento della sintesi di metalloproteasi, diminuzione della sintesi di collagene e aumento della funzionalità degli osteoclasti, portando ad un rimodellamento della cartilagine articolare e a una degradazione dell'osso iuxta-articolare.

ADA è un anticorpo monoclonale interamente umano ricombinante diretto contro il TNF α . La sua azione consiste nel legarsi a tale fattore, neutralizzandone quindi la funzione biologica attraverso il blocco dell'interazione con gli specifici recettori cellulari di superficie p55 e p75 (44).

Esso è indicato per il trattamento dell'AR attiva, da moderata a severa, in pazienti adulti, quando la risposta ai DMARDs, incluso il MTX, è risultata inadeguata. Per ottenere la massima efficacia, si utilizza in combinazione con il MTX. Può essere tuttavia somministrato anche in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando il trattamento prolungato con quest'ultimo risulti inappropriato. La dose raccomandata è di 40 mg, per via sottocutanea, a settimane alterne. Durante il trattamento con ADA, è possibile continuare l'assunzione di MTX, glucocorticoidi, salicilati, FANS o analgesici (44). Il farmaco risulta indicato anche nell'artrite psoriasica attiva grave, nella psoriasi a placche, nella spondilite anchilosante, nella

malattia di Crohn attiva grave e nell'uveite refrattaria.

Una recente metanalisi ha valutato l'efficacia e la sicurezza di ADA, prendendo in considerazione otto studi clinici randomizzati controllati (45). Negli studi considerati ADA veniva somministrato a dosaggio di 20 o 40 mg, da solo o in combinazione con MTX, tutte le settimane o a settimane alterne, e confrontato con il placebo, da solo o associato al MTX. È emerso che la probabilità, espressa come rischio relativo, di raggiungimento di tutte e tre le risposte (ACR20, 50, 70) è risultata superiore per ADA rispetto al placebo, da solo o in combinazione con MTX, dopo sei mesi e anche dopo più di un anno di terapia: per un trattamento a lungo termine (1-3 anni), ADA combinato con MTX si è dimostrato superiore al solo MTX con valori di RR=1,85, 2,80 e 3,23 rispettivamente per livelli di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 (44). Analogamente, i risultati dello studio PREMIER, in cui si è valutata la superiorità del trattamento con ADA associato a MTX rispetto alla monoterapia con MTX o con ADA, hanno evidenziato che la terapia di associazione è, in effetti, superiore, non solo in quanto porta al miglioramento dei segni e dei sintomi di malattia, ma anche poiché inibisce la progressione radiografica e di conseguenza permette il raggiungimento della remissione clinica. Dopo il primo anno di terapia, il 62% dei pazienti trattati con la terapia di combinazione ha presentato una risposta ACR50 rispetto al 46% e 41% dei pazienti che hanno ricevuto il solo MTX o il solo ADA (46). Per quello che concerne la *safety*, nella metanalisi di Wiens *et al*, ADA è stato confrontato con il placebo in relazione a reazioni avverse gravi, infezioni gravi, tumori maligni e decessi; in questo studio non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi (45). In genere, un numero maggiore di soggetti in terapia con ADA, hanno abbandonato lo studio a causa di reazioni avverse, come ipercolesterolemia, emorragia, nausea, sindrome influenzale, rash, cefalea e reazioni nel sito di iniezione, a confronto con quelli trattati con il placebo (47-49). In una precedente metanalisi (50) si era osservata una maggiore frequenza di reazioni avverse nel gruppo trattato con ADA rispetto al placebo e si sono confermate differenze statisticamente significative anche in termini di abbandono dallo studio a causa di eventi indesiderati. Non significative, invece, le differenze riguardanti reazioni avverse gravi, tumori maligni e decessi, a conferma di quanto mostrato nella metanalisi di Wiens e colleghi (45). Il profilo di sicurezza di ADA è

analogo a quello degli altri farmaci anti-TNF: di conseguenza si segnala l'aumento del rischio di infezioni, di tubercolosi e di altre infezioni sostenute da germi opportunisti, di episodi neurologici demielinizzanti e la possibile formazione di autoanticorpi.

ETN è costituito da un dimero della porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF α associato al frammento Fc di una IgG1 umana. È indicato per il trattamento dell'AR in fase attiva, da moderata a grave, negli adulti, in combinazione con MTX o in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o dove il MTX risulti inadeguato (51). È somministrato per via sottocutanea, con uno schema terapeutico che prevede un'unica somministrazione da 50 mg a settimana o una somministrazione di 25 mg due volte a settimana.

Il trattamento con ETN si è dimostrato efficace sia in monoterapia che in terapia di combinazione con MTX. Dopo sei mesi di terapia con ETN, il livello di risposta clinica valutato con il criterio ACR20 è risultato del 59% (rispetto all'11% del gruppo trattato con placebo) (52). I risultati del trial condotto da Genovese et al. nel 2002 hanno dimostrato l'efficacia di ETN anche rispetto al MTX; infatti, dopo 24 mesi di trattamento, i pazienti che hanno raggiunto un ACR20 sono stati il 72% e il 59% nel braccio trattato rispettivamente con ETN e MTX (53). Secondo i risultati del più recente trial TEMPO, dopo 52 settimane, la percentuale di pazienti trattati con ETN in monoterapia che ha raggiunto un ACR50 e un ACR70 è stata del 48% e 24%, rispettivamente. Tra i pazienti trattati con ETN in combinazione con MTX, tali percentuali sono salite rispettivamente al 69% e al 43%. Di contro, il gruppo trattato solo con MTX ha raggiunto un ACR50 nel 43% dei casi e un ACR70 nel 19% (54). Anche i risultati del più recente trial, pubblicato da Emery et al. nel 2008, sono sulla stessa linea del lavoro di van der Heijde et al. (55). L'efficacia e la tollerabilità di ETN è stata dimostrata anche in pazienti affetti da AR poliarticolare giovanile. Il dosaggio utilizzato nel corso dei trial clinici in pazienti dai 4 ai 17 anni è stato di 0,4 mg/Kg (fino ad un massimo di 25mg) due volte alla settimana (56). Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento con ETN sono stati quelli del sito di iniezione (49% nei pazienti trattati con 25 mg di ETN, 43% in quelli che lo hanno assunto alla dose di 10 mg e il 13% di quelli del gruppo

di controllo).

IFX è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino ricombinante che si lega alle molecole solubili o associate alla membrana cellulare di TNF- α . A seguito di tale legame si formano complessi stabili risultando così impedito il successivo legame delle molecole di TNF- α ai suoi recettori; a seguito di tale legame viene inoltre favorito il distacco delle molecole già legate. Il farmaco può essere somministrato solo in ambiente ospedaliero. Sono previste infusioni endovenose lente ad un dosaggio di 3 mg/Kg, seguite da successive somministrazioni dello stesso dosaggio a 2 e 6 settimane dal primo trattamento. Al termine di questo primo ciclo sono indicate infusioni ogni due mesi. Intervalli tra le somministrazioni superiori alle 16 settimane non sono raccomandati a causa dell'aumentato rischio di reazioni di ipersensibilità (57 - 60). Recenti studi indicano la possibilità di infusioni con durata di non meno di un'ora in pazienti che hanno già ricevuto il farmaco e l'hanno ben tollerato (58). È raccomandata l'associazione con MTX, anche se nella pratica clinica è a volte utilizzato senza MTX o con altri DMARD se i pazienti sono intolleranti al MTX. *IFX* è autorizzato anche per il trattamento di pazienti affetti da malattia di Crohn in fase attiva, di grado grave, o fistolizzante; retto-colite ulcerosa colite ulcerosa in fase attiva, di grado moderato-severo; spondilite anchilosante; artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti e psoriasi a placche di grado da moderato a severo. Gli effetti collaterali di più frequente riscontro sono infezioni e reazioni vasomotorie durante l'infusione. Sono stati riportati casi di riaccensioni di pregresse tubercolosi (effetto condiviso da tutti i farmaci appartenenti alla classe degli anti-TNF, seppure con incidenze diverse). La tubercolosi latente va sempre ricercata prima dell'inizio della terapia con qualunque anti-TNF e, nel caso, profilassata. L'efficacia di *IFX* è stata valutata in due studi clinici pilota multicentrici, randomizzati, in doppio cieco denominati ATTRACT (61) e ASPIRE (62). In entrambi gli studi, e ai diversi dosaggi, l'utilizzo di *IFX* in associazione con MTX si è dimostrato più efficace del MTX in monoterapia nel ridurre i segni e sintomi della malattia. In particolare nello studio ATTRACT (61), gli Autori hanno evidenziato un miglioramento di ACR20 nel 53, 50, 58, e 52% dei pazienti che hanno ricevuto 3 mg/kg ogni 4 o 8 settimane o 10 mg/kg ogni 4 o 8 settimane, rispettivamente, rispetto al 20 % dei pazienti trattati con il solo MTX ($p < 0,001$). *IFX* è risultato essere ben tollerato: la frequenza degli

eventi avversi è stata paragonabile in tutti i gruppi di trattamento (61,62).

I concetti di farmaco-economia e di health technology assessment

La *health technology assesment* (HTA) è una disciplina che esamina in modo sistematico le conseguenze, in termini economici e di efficacia, sia a breve che a lungo termine, dell'applicazione di tecnologie sanitarie (63) intese sia come oggetti materiali (per esempio la somministrazione di una terapia), sia metodi e tecniche di organizzazione del sistema sanitario (64). Le attività di HTA e le analisi farmaco-economiche sono fondamentali per costruire e sviluppare le politiche sanitarie, fornendo valutazioni delle conseguenze dell'introduzione di nuove tecnologie sanitarie a livello di costi, efficacia e qualità delle cure, alla programmazione e al controllo delle risorse impiegate.

Il fine ultimo della farmaco-economia/HTA, infatti, è di fornire degli spunti ai decisori sanitari per supportarne l'orientamento nei processi decisionali attraverso una valutazione tecnica dei dispositivi medici. La farmaco-economia deve inoltre aiutare ad evidenziare i problemi e le potenzialità del controllo di patologie rilevanti per la sanità pubblica sia a livello dei decisori politici che a quello dei medici. Le attività della farmaco-economia includono lo studio delle conseguenze etiche e sociali dell'utilizzo di una tecnologia, i fattori che favoriscono o impediscono lo sviluppo e la diffusione di tecnologie sanitarie e gli effetti delle politiche pubbliche sulla diffusione e l'uso di tecnologie sanitarie. Di particolare rilievo è la determinazione dei benefici e dei costi finanziari legati all'utilizzo di una o più tecnologie introdotte sul mercato.

Il SSN Italiano, creato nel 1978, fornisce assistenza universale gratuita a tutti i cittadini. Tuttavia a seguito della *devolution* del 2001 è stata introdotta un'autonomia regionale per quello che concerne la gestione dell'assistenza sanitaria. Nella seconda parte degli anni '90, differenti regioni hanno iniziato ad affrontare l'introduzione di grandi tecnologie biomediche, focalizzandosi su questioni tecniche, allo scopo di contenere i costi. La Regione Emilia Romagna è stata il primo esempio in Italia di produzione istituzionale di *report* relativi alle

attività di HTA / farmaco-economia, supportando la pratica clinica e le decisioni sanitarie.

La farmaco-economia è una disciplina strategica in quanto le risorse a disposizione del sistema sanitario sono limitate (e si rende quindi necessario operare delle scelte circa l'allocazione ottimale delle poche risorse disponibili). Per fornire indicazioni utili ai decisori è necessario condurre analisi sistematiche delle implicazioni economiche delle alternative terapeutiche disponibili e delle conseguenze dell'adozione delle stesse (65). La valutazione economica di un intervento sanitario può essere definita in base a come vengono misurati l'efficacia e i benefici, per esempio mediante:

- *Analisi di costo-efficacia*
- *Analisi di costo-utilità*

I principali obiettivi della valutazione economica in sanità sono: a) partendo da risorse economiche limitate, massimizzare il livello di salute; b) utilizzare indicatori sanitari che consentano di valutare nella popolazione un miglioramento dal punto di vista sanitario; e c) massimizzare i benefici confrontando esiti e costi. A tale scopo è necessario integrare l'aspetto economico con quello statistico ed epidemiologico perché i risultati delle analisi andranno a incidere direttamente sulla pratica clinica.

Per potere effettuare una valutazione economica in campo sanitario è necessario per prima cosa quantificare i costi relativi agli interventi sanitari da confrontare. Nell'analisi economica entrano in gioco costi di vario tipo. In particolare è possibile identificare tre categorie di costi: costi diretti, costi indiretti e costi intangibili.

- I *costi diretti* sono quelli legati all'acquisizione della tecnologia come i costi per la manutenzione e per il personale addetto al suo utilizzo
- I *costi indiretti* sono rappresentati ad esempio da quei costi legati alla perdita di ore di lavoro, ai mancati guadagni, alla necessità di assistenza domiciliare o la scarsa qualità della vita.

- Infine con *costi intangibili* si considerano altre quantità come il dolore o la sofferenza di un paziente, variabili difficili da misurare in modo standardizzato.

La scelta di quali costi considerare nell'analisi dipende strettamente dal "punto di vista" secondo il quale l'analisi viene eseguita. Per esempio, l'analisi di costi indiretti e intangibili è generalmente vincolata al punto di vista del paziente (che considera come massima priorità la propria QoL), mentre un'analisi basata prevalentemente sui costi diretti è quella che rispecchia maggiormente l'ottica del decisore sanitario. Generalmente, ancora oggi, vengono condotti studi che considerano il calcolo dei costi diretti, in quanto più semplici da condurre. La scelta dei costi da considerare può anche essere legata alla scelta dell'orizzonte temporale utilizzato per l'analisi. Un problema può insorgere se il confronto avviene tra interventi terapeutici effettuati in tempi diversi; questo fattore influisce sia sulla misurazione dei costi che dell'efficacia. Inoltre, spesso gli effetti di una nuova terapia diventano realmente visibili in una dimensione olistica solo a distanza di molti anni dalla loro introduzione; è tuttavia un dato di fatto che fino ad oggi, la società ha considerato più importanti i benefici a breve termine legati all'introduzione di una nuova tecnologia (66). L'allungamento della durata media della vita e il conseguente aumento del numero di patologie croniche sta tuttavia cambiando questo approccio, ed una maggiore consapevolezza sull'importanza degli effetti a lungo termine sta crescendo a livelli multipli (società, operatori sanitari, decisori).

L'analisi di costo-efficacia è basata sull'assunto che per ogni livello di risorse disponibili, il desiderio sociale è quello di massimizzare il livello di salute della società. L'analisi costo-efficacia può essere utilizzata come criterio decisionale quando l'obiettivo principale è l'ottimizzazione dell'allocazione delle risorse disponibili. Questo tipo di analisi è il più frequentemente utilizzato nelle valutazioni economiche in sanità, al fine di risolvere la questione dell'ottimizzazione; quest'ultimo concetto si può presentare secondo due possibili scenari:

- il decisore ha un vincolo di bilancio e ha la possibilità di scegliere tra una gamma di interventi terapeutici alternativi, avendo come principale obiettivo la massimizzazione dei benefici legati all'applicazione di una terapia;
- il decisore ha come obiettivo quello di raggiungere una determinata efficacia utilizzando le minori risorse possibili.

L'analisi costo-efficacia ha come obiettivo quello di valutare il costo necessario per ottenere un'unità aggiuntiva di efficacia compatibilmente con le risorse disponibili o con una prefissata efficacia che si vuole raggiungere. Per confrontare tra loro i diversi interventi è necessario che le misure di efficacia scelte siano univoche ed uguali per tutti gli interventi sanitari. I dati relativi alla misura di efficacia possono essere ricavati da studi clinici controllati e randomizzati, da studi di coorti condotti *ad hoc* per una specifica valutazione, o da meta-analisi di studi clinici. L'efficacia può essere definita come *efficacia teorica*, (ottenuta in condizioni controllate dove le pratiche di assistenza vengono strettamente applicate), oppure come *efficacia reale* che è quella riscontrabile nella pratica clinica. La valutazione economica è maggiormente interessata al secondo tipo di misura, poiché il suo obiettivo è di allocare risorse in condizioni prossime alla realtà. Tuttavia, generalmente non sono disponibili informazioni circa l'efficacia reale, e la maggior parte delle valutazioni farmaco-economiche si basano sulla produzione di dati teorici. Nell'analisi costo-efficacia sono utilizzati principalmente i costi diretti. Tali costi andrebbero misurati in termini di *costo/opportunità*, esprimendo cioè il valore del prodotto al quale si è rinunciato distogliendo le risorse per quell'intervento. Data la difficoltà di stimare questo tipo di parametro, vengono generalmente utilizzati come costi quelli di produzione o le tariffe delle prestazioni (67).

L'analisi costo-utilità si focalizza principalmente sulla valutazione della qualità dei risultati derivanti dall'applicazione di una tecnologia sanitaria in termini di salute ottenuta o di eventi negativi evitati. Nell'analisi costo-utilità il costo incrementale dovuto all'applicazione di una nuova tecnologia viene confrontato con l'incremento di salute valutato tramite una misura di utilità; l'unità di misura più frequentemente utilizzata in questi casi è rappresentata dagli "anni di vita guadagnati pesati per la qualità della vita" (acronimo inglese: QALY), o da varianti di questa misura.

Questo tipo di analisi è particolarmente utile quando:

- il principale obiettivo che si vuole valutare è la QoL;
- l'introduzione di un intervento terapeutico influenza non solo la mortalità, ma che la morbilità (in particolare in caso di malattie croniche);
- l'obiettivo finale dell'analisi consiste nell'ottimizzazione dell'allocazione delle limitate risorse considerando le numerose alternative disponibili e contemporaneamente massimizzare il guadagno di salute.

Il termine *utilità* è stato spesso utilizzato come sinonimo di *preferenza*, con il significato che quanto migliore è il risultato, tanto maggiore sarà la preferenza verso una determinata scelta terapeutica. Le preferenze misurate possono essere ordinali o cardinali. Nel caso di "preferenze ordinali" è necessario identificare tutti i possibili *outcomes* derivanti dalla somministrazione di un intervento terapeutico e ordinarli in base alla loro preferibilità. Per quanto riguarda le "preferenze cardinali", invece, occorre collegare agli *outcomes* un numero che rappresenti l'intensità della preferenza per quell'*outcomes* rispetto agli altri.

Esistono differenti metodi per valutare le preferenze: l'approccio più semplice consiste nel misurare le preferenze domandando agli individui di ordinare gli *outcomes* di salute dal preferito (salute perfetta) al meno preferito (morte) e di disporre gli *outcomes* su una scala in cui viene visualizzata la distanza tra gli *outcomes*. In questo caso esiti ugualmente desiderabili saranno posizionati più vicino di quelli meno desiderabili. Vengono così identificate delle scale di desiderabilità degli esiti (scale di valori) che variano in base all'esito, ed in particolare in caso di stato patologico cronico o acuto/transitorio.

La misura convenzionalmente utilizzata nell'analisi costo-utilità sono i QALY e i risultati dell'analisi sono interpretabili come costi per QALY guadagnato. Per ogni intervento confrontato i QALY vengono calcolati moltiplicando il periodo di tempo per il quale un individuo permane in un determinato stato di salute per il peso assegnato allo stato stesso. In questo modo è possibile confrontare più tecnologie in base al valore assunto dai QALY. Il principale vantaggio dei QALY è che permettono di incorporare in un'unica misura la riduzione di mortalità e morbilità in base alla desiderabilità (peso) di esiti diversi.

Le preferenze dei soggetti utilizzate per il calcolo dei pesi sono generalmente registrate per mezzo di questionari validati prospetticamente, come ad esempio il questionario *Short Form 36* (SF-36) e il già citato HAQ. Lo SF-36 è stato inizialmente sviluppato come *tool* generico, multi-dimensionale articolato attraverso trentasei domande che si riferiscono concettualmente a otto domini di salute: funzione fisica, limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica, limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo, dolore, percezione dello stato di salute generale, vitalità, attività sociali, salute mentale e una singola domanda sul cambiamento nello stato di salute. Il questionario SF-36 può essere auto-compilato, o somministrato mediante intervista telefonica o *face-to-face*. Tutte le domande dello SF-36, tranne una, si riferiscono a un periodo di quattro settimane precedenti la compilazione del questionario. La validità dello SF-36 è stata validata in ampie coorti di pazienti ed è stato dimostrato che lo SF-36 ha capacità discriminanti nei confronti di popolazioni con problemi psichiatrici vs. problemi fisici, e nei confronti di popolazioni con patologie di grado severo vs. gruppi di popolazioni sane o moderatamente malate.

Nel caso di analisi retrospettive, può avvenire che l'unità di misura utilizzata sia inversamente proporzionale al suo grado di utilità. Per esempio, il questionario HAQ, che rileva la funzione fisica e la QoL correlata allo stato di salute, può variare da un minimo di 0 ad un massimo di 3, ed è inversamente correlato con i valori di utilità (che varia in maniera diretta da 0 ad 1); in questo caso viene quindi assegnato un punteggio tanto più elevato quanto più basso è il valore di utilità. In questa situazione si può ricorrere a una formula che converta il valore di HAQ nel corrispondente valore di *utilità*. Per l'esempio di questo caso specifico, posto X il valore di HAQ, la formula da utilizzare risulta:

$$Utilità = 1 - (X/3)$$

SCOPO DEL LAVORO

La presente tesi si propone due obiettivi principali:

- 1) Valutare l'efficacia (in termini clinici e di miglioramento della qualità di vita/funzione fisica) e la sicurezza di tre farmaci anti-TNF α (ADA, ETN, IFX) come prima linea biologica in un'ampia coorte di pazienti affetti da AR *long-standing* e non responsivi al trattamento con DMARDs tradizionali. Tale valutazione ha il compito di comparare l'esperienza accumulata dalla U.O.C. di Reumatologia dell'Università di Ferrara in oltre dieci anni di utilizzo nella gestione di tali terapie con le evidenze più consolidate derivate dalla letteratura scientifica.
- 2) Valutare, tramite un'analisi farmaco-economica, l'impatto dei due farmaci somministrati per via sottocutanea (ADA e ETN, rappresentanti i leader di mercato) sulla coorte in esame, sia in termini di costo-efficacia che di costo-utilità. Tale tipo di analisi, oltre che rappresentare un modello farmaco-economico innovativo (l'applicazione di validati modelli farmaco-economici a una casistica di pazienti *real-life* risulta ancora oggi una pratica tanto utile quanto raramente utilizzata), potrebbe risultare in futuro un utile strumento per la discussione, ottimizzazione e pianificazione dei budget sanitari e dell'allocazione delle risorse.

MATERIALI E METODI

Analisi demografica, di efficacia e sicurezza

Per la valutazione dei dati demografici e clinici al baseline, è stata eseguita un'analisi retrospettiva di tutti i pazienti affetti da AR seguiti presso l'U.O.C di Reumatologia (Dipartimento di Scienze Mediche) dell'Ospedale S. Anna di Ferrara e candidati al trattamento con (primo) farmaco biologico anti-TNF α (ADA, ETN, IFX), dopo fallimento o intolleranza ad uno o piú DMARDs.

La diagnosi di malattia è stata formulata in tutti i casi in accordo con i criteri classificativi ARA del 1987. I *records* analizzati coprono un lasso temporale che va dal 2003 (anno di contemporanea disponibilità dei tre farmaci) al settembre 2010. Come fonte dei dati sono stati utilizzati le cartelle ambulatoriali e un database elettronico dedicato su foglio *Excel*.

Per la valutazione dell'efficacia clinica (remissione e bassa attività di malattia [*low disease activity*: LDA] secondo i punteggi DAS28), della *safety* e l'analisi *cost per responder* è stato utilizzato lo stesso database, aggiornato all'ottobre 2012. Sono stati inclusi tutti i pazienti con dati completi che hanno iniziato terapia con ADA, ETN o IFX e che l'hanno assunta continuativamente per 6 mesi o un anno. I valori di DAS28 al baseline sono stati confrontati con quelli registrati a 6 e 12 mesi al fine di calcolare la variazione media del DAS28, e la percentuale di pazienti che potevano essere classificati come in stato di LDA o in remissione clinica. I valori di HAQ al baseline sono stati confrontati con quelli a 12 mesi e la variazione media da t0 a t12 è stata calcolata.

Le variabili continue sono espresse come medie (95% IC) quando non diversamente specificato. I test statistici utilizzati sono stati il t test per dati appaiati per le variabili continue, l'analisi ANOVA a due vie per il confronto delle medie fra tre gruppi, il test di Mann-Whitney per le variabili dicotomiche e il test del chi-quadro per l'analisi dei dati demografici, clinici al baseline e della *safety*. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il software GraphPad Prism per sistema operativo Windows.

Analisi farmaco-economica

Per l'analisi farmaco-economica si è deciso di limitare il confronto ad ADA vs. ETN 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 . Sono stati considerati solo i costi differenziali delle due terapie, ignorando i costi comuni (ad esempio visite di controllo ed esami di laboratorio), che sono uguali e presentano la stessa cadenza temporale per i due trattamenti.

Tutti i pazienti sono stati trattati secondo i regimi posologici standard per i due farmaci: 40 mg/14 giorni per ADA; 25 mg X 2 / 7 giorni o 50 mg / 7 giorni per ETN (in quest'ultimo caso il prezzo non varia). I fattori determinanti il costo finale dei due farmaci (con le relative referenze) sono riportati in *Tabella 1*.

Tabella 1. Tabella dei prezzi finali per ADA e ETN.

	Tipo molecola	Per	Prezzo ex-factory	Prezzo di cessione al SSN	Dosaggio	Prezzo terapia prima valutazione efficacia (12 settimane)	Prezzo terapia anno (52 settimane)
Humira ADA (Abbott /AbbVie)	Anticorpo monoclonale completamente umano	1 siringa / penna (40 mg)	534.28	465.89 *	1 a settimane alterne	2,795	12,113
Enbrel ETN (Pfizer)	Proteina di fusione completamente umana	1 siringa (25 mg)	127.56	119.7 **	2 ogni settimana	2,873	12,448

* Include sconto negoziato obbligatorio di 8.21% sul prezzo ex-factory alle strutture pubbliche (G.U. 271 del 21/11/2007) e 1 riduzione transitoria obbligatoria del 5% *** (<http://gazzette.comune.jesi.an.it/2007/271/index.htm>)

** Include sconto negoziato obbligatorio di 1.23 % sul prezzo ex-factory alle strutture pubbliche (G.U. 59 del 12/03/2007) e 1 riduzione transitoria obbligatoria del 5% *** (<http://gazzette.comune.jesi.an.it/2007/59/>)

*** I prezzi includono le riduzioni transitorie di cui alle Determinazioni AIFA 03/07/2006 e 27/09/2006. L'azienda ha aderito al Pay-back (legge n. 296 del 27/12/2006 - <http://www.parlamento.it/parlam/leggi/06296.htm>)

Analisi di costo-efficacia: valore differenziale medio dell'efficacia clinica

Esso rappresenta il costo specifico del miglioramento clinico ponendo l'unità di outcome Δ DAS28 = 1. Viene calcolato mediante la seguente formula:

$$\text{Costo Farmaco} / \text{valore differenziale medio efficacia } t0 - tx$$

Rapporto incrementale di costo-efficacia

Il rapporto incrementale costo-efficacia (ICER) viene eseguito per coppie di farmaci. Al numeratore è riportata la differenza tra i costi per trattamento con i singoli farmaci; al denominatore è riportata la differenza tra i relativi valori di efficacia (Δ DAS28):

$$(Costo\ farmaco\ A - Costo\ farmaco\ B) / (Efficacia\ farmaco\ A - Efficacia\ farmaco\ B)$$

Analisi di costo-utilità

Comunemente, nella valutazione costo-utilità, il valore di utilità si esprime in QALY (valore di utilità ottenuto pesato per un anno di vita). Nello specifico, nel presente studio facciamo riferimento ai dati di variazione del questionario HAQ a 12 mesi rispetto al basale; seguendo questa *assumption*, i valori di utilità (HAQ) e di QALY coincidono. Tuttavia, come specificato in precedenza, per ottenere questo valore bisogna convertire il valore di HAQ a 12 mesi in utilità secondo la formula già menzionata:

$$utility = 1 - (HAQ / 3)$$

Rapporto incrementale costo-utilità

Il rapporto Incrementale costo-utilità viene calcolato applicando l'ICER sulle medesime coppie. Al numeratore è riportata la differenza tra i costi per trattamento con i singoli farmaci; al denominatore è riportata la differenza tra i relativi valori di *utility*:

$$(Costo\ farmaco\ A - Costo\ farmaco\ B) / (Utility\ farmaco\ A - Utility\ farmaco\ B)$$

RISULTATI

Dati demografici e clinici al baseline

In Tabella 2 sono riportati i dati demografici e clinici dei pazienti al baseline. Non sono state registrate differenze statisticamente significative nei gruppi trattati con uno dei tre anti-TNF α , fatta eccezione per l'attività di malattia rilevata mediante DAS44 e la funzione fisica misurata mediante HAQ.

Tabella 2. Dati demografici e clinici al basale.

		Biologico						Totale			
		ADA		ETN		IFX		Chi-quadro (p-value)	N	%	
Sesso		N	%	N	%	N	%		N	%	
Femmina		76	81.7	100	84.7	18	72.9	2.3153 (0.3142)	194	82.2	
Maschio		17	18.3	18	15.3	7	28				17.428
N.DMARDs precedenti								5.5984 (0.6921)			
0		1	1.2	2	1.8	0	0		3	1.3	
1		9	10.5	9	8.1	4	16.7		22	10	
2		32	37.2	33	29.7	9	37.5		74	33.5	
3		21	24.4	37	33.3	4	16.7		62	28.1	
>3		23	26.7	30	27	7	29.2		60	27.1	
Dato mancante		7	7.5	7	5.9	1	4	15	6.4		
Associazione con DMARDs								3.0733 (0.2151)			
No		61	65.6	72	61	14	56		147	62.3	
Si		32	34.4	46	39	11	44	89	37.7		
Età alla diagnosi	N	93		108		23		0.2891 (0.8654)	224		
	Media (DS)	42.7 (15.59)		42.6 (13.42)		41.2 (12.66)			42.5 (14.24)		
	Mediana	44.9		45.3		36.9			45.2		
	Q1-Q3	28.6 - 56.1		33.5 - 51.6		31.8 - 52			31 - 52.5		
	Min - Max	9.3 - 70.4		2 - 70.6		23 - 65.5			2 - 70.6		
Età all'inizio del biologico	N	92		117		25		1.8528 (0.3960)	234		
	Media (DS)	53.1 (13.39)		52.1 (12.74)		50.5 (9.29)			52.3 (12.66)		
	Mediana	55.6		53.4		52.1			53.7		
	Q1-Q3	41 - 64.8		46.9 - 60.8		43.3 - 56.9			45.4 - 61.4		
	Min - Max	23.8 - 77.6		18.6 - 79.7		29.6 - 67.6			18.6 - 79.7		
Durata della malattia	N	92		106		22		0.6009 (0.7405)	220		
	Media (DS)	10.3 (9.46)		9.3 (7.26)		9.8 (5.6)			9.8 (8.11)		
	Mediana	7.6		8.3		8.5			8.2		
	Q1-Q3	3.4 - 13.3		3.4 - 13.4		6.4 - 14.3			3.4 - 13.4		
	Min - Max	0 - 55.5		0.2 - 33.7		1.4 - 20.7			0 - 55.5		
DAS44	N	83		87		22		12.7408 (0.0017)	192		
	Media (DS)	4.1 (2.84)		4.5 (1.17)		4.1 (0.57)			4.3 (2.04)		
	Mediana	3.7		4.4		4.1			4.1		
	Q1-Q3	3.2 - 4.4		3.6 - 5		3.9 - 4.5			3.4 - 4.8		
	Min - Max	1.3 - 28		1.9 - 8.3		2.9 - 5.4			1.3 - 28		
a-CCP	N	37		38		2		1.3942 (0.4980)	77		
	Media (DS)	70.8 (79.41)		60.7 (67.65)		2.5 (3.54)			64.1 (73.09)		
	Mediana	23		46.5		2.5			25		
	Q1-Q3	0 - 120		0 - 100		0 - 5			0 - 100		
	Min - Max	0 - 200		0 - 200		0 - 5			0 - 200		
FR								3.0733 (0.2151)			
Negativo		28	40.6	17	29.3	4	57.1		49	36.6	
Positivo		41	59.4	41	70.7	3	42.9		85	63.4	
Dato mancante		24	25.8	60	50.8	18	72	102	43.2		
HAQ	N	89		92		22		13.5475 (0.0011)	203		
	Media (DS)	1.1 (0.67)		1.5 (0.64)		1.4 (0.7)			1.3 (0.67)		
	Mediana	1		1.4		1.5			1.2		
	Q1-Q3	0.6 - 1.5		1 - 2		0.7 - 2			0.8 - 1.8		
	Min - Max	0 - 2.8		0 - 2.8		0.1 - 2.5			0 - 2.8		

Efficacia clinica

Come mostrato in *Tabella 2*, tutti i pazienti con dati completi a 6 e 12 mesi hanno dimostrato miglioramenti del DAS28 rispetto al basale statisticamente significativi rispetto al basale.

Tabella 2. Cambiamento medio del DAS28

Farmaco	n. pz	DAS28 baseline	DAS28 6 mesi	p (t test per dati appaiati)
ADA	63	5.38 (5.04 - 5.73)	3.10 (2.53 - 3.50)	p < 0.05
ETN	95	5.75 (5.43 - 6.07)	3.22 (2.96 – 3.48)	p < 0.05
IFX	30	5.54 (5.26 - 5.83)	3.76 (3.26 – 4.26)	p < 0.05
Farmaco	n. pz	DAS28 baseline	DAS28 12 mesi	p (t test per dati appaiati)
ADA	65	5.21 (4.87 - 5.56)	3.23 (2.88 - 3.58)	p < 0.05
ETN	84	5.49 (5.19 - 5.80)	2.97 (2.72 - 3.23)	p < 0.05
IFX	32	5.93 (5.56 - 6.30)	3.72 (3.20 - 4.23)	p < 0.05

Le *Figure 1-6* mostrano i cambiamenti medi di DAS28 da t0 a t6 e t12.

Figura 1. Variazione media DAS28 a 6 mesi – ADA

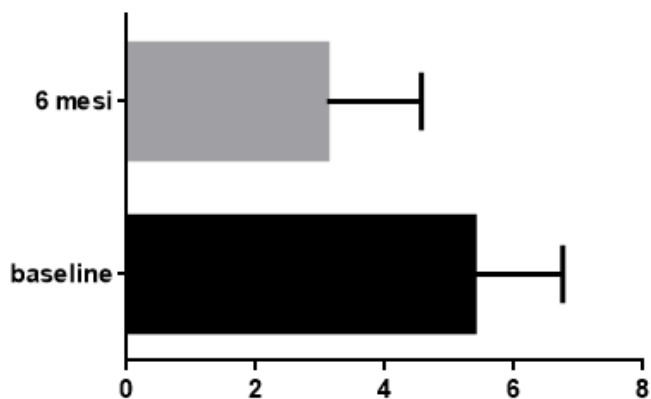


Figura 2. Variazione media DAS28 a 6 mesi - ETN

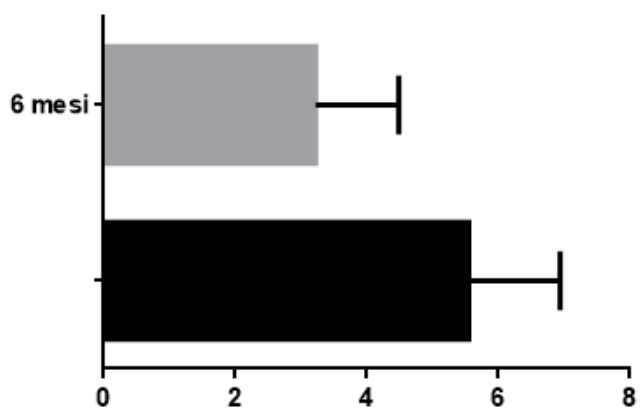


Figura 3. Variazione media DAS28 a 6 mesi - IFX

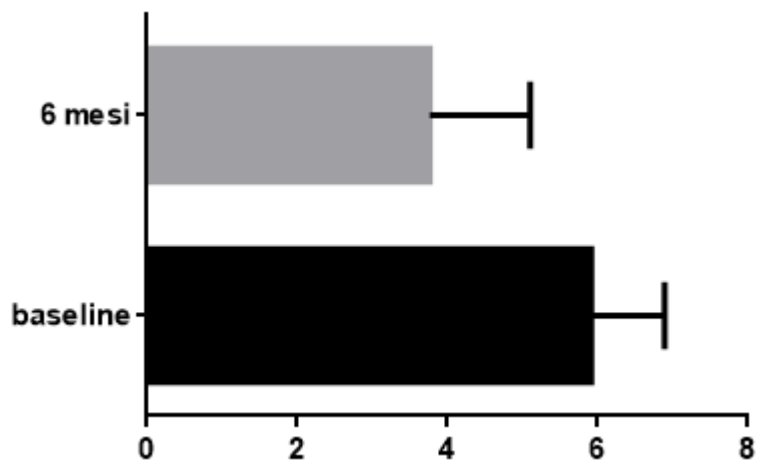


Figura 4. Variazione media DAS28 a 12 mesi: ADA

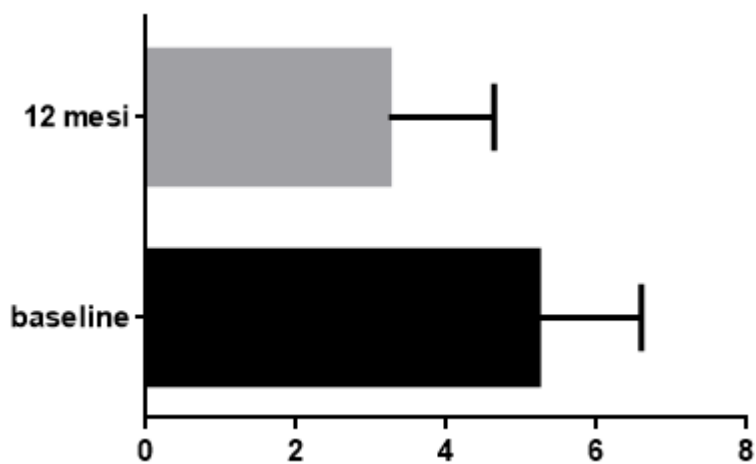


Figura 5. Variazione media DAS28 a 12 mesi: ETN

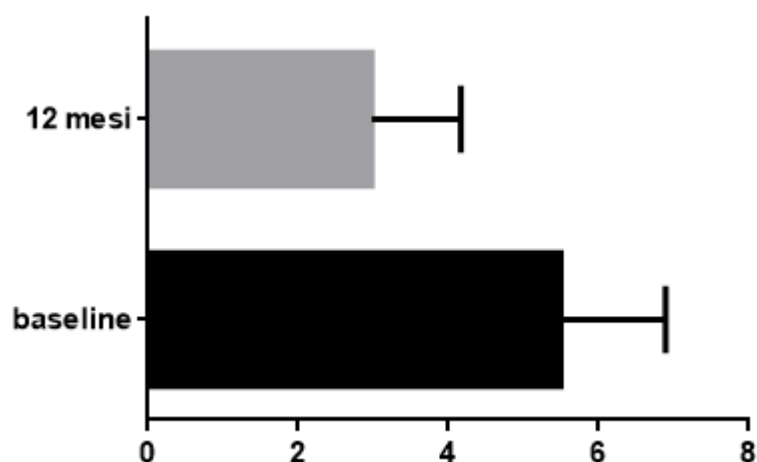
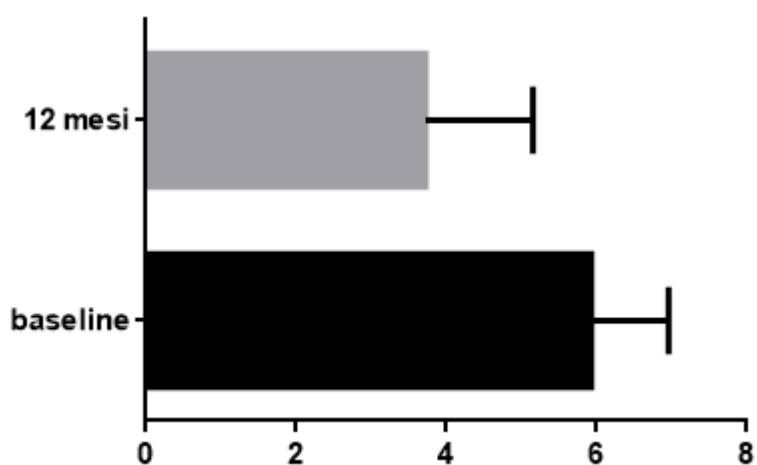


Figura 6. Variazione media DAS28 a 12 mesi: IFX



Il test ANOVA a 2 code non ha rilevato nessuna differenza significativa tra i tre gruppi né a 6 né a 12 mesi, indicando che in tutti i casi i 3 trattamenti inducono simili miglioramenti del DAS28 rispetto al basale.

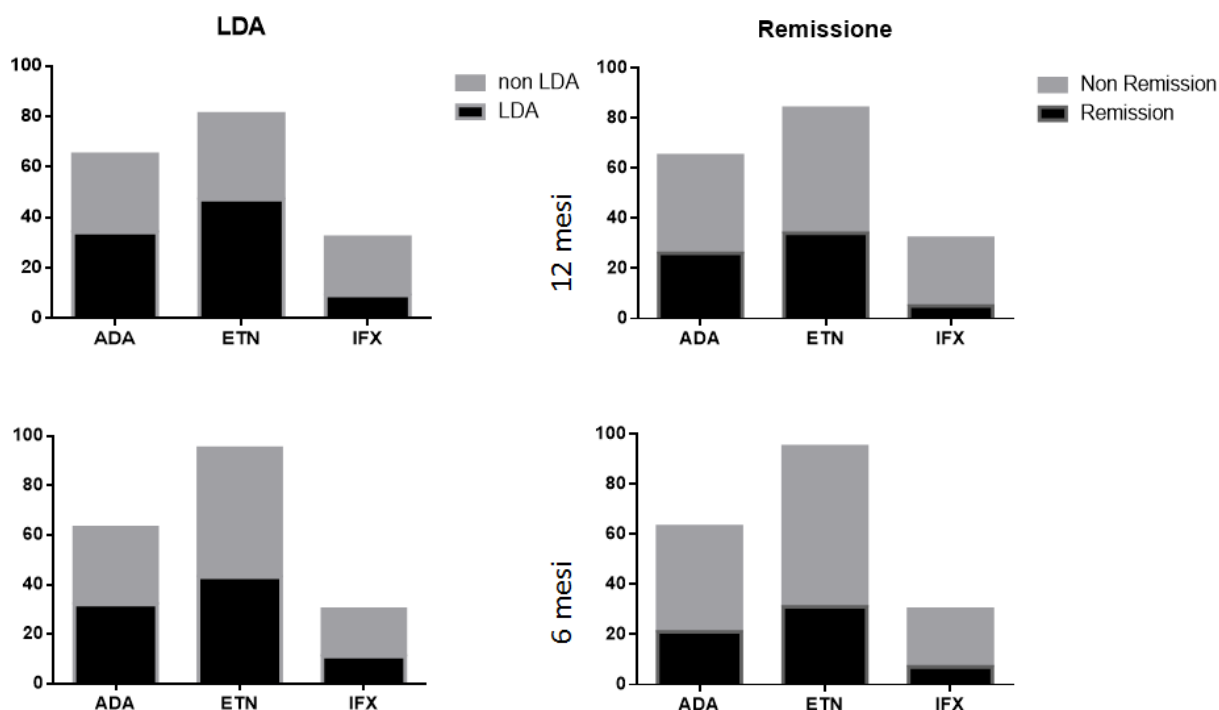
ADA e ETN hanno prodotto, a 6 e 12 mesi, tassi di remissione e LDA simili, e maggiori rispetto ad IFX (*Tabella 3*). Tuttavia tali differenze non sono risultate statisticamente significative al test di Mann-Whitney.

Tabella 3. Tassi di LDA e Remissione a 6 e 12 mesi.

Farmaco	Pz in LDA DAS28 a 6 mesi	%	Pz in LDA DAS28 a 12 mesi	%	Pz in Remissione DAS28 a 6 mesi	%	Pz in Remissione DAS28 a 12 mesi	%
ADA	33 (su 63)	51	34 (su 65)	52	21 (su 65)	33	26 (su 65)	40
ETN	43 (su 95)	45	47 (su 84)	56	31 (su 95)	33	34 (su 84)	40
IFX	11 (su 30)	37	9 (su 32)	28	7 (su 30)	23	7 (su 32)	22

La Figura 2 mostra il numero di pazienti classificabili per i 2 outcomes clinici a 6 e 12 mesi.

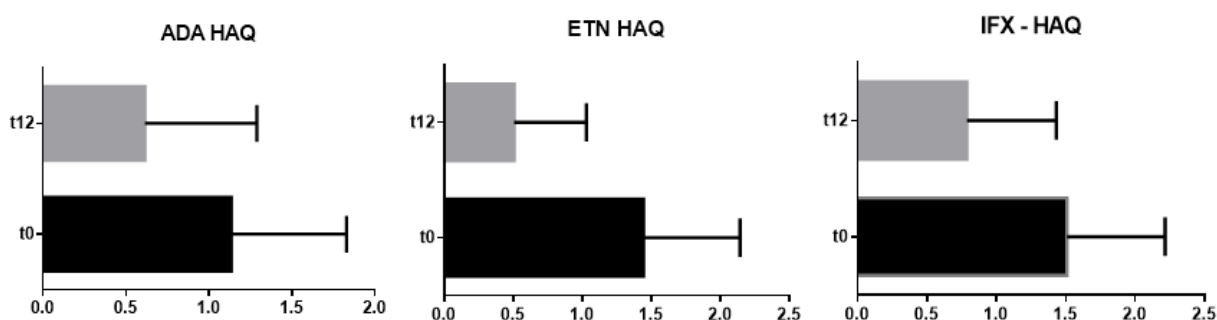
Figura 2. Numero di pazienti in stato di LDA e remissione a 6 e 12 mesi.



A 12 mesi, tutti i e 3 i gruppi hanno sperimentato significativi miglioramenti in termini di HAQ rispetto al basale (Figura 2) come rivelato dal t test per dati appaiati: ADA: 0.51 (0.35 – 0.68); ETN: 0.93 (0.68 – 1.18); IFX: 0,7 (0.45 – 0.98). Il

test ANOVA a 2 code non ha rilevato nessuna differenza significativa tra i tre gruppi a 12 mesi, indicando che i 3 trattamenti inducono simili miglioramenti del HAQ.

Figura 3. Cambiamento medio dei punteggi HAQ a 12 mesi



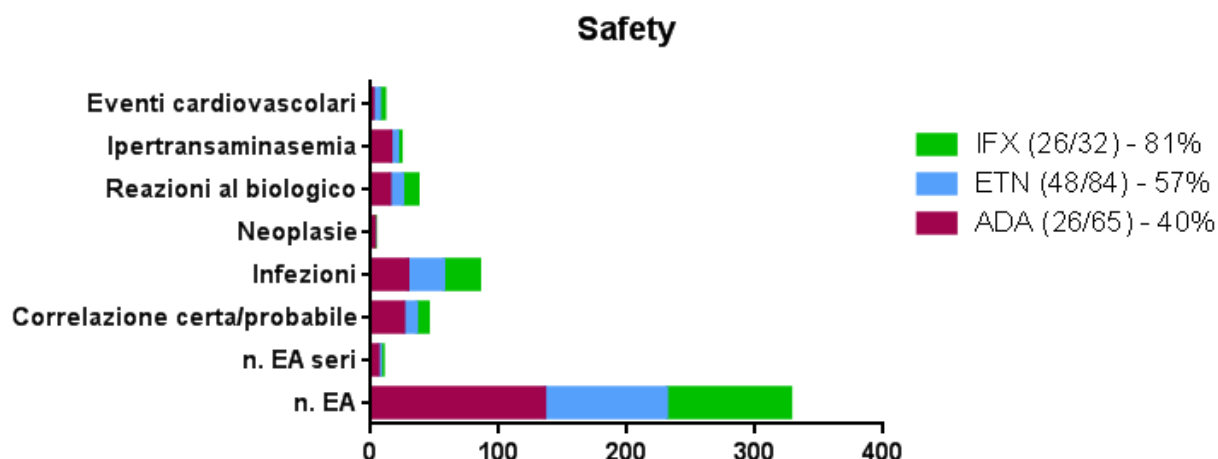
Sicurezza

In termini di safety, il 55% dei soggetti esaminati ha sperimentato almeno un evento avverso (EA) di qualsiasi entità dopo 12 mesi di terapia continuata con qualsiasi dei tre farmaci. Il tasso di EA è risultato molto più elevato per IFX (81%) rispetto ad ADA (40%) ed ETN (57%). Tuttavia non sono state registrate correlazioni statisticamente significative per nessuno dei tre gruppi in termini di numero di eventi avversi seri e correlazione certa/probabile con l'utilizzo del farmaco. I dettagli sono riportati in *Tabella 4* e *Figura 3*.

Tabella 4. Safety a 12 mesi

	ADA (26 pz su 65)	ETN (48 pz su 84)	IFX (26 pz su 32)	TOT (100 pz su 181)
n. EA	135	95	97	327
n. EA seri	5	2	2	9
Correlazione certa/probabile	25	10	9	44
Infezioni	28	28	28	84
Neoplasie	2	0	1	3
Reazioni al biologico	14	10	12	36
Ipertransaminasemia	15	5	3	23
Eventi cardiovascolari	1	5	4	10

Figura 3. Sicurezza a 12 mesi. Stratificazione degli eventi e dato cumulativo



Analisi farmaco-economica

a) Analisi di costo-efficacia

Data la variazione media di DAS28 da t0 a t12 pari a 1.98, il costo specifico per l'ottenimento di questo miglioramento clinico con ADA è risultata pari a € 6108. Ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% del valore medio di Δ DAS28 della terapia globale (1,50 e 2,45, rispettivamente), risulta che l'intervallo di confidenza del costo specifico globale varia da € 4.925 ad € 8.032.

Il costo specifico del miglioramento clinico per un anno di trattamento con ETN (Δ DAS28 t0-t12 = 2,517) è invece risultato pari a € 4945. Ponendo al denominatore i limiti fiduciali al 95% del valore medio di Δ DAS28 della terapia globale (2,20 e 2,83, rispettivamente), risulta che l'intervallo di confidenza del costo specifico globale varia da € 4.397 ad € 5.650. In questo caso, vista la relativa ristrettezza dell'intervallo tra i limiti fiduciali, le medie del nostro piccolo campione potrebbero essere ritenute rappresentative della media della popolazione.

b) Rapporto incrementale costo-efficacia (ICER)

L'ICER per la coppia ADA/ETN è risultato pari a € 1.162. L'Analisi Incrementale Costo-Efficacia ci dice quindi che, dal punto di vista farmacoeconomico, per

ottenere un miglioramento clinico pari ad 1 punto di DAS28, ADA è più costoso di ETN di € 1.162.

c) Analisi costo-utilità

Il costo per paziente per il raggiungimento di una unità di QALY dopo 12 mesi di terapia con ADA e ETN è risultato rispettivamente pari a € 15.332 e € 14.997.

d) Rapporto incrementale costo-utilità

L'analisi incrementale costo-utilità indica che, per ogni QALY raggiunto, ADA risulta più costoso di ETN di € 335.

DISCUSSIONE

La prima parte del nostro studio è rappresentata da un'analisi di efficacia e sicurezza di tre tra i farmaci biologici più utilizzati e da più tempo a disposizione nell'armamentario terapeutico reumatologico: ADA, ETN e IFX. La coorte in studio è risultata costituita da pazienti particolarmente "difficili", affetti da AR *long standing* e con una storia complessa di fallimento alle comuni terapie di fondo. La maggiore attività di malattia e il peggiore punteggio HAQ al basale per i pazienti in terapia con IFX e ETN può essere spiegata col fatto che essendo questi farmaci entrati a disposizione prima di ADA, potrebbero essere stati riservati, nei primi anni, a una categoria di pazienti con malattia più attiva/grave. Nonostante la eterogeneità delle dimensioni e di altre caratteristiche dei gruppi di pazienti in esame, l'applicazione di test statistici non parametrici (molto più stringenti di quelli applicati per distribuzioni normali) ha consentito di limitare l'occorrenza di "false" significatività statistiche con un buon grado di confidenza. Ad esempio, nonostante un trend di inferiorità, in termini d'efficacia, di IFX vs. ADA e ETN, tale differenza non è risultata statisticamente significativa. Al contrario, tutti e tre i trattamenti hanno prodotto, sia a 6 che a 12 mesi, riduzioni altamente significative dei valori di DAS28 rispetto al basale. Nella nostra esperienza quindi, il trattamento con uno o l'altro tra i tre anti-TNF α è risultato *significativamente ma similmente* efficace nell'indurre una risposta clinica positiva in una popolazione di pazienti affetta da AR *long-standing*. Tali dati sono in linea con quelli riportati in letteratura (45,53,61). Il nostro contributo casistico ha dimostrato che in questa categoria di pazienti, la remissione può rappresentare un obiettivo tanto ambizioso quanto raggiungibile, con tassi a 6 mesi pari a 33%, 33%, 23%, e a 12 mesi pari a 40%, 40%, 22% (con riferimento a ADA, ETN e IFX), senza differenze significative tra i tre gruppi nonostante il trend di minore efficacia ancora osservato per IFX. Recenti raccomandazioni internazionali evidence based hanno chiarificato che l'obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica, la preservazione della funzione (o almeno il raggiungimento di uno stato di LDA in caso di malattia long standing) e la mancata progressione radiologica della malattia (68,69). In particolare col trattamento ci si propone di raggiungere:

- un miglioramento clinico e funzionale:

- *controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare ecc.)*
- *riduzione dell'attività di malattia (controllo degli indici di flogosi)*
- *miglioramento della funzionalità articolare*
- un rallentamento / arresto del danno osteoarticolare
- la prevenzione della disabilità

Se in caso di ERA l'obiettivo è quello di raggiungere la remissione (DAS28 < 2.6), per i casi di malattia di lunga durata un ragionevole compromesso è la LDA (DAS28 <3,2). Nella pratica clinica corrente, per definire la risposta clinica del singolo paziente, la valutazione del risultato avviene in genere dopo 12 - 24 settimane dall'inizio del trattamento (a seconda della terapia attuata) considerando i criteri EULAR che:

- per tutti i livelli di malattia definiscono "non risposta" un decremento del DAS < 0,6;
- in caso di DAS28 < 5,1 definiscono "risposta moderata" un decremento di DAS > 0,6 e <1,2;
- in caso di DAS28 > 5,1 definiscono il decremento precedente come "non risposta"; in tal caso per definire la risposta moderata deve prodursi un decremento di DAS28 >1,2.

Quanto raccomandato dalle linee guida "treat to target" ha trovato un'interessante conferma *ante litteram* nel nostro studio: un alta percentuale di pazienti ha infatti raggiunto l'obiettivo LDA con tutti i farmaci considerati (ADA, ETN, IFX), sia a 6 (rispettivamente 51%, 45%, 37%) che a 12 mesi (rispettivamente 52%, 56%, 28%), senza differenze significative tra i tre gruppi.

Anche in termini di *safety* non sono state registrate differenze significative tra i tre gruppi nell'analisi a 12 mesi. Nonostante i pazienti in terapia con IFX abbiano riportato una percentuale di EA molto maggiore rispetto a ADA e ETN, si è trattato, nella maggior parte dei casi, di eventi di lieve entità. Inoltre, il test del chi-quadro non ha rilevato differenze statisticamente significative tra i tre gruppi per quel che riguarda sia il numero di EA seri che il numero di EA certamente/probabilmente

correlati alla terapia con biologico. Tali dati, in linea con quelli riportati in letteratura (45,61,62), confermano l'ottimo profilo di sicurezza di questa categoria di farmaci, specie quando gestiti in un centro specialistico di terzo livello. Va ricordato inoltre che per eseguire l'analisi statistica su un campione di soggetti con dati completi, sono stati selezionati dal database solo i pazienti che hanno assunto la terapia per almeno 6 o 12 mesi. Questo dato, può avere introdotto un *bias* di selezione dei pazienti, includendo potenzialmente quelli che hanno risposto e/o tollerato meglio le terapie.

Come già accennato, il dato clinico-demografico al basale rivela una popolazione di malati particolarmente "difficile", con una durata di malattia media attorno ai 9 anni, con alle spalle una storia terapeutica caratterizzata dall'utilizzo (e fallimento) di due o più DMARDs in circa l'80% dei casi, una elevata attività di malattia ed importante compromissione della qualità di vita. L'UOC di Reumatologia dell'Università di Ferrara è stato uno dei primi centri ad essere stato attivato a livello nazionale per l'erogazione dei farmaci biologici, in un momento storico in cui i concetti di *early arthritis* (34) e *window of opportunity* (32) emergevano per la prima volta all'attenzione della comunità scientifica internazionale. Sotto tale luce, i risultati del nostro studio confermano ulteriormente la potenza e la sicurezza dei farmaci biologici, anche quando utilizzati in casi di patologia di lunga durata.

Lo studio oggetto di questa tesi rappresenta, a nostra conoscenza, uno dei primi tentativi di applicare un'analisi farmaco-economica ad una casistica *real-life* di pazienti affetti da AR. Negli ultimi anni la letteratura scientifica ha visto letteralmente "esplodere" il filone degli studi di farmaco-economia in Reumatologia (70-76), portando allo sviluppo di sofisticati modelli decisionali basati su tecniche bayesiane (metodo di Monte Carlo, catene di Markov) o su dati del paziente. I dati dei modelli decisionali vengono estratti principalmente dalla letteratura scientifica ed è pertanto fondamentale la presenza di studi di buona qualità. Se la qualità dei dati è scarsa, oppure se essi provengono da studi non ben condotti, la successiva analisi economica potrebbe venire pesantemente influenzata (77).

Uno dei più grandi studi di farmaco-economia Italiani riporta che il costo diretto annuo in Italia per la gestione di un paziente affetto da AR 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 (7).

In un altro studio di costo-utilità condotto da Autori Italiani, il costo per la monoterapia con ADA alla dose di 40 mg ogni 2 settimane è risultato pari a € 13.451, mentre quello per ETN è di € 13.582. Per i pazienti in terapia combinata con MTX il costo era di € 13.637 per ADA e di € 13.855 per ETN. In tale modello, ADA alla dose di 40 mg ogni due settimane è risultato caratterizzato da un costo atteso lievemente inferiore, ma anche da un'efficacia minore rispetto ad ETN, mentre ADA alla dose settimanale di 40 mg ha dimostrato un costo maggiore rispetto a tutte le strategie considerate, pur mantenendo, comunque, un'efficacia minore rispetto ad ETN. La valutazione del rapporto costo-efficacia incrementale (ovvero la valutazione dell'importo necessario affinché lo stesso numero di pazienti raggiungesse lo stesso obiettivo con l'uno o l'altro trattamento) ha confermato questa differenza. Tale rapporto, utilizzando ADA 40 mg ogni due settimane piuttosto che ETN, è risultato pari a € 522 per ACR20, a € 726 per ACR50, a € 2.612 per ACR70. Non è stato invece possibile per gli Autori calcolare il rapporto costo-efficacia incrementale per la strategia ADA 40 mg ogni settimana per ACR20 o ACR50, poiché tale strategia, più costosa e meno efficace, è risultata "dominata" da ETN. Quando è stato calcolato il rapporto costo-efficacia incrementale per ACR70, questo è risultato molto alto e pari a € 121.787. Secondo il modello presentato nello studio ora menzionato quindi, ETN risulta, una scelta più conveniente rispetto ad ADA, sia in monoterapia che in terapia combinata; il rapporto costo-efficacia incrementale risultava sempre favorevole al primo per raggiungere tutti e tre gli obiettivi di miglioramento (ACR20, ACR50 ed ACR70).

Simili sono state, per questi Autori, le considerazioni alle quali sono confrontando i due farmaci in termini di costo-utilità. Il valore medio del QALY per ETN (0,642), si è rivelato superiore in ogni caso ad ADA sia alla dose di 40 mg ogni due settimane (QALY= 0,584) che di 40 mg ogni settimana (QALY=0,614). Per quanto riguarda le terapie combinate, ETN + MTX, che già risultava essere la terapia con la migliore probabilità di raggiungere un miglioramento in termini di ACR, è la prima scelta anche in termini di QALY (0,692 contro 0,661 per ADA + MTX). Poiché sia in regime di monoterapia che di terapie combinate, ETN è risultato più vantaggioso, i risultati sono interpretabili in maniera simile a quanto già fatto per la valutazione in

termini di costo-efficacia. Il costo aggiuntivo per QALY guadagnato nel passaggio dalla strategia ADA alla dose di 40 mg ogni due settimane a ETN, è risultato pari a € 2.251 per le monoterapie e a € 7.042 per le terapie combinate. Anche in questo caso non è possibile per gli Autori, calcolare il costo per QALY guadagnato per la strategia ADA alla dose di 40 mg settimanali in quanto “dominata” dalla strategia ETN che è più efficace e meno costosa (78).

Nella realtà da noi osservata, nel caso di ADA, il costo annuo per paziente è di € 6,108 per unità di outcome di efficacia clinica, e di € 15,332 per unità di outcome di qualità di vita. Nel caso di ETN il costo annuo/paziente è di € 4,945 per unità di outcome di efficacia clinica, e di € 14,997 per unità di outcome di qualità di vita. A fronte di questi costi, entrambi i farmaci biologici hanno significativamente ridotto l'elevato grado di disabilità e, conseguentemente, i disagi ed i costi sociali con un buon profilo di sicurezza.

L'analisi incrementale costo-efficacia ha dimostrato che ETN, equivalente ad ADA dal punto di vista dell'efficacia clinica, del guadagno della qualità della vita e della sicurezza, non lo è sotto l'aspetto farmaco-economico, poiché il rapporto incrementale è risultato favorevole ad ETN. Nella nostra analisi, ETN risulterebbe una scelta conveniente, presentando valori di costo più bassi per unità di outcome clinico (ICER: € 1.162). L'analisi di costo-efficacia è una tecnica di analisi che permette di confrontare programmi e interventi sanitari alternativi. Fra i metodi di valutazione economica essa è quella maggiormente utilizzata nel settore sanitario poiché prende in considerazione costi e conseguenze diretti, che sono in genere quelli di più facile rilevazione. La scelta di un suo utilizzo richiede che per ogni alternativa sia possibile valutare il *costo per unità di efficacia*: verrà quindi preferita, a parità di efficacia, l'alternativa con costo unitario minore oppure, a parità di costo, l'alternativa con il flusso massimo di efficacia. L'analisi di costo-efficacia trova applicazione per risolvere problemi di ottimizzazione con riferimento a due situazioni molto frequenti nella pratica sanitaria:

- Le operazioni di allocazione del budget, dovendo scegliere fra un certo numero di programmi alternativi, e avendo come obiettivo quello di massimizzare i benefici ottenibili (espressi in unità di efficacia);

- Il raggiungimento di un livello di efficacia obiettivo al minor costo possibile.

Il risultato delle analisi di costo-efficacia è che le risorse vengono utilizzate in maniera tanto più efficiente quanto più alto è il valore di ICER. Il criterio di scelta delle analisi costo-efficacia si basa sull'alternativa che massimizza l'efficacia a parità di costi (o che minimizza il costo unitario a parità di efficacia). Uno dei punti da far emergere nella discussione dei risultati è sicuramente rappresentato dalle caratteristiche incrementali dei costi e dell'efficacia. Le analisi di costo-efficacia prendono in considerazione solo i costi e gli effetti diretti e non anche quelli indiretti. Di conseguenza, non si possono estendere le conclusioni di questo tipo di studi all'intera società senza avere prima considerato anche i costi e gli effetti indiretti e intangibili. Lo scopo di questo tipo di analisi è mirato a verificare i costi e le conseguenze dirette per il paziente dell'introduzione di un intervento sanitario, considerando solo gli aspetti diretti per il malato e per l'azienda sanitaria. Il limite più importante delle analisi di costo-efficacia risiede nel fatto che la comparazione dei diversi interventi ipotizza che i risultati delle diverse alternative si modifichino solo in termini quantitativi, ma non tiene conto delle variazioni che vi possono essere anche in termini qualitativi (per esempio un intervento modifica la qualità della vita di una persona in misura diversa rispetto ad un'altra), situazione niente affatto rara nei sistemi di cura della salute.

Nel nostro studio, il confronto tra i due farmaci in termini di QALY (analisi di costo- utilità) riporta un costo differenziale a favore di ETN (€ 335). I nostri dati confermano quelli riportati da altri Autori (78) con la differenza che, in termini di costo-utilità, le differenze da noi osservate divengono minime. Ciò può essere spiegato in parte dall'efficacia da noi osservata per tutti e tre i farmaci nel migliorare funzione fisica (misura indiretta della QoL correlata allo stato di salute) rispetto al basale. L'analisi di costo-utilità nasce per ovviare ai limiti dell'analisi di costo-efficacia, per analizzare i risultati dei possibili interventi di salute prendendo come riferimento la qualità in termini di salute guadagnata o di problemi di salute evitati. L'analisi di costo-utilità presenta numerosi elementi di somiglianza con l'analisi di costo-efficacia; a differenza di questa, in cui i risultati degli interventi sanitari sono espressi in unità di misura naturali, nell'analisi di costo-utilità i risultati sono espressi in termini di "utilità". Dal punto di vista dell'economia

sanitaria, l'utilità indica lo stato di benessere che l'individuo è in grado di ottenere dall'utilizzazione di un servizio sanitario. Ad esempio, nel confrontare programmi alternativi per il trattamento dell'AR, non ci si aspetta che i diversi programmi abbiano effetto sulla mortalità, quanto piuttosto sul miglioramento del benessere fisico (funzione fisica nel caso del nostro studio, ma anche dolore), psichico (dolore, condizionamenti) e sociale (ritorno alla normalità nella vita sociale). Una soluzione proposta dagli economisti per misurare l'utilità è il QALY, che esprime gli anni di vita pesati con le preferenze che gli individui associano per un anno di vita vissuto in una particolare condizione di salute. Le preferenze, espresse su scale continue con valori da *zero* (morte) a *uno* (completo benessere), sono rilevate sulla base di metodologie standard (*rating scale, standard gamble, time trade-off*, questionari di preferenze associate alla QoL). Tutte le considerazioni effettuate per l'analisi di costo-efficacia riguardo i riferimenti alla letteratura scientifica, alle indagini *ad hoc* ed alle opinioni di esperti del settore valgono anche per l'analisi di costo-utilità. Le valutazioni di costo-utilità che utilizzano i QALY possono confrontare il numero di QALY ottenibili da un uso alternativo delle risorse, oppure i costi necessari per raggiungere un determinato numero di QALY. Il limite principale è rappresentato dalla difficoltà di trovare scale di utilità (preferenze associate ad ogni condizione di salute e risultati in termini di tempo guadagnato dall'implementazione dei diversi programmi) capaci di stimolare un consenso effettivo e diffuso per le diverse applicazioni. Non sono del tutto chiari in letteratura alcuni problemi di costruzione e validazione dei QALY con riferimento ai meccanismi di attribuzione delle preferenze (tipo di malattia, età, professione). Inoltre, per convenzione, i QALY rispondono ad una caratteristica additiva, per cui 2 QALY guadagnati da quattro persone vengono valutati in misura sfavorevole se confrontati con 4 QALY guadagnati da una persona. Le implicazioni etiche di questo tipo di approccio suggeriscono cautela nell'analisi di questi dati, per evitare la scelta di un programma la cui quantità di QALY è maggiore ma per il quale il numero di soggetti che ne beneficiano è minore.

Lo scopo delle analisi farmaco-economiche è fornire elementi che riguardino la correlazione tra scelte gestionali clinico-sanitarie e relativi costi associati. In tal modo è possibile, per esempio, conseguire un risultato terapeutico preciso al costo più conveniente, liberando risorse non utilizzate e destinabili perciò ad altri

progetti; offrire le migliori terapie al maggior numero possibile di pazienti che realmente ne necessitano; conoscere la reale entità delle risorse necessarie per ottenere un determinato obiettivo terapeutico col fine di reperire tali risorse o inserire l'obiettivo in una scala di priorità. Hanno quindi, di norma, un valore puramente indicativo e teorico, i risultati di analisi farmaco-economiche:

- che utilizzino dati di efficacia ricavati da sperimentazioni cliniche controllate
- che utilizzino dati di costo rilevati

in maniera generale su aree molto vaste all'interno delle quali esistano forti differenze di carattere organizzativo, strutturale, culturale e finanche normativo.

In periodi di tempo molto diversi da quello osservato, per lontananza, condizioni economiche, clinico - sanitarie ed epidemiologiche.

Il nostro studio ha come punto di forza il fatto di utilizzare una coorte di pazienti *real life* e di includere dati sulla qualità di vita: il questionario HAQ infatti, non solo fornisce dati su compromissione / miglioramento della funzione fisica ma risulta anche correlare strettamente alla QoL correlata allo stato di salute (79). Un importante limite va tuttavia ricordato: 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 (>12 mesi). Mancano inoltre informazioni cliniche che potrebbero aggiungere maggiore valore pratico ai dati presentati, come la possibile correlazione tra terapia biologica e utilizzo/risparmio di altre terapie (DMARDs, corticosteroidi, FANS).

È ormai ampiamente dimostrato che la terapia con farmaci biologici abbia un'efficacia superiore rispetto al trattamento tradizionale con DMARDs, sia in termini di miglioramento clinico che di guadagno in termini di qualità della vita. Le analisi farmaco-economiche, specie su casistiche *real life*, sono invece ancora poco utilizzate in Reumatologia. Alcune motivazioni alla base di questa situazione potrebbero essere spiegate dal fatto che ancora manca una solida e diffusa cultura di base sull'argomento.

CONCLUSIONI

L'utilizzo come prima linea "biologica" degli inibitori del TNF α ADA, ETN e IFX si è dimostrata, nella nostra esperienza, una scelta terapeutica efficace e sicura per il trattamento dell'AR moderata-severa di lunga durata, non responsiva al trattamento con uno o più DMARDs, senza differenze di rilievo tra i tre farmaci. A questo proposito l'esperienza ultradecennale dell'UOC di Reumatologia dell'Università di Ferrara trova conferme in numerose evidenze scientifiche ormai consolidate.

L'analisi farmaco-economica presentata ha dimostrato che ETN pur dimostrandosi simile ad ADA dal punto di vista dell'efficacia clinica, della tollerabilità e del miglioramento della QoL, differisce da questo in termini di costo-efficacia e (in misura molto minore) di costo-utilità: infatti, i rapporti incrementali, si sono dimostrati più favorevoli per ETN. Da queste valutazioni ETN sembrerebbe la terapia più conveniente, presentando valori di costo più bassi per unità di outcome clinico nel rapporto costo–efficacia; per quanto concerne il guadagno in termini di QALY (rapporto costo–utilità) il risparmio diviene invece minimo. Dati gli alti costi correlati all'utilizzo delle terapie biotecnologiche, in un'ottica di HTA, tali informazioni possono risultare di particolare utilità per i decisori dei budget sanitari. Sono tuttavia necessari studi prospettici su più larghe casistiche *real-life* che integrino alla classica valutazione clinica, strumenti ad-hoc al fine di costruire modelli comprendenti dati su costi diretti, indiretti e intangibili legati alla malattia. A tale proposito, si ricorda che il database utilizzato per questo studio è in costante aggiornamento e prevede la registrazione prospettica di dati inerenti ai nuovi pazienti inseriti in terapia, alle prescrizioni di farmaci biologici con differente meccanismo d'azione, alla correlazione con concomitanti terapie di fondo, alla registrazione di *outcomes* clinici più stringenti (remissione ACR/EULAR secondo i criteri booleani), alla stratificazione in base alla durata di malattia (*early versus long standing disease*) e a specifici questionari inerenti a qualità di vita (SF-36 ed Euro-QoL, più specifici rispetto al questionario HAQ) e alla *work-ability* (WAI).

BIBLIOGRAFIA

1. Aggressive rheumatoid arthritis registry in Italy. Characteristics of the early rheumatoid arthritis subtype among patients classified according to the ACR criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S129-32.
2. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:315-8.
3. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece. *J Rheumatol* 1997;24:2129-33.
4. Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* 1994;23:264-8.
5. Tonazzi C. Le malattie reumatiche nella medicina di base. *Il Friuli Medico* 1997;2:127-32.
6. Ciocci A, Buratti L, Coari G, Di Franco M, Iagnocco AM, Mauceri MT, et al. Artrite Reumatoide: stima della frequenza dei ricoveri e valutazione dei costi di malattia. *Reumatismo* 2001;53:215-22.
7. 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.

8. 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.
9. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 5:v3-11.
10. Maetzel A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Economic comparison of leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation based on a 1-year randomised controlled trial. *Pharmacoeconomics* 2002;20:61-70.
11. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
12. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
13. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.

14. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
15. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. 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.
16. Leardini G, Bernardi C, Vaccaro E. Impatto farmacoeconomico degli anti-TNF. *Reumatismo* 2004;56:80-6.
17. Todesco S, Gambari PF. *Malattie Reumatiche*. Mc Graw-Hill 2002.
18. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study. *Ann Rheum Dis* 1998. 57:315-318.
19. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123-51.
20. Guedes C, Dumont-Fischer D, Leichter-Nakache S, Boissier MC; Mortlity in rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:492-8.

21. Valesini G, Barone F, Bompane D, Catuogno M, Sili Scavalli A. La patogenesi dell'artrite reumatoide alla luce degli sviluppi delle conoscenze in immunologia. *Reumatismo* 2004;1(Suppl. 1):9-20.
22. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Salvolini L, Bichi Secchi E, De Bernardinis S. L'interessamento polmonare sub-clinico nell'artrite reumatoide: studio mediante tomografia ad alta risoluzione. *Reumatismo* 2001; 53: 280-8.
23. Dhawan SS, Ouyyumi AA. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:128-33.
24. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE; Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
25. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G; Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797-808.
26. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1977;18:481-91.
27. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic

- abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 1985; 28:1326-35.
28. Wakefield R, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;12: 2762-27.
29. McQueen FM. Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? *Rheumatology* 2000;39: 700-6.
30. Scutellari PN, Orzincolo C, Feggi LM, Delli Gatti I, Prandini N, Trotta F. Value and limitations of scintigraphy of the hand in rheumatoid arthritis. *Minerva Med* 1985;76:2213-8.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
32. Padovan M, Govoni M, Trotta F. La semeiotica delle "early arthritis". *Reumatismo* 2003; 55:187-194
33. Fries J, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996;39: 616-22.

34. Quinn MA, Emery P. Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl 31):S154-7.
35. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld F, Hazes J. How to diagnose rheumatoid arthritis early. A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.
36. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:290-7.
37. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Early rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2007; 59:100-117.
38. Salaffi F, Stancati A. Disability and quality of life of patients with rheumatoid arthritis: assessment and perspectives. *Reumatismo* 2004;56(Suppl. 1):87-106.
39. Barrett EM, Scott DG, Wiles NJ, Symmons DP. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1403-9.
40. Bortolotti R, Noro G. Rheumatoid arthritis in the elderly. *G Gerontol* 2004; 52:539-546.

41. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for the International clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:34-45.
42. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 328-46.
43. Fiocco U, Bombardieri S. Differences in pharmacology of tumor necrosis factor (TNF) antagonists. *Reumatismo*, 2005;57(Suppl. 1):8-16.
44. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf [Ultimo accesso, febbraio 2013].
45. Wiens A, Venson R, Correr CJ, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 2010;30:339-53.
46. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.

47. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:S126–35.
48. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168–77.
49. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology biologics register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368–76.
50. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor-alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:52.
51. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf [Ultimo accesso, febbraio 2013].
52. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.

53. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
54. van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:328-34.
55. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, doubleblind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375–82.
56. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
57. Griffiths I, Silman A, Symmons D, Scott DGI. BSR Biologics Registry. *Rheumatology* 2004;43:1463–4.
58. Buch MH, Marzo-Ortega H, Bingham SJ, Emery P. Longterm treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor a blockade: outcome of ceasing and restarting biological. *Rheumatology* 2004;43:243–4.
59. Buch MH, Lindsay S, Bryer D, Fairclough A, Rees-Evans B, Emery P. Incidence of infusion related reactions in patients receiving infliximab: recommendations for administration guidelines. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl):285.

60. Watson K, Hyrich KL, Lunt M, Silman A, Symmons D. Infliximab and non-methotrexate DMARDs for rheumatoid arthritis: efficacy in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2004;50(Suppl):S190.
61. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
62. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW, et al. Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.
63. Health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25 (Suppl 1):10.
64. Banta D. What is technology assessment? *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(Suppl 1):7-9
65. Drummond M et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford. Oxford University Press 1997.
66. Baio, G. *Metodi Statistici per la Valutazione Economica in Sanità*, Roma, Aracne 2010.

67. Vai S. Analisi costo-efficacia. *Decidere in Medicina* 2008;2: 44-8.
68. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-637.
69. de Wit MPT, Smolen JS, Gossec L, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis*. In press.
70. Drummond M et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd ed. Oxford. Oxford University Press. 1997.
71. Turchetti G, Scalone L, Della Casa Alberighi O, Mosca M, Montella S, Cortesi PA, Mantovani LG. The rationale of pharmacoeconomic analysis in rheumatologic indications. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73):S64-S71.
72. Furneri G, Mantovani LG, Belisari A, Mosca M, Cristiani M, Bellelli S, Cortesi PA, Turchetti G. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(Suppl.73):S72-S84.
73. Scott IC, Wailoo A, Scott DL. Payers' views on treating-to-target in rheumatoid arthritis: an English perspective. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(Suppl.73): S85-S90.

- 74.Thielscher C. A clinician's perspective on pharmacoeconomics and rheumatology. Clin Exp Rheumatol 2012; 30(Suppl.73): S91-S95.
- 75.Beresniak A, Dupont DM, Becker JC, Merkesdal S. Interest of modelling in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2012; 30(Suppl. 73):S96-S101.
- 76.Lapadula G, Ferraccioli GF. Biosimilars in rheumatology: pharmacological and pharmacoeconomic issues. Clin Exp Rheumatol 2012; 30(Suppl. 69): S102-S106.
- 77.Her M, Kavanaugh A. Critical analysis of economic tools and economic measurement applied to rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2012; 30(Suppl. 73):S107-S111.
- 78.Colombo GL, Serra G, Leardini G. Analisi costo efficacia di Adalimumab vs. Etanercept nel trattamento dell'artrite reumatoide in Italia. Clinico Economics 2006;2:3-16.
- 79.Lubeck DP. Health-related quality of life measurements and studies in rheumatoid arthritis. Am J Manag Care 2002;8:811-20.