

Spondilite anchilosante e artrite psoriasica: conseguenze cliniche ed economiche dell'uso di etanercept

Viola Sacchi ⁽¹⁾, Orietta Zaniolo ⁽¹⁾, Ignazio Olivieri ⁽²⁾



ABSTRACT

Spondyloarthritis (SpA) is the name for a family of inflammatory rheumatic disease that can affect the spine and joints, ligaments and tendons. Spondyloarthritis disease include ankylosing spondylitis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, the spondylitis associated with the inflammatory bowel diseases and the undifferentiated spondyloarthritis. The most common treatments prescribed for spondyloarthritis are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) given in combination with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Due to a recently suggested role of the tumour necrosis factor (TNF α) in the pathogenesis of SpA, new therapies specifically blocking TNF α have been investigated. Anti-TNF medications currently available on the Italian market are etanercept, infliximab and adalimumab. The aim of the present work was to furnish a clinical and pharmaco-economical profile of etanercept in treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis based on a review of the published literature. Economical evaluations performed in several countries indicate that total treatment costs are lower with etanercept and adalimumab as compared to infliximab, mainly because of differences in the route of administration. Etanercept appears to be cost effective for the treatment of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis especially considering improved health related quality of life and lower medical costs due to superior efficacy of treatment.

Keywords: psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, etanercept
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2010; 11(2): 63-76

INTRODUZIONE

Le spondiloartriti (SpA), o spondilo-entesoartriti sieronegative, rappresentano un gruppo di malattie infiammatorie articolari che hanno in comune molteplici aspetti epidemiologici, patogenetici, clinici e radiologici [1]. Il termine spondilo-entesoartrite rimarca i tre aspetti principali che caratterizzano queste affezioni: l'interessamento del rachide, delle entesi (cioè il punto di inserzione ossea di legamenti, tendini e di altre componenti fibro/cartilaginee dell'apparato locomotore) e delle articolazioni periferiche. Si tratta di malattie molto frequenti che complessivamente colpiscono l'1-2% della popolazione [2]. Oggi si distinguono 5 forme di spondiloartriti: la spondilite anchilosante primitiva (AS), l'artrite psoriasica (PsA), l'artrite reattiva, la spondiloartrite associata a malattie infiammatorie intestinali o artrite enteropatica, e la spondiloartrite indifferenziata [3-5]. Quest'ultima è caratterizzata dall'assenza dei requisiti per l'inserimento nelle forme definite [4-6]. L'AS ha solitamente esordio nella seconda e terza decade di vita ed è più frequente nel sesso maschile. In molti casi la malattia è progressiva ed è causa di un grado di disabilità non inferiore a quello provocato dall'artrite

reumatoide (RA) [2]. L'artrite psoriasica è invece un'artropatia cronica infiammatoria che si manifesta maggiormente nei pazienti affetti da psoriasi che nella popolazione generale [7]. La prevalenza delle SpA non è uniforme nel mondo perché dipende dalla frequenza dell'antigene di istocompatibilità HLA-B27 che varia da popolazione a popolazione [6]. In Italia non sono stati eseguiti sino a oggi ampi studi di popolazione su queste patologie; si ritiene, tuttavia, che la loro prevalenza sia intorno all'1,5-2% nonostante la bassa frequenza dell'antigene HLA-B27, inferiore al 4%.

Gli obiettivi terapeutici nella cura delle spondiloartriti sono il controllo del dolore e della rigidità, il miglioramento funzionale e la prevenzione della disabilità. La terapia delle SpA si basa, in generale, sull'associazione di un antinfiammatorio non steroideo (FANS) con farmaci cosiddetti "modificanti l'evoluzione della malattia" (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* o DMARDs) quali la sulfasalazina, il metotressato, la leflunomide e la ciclosporina [8,9]. Questi ultimi, comunque, non ricoprono un ruolo centrale nella terapia delle spondiloartriti, così come nella RA, non avendo dimostrato la capacità di ridurre la progressione del danno

⁽¹⁾AdRes, Health Economics & Outcome Research, Torino

⁽²⁾Direttore del Dipartimento Regionale di Reumatologia, Ospedale San Carlo di Potenza ed Ospedale Madonna delle Grazie di Matera

Corresponding author

Orietta Zaniolo
o.zaniolo@adreshe.com

erosivo. Da alcuni anni sono disponibili etanercept, infliximab e adalimumab, farmaci bloccanti il *Tumor Necrosis Factor α* (antiTNFα) [8,9] molto efficaci su segni e sintomi delle SpA e che hanno dimostrato di poter arrestare o ritardare l'evoluzione del danno articolare. Tali benefici clinici e il miglioramento della qualità della vita del paziente, compensano i maggiori costi di acquisizione di tali farmaci, rispetto alla terapia convenzionale.

Obiettivo del presente lavoro è delineare il profilo di etanercept sul piano clinico e farmacoeconomico, sulla base delle evidenze pubblicate in letteratura.

SPONDILOARTRITI: EZIOLOGIA, SEGNI E SINTOMI

Nell'eziopatogenesi delle SpA rivestono un ruolo importante i fattori genetici predisponenti (es. HLA B27) e ambientali scatenanti (es. agenti infettivi). Le infezioni batteriche sono da tempo riconosciute come un possibile fattore eziologico di molte SpA ed è stata dimostrata la possibilità da parte di Chlamydie e di alcuni enterobatteri di scatenare un'artrite reattiva.

La sede primaria del processo infiammatorio delle SpA è l'entesi, cioè il punto di inserzione ossea di legamenti, tendini e di altre componenti fibro/cartilaginee dell'apparato locomotore [10]. Tale interessamento è responsabile di gran parte delle manifestazioni cliniche tipiche delle SpA, sia assiali che periferiche, quali la sacroileite, la spondilite, l'entesite e l'oligoartrite [1,3-6].

Vanno inoltre menzionate le manifestazioni extra-articolari come quelle oculari (uveite anteriore, congiuntivite), mucocutanee (psoriasi, cheratoderma blenorragico, balanite circinata), cardiache (insufficienza aortica, disturbi di conduzione atrio-ventricolare) e intestinali (colite cronica) [1,3-6].

Non esistono test di laboratorio diagnostici per le SpA e l'aggettivo sieronegativo sottolinea la negatività dei test per il fattore reumatoide

nella maggior parte dei casi di spondiloartrite [1]. Un incremento degli indici di flogosi si riscontra in circa il 60% dei casi. La presenza o l'assenza dell'HLA B27 non è sufficiente a confermare o a escludere la diagnosi di spondiloartrite. Sebbene la diagnosi di spondiloartrite si basi essenzialmente sulle manifestazioni cliniche, le metodiche di *imaging* sono fondamentali per confermare il sospetto diagnostico, per definire l'estensione della malattia e per seguirne l'evoluzione. Le alterazioni rilevabili con la radiologia convenzionale sono solitamente tardive. Per poter identificare i segni precoci del coinvolgimento entesitico, occorre utilizzare metodiche a più elevata sensibilità quali l'ecografia combinata con il power Doppler e, soprattutto, la risonanza magnetica nucleare, mentre la scintigrafia è un esame oggi poco utilizzato perché, benché dotato di elevata sensibilità, risulta poco specifico.

Non è sempre agevole differenziare tra loro le diverse SpA perché sono molti gli aspetti clinici in comune. L'*European Spondyloarthropathy Study Group* (ESSG) nel 1991 ha proposto criteri classificativi dell'intero gruppo delle SpA [11]; tali criteri (Tabella I) hanno un'alta specificità e sensibilità, ma non sono sufficienti a classificare pazienti con manifestazioni isolate (artrite periferica, dattilite, entesite, rachialgia infiammatoria o uveite anteriore acuta).

I criteri individuati e pubblicati da Amor e colleghi nel 1990 (Tabella II) hanno il vantaggio, rispetto a quelli dell'ESSG, di poter classificare come SpA indifferenziate anche quelle forme che non presentano almeno uno dei due criteri maggiori ESSG (dolore infiammatorio vertebrale o artrite periferica) [12]. Comunque, anch'essi non sono in grado di classificare pazienti con manifestazioni isolate (nessun singolo criterio raggiunge il punteggio minimo di 6). Recentemente il gruppo ASAS (*Assessment of Spondylo Arthritis International Society*) ha proposto nuovi criteri per la classificazione delle forme assiali [13,14] e periferiche [15] di spondiloartrite. Nei criteri per le forme assiali com-

Tabella I
Criteri classificativi delle spondiloartriti dell'European Spondyloarthropathy Study Group [11] (con sacroileite: sensibilità 87%, specificità 87%; senza sacroileite: sensibilità 77%, specificità 89%)

Criteri maggiori (almeno uno)	Criteri minori (almeno uno)
<ul style="list-style-type: none"> - Dolore infiammatorio vertebrale (cervicale, dorsale o lombare) con almeno 4 delle seguenti caratteristiche: durata superiore ai 3 mesi; esordio insidioso; miglioramento con l'esercizio; associato a rigidità mattutina; insorto in soggetto di età inferiore ai 45 anni - Artrite periferica asimmetrica o prevalentemente localizzata agli arti inferiori 	<ul style="list-style-type: none"> - Familiarità (primo o secondo grado) per spondilite anchilosante, psoriasi, artrite reattiva, uveite acuta o malattia infiammatoria intestinale - Psoriasi (pregressa o in atto, documentata da un medico) - Malattia infiammatoria intestinale (morbo di Crohn o colite ulcerosa, confermati con esame radiologico o endoscopico) - Dolore gluteo alternante (riferito o in atto) - Entesopatia (dolore spontaneo, riferito o in atto, o dolorabilità alla pressione all'inserzione calcaneare del tendine d'Achille o della fascia plantare) - Uretrite o cervicite non gonococcica o diarrea acuta nel mese precedente l'insorgenza dell'artrite - Reperto radiologico di sacroileite definita (se bilaterale grado 2-4, se monolaterale grado 3-4)

Parametro	Punteggio
Sintomi clinici o storia di:	
- Dolore notturno e/o rigidità mattutina del rachide lombare o dorsale	1
- Oligoartrite asimmetrica	2
- Dolore gluteo mal localizzato	1
- Dolore gluteo alternante	2
- Dita delle mani o dei piedi "a salsicciotto"	2
- Talalgia o altra entesopatia ben definita	2
- Irite	2
- Uretrite non gonococcia o cervicite entro un mese dall'esordio dell'artrite	1
- Diarrea acuta entro un mese dall'esordio dell'artrite	1
- Psoriasi e/o balanite e/o malattia infiammatoria intestinale in atto o pregressa	2
Reperti radiologici	
- Sacroileite (stadio 2 o più se bilaterale, stadio 3 o più se unilaterale)	2
Predisposizione genetica	
- Positività dell'antigene HLA B27 e/o storia familiare di spondilite anchilosante, artrite reattiva, psoriasi, uveite o malattia infiammatoria cronica	2
Risposta al trattamento	
- Miglioramento del dolore entro 48 ore dall'assunzione di un FANS e/o rapida (48 ore) ricomparsa dopo la sospensione	2

Tabella II

Criteria classificativi delle spondiloartriti secondo Amor e colleghi [12]. Un paziente è considerato affetto da spondiloartrite in presenza di un punteggio ≥ 6 (sensibilità 90%, specificità 87%)

pare per la prima volta la risonanza magnetica nucleare, esame che è in grado di evidenziare la sacroileite nelle fase pre-radiografia, quando il danno all'osso determinato dal processo infiammatorio non è ancora visibile sulla radiografia standard del bacino.

L'endpoint di efficacia primario generalmente adottato negli studi clinici riguardanti l'AS è il miglioramento di almeno il 20% dei segni e sintomi individuati dal gruppo di studio ASAS, i quali includono la funzionalità fisica, misurata attraverso il *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), e il dolore spinale misurato attraverso una scala VAS a 10 cm, oppure il miglioramento almeno del 50% dell'attività della patologia misurata attraverso il punteggio BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Gli outcome secondari sono solitamente costituiti dalle risposte ASAS 50 e 70, che rappresentano rispettivamente il miglioramento di almeno il 50% e il 70% dei segni e sintomi ASAS.

Per quanto riguarda gli studi sulla PsA, la risposta al trattamento viene generalmente misurata considerando i criteri di risposta dell'ACR (*American College of Rheumatology*) 20-50-70. Si tratta di criteri utilizzati originariamente per la valutazione dei pazienti affetti da RA e che riguardano principalmente la misurazione del danno articolare. Un criterio di risposta sviluppato appositamente per la valutazione all'interno dei trial sulla PsA è invece lo PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*), che tiene conto della valutazione del danno articolare da parte del medico e del paziente stesso. Pur essendo stata sviluppata appositamente per la PsA, non incorpora nessun punteggio di valutazione della psoriasi: questa risposta viene valutata con l'utilizzo dell'indice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Per essere valutabile attraverso l'utilizzo di questo indice il paziente deve avere almeno il 3% della superficie corporea affetta da

psoriasi [16]. Un altro outcome misurabile è il punteggio HAQ (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*), che si focalizza sulla misurazione della disabilità fisica e del dolore. L'HAQ fa parte dei criteri ACR ed è stato valutato in pazienti affetti da PsA, dimostrando una buona correlazione con l'attività della patologia. Si tratta di uno strumento utile nella misurazione dell'impatto funzionale e psicologico della malattia, ed è una misura convenzionalmente usata nel determinare il punteggio QoL nelle valutazioni economiche.

Costo di malattia delle spondiloartriti

I pazienti affetti da PsA e AS presentano un costo di malattia molto simile a quello dei pazienti affetti da RA [17]. Tuttavia le conseguenze socioeconomiche dell'AS, a causa dell'insorgenza precoce, possono essere anche più rilevanti di quelle associate a quest'ultima. Il principale driver di costo nell'AS, come nella RA, è la riduzione della funzionalità fisica [18]. I capitoli a maggior spesa sono determinati da ospedalizzazioni, fisioterapia, terapia convenzionale e farmaci [19]. Anche la perdita di produttività costituisce un importante onere sociale: i tassi di disoccupazione nella popolazione affetta da AS risultano maggiori che nella popolazione generale.

Una recente review, che ha preso in esame 6 studi economici relativi al trattamento dell'AS, ha quantificato diverse voci di costo confrontandole con quelle relative alla RA (Tabella III) [20]. Il costo totale medio per paziente, comprensivo dei costi sanitari e della perdita di produttività di pazienti e familiari, risulta essere di 14.906 €/anno per la RA, e di 9.374 €/anno per l'AS. I costi relativi alla perdita di produttività rappresentano nelle due patologie rispettivamente il 57% e il 66% del totale: è stata osservata però un'ampia variabilità tra gli stu-

di analizzati. Per quanto riguarda i costi diretti dell'AS (escludendo la perdita di produttività) questi sono leggermente inferiori a quelli della RA: non è tuttavia considerato l'utilizzo dei farmaci antiTNFα per questa patologia, che se inclusi determinerebbero un decisivo aumento del costo di malattia. I costi relativi alle cure ambulatoriali sono nettamente superiori a quelli ospedalieri. Per quanto riguarda questi ultimi, il costo dei ricoveri nelle strutture per acuti è molto maggiore di quello dei ricoveri in strutture per lungodegenza o riabilitative.

In Spagna, il costo medio annuale dell'AS è di 20.328 €/paziente (costo mediano, 7.920 €) di cui il 22,8% è rappresentato dai costi diretti,

il 43,5% dalle cure informali e il 33,7% dalla perdita di produttività. Come prevedibile, i costi aumentano con il peggiorare delle condizioni fisiche, variando in un range compreso tra 5.000 e 75.000 €/paziente/anno [21].

Boonen e colleghi hanno valutato i costi dell'AS basandosi sui dati relativi a 216 pazienti provenienti da Paesi Bassi, Francia e Belgio. La perdita annua di reddito risulta pari a 1.371 €/paziente. Anche in questo caso i costi più alti risultano associati al peggioramento della condizione fisica o a un'età più elevata [22]. Un'elevata durata della patologia, un basso grado di educazione e il peggioramento delle condizioni fisiche sono i migliori predittori di costo. I costi

	Artrite reumatoide			Spondilite anchilosante		
	N. studi	Costo medio (€/pz/anno)	IC 25%-75% (€/pz/anno)	N. studi	Costo medio (€/pz/anno)	IC 25%-75% (€/pz/anno)
COSTI DIRETTI						
Costi sanitari	23	4.170	2.756-4.561	6	1.992	1.359-2.474
Costi ambulatoriali	23	2.981	1.754-3.660	6	1.400	1.114-1.419
Visite mediche	22	527	288-718	6	301	236-306
Medico di base	6	105	53-158	2	38	38-39
Reumatologo	6	314	158-425	2	158	125-192
Altre visite specialistiche	8	153	46-234	2	156	125-188
Servizi non medici	15	402	106-560	5	428	197-513
Fisioterapista	6	365	165-584	3	307	225-442
Altri terapisti	4	265	81-411	3	43	34-52
Infermiera specialistica	3	204	50-283	0	-	-
Psicologo	2	132	80-184	0	-	-
Accessi in pronto soccorso	7	133	42-194	1	0	-
Medicazioni	23	1.567	605-1.652	6	628	296-701
FANS	6	287	94-499	1	518	-
Steroidi	5	48	13-70	0	-	-
DMARDs	7	694	267-953	2	661	367-954
antiTNF	4	3.820	2.602-4.408	0	-	-
Gastro-protettori	3	224	85-299	1	87	-
Analgesici	4	67	22-87	1	93	-
Farmaci per l'osteoporosi	1	38	-	0	-	-
Alti farmaci	2	253	209-296	1	344	-
Procedure diagnostiche	18	370	177-474	3	164	128-219
Radiografie	6	256	131-300	2	81	68-95
Altre procedure	7	206	37-253	1	92	-
Chirurgia ambulatoriale	13	114	36-139	4	48	18-76
Costi ospedalieri	22	1.243	446-1.649	6	592	245-983
Strutture per acuti	16	1.236	431-1.519	2	499	372-627
Chirurgia	6	256	162-239	0	-	-
Non-chirurgia	5	279	237-404	0	-	-
Strutture per lungodegenza	9	171	58-322	2	204	121-286
Costi a carico di paziente e familiari	19	2.284	628-3.092	6	1.104	541-1.431
Trasporto	8	70	28-102	2	54	38-71
Assistenza domiciliare	13	730	98-984	5	564	257-849
Adattamento abitazione	1	288	-	0	-	-
Dispositivi medici	14	446	65-297	3	230	37-332
Paramedico	7	131	38-220	5	400	32-798
Tempo del paziente	1	1.614	-	1	612	-
Cure informali	9	1.969	450-2.471	1	273	-
Altri costi	9	907	480-937	1	187	-
COSTI INDIRETTI						
Assenze brevi	6	2.770	855-2.378	4	913	388-1.079
Disabilità e ritiro dal lavoro (HCA)	4	6.467	4.195-8.999	4	5.657	4.777-7.271
Totale costi produttività (HCA)	14	8.452	4.144-11.566	5	6.278	5.111-7.725
Disabilità e ritiro dal lavoro (FCA)	2	865	412-1.067	2	884	706-1.062
Totale costi produttività (FCA)	4	1.441	702-1.307	2	2.271	1.572-2.970

Tabella III

Costi sanitari medi diretti e indiretti relativi ad artrite reumatoide e a spondilite anchilosante. I costi indiretti sono stati calcolati utilizzando il metodo del capitale umano (human capital approach, HCA) o il metodo del costo frizionale (friction cost approach, FCA) [20]

medi diretti sanitari ammontano a 2.122, 1.402 e 941 €/paziente/anno rispettivamente nei Paesi Bassi, in Francia e in Belgio. Questi costi risultano comunque nettamente più bassi dei costi sociali [19].

Il costo medio totale a carico del paziente con AS è di 525 €/anno in Portogallo e cresce, anch'esso, al peggiorare dello stato di salute [23]. Lo stesso costo risulta simile nello studio di Boonen e colleghi, dove è stato stimato pari a € 431 per Paesi Bassi, Francia e Belgio [22].

Uno studio tedesco del 2002, che ha valutato sia i costi diretti che quelli indiretti di AS e PsA, ha stimato un ammontare dei costi diretti pari a 3.676 €/pz/anno nell'AS e 3.156 €/pz/anno nella PsA. I costi totali calcolati attraverso l'approccio del capitale umano (HCA) ammontano in tutto a € 13.513 nell'AS e a € 11.075 nella PsA, e arrivano rispettivamente a circa € 29.647 e € 37.440 nei pazienti con una riduzione della funzionalità superiore al 50% [24]. I costi della PsA non risultano dunque molto dissimili da quelli dell'AS.

Una valutazione italiana del costo di malattia della PsA è stata svolta nel 2005 da Olivieri e colleghi. Lo studio è stato effettuato su 107 pazienti in 9 centri italiani, i pazienti sono stati valutati per un totale di 18 mesi, 6 mediante analisi retrospettiva e 12 in modo prospettico: gli antiTNF α sono stati utilizzati solo nella fase prospettica e l'87% dei pazienti è stato trattato con etanercept [25]. La prospettiva di costo adottata è quella sociale che comprende le spese sostenute dal terzo pagante (in Italia, il SSN), dai pazienti e dalle loro famiglie. Sono stati considerati i costi delle terapie, quelli delle ospedalizzazioni, degli esami diagnostici e di laboratorio, degli interventi chirurgici, delle procedure riabilitative e quelli delle visite mediche. I costi sono stati stimati in euro del 2007 moltiplicando le risorse assorbite per il loro costo unitario.

Il costo medio per paziente misurato nella fase retrospettiva ammonta a € 942,87 per i costi diretti e a € 576,30 per i costi indiretti, per un totale di circa € 1.500 in sei mesi (circa 3.000 €/anno). I farmaci rappresentano il 41,4% del totale, mentre le ospedalizzazioni l'11% (Tabella IV). La misurazione delle alterazioni nel consumo di risorse successive all'introduzione degli antiTNF ha consentito di stimare un rapporto di costo/efficacia incrementale, come descritto più avanti nel testo.

ETANERCEPT: PROFILO CLINICO

Profilo farmacologico e ruolo in terapia

Etanercept, come gli altri agenti antiTNF α adalimumab e infliximab, è indicato nel trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva e dell'artrite psoriasica attiva e progressiva quando la risposta a precedenti tratta-

	Costo diretto globale nei 6 mesi di analisi retrospettiva (€)	
	Media	IC 95%
Costo diretto globale	942,87	721,29-1.164,46
Costo dei farmaci	630,85	446,24-815,47
Costo di ospedalizzazione	167,50	47,25-287,75
Costo al SSN	883,09	662,94-1.103,26
Costo indiretto	576,30	276,33-876,28
Costo sociale	1.519,17	1.146,36-1.891,99

Tabella IV

Costo della cura dei pazienti con artrite psoriasica nei 6 mesi di analisi retrospettiva senza utilizzo di antiTNF α (modificata da Olivieri, 2008 [25])

menti con DMARDs è stata o è divenuta inadeguata. La dose raccomandata per etanercept è, in entrambi i casi, di 25 mg somministrati due volte a settimana, o 50 mg somministrati una volta alla settimana.

Etanercept è costituito da una proteina ricombinante derivata dal recettore per TNF α umano, che inibisce l'azione del TNF α . Il farmaco lega e inibisce l'attività biologica sia del TNF che della linfofosina, inibendo competitivamente il legame della molecola agli specifici recettori e prevenendo così l'attivazione del segnale TNF-mediata. L'efficacia dei farmaci antiTNF α (essenzialmente infliximab ed etanercept) sulla sintomatologia dolorosa delle spondiloartriti è stata valutata in numerosi studi in aperto e controllati. La capacità di questi farmaci di ridurre l'intensità dell'edema osseo, sia a livello assiale che periferico, suggerisce inoltre che essi possano modificare l'evoluzione della malattia [2].

Recentemente sono state proposte due linee di raccomandazioni per l'identificazione dei pazienti affetti da SpA da trattare con i farmaci antiTNF α : le raccomandazioni del gruppo di studio ASAS, specifiche per la spondilite anchilosante [26] e quelle dello *SpondyloArthritis Research Consortium of Canada* (SPARCC), valide per tutte le spondiloartriti [27]. Secondo le raccomandazioni del gruppo ASAS, costruite sulla base dell'opinione di esperti, i pazienti eleggibili al trattamento devono rispondere ai criteri di New York modificati per la spondilite anchilosante, avere una malattia attiva da almeno 4 settimane con un BASDAI di almeno 4 (0-10) e il parere positivo di un esperto sulla necessità di iniziare la terapia con antiTNF α ; inoltre essi non devono aver risposto ad almeno due tentativi adeguati di terapia antiflogistica non steroidea con due differenti farmaci, ai FANS o alla sulfasalazina in caso di interessamento articolare periferico, o alle infiltrazioni locali di steroidi in caso di interessamento di entesi periferiche. Inoltre i pazienti non devono avere controindicazioni alla terapia con farmaci antiTNF α . Secondo i

Studio	Durata	Outcome	Etanercept	Placebo	RR (95%IC)
Mease, 2000 [28]	12 settimane	PsARC	26/30 (87%)	7/30 (23%)	3,71 (1,91; 7,21)
		ACR20	22/30 (73,0%)	4/30 (13%)	5,50 (2,15; 14,04)
		ACR50	15/30 (50,0%)	1/30 (3%)	15,00 (2,11; 106,49)
		ACR70	4/30 (13%)	0/30 (0%)	9,00 (0,51; 160,17)
		HAQ	(n = 29) 64,2	(n = 30) 9,9	-
		PASI 75	5/19 (26%)	0/30 (0%)	11,00 (0,65; 186,02)
		PASI 50	8/19 (42%)	4/19 (21%)	2,00 (0,72; 5,53)
Mease, 2004 [29]	24 settimane	PsARC	71/101 (70%)	24/104 (23%)	3,05 (2,10; 4,42)
		ACR20	50/101 (50%)	14/104 (13%)	3,68 (2,17; 6,22)
		ACR50	37/101 (37%)	4/104 (4%)	9,52 (3,52; 25,75)
		ACR70	9/101 (9%)	1/104 (1%)	9,27 (1,20; 71,83)
		HAQ	(n = 96) 53,6	(n = 99) 6,4	-
		PASI 75	15/66 (23%)	2/62 (3%)	7,05 (1,68; 29,56)
		PASI 50	31/66 (47%)	11/62 (18%)	2,65 (1,46; 4,80)
		PASI 90	4/66 (6%)	2/62 (3%)	1,88 (0,36; 9,90)
		Tasso di progressione annualizzato (SD)	-0,03 (0,73)	0,53 (1,39)	-0,56* (-0,86; -0,26)

Tabella V

Risultati principali dei trial clinici su etanercept nel trattamento dell'artrite psoriasica espressi in percentuale di pazienti che raggiungono i criteri di risposta e rischio relativo (modificata da Woolacott, 2006 [16])

* differenza media etanercept vs placebo

ACR 20-50-70 = criteri di risposta dell'American College of Rheumatology; HAQ = Health Assessment Questionnaire Disability Index; PASI = Psoriasis Area and Severity Index; PsARS = Psoriatic Arthritis Response Criteria

criteri SPARCC, redatti sulla base delle evidenze scientifiche, etanercept e infliximab sono indicati per il controllo dei segni e dei sintomi della spondiloartrite in fase di moderata o marcata attività che non hanno risposto per un periodo di osservazione di tre mesi ad almeno due FANS a dosi piene. Il loro uso in monoterapia è suggerito per almeno un anno. I FANS, il metotressato e la sulfasalazina possono essere somministrati contemporaneamente agli antiTNF α ; per metotressato e sulfasalazina vi sono però evidenze robuste solo per il controllo delle manifestazioni periferiche della patologia [2].

Efficacia di etanercept nelle spondiloartriti

L'efficacia di etanercept nel trattamento della PsA negli adulti è stata valutata fondamentalmente in due RCT [28,29]. Il primo, di minore durata, è stato effettuato su 60 pazienti, mentre il secondo, più recente, ha reclutato un totale di 205 pazienti. Entrambi i trial sono stati condotti su pazienti adulti (18-70 anni) affetti da PsA in stato attivo e che presentavano una risposta inadeguata ai FANS. Agli studi hanno partecipato anche pazienti in trattamento con metotressato o corticosteroidi, e i pazienti sono stati stratificati considerando l'utilizzo di metotressato. Il 63% circa dei pazienti di entrambi i trial risultava affetto da psoriasi significativa-

mente attiva (più del 3% della superficie corporea). La popolazione arruolata nei trial differisce in parte da quella per cui il farmaco è indicato, dal momento che i pazienti non dovevano necessariamente aver dimostrato una risposta inadeguata ai DMARDs.

In entrambi i trial, etanercept è stato somministrato per via sottocutanea alla dose di 25 mg due volte a settimana, per un periodo di 12 [28] o 24 [29] settimane. L'endpoint primario del primo trial era lo PsARC, quello del secondo l'ACR 20. In entrambi gli studi sono stati valutati PsArc, ACR 20-50-70 e HAQ, mentre solo nel primo è stato valutato il PASI. I dati relativi al follow-up sono disponibili a 12 e a 36 mesi.

Nel trial del 2000, la probabilità di ottenere una valutazione positiva dello PsARC in seguito al trattamento con etanercept è risultata quasi 4 volte superiore rispetto a quella relativa al trattamento con il placebo; lo stesso accade nel trial del 2004 per l'ACR20 sia a 12 che a 24 settimane (Tabella V). In entrambi i casi la differenza con placebo risulta statisticamente significativa in favore di etanercept, come anche tutte le misurazioni di efficacia relative alla patologia articolare, fatta eccezione per il tasso di responder ACR70 nello studio del 2000, probabilmente, peraltro, a causa del basso numero di pazienti considerato. Il farmaco è risultato efficace anche sulla psoriasi (punteggio PASI).

Studio	Competitors	Durata trattamento	N. pazienti	RR ETN vs placebo
McLeod, 2007 [33]	ETN 25 mg/2 a sett vs placebo	12 settimane	150 + 51	ASAS 20 = 1,91 ASAS 50 = 2,85 ASAS 70 = 2,89
Brandt, 2003 [34]	ETN 25 mg/2 a sett vs placebo	6 settimane	16 + 17	ASAS 20 = 3,14 ASAS 50 = 3,43
Calin, 2004 [35]	ETN 25 mg/2 a sett vs placebo	12 settimane	45 + 39	ASAS 20 = 2,50 ASAS 50 = 4,77 ASAS 70 = 2,38
Davis, 2003 [36]	ETN 25 mg/2 a sett vs placebo,	24 settimane	138 + 139	ASAS 20 = 2,53 ASAS 50 = 3,96 ASAS 70 = 4,59
Gorman, 2002 [37]	ETN 25 mg/2 a sett vs placebo	4 mesi	20 + 20	ASAS 20 = 2,67 ASAS 50 = 5,50 ASAS 70 = -

Tabella VI

Principali risultati dei trial condotti su etanercept nel trattamento della spondilite anchilosante [33]

ASAS 20-50-70 = criteri di classificazione dell'Assessment of Spondylo Arthritis International Society; ETN = etanercept

I dati in pool dei due trial dimostrano che, dopo 12 settimane di trattamento, l'85% circa dei pazienti ricevuti etanercept raggiunge un miglioramento significativo del punteggio PsARC, il 65% dei pazienti soddisfa i criteri di risposta ACR20, il 45% quelli ACR50 e il 12% quelli ACR70, dimostrando globalmente una buona efficacia nel miglioramento dei sintomi legati all'artrite. Anche il punteggio HAQ risulta in media significativamente migliore rispetto a placebo. L'analisi per sottogruppi condotta sul trial del 2004 ha mostrato che l'effetto osservato per etanercept è indipendente dall'uso concomitante di metotressato. I risultati a 24 settimane, misurati solo nel più recente, confermano di fatto quelli osservati a 12 settimane. I risultati del follow-up in aperto indicano che il miglioramento viene mantenuto a un anno dal trattamento [16].

Uno studio osservazionale italiano in aperto, condotto su 32 pazienti non adeguatamente controllati con l'utilizzo di DMARDs e FANS e trattati con etanercept al dosaggio di 50 mg due volte a settimana per 12 settimane e, successivamente, di 25 mg due volte a settimana, ha confermato l'efficacia di etanercept nel trattamento a lungo termine della PsA: dopo 3 anni di trattamento i sintomi (valutati utilizzando l'EULAR DAS-28 - *European League Against Rheumatism-disease activity score* in 28 articolazioni - e il PASI) risultavano ben controllati nella maggior parte dei pazienti e l'attività della patologia risultava generalmente basso [30].

In uno studio multicentrico del 2010, 752 pazienti affetti sia da psoriasi che da PsA sono stati trattati per 12 settimane con etanercept al dosaggio di 50 mg una o due volte a settimana prima di proseguire per altre 12 settimane al dosaggio inferiore (1 volta a settimana). La somministrazione bisettimanale si è rivelata più efficace nel trattamento della psoriasi: il 46% dei pazienti ha raggiunto infatti una buona valutazione fisica della patologia, rispetto al 32% dei pazienti ricevuti il regime in monosomministrazione. Quest'ultimo sembra invece

più appropriato per il trattamento della PsA, dal momento che i due gruppi presentano una percentuale equivalente di pazienti responder (77% e 76%) [31]. In un recente studio che ha valutato l'effetto di etanercept sugli outcome riportati dal paziente, dopo il trattamento della durata di 24 settimane è stato rilevato un miglioramento della funzione fisica, misurato tramite HAQ-DI (*Stanford Health Assessment Questionnaire Disability Index*), SF-36 (*Medical Outcomes Study Short-Form*), EQ5D VAS (*EQ5D Visual Analog Scale*) e criteri ACR per la valutazione del dolore del paziente, di circa 10 volte superiore a quello osservato nei pazienti trattati con placebo. Il miglioramento risulta anche in questo caso mantenuto nei 2 anni successivi [32].

L'efficacia di etanercept nel trattamento della spondilite anchilosante è stata valutata in numerosi studi clinici randomizzati e controllati con placebo. La maggior parte dei pazienti arruolati era di sesso maschile, con un'età media compresa fra i 32 e i 42 anni, e soffriva di AS in media da 8-16 anni.

In tutti i trial considerati, dopo 12 o 24 settimane di terapia etanercept ha mostrato tassi di risposta ASAS significativamente superiori a quelli di placebo (Tabella VI). Gli unici casi in cui la differenza non è risultata significativa sono i valori di risposta ASAS 70 nello studio di Gorman e in quello di Calin.

McLeod e colleghi hanno condotto una metanalisi sui suddetti trial [33]; in Tabella VII

Criterio	RR (95% IC) ETN vs placebo	
	12 settimane	24 settimane
ASAS 20	2,13 (1,73-2,63)	2,53 (1,80-3,57)
ASAS 50	3,53 (2,50-4,98)	3,96 (2,37-6,63)
ASAS 70	3,38 (2,10-5,45)	4,59 (2,32- 9,07)

Tabella VII

Rischi relativi (RR) di risposta ASAS 20-50-70 secondo la metanalisi di McLeod e colleghi [33]

Frequenza		Patologie
Molto comuni	≥ 1/10	Infezioni (incluse infezioni alle alte vie respiratorie, bronchiti, cistiti, infezioni della pelle), reazioni al sito di iniezione (inclusi sanguinamento, ecchimosi, eritema, prurito, dolore, gonfiore)
Comuni	≥ 1/100, < 1/10	Reazioni allergiche, formazione di autoanticorpi, prurito cutaneo, febbre
Non comuni	≥ 1/1.000, < 1/100	Infezioni gravi (inclusa polmonite, cellulite, artrite settica, sepsi, trombocitopenia, uveite, patologie polmonari interstiziali (inclusa polmonite e fibrosi polmonare), tumore cutaneo non melanotico, angioedema, orticaria, rash, rash psoriasiforme, psoriasi (inclusa nuova insorgenza e pustulare)
Rare	≥ 1/10.000, < 1/1.000	Tubercolosi, infezioni opportunistiche (incluse infezioni fungine invasive, protozoarie, batteriche e micobatteriche atipiche, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, gravi reazioni allergiche e anafilattiche (inclusi angioedema e broncospasmo) convulsioni, episodi di demielinizzazione del SNC, peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia, enzimi epatici elevati, vasculite cutanea, sindrome di Steven-Johnson, eritema multiforme, Lupus eritematoso cutaneo subacuto, lupus eritematoso discoide, sindrome lupus simile
Molto rare	≥ 1/100.000, < 1/10.000	Anemia aplastica, necrolisi epidermale tossica
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili	Sindrome da attivazione dei macrofagi, vasculite positiva agli anticorpi citoplasmatici anti-neutrofilici

Tabella VIII
Reazioni avverse associate a etanercept [40]

sono riportati i risultati in pool, in termini di risposta ASAS, emersi da questo lavoro. Per quanto riguarda gli altri outcome misurati nei trial, la metanalisi ha rilevato che il trattamento con etanercept rispetto a placebo riduce del 18% il BASDAI, e migliora il punteggio funzionale BASFI di 1,48 punti a 12 settimane, e di 1,42 punti a 24 settimane [33].

Il trattamento con etanercept determina la regressione dell'infiammazione spinale misurata con risonanza magnetica, come dimostrato in uno studio che ha preso in analisi un sottogruppo di pazienti dal trial di Davis [38]. Etanercept si è dimostrato inoltre efficace nel migliorare la qualità della vita (HRQoL) nei pazienti affetti da AS [39].

Sicurezza

In letteratura è presente un vasto numero di articoli relativi all'insorgenza di eventi avversi con etanercept, la maggioranza dei quali riguarda l'utilizzo in pazienti affetti da artrite reumatoide.

In 24 settimane di terapia gli eventi avversi più frequenti risultano essere le reazioni nel sito di iniezione, la cefalea e le infezioni (in particolare delle vie respiratorie superiori) [16]. Sull'uso del farmaco nei pazienti affetti da PsA l'esperienza clinica è ancora limitata: è dunque necessario effettuare un monitoraggio a lungo termine e ulteriori approfondimenti, mentre per quanto riguarda gli eventi avversi riportati negli studi di etanercept per il trattamento dell'AS l'evento avverso più frequente risulta essere la reazione nel sito di infusione [33]. In Tabella VIII sono riassunte le reazioni avverse derivanti dagli studi clinici negli adulti e dall'esperienza post-marketing e che sono riportate in RCP [40].

PROFILO ECONOMICO DI ETANERCEPT

Review della letteratura

Questa rassegna è stata effettuata sulla base di una ricerca nella banca dati MEDLINE. Sono state utilizzate le seguenti parole chiave: "etanercept", "cost", "cost-effectiveness", "cost-utility", "psoriatic arthritis", "ankylosing spondylitis", incrociate con i seguenti limiti: anno di pubblicazione tra il 2000 e il 2010, "only item with abstract", "English", "human".

Analisi farmacoeconomiche nel trattamento della spondilite anchilosante

In uno studio di modelling del 2007 [41] sono stati stimati i costi e i benefici legati al trattamento della AS con etanercept nel Regno Unito, su un orizzonte temporale di 25 anni, al fine di riflettere la natura cronica della patologia. I dati di efficacia del modello sono tratti da 3 trial di fase III e tengono in considerazione i punteggi ottenuti negli indici BASDAI e BASFI, che hanno mostrato di essere fortemente associati ai costi e alle utilità della malattia [42,43].

I costi sono stati stimati retrospettivamente, analizzando i dati relativi a pazienti in cura presso un'unità di reumatologia londinese. Il modello, i cui risultati sono rappresentati nelle Figure 1 e 2, confronta costi ed efficacia della terapia a base di etanercept + FANS con quelli relativi al trattamento con soli FANS. Secondo il modello, etanercept induce un costo addizionale annuo variabile fra 439 e 3.200 sterline; su un orizzonte temporale di 25 anni, il costo addizionale del trattamento risulta di £ 35.978, accompagnato da un guadagno di 1,58 QALY, il che determina un rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) di 22.700 £/QALY. L'ICER

per orizzonti temporali inferiori varia fra 27.600 £/QALY (per 2 anni), 23.000 £/QALY (5 anni) e 22.600 £/QALY (15 anni).

In uno studio olandese del 2006 [44] la performance economica di etanercept e infliximab è stata confrontata con quella della terapia standard per l'AS su un orizzonte temporale di 5 anni. Lo studio è stato realizzato sulla base di un modello di Markov. Le probabilità di efficacia della terapia, quelle di ricaduta o quelle relative alla tossicità dei farmaci derivano da due trial randomizzati europei, mentre le utilità e i costi assegnati sono stati estrapolati dai dati relativi ai primi 2 anni di osservazione di uno studio longitudinale su 130 pazienti tedeschi. Su cinque anni di orizzonte temporale dello studio, il totale dei QALYs vissuti in media per paziente risulta pari a 2,89 con la terapia standard, a 3,16 con etanercept e 3,11 con infliximab. I costi cumulativi risultano, rispettivamente, pari a € 21.261, € 52.137 e € 62.047. L'ICER stimato risulta di 118.022 €/QALY per etanercept vs terapia standard e di 189.564 €/QALY per infliximab vs terapia standard.

Nell'analisi condotta dal NICE, che ha esaminato i risultati derivanti dai modelli economici condotti dalle aziende produttrici di adalimumab, etanercept e infliximab e da un modello condotto dall'Assessment Group del NICE, l'ICER stimato per adalimumab e per etanercept varia da 22.000 £/QALY guadagnato (assumendo, a parità di efficacia, che i punteggi ottenuti negli indici BASDAI e BASFI rimangano stabili per 20 settimane) a 31.000 £/QALY guadagnato (tenendo conto di un 17% circa di risoluzione spontanea dei sintomi). Nelle medesime condizioni il range stimato per infliximab è compreso tra 49.000 e 65.000 £/QALY guadagnato. Alla luce dei risultati il NICE *Technology Appraisal Guidance* conclude che adalimumab ed etanercept rappresentano un'alternativa costo efficace nel trattamento della spondilite anchilosante severa [45].

Analisi farmaco-economiche nel trattamento dell'artrite psoriasica

Il rapporto di costo-efficacia relativo ai farmaci per il trattamento della PsA in Italia è stato valutato nello studio di Olivieri del 2008, precedentemente citato, considerando i dati relativi ai 12 mesi di analisi prospettica, in cui l'87% dei pazienti è stato trattato con etanercept [25]. I costi sono espressi in euro del 2007 e calcolati moltiplicando le risorse assorbite per il loro costo unitario, nella prospettiva del terzo pagante (SSN); la qualità di vita legata allo stato di salute (HRQoL) è stata stimata utilizzando specifici questionari. L'utilizzo di antiTNFα ha indotto un aumento dei costi diretti di circa € 5.000 per 6 mesi di terapia, rispetto alla strategia non comprensiva degli agenti biologici a fronte di un guadagno di 0,12 QALY. Il costo incrementale sostenuto dal SSN risulta quindi

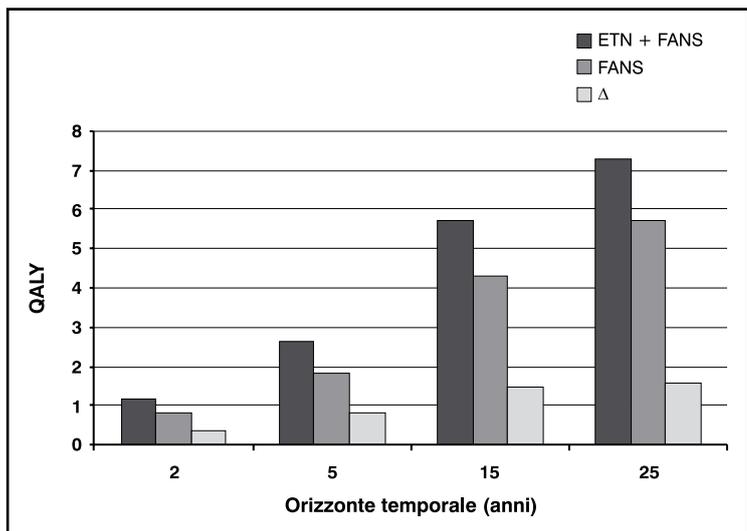


Figura 1 QALY guadagnati su un orizzonte temporale di 25 anni del trattamento con etanercept (ETN) + FANS rispetto ai soli FANS [41]

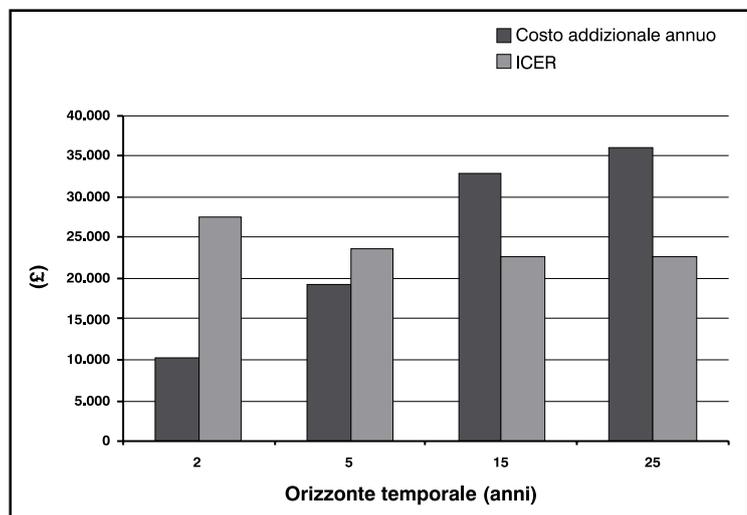


Figura 2 Costo aggiuntivo annuo e rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) del trattamento con etanercept + FANS rispetto ai soli FANS [41]

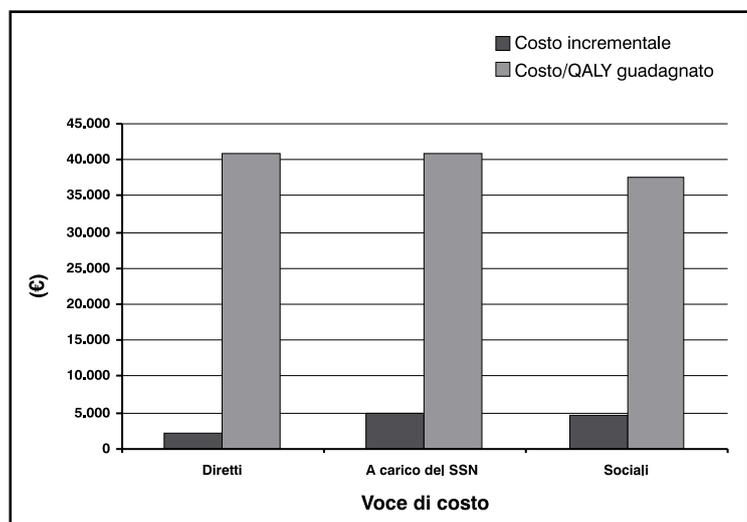


Figura 3 Rapporto costo efficacia incrementale della terapia con antiTNFα rispetto al periodo precedente e seguente [25]

Strategia	Costo medio (£)	QALY	ICER (£)
Infliximab	64.274	4,636	165.363*
Etanercept	44.111	4,514	26.361°
Terapia convenzionale	10.718	3,248	-

Tabella VIII

Dati di efficacia di uno studio di confronto tra etanercept e infliximab con la terapia convenzionale su un orizzonte temporale di 10 anni [46]

* Infliximab vs etanercept

° Etanercept vs terapia convenzionale

ICER = Incremental Cost Effectiveness Ratio; QALY = Quality Adjusted Life Years

di € 40.877 per QALY guadagnato. A un valore soglia di disponibilità a pagare di € 60.000, la probabilità che la terapia con antiTNF α risulti costo-efficace è del 97% (Figura 3).

Uno studio di costo-efficacia volto al confronto di etanercept e infliximab con la terapia convenzionale (TC) è stato svolto nella prospettiva del servizio sanitario inglese. I dati di efficacia sono stati aggregati con tecniche di statistica bayesiana a partire dai risultati dei principali trial di fase III. L'efficacia dei tre trattamenti dopo fallimento di almeno due terapie DMARD è stata confrontata attraverso un modello analitico decisionale probabilistico, con orizzonte temporale pari a 10 anni. L'utilizzo di risorse è stato desunto dalla letteratura, da database nazionali e da opinione di esperti. L'ICER di etanercept vs TC risulta di 26.361 £/QALY, mentre infliximab vs etanercept induce un costo incrementale per QALY guadagnato pari a £ 165.363 [46] (Tabella VIII).

L'uso di etanercept, nelle stesse condizioni, è stato confrontato con quello di metotressato più ciclosporina e con quello di leflunomide, lungo un orizzonte temporale di 10 anni, da un altro studio inglese: etanercept induce in questo caso un guadagno di 0,82 QALY rispetto alla prima alternativa e di 0,65 QALY rispetto alla seconda, determinando un ICER di 28.189 £/QALY rispetto a metotressato e 37.066 £/QALY rispetto a leflunomide [47] (Tabella IX).

	Etanercept	Ciclosporina	Leflunomide
Costi totali (£)	51.122	28.010	26.822
QALY	4,49	3,67	3,84
Costi incrementali* (£)	-	23.112	24.300
QALY incrementali*	-	0,82	0,65
ICER* (£/QALY)	-	29.189	37.066

Tabella IX

Confronto di costo-efficacia tra etanercept, metotressato + ciclosporina e leflunomide lungo un orizzonte temporale di 10 anni [47]

* Etanercept vs

ICER = Incremental Cost Effectiveness Ratio; QALY = Quality Adjusted Life Years

Un modello economico di coorte condotto dall'Assessment Group del NICE, ha confrontato il trattamento con etanercept e infliximab con il trattamento palliativo. L'efficacia dei tre trattamenti è stata confrontata attraverso un'analisi di sensibilità probabilistica, prendendo in considerazione quattro orizzonti temporali: 1,5, 10 e 40 anni.

La risposta alla terapia è stata valutata mediante misurazione del punteggio HAQ e i pazienti che dopo iniziale risposta alla terapia (riduzione del punteggio HAQ) sono andati incontro a rebound sono stati suddivisi in due possibili scenari: nel best-case dopo risposta iniziale alla terapia, il punteggio HAQ torna al valore iniziale e aumenta con la stessa velocità con cui aumenta in presenza di naturale progressione della malattia. Nel worst-case al fallimento della terapia il punteggio HAQ torna ai livelli normali ma poi aumenta raggiungendo valori che avrebbe raggiunto se non avesse inizialmente risposto alla terapia).

Nel best-case il costo incrementale stimato di etanercept vs trattamento palliativo è compreso tra 14.820 e 49.370 £/QALY guadagnato, mentre il range stimato nel worst-case varia da 25.440 a 49.440 £/QALY guadagnato. L'analisi ha inoltre dimostrato che, a parità di efficacia, infliximab viene dominato da etanercept in entrambi gli scenari di rebound, a causa di maggiori costi di acquisizione e somministrazione [48].

Costo di terapia

A scopo indicativo, al fine di stimare il costo corrente della terapia a base di antiTNF α in Italia, è stato calcolato il costo di un anno di trattamento con etanercept rispetto al trattamento con anticorpi monoclonali antiTNF. A tal fine è stato valorizzato il dosaggio riportato in RCP per ognuno di questi farmaci nell'ambito delle due indicazioni in oggetto. Per ogni principio attivo le formulazioni disponibili sul mercato presentano lo stesso costo al milligrammo, pertanto la scelta della confezione da valorizzare è stata basata sulla coerenza con il dosaggio richiesto. I tre farmaci sono inseriti nel prontuario dei farmaci ospedalieri con modalità di dispensazione OSP2. Il loro costo è stato pertanto calcolato sulla base del prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori per le forniture ospedaliere [49-52]. È da notare che tale confronto non vuol essere un'analisi di minimizzazione di costi: in questo ambito l'efficacia non è tenuta in considerazione e le tre terapie sono confrontate solo sulla base del loro costo d'acquisizione e di somministrazione.

Gli schemi posologici valorizzati sono i seguenti:

- etanercept: 50 mg somministrati una volta a settimana per via sottocutanea (o 25 mg due volte a settimana);

Farmaco	Confezione	Prezzo al pubblico (€)	Prezzo Ex-Factory# (€)	Costo/mg (Ex-Factory) (€)	Mg/somm	N somm/anno	Costo/anno (€)
Etanercept	4 siringhe preriempite 50 mg* (sc)	1.600,05	957,56	4,79	50,00	52,00	12.448,28
Adalimumab	2 siringhe preriempite 40 mg + 2 tamponi (sc)	1.675,37	931,88	11,65	40,00	26,00	12.114,46
Infliximab	1 fl 100 mg + 1 fiala 2 ml (ev)	894,76	466,24	4,66	349,00	8,75°	14.237,90

Tabella X

Costo di acquisizione degli antiTNF α per anno di trattamento per paziente con AS o con PsA

Al netto di sconti obbligatori alle strutture ospedaliere (etanercept: 1,23%, adalimumab: 8,20%, infliximab: 14,0%)

* Lo schema che prevede due iniezioni da 25 mg due volte a settimana presenta lo stesso costo annuo

° Calcolate ipotizzando, dopo le prime tre somministrazioni, un intervallo di 8 settimane fra due infusioni successive

- adalimumab: 40 mg somministrati ogni due settimane per via sottocutanea;
- infliximab: prima infusione di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima, con ripetizione dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane, in caso di AS, e pari a 8 settimane in caso di PsA. Il calcolo è stato effettuato sulla base del peso medio italiano (69,8 kg) [53].

Etanercept e adalimumab presentano un costo di acquisizione sovrapponibile, mentre infliximab induce una spesa superiore di circa 2.000 €/anno (Tabella X).

Oltre a tale costo è stato stimato indicativamente quello relativo alla somministrazione dei tre farmaci.

Infliximab, somministrato per via endovenosa (ev), viene preparato e infuso in ambiente ospedaliero e la sua somministrazione comporta un consumo di risorse in termini di materiale e di tempo di lavoro del personale sanitario. Etanercept e adalimumab sono invece assunti per via sottocutanea; la loro somministrazione non richiede l'utilizzo di materiale aggiuntivo (sono commercializzati in siringhe preriempite), mentre necessita l'assistenza di un infermiere in caso di pazienti che non possono iniettarsi il farmaco autonomamente o con l'ausilio di un familiare.

CONCLUSIONI

Le spondiloartriti sono un gruppo di patologie potenzialmente invalidanti che si manifestano prevalentemente in età giovanile. La spondilite anchilosante in particolare esordisce solitamente in individui giovani e di sesso maschile, e determina una riduzione delle ore lavorative, modificazioni nella carriera e spesso l'interruzione precoce dell'attività lavorativa. Di conseguenza, un trattamento in grado di provocare un sollievo effettivo e prolungato dei sintomi e di ritardare o evitare la disabilità futura aumenta le possibilità del paziente di proseguire nell'attività lavorativa e riduce le necessità di effettuare operazioni o ricoveri, determinando

un beneficio finanziario sia per il paziente che per la società.

Etanercept ha dimostrato di essere un farmaco efficace e ben tollerato nel trattamento sia della spondilite anchilosante sia in quello dell'artrite psoriasica. Le due patologie presentano un costo di malattia piuttosto elevato; etanercept, come gli altri antiTNF α , presenta un costo di acquisizione più elevato di quello della terapia convenzionale, ma l'aumento dei costi diretti legati all'acquisizione del farmaco viene in buona parte compensato dalla riduzione degli altri costi associata alla superiore efficacia del trattamento. In più il farmaco determina un netto guadagno in termini di qualità della vita. Nel trattamento della spondilite anchilosante, infatti, a fronte di un ICER più favorevole per etanercept e adalimumab, rispetto a infliximab, il NICE conclude che etanercept rappresenta un'alternativa costo-efficace nel trattamento della malattia. Analogamente, per la cura dell'artrite psoriasica, l'aumento dei costi diretti di terapia si accompagnano a un miglioramento della qualità della vita e a una probabilità di costo-efficacia di etanercept pari al 97%. Anche in questo caso l'analisi condotta dal NICE ha dimostrato che etanercept è più costo-efficace rispetto a infliximab.

In generale, il costo associato alla terapia (tenendo conto unicamente dei costi di acquisizione e somministrazione dei farmaci) a base di etanercept, in Italia e in altri paesi europei, risulta sovrapponibile a quello di adalimumab e inferiore a quello di infliximab.

In conclusione, etanercept si dimostra un'alternativa costo-efficace nel trattamento della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica. A fronte di un costo di acquisizione più elevato rispetto alla terapia convenzionale, vi è infatti con etanercept un miglioramento della qualità della vita del paziente e una riduzione degli altri costi di malattia associata alla superiore efficacia del trattamento.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Pfizer Italia srl.

BIBLIOGRAFIA

1. Moll JMH, Haslock I, Wright V. Seronegative spondarthritis. In Scott JT (ed). *Copeman's Textbook of the Rheumatic Disease* 2nd edn. Edinburgh, London, Melbourne, New York: Churchill Livingstone, 1986, pp. 723-744
2. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, Punzi L, Matucci Cerinic M. Raccomandazioni per l'inizio della terapia con anti TNF- α in pazienti con spondilite anchilosante. *Reumatismo* 2003; 55: 220-3
3. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 107-13
4. Khan MA, van der Linden SM. Undifferentiated spondyloarthropathies. In Khan MA (ed). *Ankylosing Spondylitis and Related Spondyloarthropathies*. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1990, pp 654-7
5. Zeidler H, Maw W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 187-202
6. Olivieri I, Van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S. Seronegative spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 723-39
7. Eandi M, Salvarani C. Analisi farmaco-economiche dei trattamenti biologici per la cura dell'artrite psoriasica. *Farmeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7: 171-186
8. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387-94
9. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC Jr, Dijkmans B et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442-52
10. D'Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 473-86
11. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27
12. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Critères de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* 1990; 57: 85-9
13. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:770-6
14. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 777-83
15. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Braun J et al. The majority of peripheral spondyloarthritis is "undifferentiated" at the time of the diagnosis – Lessons from the ASAS study on new classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (suppl): 671-2
16. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-239
17. Zink A, Thiele K, Huscher D, Listing J, Sieper J, Krause A et al. German Collaborative Arthritis Centres. Healthcare and burden of disease in psoriatic arthritis. A comparison with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 86-90
18. Boonen A, Mau W. The economic burden of disease: comparison between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: S112-7
19. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Guillemin F, Rutten-van Mólken M, Dougados M et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 732-40
20. Franke LC, Ament AJHA, van de Laar MAFJ, Boonen A, Severens JL. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: S118-23
21. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Pocovi A, Collantes-Estevez E. The burden of ankylosing spondylitis in Spain. *Value Health* 2008; 11: 408-15
22. Boonen A, van der Heijde D, Landewé R, Guillemin F, Spoorenberg A, Schouten H et al. Costs of ankylosing spondylitis in three European countries: the patient's perspective. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 741-7

23. Miranda L, Negreiro F, Queiroz MJ, Silva C. RAISE study observational and cross sectional study to evaluate the actual reality of the socio-economic impact of ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port* 2008; 33: 189-97
24. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A; German Collaborative Arthritis Centres. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1175-83
25. Olivieri I, de Portu S, Salvarani C, Cauli A, Lubrano E, Spadaro A et al. The psoriatic arthritis cost evaluation study: a cost-of-illness study on tumour necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis patients with inadequate response to conventional therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1664-70
26. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 817-24
27. Maksymowych WP, Inman RD, Gladman D, Thomson G, Stone M, Karsh J et al. Canadian Rheumatology Association Consensus on the use of anti-tumor necrosis factor- α directed therapies in the treatment of spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1356-63
28. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90
29. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 2264-72
30. Mazzotta A, Esposito M, Schipani C, Chimenti S. Long-term experience with etanercept in psoriatic arthritis patients: a 3-year observational study. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 354-8
31. Sterry W, Ortonne J, Kirkham B, Brocq O, Robertson D, Pedersen RD et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010; 340: c147
32. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported Outcomes in a Randomized Trial of Etanercept in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1221-7
33. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-158
34. Brandt J, Khariousov A, Listing J, Haibel H, Sørensen H, Grassnickel L et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1667-75
35. Calin A, Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1594-600
36. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6
37. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumornecrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-56
38. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1216-23
39. Davis JC, van der Heijde D, Dougados M, Woolley JM. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 494-501
40. Enbrel® - Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
41. Ara RM, Reynolds AV, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1338-44
42. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S et al. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade®). *Rheumatology* 2004; 43: 1158-66
43. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. Costs and Quality of Life of Patients with Ankylosing Spondylitis in Canada. *J Rheumatol* 2006; 33: 289-95

44. Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 201-8
45. NICE Technology Appraisal Guidance 143. Adalimumab, Etanercept and Infliximab for ankylosing spondylitis. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008
46. Bravo Vergel Y, Hawkins NS, Claxton K, Asseburg C, Palmer S, Woolacott N et al. The Cost-Effectiveness Of Etanercept And Infliximab For The Treatment Of Patients With Psoriatic Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1729-35
47. Bansback NJ, Ara R, Barkham N, Brennan A, Fraser AD, Conway P et al. Estimating The Cost And Health Status Consequences Of Treatment With Tnf Antagonists In Patients With Psoriatic Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1029-38
48. NICE Technology Appraisal Guidance 104. Etanercept and infliximab for the treatment of adults with psoriatic arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007
49. Informatore Farmaceutico –70a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2010. Aggiornamento marzo 2010
50. GU n. 68 del 22-3-2006. Determinazione C n. 87/2006, 13 marzo 2006
51. GU n. 68 del 22-3-2007. Determinazione/C n. 138/07, 13 marzo 2007
52. GU n. 279 del 30-11-2007 - Suppl. Ordinario n.250. Deliberazione/C n. 172/2007, 13 novembre 2007
53. Servizio Statistica del Comune di Ferrara: Indagine campionaria triennale sulle Condizioni di vita a Ferrara. Anno 2006. Disponibile on line all'indirizzo http://servizi.comune.fe.it/attach/statistica/docs/informanumeri_abitudini_al_%20fumo_%20obesita_2006.pdf (ultima consultazione aprile 2010)