

Analisi farmacoeconomiche dei trattamenti biologici per la cura dell'artrite psoriasica

Mario Eandi ⁽¹⁾, Carlo Salvarani ⁽²⁾



ABSTRACT

Psoriatic arthritis is an inflammatory and possibly destructive form of arthritis; left untreated, psoriatic arthritis can be a progressively disabling disease. The arthritic manifestations often include debilitating disease of the hands and feet, as well as painful inflammation of the tendon insertions and arthritis of the spine. The most common treatments prescribed for the psoriatic arthritis are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), COX-2 inhibitors, corticosteroids and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

Due to a recently suggested role of the tumour necrosis factor (TNF α) in the pathogenesis of psoriatic arthritis, new therapies specifically blocking TNF α have been investigated.

Aim of the present study is to compare cost/effectiveness (CEA) and cost/utility (CUA) ratios of anti-TNF medications currently available on the Italian market: etanercept, infliximab and adalimumab. The evaluation was conducted through the development of a single Markov model. Clinical data were obtained from three Phase III trials attesting the clinical efficacy of the biological therapies. Both cost/effectiveness and cost/utility analysis were implemented through the deterministic evaluation and the probabilistic evaluation, in order to assess the convenience for the Italian National Healthcare Service.

Adalimumab appears to be cost effective for the treatment of psoriatic arthritis, especially considering the incremental cost/effectiveness ratio (ICER) and the incremental cost/utility ratio (ICUR); the results suggest that ICER and ICUR values of adalimumab over etanercept is definitely lower than the maximum acceptable willingness-to-pay value. Moreover, compared with infliximab, adalimumab is less costly and more effective.

Keywords: psoriatic arthritis, adalimumab, etanercept, infliximab, cost/effectiveness, cost/utility, Italian National Healthcare Service

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7(3): 171-186

INTRODUZIONE

L'artrite psoriasica è un'artropatia cronica infiammatoria che si differenzia dall'artrite reumatoide per caratteristiche demografiche dei pazienti, predisposizione genetica, alterazioni istopatologiche, quadri radiografici e decorso clinico [1].

La causa dell'artrite psoriasica rimane sconosciuta ma viene considerata una patologia autoimmune caratterizzata da una persistente flogosi sinoviale che danneggia la cartilagine articolare e provoca osteolisi. Un ruolo centrale nella patogenesi dell'artrite psoriasica, come in quella di altre patologie infiammatorie croniche, viene oggi attribuito allo sbilanciamento delle sottopopolazioni di linfociti T ed al conseguente prevalere di citochine pro-infiammatorie. Le citochine modulano la maggior parte dei processi biologici immunitari e infiammatori. Alcune delle citochine coinvolte nei processi infiammatori hanno azione stimolante (es. Interleuchina-1, IL-1 e Tumor Necrosis Factor α , TNF α), altre

inibente (es. Interleuchina-4, IL-4 e Interleuchina-10, IL-10) il processo stesso [2].

Nell'artrite psoriasica sono stati riscontrati elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, e in particolare di TNF α , che gioca un ruolo chiave nel processo infiammatorio a carico sia delle articolazioni che della cute [1,3-5].

All'attivazione dei linfociti T e dei macrofagi consegue il rilascio di TNF α che, legandosi ai recettori cellulari di superficie, induce una varietà di processi biologici.

L'artrite psoriasica è una patologia infiammatoria cronica erosiva che, in circa il 40% dei casi, ha un'evoluzione invalidante a causa dello sviluppo di deformità osteo-articolari. Si calcola, infatti, che entro 2 anni dalla diagnosi il 47% dei pazienti mostri danni strutturali rilevabili radiograficamente [6-10].

Il grado di disabilità provocato dall'artrite psoriasica non è inferiore a quello dell'artrite reumatoide, come dimostrato da un recente studio che ha confrontato la disabilità e la qualità

⁽¹⁾Dipartimento di Farmacologia clinica, Università di Torino

⁽²⁾SC Reumatologia, AO Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

di vita nelle due malattie, con l'aggravante che la presenza delle lesioni cutanee riduce ulteriormente e in maniera significativa la qualità di vita dei pazienti con artrite psoriasica [11-13].

La prevalenza e l'incidenza dell'artrite psoriasica sono state stimate in range molto variabili. Tale variabilità può essere attribuita principalmente alle caratteristiche delle popolazioni studiate. Gli studi epidemiologici condotti sulla popolazione generale sono i più accurati, mentre le valutazioni condotte sui pazienti con psoriasi possono sovrastimare la prevalenza e l'incidenza dell'artrite psoriasica. È noto infatti che l'artrite si manifesta maggiormente nei pazienti affetti da psoriasi che nella popolazione generale. La prevalenza dell'artrite psoriasica nella popolazione generale è stata stimata nel range compreso tra lo 0,06% e lo 0,1% [14-17], mentre l'incidenza è stata stimata nel range compreso tra 0,003% e 0,023% [13,18-21].

I farmaci comunemente utilizzati nel trattamento dell'artrite psoriasica comprendono gli antiinfiammatori non steroidei (FANS e COXIB), i cortisonici e i farmaci modificanti il decorso della malattia (DMARDs) impiegati anche nell'artrite reumatoide [1,4,9,22-24].

Negli ultimi anni sono state sviluppate terapie mirate a bloccare l'azione pro-infiammatoria del TNF α [1,3-5,22-33]. Tra queste possono essere ricordati i farmaci "biologici", quali etanercept, infliximab e adalimumab. In particolare, etanercept è una proteina ricombinante di fusione tra il recettore del TNF e la porzione Fc dell'immunoglobulina G1; è un recettore solubile del TNF, non selettivo per l'isoforma α ma legante anche la linfotossina (TNF β) [34-45]. Infliximab è un anticorpo monoclonale ricombinante chimerico (25% murino) per il TNF α [46-50], mentre adalimumab è l'unico anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano sviluppato per bloccare selettivamente il TNF α [51,52].

L'efficacia e la tollerabilità a breve termine (sei mesi di trattamento) di etanercept, infliximab e adalimumab nell'artrite psoriasica sono state documentate dagli studi di fase III che hanno portato all'estensione a questa indicazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei tre prodotti negli Stati Uniti e nei Paesi europei, Italia inclusa [44,53-55].

I dati di efficacia e tollerabilità a lungo termine sono ancora solo parzialmente disponibili.

Nel corso degli studi clinici controllati a 12-24 settimane, i tre farmaci anti-TNF α sono risultati generalmente ben tollerati; tuttavia, casi sospetti di reazioni avverse gravi, presuntivamente correlate alla depressione del sistema immunitario indotta dal blocco dell'attività TNF α , sono stati segnalati ai sistemi nazionali e internazionali di farmacovigilanza [4,52,56-61].

Obiettivo del presente lavoro è valutare la costo/efficacia e la costo/utilità comparative dei tre farmaci anti-TNF α oggi disponibili in Italia

(adalimumab vs etanercept vs infliximab) nel trattamento a breve termine (sei mesi) dell'artrite psoriasica.

MATERIALE E METODI

Le analisi costo/efficacia e costo/utilità sono state realizzate mediante la costruzione di un modello decisionale basato sui risultati dei tre studi clinici di fase III che hanno documentato l'efficacia clinica rispettivamente di etanercept, infliximab e adalimumab nell'artrite psoriasica resistente ai tradizionali farmaci antinfiammatori e DMARDs [44,54,55].

La Tabella I riporta le caratteristiche fondamentali di questi studi clinici controllati di fase III utilizzati per ottenere l'estensione all'artrite psoriasica dell'autorizzazione all'immissione in commercio di etanercept, infliximab e adalimumab. In particolare sono descritte le dimensioni e le caratteristiche dei campioni di pazienti studiati.

I tre studi risultano confrontabili, sia pure solo indirettamente, per disegno, tipologia dei pazienti, dimensione dei campioni, durata del trattamento e della valutazione, end-points di valutazione.

In particolare, i tre studi hanno incluso pazienti affetti da gravi forme di artrite psoriasica resistente ai comuni trattamenti antinfiammatori e con DMARDs e hanno confrontato l'efficacia verso un trattamento placebo. I trattamenti con i tre farmaci attivi hanno seguito schemi posologici e modalità di somministrazione tra loro differenti, ma tipici di ciascun principio attivo, e i trattamenti sono stati predisposti per coprire un arco di tempo minimo di sei mesi.

Ai fini della presente analisi abbiamo utilizzato i risultati di efficacia sulla componente articolare della patologia stimati secondo gli end-points primari e/o secondari dei tre studi ed espressi secondo la scala di valutazione predisposta dall'American College of Rheumatology (ACR) ai livelli ACR20, ACR50 e ACR70 [62]. Secondo questa metodica l'efficacia di un trattamento viene espressa come probabilità di raggiungere un livello di risposta sulla scala ACR, ad esempio il livello ACR20 o il livello ACR50.

Tutti e tre gli studi rappresentano l'efficacia clinica come evoluzione temporale delle percentuali di risposte ACR20, ACR50 e ACR70 dopo trattamento attivo e dopo trattamento con placebo.

L'efficacia terapeutica ai tre livelli ACR20, ACR50 e ACR70 nei soggetti trattati con farmaco attivo è stata corretta per la risposta placebo secondo il metodo proposto da Choi e collaboratori [63]. La percentuale di risposta al farmaco attivo non è stata calcolata sottraendo semplicemente la quota di efficacia attribuita al placebo (differenza tra percentuali di risposte nel gruppo attivo e nel placebo), bensì è stata calcolata come rapporto tra tale differenza e

quota di pazienti che non dovrebbero rispondere al placebo, secondo la seguente formula:

$$\text{Efficacia \% corretta} = \frac{\left(\frac{\% \text{ risposta nel gruppo attivo} - \% \text{ risposta nel gruppo placebo}}{100 - \% \text{ risposta nel gruppo placebo}} \right)}$$

I risultati di tale stima, condotta separatamente sui dati di efficacia dei tre studi, sono riportati graficamente nella Figura 1. I valori

di efficacia corretta così ottenuti, sebbene provengano da trials differenti, sono confrontabili perché ponderati con le rispettive quote di risposta placebo.

Il raggiungimento del livello ACR20 è considerato un valore minimo di efficacia clinica per un farmaco antireumatico. I soggetti che raggiungono questa soglia possono ulteriormente migliorare e raggiungere i livelli di efficacia ACR50 e quindi ACR70. La percentuale di pazienti che raggiunge livelli più elevati di efficacia

	Etanercept		Adalimumab		Infliximab	
Studio					IMPACT2	
Autori	PJ Mease et al, 2004 [44]		PJ Mease et al, 2005 [55]		C Antoni et al, 2005 [54]	
Disegno	Studio Fase III, multicentrico internazionale, in doppio cieco per 24 settimane, controllato vs placebo, a gruppi paralleli randomizzati 1:1		Studio Fase III, multicentrico internazionale, in doppio cieco per 24 settimane, controllato vs placebo, a gruppi paralleli randomizzati 1:1, stratificati per uso di MTX e grado di psoriasi cutanea		Studio Fase III, multicentrico internazionale, in doppio cieco per 24 sett, controllato vs placebo, a gruppi paralleli randomizzati 1:1	
Gruppi trattamento	Placebo 2 volte/sett sc	Etanercept 25 mg x 2/ sett sc	Placebo ogni 2 sett sc	Adalimumab 40 mg/2 sett sc	Placebo inf gg 0, 2, 6, 14, 22	Infliximab 5mg/kg inf gg 0, 2, 6, 14, 22
N° pazienti	104	101	162	151	100	100
Età (anni)	47,3	47,6	49,2 ± 11,1	48,6 ± 23,5	46,5 ± 11,3	47,1 ± 12,8
Sesso (% maschi)	45	57	54,9	56,3	51	71
Razza (% bianchi)	91	90	93,8	97,4		
Peso (kg)			85,5 ± 16,5	86,0 ± 20,6		
Anni di PsA	9,2	9,0	9,2 ± 8,7	9,8 ± 8,3	7,5 ± 7,8	8,4 ± 7,2
Anni di psoriasi	19,7	18,3	17,1 ± 12,6	17,2 ± 12,0		
Fattore reumatoide negativo (%)	96	91	90,1	89,4		
PCR (mg/dl)			1,4 ± 1,7	1,4 ± 2,1	2,3 ± 3,4	1,9 ± 2,1
N° di precedenti DMARDs			1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,2		
Pazienti in terapia con MTX (%)	41	42	50	51	45	47
N° articolazioni dolenti (0-78)			25,8 ± 18,0	23,9 ± 17,3	25,1 ± 13,3	24,6 ± 14,1
N° articolazioni rigonfie (0-76)			14,3 ± 11,1	14,3 ± 12,2	14,4 ± 8,9	13,9 ± 7,9
Punteggio di Sharp modificato	18,30	25,89	19,1 ± 35,5	22,7 ± 46,0		
HAQ DI (range 0-3)			1,0 ± 0,7	1,0 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,6
VAS (0-100mm) valutazione globale di malattia da parte del medico			53,5 ± 15,7	53,8 ± 15,7	59 ± 17	55 ± 18
VAS (0-100mm) valutazione globale di malattia da parte del paziente			48,1 ± 21,2	47,1 ± 23,2	59 ± 22	54 ± 21
VAS (0-100mm) valutazione del dolore da parte del paziente			48,8 ± 21,7	51,1 ± 21,4	59 ± 23	56 ± 21
N° pazienti con lesioni cutanee estese ≥3% della BSA	62	66	70	70	87%	83%
PASI (range 0-72)			8,3 ± 7,2	7,4 ± 6,0	10,2 ± 9,0	11,4 ± 12,7
Valutazione medica globale della psoriasi (% di "puliti" o "quasi puliti")			1,4	1,4		

Tabella I

Caratteristiche fondamentali degli studi clinici controllati di fase III effettuati per dimostrare l'efficacia terapeutica di etanercept, infliximab ed adalimumab nell'artrite psoriasica di pazienti resistenti alle comuni terapie antinfiammatorie e DMARDs

sc = sotto cute; inf = infusione lenta; gg = giorni

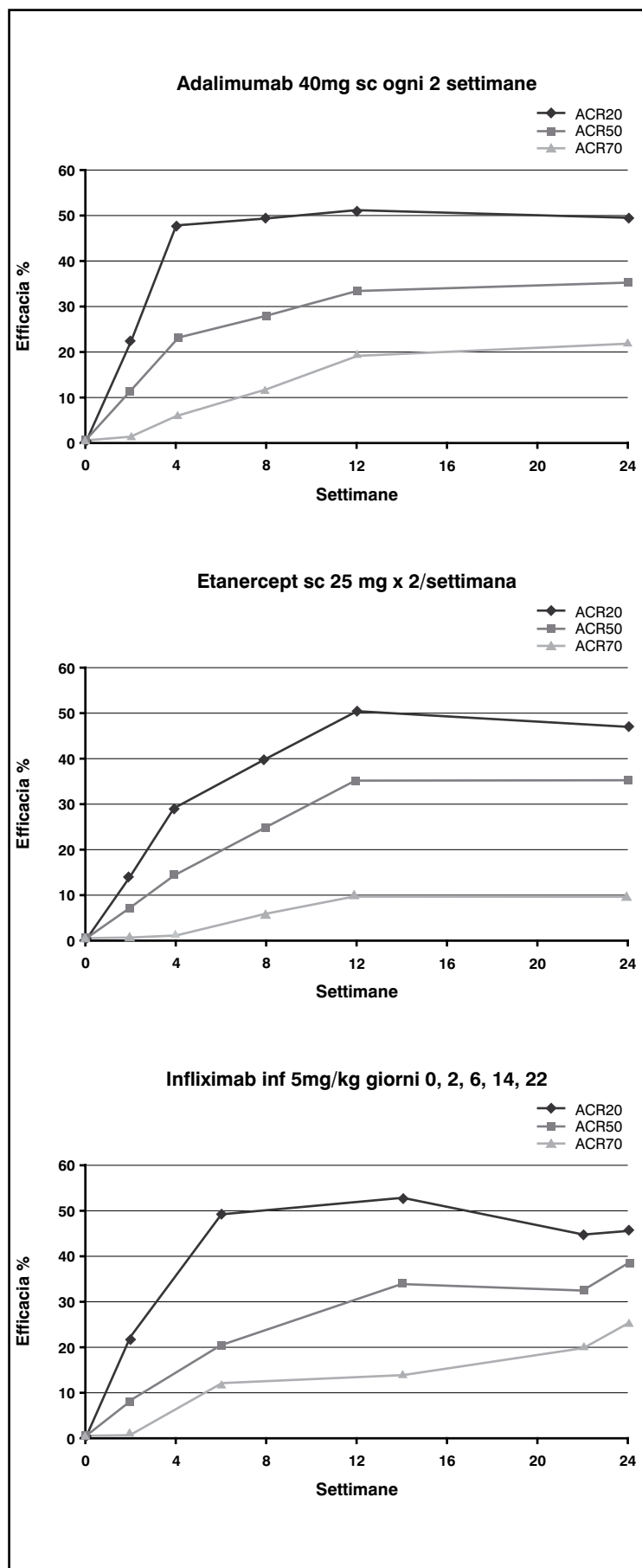


Figura 1
Trend temporale dell'efficacia clinica di adalimumab, etanercept ed infliximab nell'artrite psoriasica resistente, come risulta dagli studi controllati a sei mesi di fase III [44,54,55]. L'efficacia percentuale, espressa come livelli di ACR20, ACR50 e ACR70 è stata corretta rispetto al placebo, secondo il metodo di Choi [63]

progressivamente diminuisce, ma l'evoluzione temporale delle percentuali di pazienti che hanno raggiunto i tre livelli evidenzia una tendenza dinamica della risposta verso un progressivo iniziale miglioramento che tende quindi a stabilizzarsi dopo qualche mese di trattamento.

La percentuale di pazienti che raggiunge il livello ACR20 dopo sei mesi di trattamento non è significativamente differente con i tre farmaci confrontati. Tuttavia, analizzando i grafici della Figura 1, risultano evidenti le differenze tra farmaci nei trend di miglioramento della sintomatologia espressi come raggiungimento dei livelli ACR50 e ACR70.

Nell'analisi condotta non sono stati considerati gli end points secondari di efficacia dei tre farmaci sulla componente cutanea: gli indici di risposta nei tre studi infatti differivano. Gli studi condotti su infliximab e adalimumab riportavano le risposte PASI 50/75/90, diversamente lo studio condotto da Mease et al su etanercept valutava le risposte PASI 25/50/75 e non quella PASI 90. In ogni caso, sebbene gli studi non siano direttamente confrontabili, l'efficacia di infliximab ed adalimumab sulla componente cutanea della PsA sembrano nettamente superiori a quella di etanercept (PASI 75: 60%; 59% vs 26% alla sett. 24).

Struttura del modello di Markov

Sulla base delle osservazioni esposte abbiamo utilizzato i dati di efficacia corretta per implementare il modello dinamico di Markov rappresentato nella Figura 2 ed assunto come struttura base del modello decisionale per la valutazione farmacoeconomica.

In questo modello è previsto che ogni paziente affetto da artrite psoriasica (PsA) si trovi in uno dei cinque stati (condizioni) illustrati dalla Figura 2 durante ognuna delle 24 settimane successive all'inizio del trattamento. Tutti i pazienti, all'inizio del trattamento con uno dei farmaci anti-TNF, si trovano nello stato A caratterizzato da uno score ACR < 20, ovvero del livello basale della malattia senza alcun miglioramento significativo. In seguito al trattamento, al termine di ogni ciclo temporale di una settimana, i pazienti hanno una data probabilità di transitare dallo stato A allo stato B (caratterizzato da un livello ACR compreso tra 20 e 50), quindi dallo stato B allo stato C (caratterizzato da un livello ACR compreso tra 50 e 70) e infine dallo stato C allo stato D (caratterizzato da un livello ACR compreso tra 70 e 100, massimo livello di efficacia). Inoltre, i soggetti che si trovano in ciascuno degli stati A, B, C e D, al termine di ogni ciclo di una settimana, hanno una data probabilità di transitare verso lo stato E, che rappresenta i fallimenti terapeutici per insufficiente risposta o per reazione avversa, ovvero di permanere nello stesso stato in cui si trovano.

La stima delle probabilità di transizione tra stati markoviani è stata attuata, per ognuno dei tre farmaci confrontati, sulla base dei risultati di efficacia corretta riportati in Figura 1 e delle seguenti specifiche assunzioni integrative:

1. la durata del ciclo è di una settimana; pertanto, la permanenza minima di un paziente in uno stato prima della transizione ad un altro stato è di una settimana, arco di tempo adeguatamente breve per rappresentare con sufficiente fedeltà la dinamica della risposta terapeutica ai farmaci anti-TNF α ;
2. il tasso totale di pazienti che in sei mesi transitano da uno degli stati di efficacia (B, C e D) allo stato di insuccesso E per perdita di efficacia o per reazioni avverse è del 7% quando il farmaco utilizzato è etanercept o adalimumab e del 13% quando il farmaco utilizzato è infliximab. Queste percentuali sono state ricavate dalla letteratura e si riferiscono ai casi di drop-out dei pazienti affetti da artrite reumatoide dopo i primi sei mesi di trattamento [64,65]. In mancanza di altre informazioni più precise e specificamente riferite all'artrite psoriasica, abbiamo ritenuto di poter utilizzare questi dati considerando che le reazioni avverse e la perdita di efficacia non siano correlate alla patologia ma al farmaco;
3. le probabilità di transizione da uno degli stati di efficacia (B, C o D) allo stato di insuccesso E sono state stimate ripartendo le quote totali di insuccessi sopra specificati nei tre stati B, C e D, ed assumendo che tali probabilità di transizione settimanale siano nulle nelle prime due settimane di trattamento e siano proporzionali alla quota di pazienti presenti nelle settimane successive;
4. nell'arco delle 24 settimane considerate in questa simulazione, tutti i pazienti che hanno iniziato il trattamento hanno abbandonato lo stato iniziale A perché hanno ottenuto un miglioramento significativo e sono transitati allo stato B e successivi, oppure perché la terapia è risultata inefficace e sono quindi transitati allo stato E;
5. non disponendo di informazioni specifiche, abbiamo ipotizzato che la quota di pazienti che non ottiene un significativo successo dal trattamento transiti dallo stato A allo stato E nella proporzione di un terzo entro le prime 12 settimane e dei rimanenti due terzi nelle successive 12 settimane: la quota di pazienti che abbandona il trattamento per insufficiente risposta è nulla nelle prime due settimane e quindi aumenta con progressione lineare fino alla dodicesima settimana per rimanere poi costante.

Le matrici delle probabilità di transizione (non riportate nel testo), stimate per ciascun farmaco anti-TNF α secondo gli assunti so-

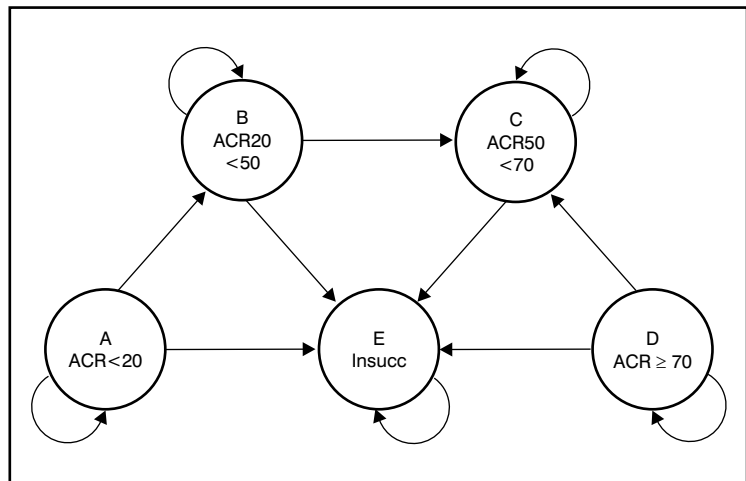


Figura 2

Struttura del modello di Markov utilizzato per rappresentare la dinamica della risposta di efficacia ai farmaci anti-TNF α

pra esposti, sono state applicate al modello decisionale markoviano ed hanno prodotto le distribuzioni delle coorti di pazienti nei singoli cicli riportate in Figura 3.

Analisi costo/efficacia e costo/utilità

Le analisi costo/efficacia (CEA) e costo/utilità (CUA) sono state effettuate attribuendo uno specifico valore di efficacia, utilità e costo alla permanenza in ciascuno dei 5 stati markoviani.

Durante l'arco di tempo previsto dall'analisi (24 settimane) i singoli pazienti, e la loro coorte omogenea per gruppo di trattamento, accumulano complessivamente un valore totale di costo, di efficacia e di utilità in funzione della differente permanenza nei 5 stati previsti dal modello. Il risultato della CEA viene espresso come costo medio paziente per unità di efficacia o quello della CUA come costo medio paziente per unità di utilità.

Unità di efficacia

I risultati degli studi clinici riportano l'efficacia come percentuale di pazienti che supera la soglia ACR20 oppure ACR50 o ACR70. In realtà, i pazienti che superano la soglia ACR20 ma non raggiungono la soglia ACR50 possono avere un punteggio di efficacia compreso fra questi due limiti. Analogamente, i pazienti che superano la soglia ACR50 ma non la soglia ACR70 e quelli che superano la soglia ACR70 possono avere un punteggio compreso, rispettivamente, tra ACR50 e ACR70 e tra ACR70 e ACR100, massimo teorico.

Abbiamo assunto che la distribuzione dei valori di efficacia entro i suddetti limiti sia uniforme, sicché un paziente che supera, ad esempio, la soglia ACR20 ma non la ACR50 ha una uguale probabilità di ottenere un punteggio ACR compreso tra questi due limiti.

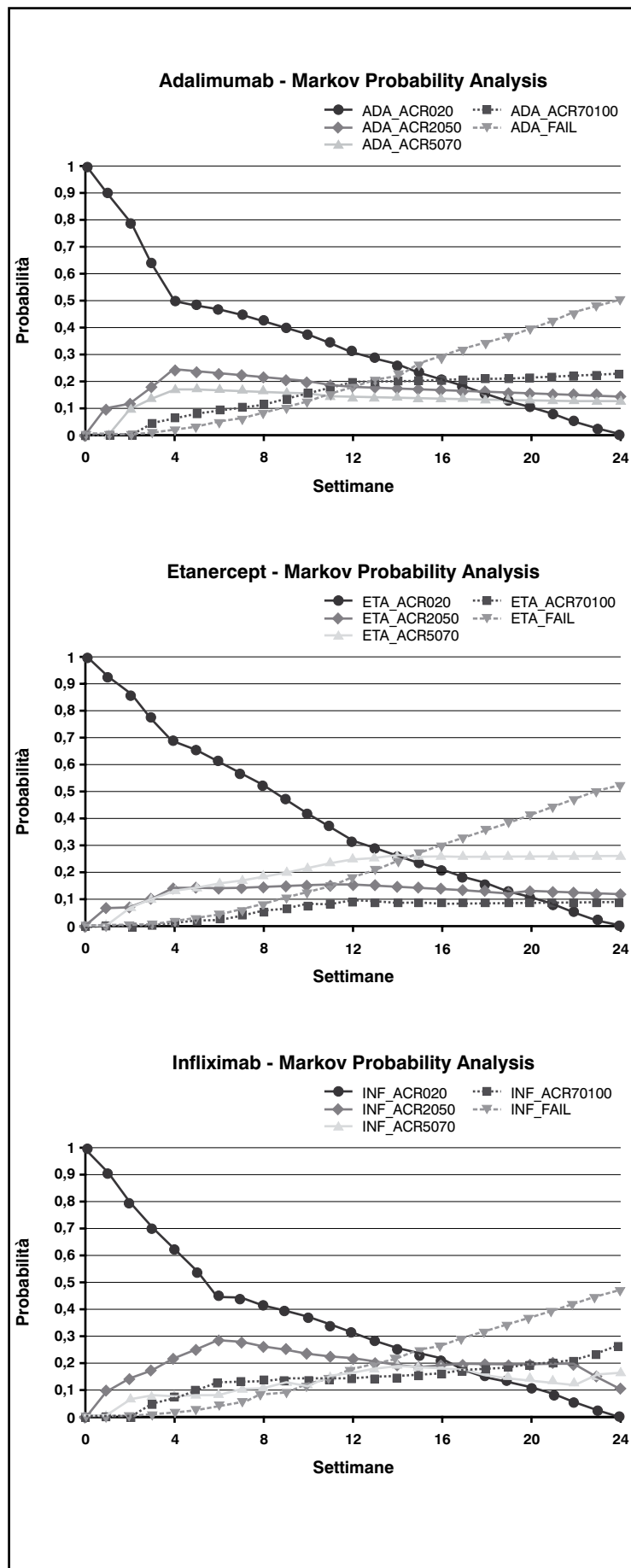


Figura 3
 Probabilità di trovarsi in ognuno dei 5 stati del modello markoviano durante i 24 cicli di una settimana previsti dalla simulazione, avendo inizialmente distribuito il campione di pazienti al solo stato A (ACR020)

Utilizzando tali criteri abbiamo attribuito i seguenti valori di efficacia alla permanenza negli stati del modello markoviano. La permanenza negli stati A ed E comporta efficacia nulla. La permanenza negli stati B, C e D comporta, invece, il raggiungimento di livelli crescenti di efficacia terapeutica, definiti dai criteri della scala ACR. In particolare, la permanenza nello stato B comporta un livello di efficacia compreso tra ACR20 e ACR50, ovvero un miglioramento dei segni e sintomi previsti dalla scala ACR compreso tra il 20% e il 50%. Analogamente, la permanenza nello stato C comporta un miglioramento dei segni e sintomi dell'ACR compreso tra il 50% e il 70%, e la permanenza nello stato D un miglioramento superiore al 70% fino al massimo teorico del 100%.

Pertanto, nelle simulazioni deterministiche del modello abbiamo assunto che i valori di efficacia attribuiti agli stati B, C e D fossero rispettivamente del 35%, 60% e 85% (valore centrale tra il minimo e massimo della classe ACR), mentre nelle simulazioni probabilistiche abbiamo assunto che il valore individuale di efficacia fosse rappresentato da una distribuzione uniforme entro il relativo range del punteggio ACR.

Nell'analisi markoviana il valore di efficacia o di utilità viene espresso come integrazione del tempo trascorso in un dato stato per l'indice di efficacia o di utilità dello stato stesso.

Pertanto, nella CEA l'unità di misura dell'efficacia è il numero di settimane ponderate per l'indice ACR (ACR Adjusted Weeks o ACRAWs), unità che indica il numero equivalente di settimane di benessere guadagnate.

Indice di utilità

La stima del rapporto costo/QALY è il parametro fondamentale che consente di confrontare terapie diverse che possono modificare sia la durata della sopravvivenza sia la qualità di vita dei pazienti. Nel caso in esame non è previsto un guadagno in sopravvivenza ma solo in qualità di vita.

Il punteggio ACR contiene alcuni parametri di utilità ma non può essere assunto direttamente come equivalente dell'indice di utilità che si utilizza nelle CUA e sul quale si basa la stima dei QALYs (Quality Adjusted Life Years). Il calcolo dei QALYs richiede, infatti, che la qualità di vita sia descritta da un unico indice di utilità secondo una scala continua che va da 0 (morte) a 1 (massimo benessere). Alcuni strumenti di valutazione della qualità di vita, come l'Health Utility Index (HUI), consentono questo calcolo [66,67].

I tre studi clinici che sono alla base di questa valutazione hanno incluso la valutazione della qualità di vita mediante strumenti che non consentono una stima diretta dell'indice di utilità. Recentemente, tuttavia, Kaplan e collaboratori hanno stimato la correlazione tra vari indici di utilità, tra cui l'HUI, e il raggiungimento

dei livelli di efficacia ACR20 e ACR50 in un gruppo di pazienti affetti da artrite reumatoide [68]. In particolare, secondo questo studio, il raggiungimento della soglia ACR20 senza superare la soglia ACR50 comporta un incremento dell'indice di utilità HUI di 0,185 punti, mentre il superamento della soglia ACR50 comporta un incremento dell'indice HUI di 0,305 punti.

Sulla base di questi dati abbiamo costruito la correlazione tra punteggio ACR e punteggio HUI riportata nella Figura 4. Tale relazione è stata costruita sull'assunto che i valori medi di incremento dei punteggi HUI stabiliti da Kaplan e collaboratori si distribuissero uniformemente entro il range di variazione della classe ACR di riferimento.

Abbiamo, quindi, attribuito i seguenti valori di utilità alla permanenza negli stati del modello markoviano. La permanenza negli stati A ed E comporta utilità nulla. La permanenza negli stati B, C e D comporta, invece, il guadagno di livelli crescenti di utilità e precisamente un guadagno medio di 0,185 punti (minimo 0,167/massimo 0,203) con la permanenza nello stato B, un guadagno medio di 0,244 punti (minimo 0,203/massimo 0,285) con la permanenza nello stato C e un guadagno di 0,346 punti (minimo 0,285/massimo 0,405) con la permanenza nello stato D.

Nella CUA l'unità di misura è il numero di anni ponderati per l'indice di utilità (Quality Adjusted Life Year o QALY), unità che indica il numero equivalente di anni di vita vissuti in buona qualità di vita.

Analisi dei costi

L'analisi economica è stata condotta dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano e include conseguentemente solo i costi diretti sanitari rilevanti per lo stesso.

Nella presente analisi sono stati inclusi solo i costi di acquisizione e di somministrazione dei farmaci anti-TNF confrontati.

Nell'analisi di base abbiamo considerato il prezzo massimo di cessione dei tre farmaci anti-TNF alle strutture ospedaliere pubbliche in

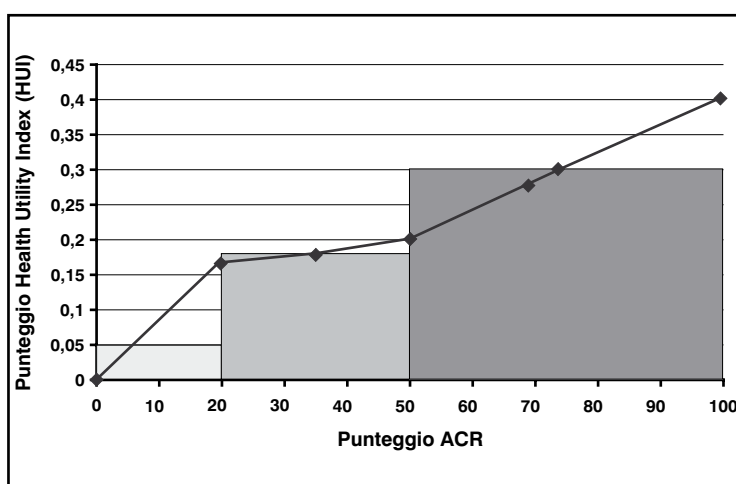


Figura 4

Correlazione tra punteggio ACR e punteggio Health Utility Index (HUI) utilizzata per stimare l'utilità della risposta terapeutica ai farmaci anti-TNF α

vigore nel secondo semestre 2006 (PFN 2006, revisione 15/07/2006, compresi gli sconti obbligatori) (Tabella II).

La quantità di farmaco anti-TNF utilizzata è stata stimata in base alla posologia standard prevista e alla permanenza in uno degli stati di trattamento. In particolare abbiamo assunto che tutti i soggetti venissero trattati secondo gli schemi posologici di ciascun farmaco finché non transitavano allo stato E.

La dose di etanercept e di adalimumab nei soggetti adulti è indipendente dal peso corporeo, mentre quella di infliximab è espressa in funzione del peso. Il peso medio di un paziente trattato con infliximab è stato stimato considerando il peso medio di un paziente di sesso maschile pari a 75 kg e il peso medio di una paziente di sesso femminile di 65 kg. Poiché l'artrite psoriasica si presenta con la medesima frequenza nei due sessi, il peso medio risultante è pari a $kg\ 75 \times 0,5 + kg\ 65 \times 0,5 = kg\ 70$. Ogni somministrazione di infliximab è stata quindi stimata pari a 350 mg (pari a 3,5 fiale da 100 mg). Non abbiamo

Confezione	Prezzo massimo di cessione al SSN (PFN 2006 rev 15/07/2006 compresi sconti obbligatori) (euro)	Posologia	Costo/Dose		Costo totale ciclo terapia 6 mesi (euro)
			Acquisto (euro)	Somministrazione (DRG246) (euro)	
Adalimumab Humira 2 siringhe 40mg	938,90	40mg/2 sett sc	469,45	-	5.633,37
Etanercept Enbrel 4 flaconcini 25mg	478,78	25mg x 2/sett sc	119,70	-	5.745,42
Infliximab Remicade 1 flacone 20ml 100mg	466,25	5mg/kg ev inf lenta alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22	466,25	229,82	11.170,08

Tabella II

Costi di acquisto e di somministrazione di adalimumab, etanercept ed infliximab a carico del SSN italiano (ospedali)

* Sconti obbligatori: 5% sul prezzo ex-factory di tutti i prodotti + sconti differenziati per Humira 7,51% (GU 21/03/06); Enbrel 1,23% (GU24/08/05); Remicade 14% (GU 22/03/06).

Strategia	Costo medio/paziente (euro)	Costo Incrementale (euro)	Efficacia (ACRAWs)	Efficacia Incrementale (ACRAWs)	Costo/efficacia (euro/ACRAW)	C/E Incrementale (euro/ACRAW)
ANALISI DETERMINISTICA						
Etanercept	4.615,42		5,22		884,35	
Adalimumab	4.632,77	17,36	6,26	1,04	739,69	16,62
Infliximab	8.055,63	3.422,86	6,07	-0,19	1.327,45	(Dominata)
ANALISI PROBABILISTICA BIDIMENSIONALE						
Etanercept	4.615,01		5,21		885,46	
Adalimumab	4.632,20	17,18	6,26	1,05	740,24	16,43
Infliximab	8.055,41	3.423,21	6,06	-0,19	1.328,48	(Dominata)

Tabella III

Risultati dell'analisi costo/efficacia effettuata con stima deterministica e con stima probabilistica bidimensionale del modello decisionale

La strategia "Infliximab" è dominata da "Adalimumab". Nessuna strategia è eliminata per dominanza estesa

considerato gli eventuali sprechi del prodotto dovuti alla posologia pro-kilo.

Abbiamo assunto che la somministrazione di etanercept e di adalimumab avvenisse a domicilio a cura del paziente e senza oneri aggiuntivi per il SSN. La somministrazione di infliximab deve, invece, essere attuata mediante infusione lenta, minimo 2 ore, in regime di ricovero diurno. Per tale modalità di somministrazione abbiamo, quindi, applicato la tariffa del DRG 246 per ricovero diurno.

Non sono stati considerati altri costi per la cura e il monitoraggio della malattia, assumendo che non vi siano differenze significative tra i tre farmaci confrontati per quando riguarda il profilo di tollerabilità e sicurezza. In realtà, alcuni dati suggeriscono che la tollerabilità di adalimumab sia superiore a quella di infliximab, particolarmente in relazione alla frequenza delle reazioni allergiche o allo sviluppo di anticorpi, ma in mancanza di confronti diretti, abbiamo

considerato l'opzione più conservativa di equiparare i due farmaci.

Trattandosi di una valutazione economica con orizzonte temporale di 24 settimane, non è stato necessario applicare alcun tasso di sconto, né ai costi né agli esiti clinici [69].

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità è stata attuata in modo estensivo utilizzando il metodo probabilistico bidimensionale [70]. Sono stati simulati 10.000 pazienti con il metodo Monte Carlo, campionando 1.000 valori di ciascuna distribuzione uniforme dei parametri di efficacia e di utilità.

Inoltre, abbiamo attuato l'analisi di sensibilità deterministica ad una via sul costo di acquisto dei farmaci anti-TNF α , dal momento che questo può variare in funzione delle gare di appalto espletate dai singoli ospedali.

Software

Il modello è stato implementato ed analizzato mediante il programma TreeAge Pro 2006 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA, USA).

RISULTATI

Analisi Costo/Efficacia

I risultati della CEA sono riportati nella figura 5 e nella Tabella III. La stima deterministica e quella probabilistica, effettuata con la simulazione di 10.000 pazienti, sono praticamente sovrapponibili, come evidenzia il confronto della Tabella III.

Il costo medio atteso a carico del SSN italiano per trattare un paziente affetto da artrite psoriasica resistente con un farmaco anti-TNF α per sei mesi varia da 4.615 a 4.633 o 8.056 euro in funzione della scelta di somministrare rispettivamente etanercept, adalimumab o infliximab.

L'incremento di costo tra etanercept ed adalimumab è stimato in 17 euro, mentre l'incremento tra adalimumab ed infliximab è di ben 3.423 euro.

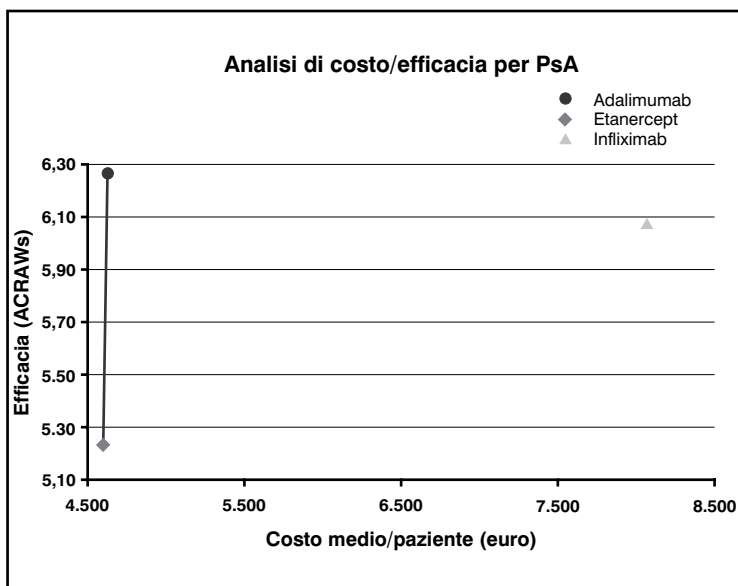


Figura 5

Rappresentazione grafica dell'analisi costo/efficacia effettuata con stima deterministica del modello decisionale

Prendendo come riferimento il trattamento standard dell'artrite psoriasica, la somministrazione di etanercept per sei mesi consente di guadagnare 5,22 settimane equivalenti di salute, mentre l'uso di adalimumab e di infliximab induce un guadagno superiore, pari rispettivamente a 6,26 e 6,07 settimane equivalenti.

Adalimumab risulta essere il farmaco anti-TNF con un più basso rapporto costo/efficacia, stimato in 739,69 euro per settimana equivalente di salute guadagnata. Etanercept presenta un rapporto costo/efficacia sensibilmente superiore (884,35 euro/ACRAW) ed infliximab molto superiore (1.327,45 euro/ACRAW).

Infliximab risulta molto più costoso e meno attivo, anche se di poco, rispetto ad adalimumab ed è pertanto "dominato" da quest'ultimo, ossia viene giudicato non conveniente nella prospettiva del SSN italiano.

D'altra parte adalimumab è mediamente poco più costoso rispetto ad etanercept, ma è più attivo: in questo caso la scelta dovrebbe essere attuata in base al valore del rapporto costo/efficacia incrementale (ICER) tra i due (16,62 euro/ACRAW), valore che indica il costo aggiuntivo che il SSN dovrebbe spendere per ottenere una settimana di benessere in più, utilizzando adalimumab invece di etanercept.

Ottenere una settimana di benessere ad un costo di 17 euro può essere ritenuto molto conveniente per il SSN. Infatti, sebbene la soglia di WTP (Willingness to Pay - Disponibilità a pagare) non sia mai stata precisata in Italia, un rapido confronto con la costo/efficacia di altri farmaci ammessi al rimborso del SSN induce a ritenere che la WTP per una settimana di benessere sia nettamente superiore al valore dell'ICER di adalimumab vs etanercept stimato in questo studio.

La stima deterministica può essere considerata robusta perché è stata pienamente confermata dall'estesa analisi probabilistica bidimensionale, attuata simulando col metodo Monte Carlo 10.000 pazienti e campionando

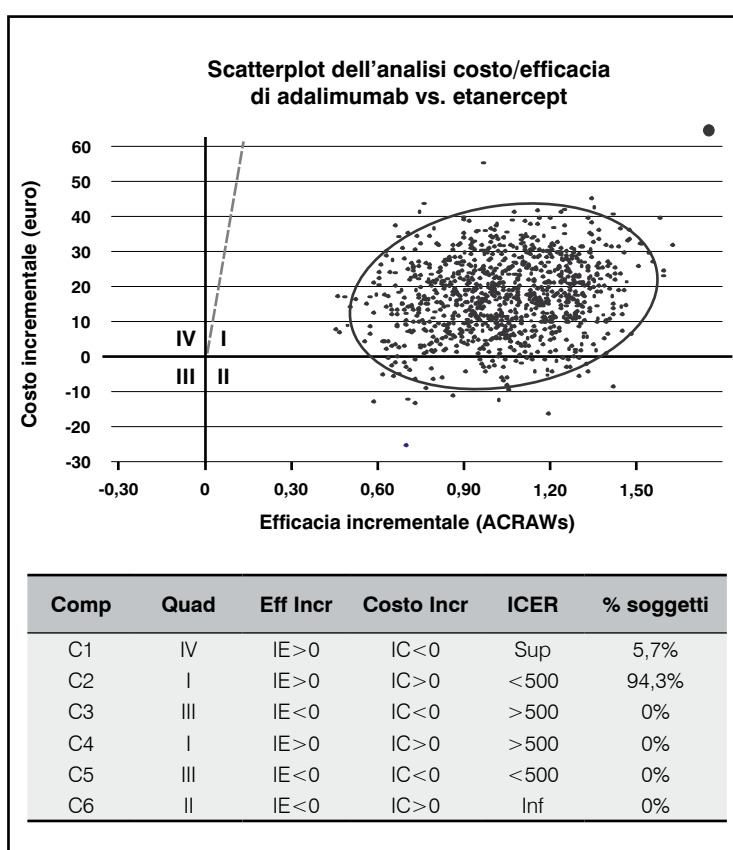


Figura 6

Dispersione dei rapporti costo/efficacia stimati sui singoli 10.000 pazienti simulati con l'analisi probabilistica bidimensionale. L'ellisse racchiude il 95% dei casi. Nella tabella allegata è riportata la ripartizione percentuale dei soggetti nelle componenti risultanti dalla linea della WTP, fissata in 500 euro/ACRAW, e dei quadranti della costo/efficacia

Le opzioni costo/efficaci si trovano sotto la linea tratteggiata che rappresenta la WTP (500 euro/ACRAW), nelle componenti 1-3

I quadranti della costo/efficacia sono numerati in senso anti-orario partendo da quello in alto a destra (Quad I)

1000 valori dalle singole distribuzioni dei valori di efficacia ACR. La statistica descrittiva di tale analisi è riportata nella Tabella IV.

La Figura 6, con annessa tabella, riporta la dispersione dei valori di ICER di adalimumab versus etanercept stimati nei singoli pazienti

Statistica	Adalimumab			Etanercept			Infliximab		
	Costo (euro)	Efficacia (ACRAWs)	C/E (euro/ACRAW)	Costo (euro)	Efficacia (ACRAWs)	C/E (euro/ACRAW)	Costo (euro)	Efficacia (ACRAWs)	C/E (euro/ACRAW)
Media	4.632,20	6,26	745,11	4.615,01	5,21	890,97	8.055,41	6,06	1.338,67
SD	13,84	0,50	60,97	14,82	0,41	70,85	17,37	0,52	118,45
Minimo	4.587,65	4,94	616,43	4.568,45	4,14	739,24	7.989,84	4,79	1.097,51
2,5%	4.606,43	5,26	641,03	4.586,09	4,40	771,80	8.021,67	5,04	1.142,49
10%	4.614,51	5,58	668,50	4.596,00	4,66	803,20	8.033,21	5,35	1.188,71
Mediana	4.631,83	6,26	738,97	4.615,58	5,20	887,70	8.055,74	6,06	1.326,65
90%	4.649,53	6,93	828,84	4.633,63	5,74	992,47	8.078,08	6,78	1.503,26
97,5%	4.659,10	7,23	881,14	4.644,24	5,99	1.045,99	8.088,13	7,05	1.599,59
Massimo	4.682,95	7,50	936,20	4.661,17	6,30	1.109,14	8.108,05	7,34	1.686,21

Tabella IV

Statistica descrittiva dei risultati dell'analisi costo/efficacia probabilistica bidimensionale, attuata simulando 10.000 pazienti e 1000 campionamenti delle distribuzioni dei valori di efficacia ACR

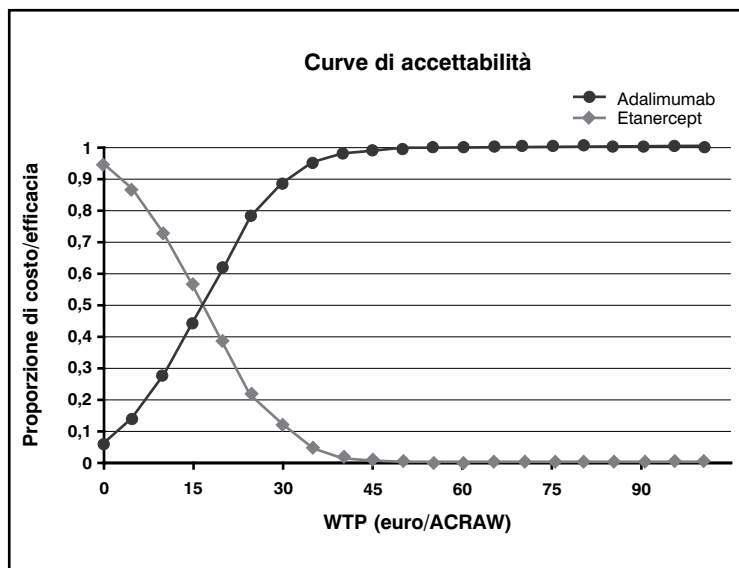


Figura 7 Accettabilità di adalimumab vs etanercept espressa come proporzione di soggetti che risultano costo/efficaci in funzione del valore soglia della WTP

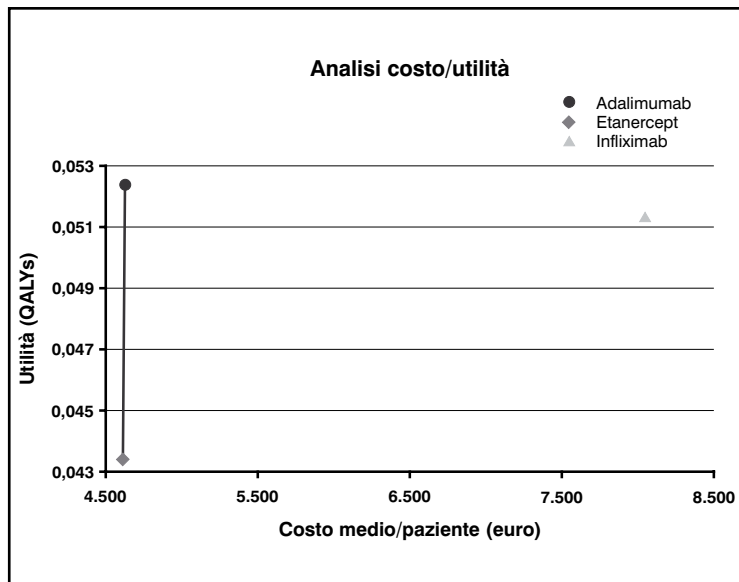


Figura 8 Rappresentazione grafica dell'analisi costo/utilità effettuata con stima deterministica del modello decisionale implementato

simulati. La simulazione ha dimostrato che il 100% dei pazienti trattati con adalimumab presenta un rapporto costo/efficacia incrementale, rispetto ad etanercept, inferiore alla soglia di WTP fissata a 500 euro/ACRAW (valore che può essere confrontato a 51.000 euro/QALY), e che il 5,7% dei pazienti presenta un costo inferiore ed un'efficacia superiore ad etanercept. Pertanto, anche la stima probabilistica porta a concludere che l'uso di adalimumab può essere considerato molto conveniente per il SSN italiano perché consente di ottenere un incremento di salute ad un costo incrementale trascurabile.

In realtà, un giudizio più articolato sulla convenienza ad usare adalimumab invece di etanercept può derivare dall'analisi delle curve di accettabilità che rappresentano la proporzione di soggetti costo/efficaci in funzione del variare della soglia della WTP (Figura 7).

In base a questo tipo di analisi, etanercept risulta costo/efficace nel 95% dei casi quando il valore di WTP è nullo, ossia quando il SSN non è disposto a pagare per ottenere un incremento di efficacia, ma perde progressivamente quote di convenienza per valori di WTP crescenti fino ad essere superato da adalimumab, quando la soglia di WTP è superiore a 20 euro/ACRAW. Adalimumab diventa accettabile nel 100% dei casi quando il WTP è fissato a valori superiori a 55 euro/ACRAW.

Analisi costo/utilità

I risultati della CUA sono riportati nella Figura 8 e nella Tabella V. La stima deterministica e quella probabilistica, effettuata con la simulazione di 10.000 pazienti, sono praticamente sovrapponibili, come evidenzia il confronto della Tabella V. I costi stimati con metodo deterministico sono uguali a quelli analizzati precedentemente per la CEA, mentre i valori utilità sono espressi in una scala specifica in unità QALY, dove l'unità di tempo diventa l'anno invece della settimana. Le modalità di definizione dell'indice di utilità, linearmente correlato alla scala ACR utilizzata come parametro di effica-

Strategia	Costo medio/paziente (euro)	Costo Incrementale (euro)	Utilità (QALYs)	Utilità Incrementale (QALYs)	Costo/utilità (euro/QALY)	C/U Incrementale (euro/QALY)
ANALISI DETERMINISTICA						
Etanercept	4.615,42		0,0434		106.419,62	
Adalimumab	4.632,77	17,36	0,0523	0,0090	88.502,52	1.933,48
Infliximab	8.055,63	3.422,86	0,0514	-0,0010	156.867,64	(Dominata)
ANALISI PROBABILISTICA BIDIMENSIONALE						
Etanercept	4.614,83		0,0433		106.618,50	
Adalimumab	4.632,68	17,85	0,0522	0,0090	88.664,34	1.990,66
Infliximab	8.054,88	3.422,20	0,0512	-0,0010	157.175,32	(Dominata)

Tabella V Risultati dell'analisi costo/utilità effettuata con stima deterministica e con stima probabilistica bidimensionale del modello decisionale implementato

La strategia "Infliximab" è dominata da "Adalimumab". Nessuna strategia è eliminata per dominanza estesa

Statistica	Adalimumab			Etanercept			Infliximab		
	Costo (euro)	Utilità (QALYs)	C/E (euro/QALY)	Costo (euro)	Utilità (QALYs)	C/E (euro/QALY)	Costo (euro)	Utilità (QALYs)	C/E (euro/QALY)
Media	4.632,68	0,0522	88.938,90	4.614,83	0,0433	106.967,87	8.054,88	0,0512	157.611,74
SD	13,48	0,0029	4.954,64	14,64	0,0025	6.120,81	17,12	0,0027	8.324,61
Minimo	4.590,75	0,0446	78.118,77	4.573,45	0,0375	93.406,70	7.996,35	0,0445	138.517,44
2,5%	4.606,34	0,0468	80.538,19	4.587,00	0,0388	96.315,91	8.020,74	0,0460	143.765,54
10%	4.616,10	0,0483	82.555,92	4.595,93	0,0401	98.965,80	8.032,66	0,0476	147.008,83
Mediana	4.632,34	0,0522	88.685,74	4.614,53	0,0432	106.770,30	8.055,18	0,0513	157.129,65
90%	4.649,39	0,0561	95.833,37	4.633,40	0,0466	115.175,19	8.076,41	0,0548	169.291,03
97,5%	4.659,34	0,0575	98.853,43	4.644,81	0,0480	119.030,73	8.087,76	0,0560	174.840,17
Massimo	4.676,19	0,0594	103.375,07	4.658,36	0,0493	122.826,79	8.103,40	0,0582	180.262,94

Tabella VI

Statistica descrittiva dei risultati dell'analisi costo/utilità probabilistica bidimensionale, attuata simulando 10.000 pazienti e 1000 campionamenti delle distribuzioni dei valori di utilità

cia, inducono a prevedere che i risultati della CUA siano direttamente correlati a quelli della CEA, secondo il fattore di conversione della scala ACR nell'indice di utilità HUI.

Prendendo come riferimento il trattamento standard dell'artrite psoriasica, la somministrazione di etanercept per sei mesi consente di guadagnare 0,0434 QALYs equivalenti di salute, mentre l'uso di adalimumab e di infliximab induce un guadagno maggiore, pari rispettivamente a 0,0523 e 0,0514 QALYs.

Adalimumab risulta essere il farmaco anti-TNF con un più basso rapporto costo/utilità, stimato in 88.503 euro per QALY guadagnato. Etanercept presenta un rapporto costo/utilità sensibilmente superiore (106.420 euro/QALY) ed infliximab molto superiore (156.868 euro/QALY).

Infliximab risulta molto più costoso e contemporaneamente meno utile rispetto ad adalimumab ed è pertanto "dominato" da quest'ultimo, ossia viene giudicato non conveniente nella prospettiva del SSN italiano.

D'altra parte adalimumab è più costoso ma anche più utile di etanercept: in questo caso la scelta dovrebbe essere attuata in base al valore del rapporto costo/utilità incrementale (ICUR) tra i due (1.933,48 euro/QALY), valore che indica il costo aggiuntivo che il SSN dovrebbe spendere per ottenere un QALY in più, utilizzando adalimumab invece di etanercept.

Ottenere un QALY ad un costo di 1.933 euro può essere ritenuto molto conveniente per il SSN italiano. Infatti, sebbene la soglia di WTP in base a cui si giudica la convenienza non sia mai stata precisata in Italia, un rapido confronto con la costo/efficacia di altri farmaci costosi ammessi al rimborso del SSN induce a ritenere che possa essere fissata attorno ai 50.000 euro/QALY, un valore nettamente superiore alla cifra sopra stimata dell'ICUR di adalimumab vs etanercept.

La stima deterministica della CUA può essere considerata robusta perché è stata pienamente confermata dall'estesa analisi probabilistica bidimensionale, attuata col metodo Monte Carlo, simulando 10.000 pazienti e campionando 1000

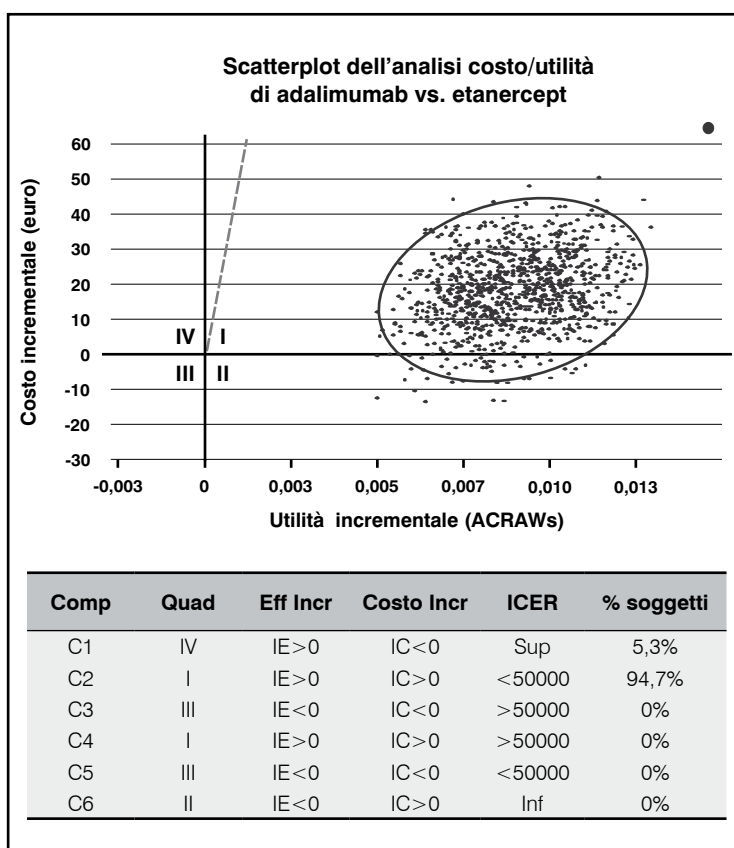


Figura 9

Dispersione dei rapporti costo/utilità individuali stimati sui 10.000 pazienti simulati con l'analisi probabilistica bidimensionale. L'ellisse racchiude il 95% dei casi. Nella tabella allegata è riportata la ripartizione percentuale dei soggetti nelle componenti risultanti dalla linea della WTP, fissata in 50.000 euro/QALY, e dei quadranti della costo/utilità

Le opzioni convenienti si trovano sotto la linea tratteggiata che rappresenta la WTP (50.000 euro/QALY), nelle componenti 1-3

I quadranti della costo/efficacia sono numerati in senso anti-orario partendo da quello in alto a destra (Quad I)

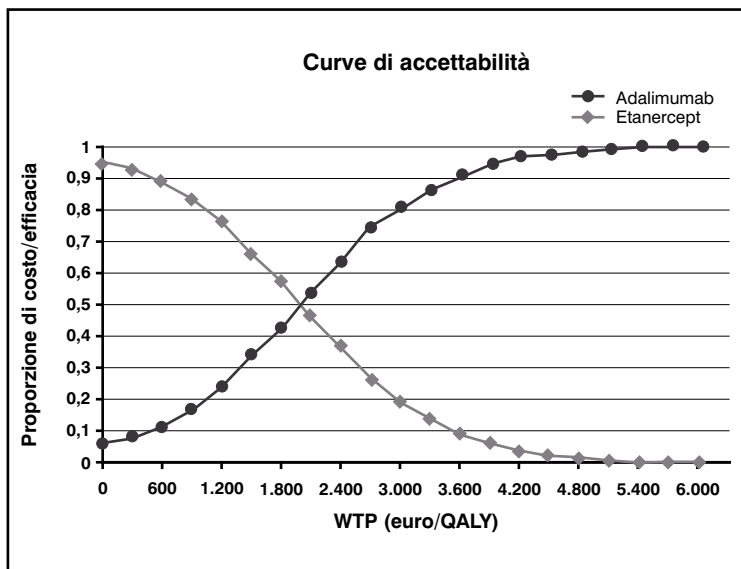


Figura 10
Accettabilità di adalimumab vs etanercept espressa come proporzione di soggetti con rapporto costo/utilità conveniente in funzione del valore soglia della WTP

valori dalle singole distribuzioni di utilità. La statistica descrittiva di tale analisi è riportata nella Tabella VI.

La Figura 9, con annessa tabella, riporta la dispersione dei valori del rapporto costo/utilità incrementale stimati nei singoli pazienti simulati per il confronto adalimumab versus etanercept. La simulazione ha dimostrato che il 100% dei pazienti trattati con adalimumab presenta, rispetto ad etanercept, un rapporto costo/utilità incrementale inferiore alla soglia di WTP fissata a 50.000 euro/QALY e che il 5,3% dei pazienti trattati con adalimumab presenta un costo inferiore ed una utilità maggiore rispetto ad etanercept. Pertanto, anche la stima probabi-

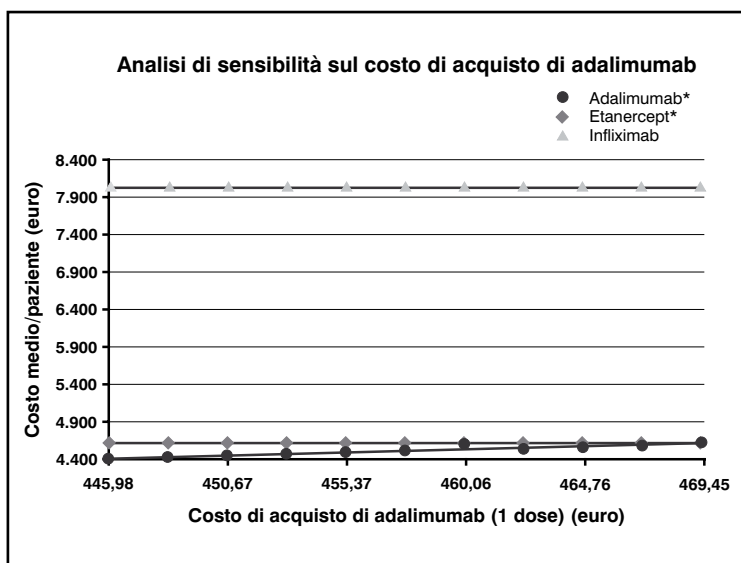


Figura 11
Analisi di sensibilità ad una via: variazione del costo medio/paziente per ciclo di terapia al variare del costo di acquisto di una dose di adalimumab

* Threshold Values: C_ADA_TER = 467,69 euro; EV = 4.615 euro

listica porta a concludere che l'uso di adalimumab può essere considerato molto conveniente per il SSN italiano perché consente di ottenere un incremento sensibile della qualità di vita ad un costo aggiuntivo modesto.

In realtà, un giudizio più articolato sulla convenienza ad usare adalimumab invece di etanercept può derivare dall'analisi delle curve di accettabilità che rappresentano la proporzione di soggetti con un rapporto costo/utilità giudicato conveniente in funzione del variare della soglia della WTP (Figura 10). In base a questo tipo di analisi, etanercept risulta accettabile nel 95% dei casi, quando il valore di WTP è nullo, cioè quando il SSN non è disponibile a pagare per ottenere un incremento di QALY, ma perde progressivamente quote di convenienza per valori di WTP crescenti fino ad essere superato da adalimumab, quando la soglia di WTP è superiore a 2000 euro/QALY. Adalimumab diventa accettabile nel 100% dei casi quando il WTP è fissato a valori superiori a 5.400 euro/QALY.

Analisi di sensibilità ad una via sul prezzo di cessione dei farmaci anti-TNF

Nelle analisi sopra descritte abbiamo conteggiato il costo di acquisto dei farmaci anti-TNF al prezzo massimo di cessione al SSN previsto dalla revisione 15/07/2006 del PFN2006. Il prezzo reale di acquisto di questi farmaci da parte degli ospedali può essere sensibilmente inferiore al valore massimo imposto dal PFN. L'esito delle gare di appalto per l'approvvigionamento dei farmaci può modificare il rapporto teorico esistente tra il prezzo massimo di cessione dei tre farmaci considerati in questo studio. Le combinazioni possibili sono infinite.

Nel caso in cui il prezzo di cessione dei tre farmaci venisse ridotto in modo consensuale senza modificare il rapporto esistente tra i prezzi massimi previsti dal PFN, i risultati delle presenti analisi non cambierebbero. Al contrario, i risultati potrebbero modificarsi e portare a decisioni differenti da quelle prospettate sopra, qualora solo uno o due dei farmaci venissero ceduti a prezzi inferiori.

Abbiamo considerato il caso in cui il prezzo massimo di cessione di etanercept rimane immutato, mentre viene ridotto o il prezzo di adalimumab o il prezzo di infiximab.

Le Figure 11 e 12 riportano i risultati di tali analisi di sensibilità ad una via, dove viene considerata la variazione del costo medio di terapia per paziente al variare rispettivamente del costo di acquisto di adalimumab o di infiximab.

Il costo di acquisto di una dose di adalimumab dovrebbe scendere a 467,69 euro (pari ad uno sconto trascurabile dello 0,37% sul prezzo attuale) per pareggiare il suo costo medio di terapia con quello di etanercept (Figura 11).

Il costo di acquisto di una flacone di infiximab da 100mg dovrebbe scendere a 239 euro (pari ad uno sconto del 49% sul prezzo attuale)



per paragonare il suo costo medio di terapia con quello di etanercept (Figura 12).

DISCUSSIONE

L'artrite psoriasica è una patologia infiammatoria cronica erosiva che, in circa il 40% dei casi, ha un'evoluzione invalidante a causa dello sviluppo di deformità osteo-articolari. Nei pazienti affetti da artrite psoriasica sono stati riscontrati elevati livelli di TNF α che gioca un ruolo chiave nel processo infiammatorio a carico sia delle articolazioni che della cute. Attualmente, le principali alternative farmacologiche disponibili appartengono alla classe dei farmaci biologici e sono rappresentate da adalimumab, etanercept e infliximab.

L'evidenza clinica dei tre studi clinici di fase III, condotti sui suddetti farmaci contro placebo, è stata utilizzata per costruire il modello decisionale adottato per effettuare la presente analisi farmacoeconomica. In particolare, le curve di risposta secondo la scala ACR ai livelli ACR20, ACR50 e ACR70 sono state utilizzate per ricavare le probabilità di transizione di un semplice modello di Markov, in grado di rappresentare l'evoluzione dinamica della risposta ai singoli farmaci anti-TNF.

I valori di ACR raggiunti sono stati assunti direttamente come indici di efficacia per l'analisi costo/efficacia, mentre la correlazione tra la scala ACR e la scala di utilità HUI è stata impiegata per stimare l'equivalente utilità di queste terapie nell'ambito dell'analisi costo/utilità.

Sia la CEA che la CUA sono state effettuate mediante la stima deterministica e la stima probabilistica al fine di fornire indicazioni circa la convenienza per il SSN italiano ad utilizzare uno dei tre farmaci anti-TNF disponibili realizzando una corretta allocazione delle risorse pubbliche.

Le valutazioni economiche presentate in questo articolo costituiscono i primi studi farmacoeconomici comparativi di adalimumab rispetto agli altri farmaci biologici nella cura dell'artrite psoriasica in Italia.

Dalle analisi condotte è risultato che la terapia con adalimumab rappresenta l'alternativa da preferire rispetto a etanercept e ad infliximab. Adalimumab è "dominante" su infliximab perché risulta sempre nettamente meno costoso e più efficace di quest'ultimo. Adalimumab è sensibilmente più efficace e più utile rispetto ad etanercept, sebbene alla simulazione risulti mediamente un poco più costoso. Si noti che il costo di acquisto di adalimumab per ciclo teorico completo di sei mesi è inferiore a quello di etanercept (Tabella II): il costo medio paziente lievemente superiore stimato con la simulazione del modello dipende dalla più lunga permanenza in trattamento della quota dei pazienti che poi fallisce. Questo risultato, peraltro, è in relazione alla migliore tollerabilità di adalimumab.

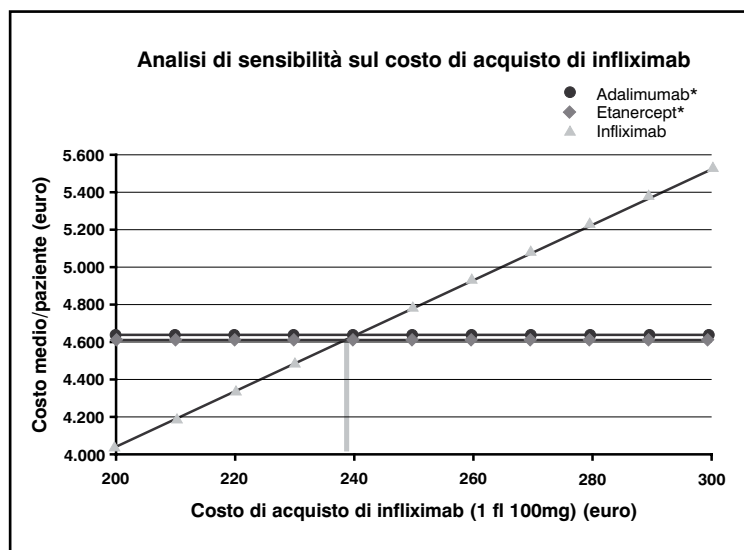


Figura 12

Analisi di sensibilità ad una via: variazione del costo medio/paziente per ciclo di terapia al variare del costo di acquisto di un flacone di infliximab 100mg

*Threshold Values: C_INF_FL_100mg = 239 euro; EV = 4.615 euro

Il giudizio di convenienza a scegliere adalimumab deriva, quindi, dalla stima del valore ICER o ICUR vs etanercept e dal confronto di questi rapporti C/E o C/U incrementali con la WTP del nostro SSN.

Le nostre analisi hanno stimato in circa 17 euro il costo necessario per ottenere il guadagno di una settimana di benessere utilizzando adalimumab invece di etanercept. Tale valore di ICER può essere considerato non solo accettabile ma anche molto conveniente, soprattutto se confrontato con gli ICER di moderne terapie oncologiche a base di farmaci "biologici".

L'analisi costo/utilità consente un confronto più diretto con altre terapie costose, avendo come indice il QALY, l'unità di misura dell'utilità generalmente accettata per il confronto tra terapie e per uniformare la stima dell'accettabilità in relazione alla WTP espressa da una società o da un Sistema Sanitario.

Le nostre analisi hanno stimato in soli 1.933 euro il costo aggiuntivo da impegnare per guadagnare un QALY utilizzando adalimumab invece di etanercept. Tale valore ICUR è nettamente inferiore alla soglia WTP generalmente fissata in 50.000 euro/QALY nelle società industrializzate.

Il limite principale di queste valutazioni economiche consiste nell'aver basato le analisi esclusivamente sui costi dei farmaci biologici per il trattamento dell'artrite psoriasica. Infatti, i costi per il trattamento dell'artrite psoriasica includono anche altre risorse sanitarie, quali i costi iatrogeni o i costi associati alla gestione delle complicanze connesse alla terapia. Tuttavia, siccome già il costo della sola terapia farmacologica appare rilevante e siccome le tre alternative sotto analisi mostrano avere un profilo di sicurezza e di tollerabilità molto simile, il

costo dei soli farmaci appare rilevante e degno di attenzione per l'avvio di uno studio sul loro utilizzo razionale. Nonostante la possibile sotto-stima del reale risparmio indotto da adalimumab, le analisi economiche qui riportate forniscono una valida indicazione utilizzabile nell'ottica di un impiego efficiente di questo farmaco per il trattamento dell'artrite psoriasica.

BIBLIOGRAFIA

1. Jackson CG, Jackson CG. Immunomodulating drugs in the management of psoriatic arthritis. *American Journal of Clinical Dermatology* 2001; 2: 367-375.
2. Ritchlin CT, Haas-Smith SA et al. Patterns of cytokine production in psoriatic synovium. *J Rheumatol* 1998; 25: 1544-1552.
3. Mease PJ, Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60 Suppl 3: iii37-iii40.
4. Mease PJ, Antoni CE, Mease PJ, Antoni CE. Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64 Suppl 2: ii78-ii82.
5. Tobin AM, Kirby B, Tobin AM, Kirby B. TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biodrugs* 2005; 19: 47-57.
6. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 350-363.
7. Gladman DD et al. Psoriatic arthritis: an analysis of 220 patients. *Q J Med* 1987; 62: 127-141.
8. Gladman DD et al. Longitudinal study of clinical and radiological progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 809-812.
9. Brockbank J, Gladman D, Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002; 62: 2447-2457.
10. Kane D et al. A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinical experience. *Rheumatology* 2003; 42: 1460-1468.
11. Sokoll KB et al. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1842-1846.
12. Kruger G et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-284.
13. Rapp SR et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 401-407.
14. Alamanos Y et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in Northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30: 2641-2644.
15. Barisic-Drusko V et al. Frequency of psoriatic arthritis in general population and among the psoriatics in department of dermatology. *Acta Derm Venereol* 1994; Suppl 186: 107-108.
16. Shbeeb M et al. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-1250.
17. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 78.
18. Kaipiainen-Seppanen O, Aho K. Incidence of chronic inflammatory joint diseases in Finland in 1995. *J Rheumatol* 2000; 27: 94-100.
19. Kaipiainen-Seppanen O. Incidence of psoriatic arthritis in Finland. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:1289-1291.
20. Savolainen E, Kaipiainen-Seppanen O et al. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003; 30: 2460-2468.
21. Soderlin MK et al. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in Southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 911-915.

22. New drugs for peripheral joint psoriatic arthritis. *Drug & Therapeutics Bulletin* 2006; 44: 1-5.
23. Fisher VS, Fisher VS. Clinical monograph for drug formulary review: systemic agents for psoriasis/psoriatic arthritis. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2005; 11: 33-55.
24. Mease PJ, Mease PJ. Current treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 2003; 29: 495-511.
25. Aeberli D, Oertle S, Mauron H *et al.* Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Medical Weekly* 2002; 132: 414-422.
26. Braun J, Sieper J, Braun J, Sieper J. Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis: effects on joints and skin. *Biodrugs* 2003; 17: 187-199.
27. Girolomoni G, Abeni D, Girolomoni G, Abeni D. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Archives of Dermatology* 2001; 137: 784-785.
28. Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB *et al.* Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 769-773.
29. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE *et al.* Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis.[erratum appears in *Rheumatology* (Oxford). 2005 Apr;44(4):569]. *Rheumatology* 2005; 44: 390-397.
30. Mease P, Mease P. TNFalpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 755-758.
31. Mease PJ, Mease PJ. Psoriatic arthritis therapy advances. *Current Opinion in Rheumatology* 2005; 17: 426-432.
32. Redlich K, Hayer S, Maier A *et al.* Tumor necrosis factor alpha-mediated joint destruction is inhibited by targeting osteoclasts with osteoprotegerin. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46: 785-792.
33. Salvarani C, Olivieri I, Cantini F *et al.* Recommendations for the appropriate use of anti-TNFalpha therapy in patients with psoriatic arthritis. Italian Rheumatology Society. *Reumatismo* 136; 56: 133-134.
34. Anandarajah AP, Ritchlin CT, Anandarajah AP, Ritchlin CT. Etanercept in psoriatic arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2003; 3: 169-177.
35. Culy CR, Keating GM, Culy CR, Keating GM. Etanercept: an updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 2002; 62: 2493-2537.
36. Culy CR, Keating GM, Culy CR, Keating GM. Spotlight on etanercept in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2003; 17: 139-145.
37. Goffe B, Goffe B. Etanercept (Enbrel) -- an update. *Skin Therapy Letter* 1909; 9: 1-4.
38. Goffe B, Cather JC, Goffe B, Cather JC. Etanercept: An overview. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 49: S105-S111.
39. Gottlieb AB, Gottlieb AB. Etanercept for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 401-408.
40. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ, Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 118-121.
41. Kurschat P, Rubbert A, Poswig A *et al.* Treatment of psoriatic arthritis with etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44: 1052.
42. Mease P, Mease P. Psoriatic arthritis: the role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2002; 20: S116-S121.
43. Mease PJ, Mease PJ. Etanercept: a new era in the treatment of psoriatic arthritis. *American Journal of Managed Care* 2002; 8: S181-S193.
44. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX *et al.* Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis & Rheumatism* 2004; 50: 2264-2272.
45. Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR, Rokhsar C, Rabhan N, Cohen SR. Etanercept monotherapy for a patient with psoriasis, psoriatic arthritis, and concomitant hepatitis C infection. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 54: 361-362.
46. Antoni C, Manger B, Antoni C, Manger B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2002; 20: S122-S125.

47. Cassano N, Loconsole F, Amoruso A et al. Infliximab monotherapy for refractory psoriasis: preliminary results. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology* 2004; 17: 373-380.
48. Cauza E, Spak M, Cauza K et al. Treatment of psoriatic arthritis and psoriasis vulgaris with the tumor necrosis factor inhibitor infliximab. *Rheumatology International* 2002; 22: 227-232.
49. Mastroianni A, Minutilli E, Mussi A et al. Cytokine profiles during infliximab monotherapy in psoriatic arthritis. *British Journal of Dermatology* 2005; 153: 531-536.
50. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I et al. Efficacy of infliximab in resistant psoriatic arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 49: 541-545.
51. Machold KP, Smolen JS, Machold KP, Smolen JS. Adalimumab - a new TNF-alpha antibody for treatment of inflammatory joint disease. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2003; 3: 351-360.
52. Scheinfeld N, Scheinfeld N. Adalimumab: a review of side effects. *Expert Opinion on Drug Safety* 2005; 4: 637-641.
53. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390.
54. Antoni C, Krueger GG, de VK et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 1150-1157.
55. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 3279-3289.
56. Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD, Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD. Etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis: continued efficacy and changing patterns of use after two years. *Clinical & Experimental Rheumatology* 20: 115-Feb.
57. Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD, Yazici Y, Erkan D, Lockshin MD. A preliminary study of etanercept in the treatment of severe, resistant psoriatic arthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2000; 18: 732-734.
58. Covelli M, Scioscia C, Iannone F et al. Repeated infusions of low-dose infliximab plus methotrexate in psoriatic arthritis: immediate benefits are not maintained after discontinuation of infliximab. *Clinical & Experimental Rheumatology* 2005; 23: 145-151.
59. Feletar M, Brockbank JE, Schentag CT et al. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 156-161.
60. Rinaldi F, Provenzano G, Termini A et al. Long term infliximab treatment for severe psoriatic arthritis: evidence of sustained clinical and radiographic response. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005; 64: 1375-1376.
61. Yazdani-Biuki B, Wohlfahrt K, Mulabecirovic A et al. Long term treatment of psoriatic arthritis with infliximab. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 1531-1532.
62. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995; 38: 727-735.
63. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM, Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43: 2316-2327.
64. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. *Ballieres Clinical Rheumatology* 1995; 9: 619-631.
65. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF. Efficacy of Etanercept, Infliximab and leflunomide in rheumatoid arthritis (RA). Experience using a clinical protocol on a regional basis. American College Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting 2001
66. Torrance GW, Furlong W, Feeny D et al. Multi-attribute preference functions. Health Utilities Index. *Pharmacoeconomics* 1995; 7: 503-520.
67. Kaplan RM, Alcaraz JE, Anderson JP et al. Quality-adjusted life years lost to arthritis: effects of gender, race, and social class. *Arthritis Care Res* 1996; 9: 473-482.
68. Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, Sieber WJ, Ganiats TG. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. *Medical Care* 2005; 43: 79-87.
69. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* Oxford: Oxford Medical Publications, 1997.
70. Halpern E, Weinstein M, Hunink M, Scott G. Representing First- and Second-order Uncertainties by Monte Carlo Simulation for Groups of Patients Gazelle. *Med Decis Making* 2000; 20: 314-322.