

Valutazione economica di Infiximab (Remicade®) vs Etanercept (Enbrel®) nel trattamento dell'artrite reumatoide



Colombo G. L. *, Muzio A. *, Longhi A. *

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is one of the most severe chronic pathologies, affecting the whole organism, with invalidating outcomes that affect the quality of life of the patients. Its prevalence is estimated to be about 0,5% in Italy, with elevated costs for the national health system (NHS) and the society, in spite of the best treatment with traditional therapies that include anti-inflammatory and disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The introduction of new drugs with biological activity, mainly acting through an antagonism of tumor necrosis factor (anti-TNF), is a great advance in the management of the disease, as their use has been shown to be effective in slowing the progression of the joint damage, and sometimes in reversing it. The present article present a cost-minimization study conducted by comparing the two anti-TNFs available in Italy, etanercept and infliximab, assuming equal efficacy and approached from the perspectives of the Italian NHS and society. Only differential costs were considered, i.e. drug acquisition, drug administration and patient monitoring costs, and the analysis comprised two treatment years, in order two account for the cost differences between the first treatment year and the following.

The analysis showed that infliximab represents the more convenient alternative from both the NHS and the society points of view, mainly due to lower drug acquisition costs, which offset the higher drug administration costs: the total two year treatment costs per patient with etanercept resulted of 20.173 euro and 22.164 euro from the societal and NHS perspectives, respectively, while the same costs resulted of 13.715 euro and 14.795 euro with infliximab. These results were tested with thorough sensitive analyses, conducted by varying the principal cost and time consumption estimates, that showed that etanercept results less convenient in all the hypothesis tested.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (2): 77-86

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una delle più severe malattie croniche, con sintomatologia dolorosa, che comporta una progressiva perdita della mobilità e la diminuzione della qualità della vita a causa della progressiva distruzione delle strutture articolari [1]. L'esordio avviene tra i 25/50 anni, ma non sono rari i casi di artrite reumatoide infantile [2]. È una malattia invalidante che colpisce l'organismo nel suo insieme; le articolazioni colpite più frequentemente sono mani, ginocchia, anche e piedi, la cui struttura, nei casi più gravi viene alterata causando deformità [3]. La prevalenza dell'AR in Italia è stimata pari allo 0,5%, circa 300.000 persone, in prevalenza donne [2]. A causa dei gravi effetti invalidanti presenta costi elevati per il sistema sanitario nazionale e per la società anche quando è trattata con le migliori tera-

pie tradizionali [4]. Nel lavoro di Leardini [5] sul costo sociale dell'artrite reumatoide in Italia, si è stimato un costo diretto annuo che varia tra 1.643 euro e 5.697 euro per persona, a seconda delle 4 classi di gravità della malattia, e dei costi indiretti annui (le perdite di produzione sul sistema economico) che variano da 2.705 euro a 17.249 euro secondo la gravità della malattia.

Il trattamento con farmaci antinfiammatori (FANS e corticosteroidi) e con i cosiddetti DMARD, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (ad esempio methotrexate), purtroppo cura solo i sintomi, ma non il progredire della malattia e nemmeno i danni irreversibili alla capacità motoria, che rendono impossibili le normali attività quotidiane [6]. Studi anglosassoni indicano che a 10 anni dalla diagnosi il 44% dei pazienti risulta inabile al lavoro e dopo

* S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

20 anni il 25% dei pazienti subisce un intervento chirurgico di artroprotesi [2]. Le nuove terapie a base di farmaci biologici, gli anti-TNF (*Antagonism of Tumour Necrosis Factor*) sono in grado di inibire la progressione del danno strutturale agendo direttamente sul TNF (*Antagonism of Tumour Necrosis Factor*), il principale mediatore dell'immunoflogosi reumatoide, inoltre "nel 40-55% dei pazienti trattati con Infliximab arruolati nello studio Attract, l'evidenza radiologica del danno articolare si è ridotta, indicando la riparazione di parte del danno stesso." [7]. Queste terapie sono state testate con risultati positivi su pazienti che non avevano risposto positivamente alle terapie classiche (interrotte perché inefficaci o a causa di eventi avversi intollerabili); in questa popolazione è stato dimostrato un rallentamento della progressione del danno articolare [8]. I farmaci in questione sono tre: Infliximab (Remicade®), Etanercept (Enbrel®) e Kineret (Anakinra®); nella presente analisi ci si è concentrati sui farmaci attualmente in commercio: Infliximab (Remicade®) vs. Etanercept (Enbrel®), entrambi prescrivibili e distribuibili solo in centri specializzati [2].

Obiettivo del presente lavoro è quello di presentare una valutazione economica di Infliximab vs. Etanercept nel trattamento dell'artrite reumatoide; a tal proposito, si svilupperà un'analisi di minimizzazione dei costi che indichi quale terapia, a parità di efficacia, consenta un maggior risparmio per la società e per il SSN, al fine di garantire un miglior impiego delle risorse disponibili.

MATERIALI E METODI

È stata costruita un'analisi di *cost minimization* al fine di stimare i *costi totali annuali* derivanti dall'impiego di Infliximab vs. Etanercept, ipotizzando che i due trattamenti presentino pari efficacia e probabilità di eventi avversi, anche se dal confronto dei dati pubblicati risulta che solo Infliximab è in grado di arrestare la riduzione della rima articolare (erosione cartilaginea), oltre a fermare ed in alcuni casi riparare l'erosione ossea [9]. L'orizzonte temporale prescelto è stato di 2 anni, dal momento che il costo affrontato il primo anno è maggiore di quello affrontato per gli anni successivi. Nell'analisi si è adottato il punto di vista della società, comprendendo anche i costi indiretti per la perdita di produttività.

Per l'individuazione degli elementi di costo si è fatto riferimento principalmente ad un precedente studio olandese [10] e allo Studio Osservazionale Antares [2], un protocollo di

monitoraggio per il trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide con farmaci "biologici" anti-TNF (alfa).

Consumo di risorse

Sono stati considerati solo i costi differenziali delle due terapie, ignorando i costi comuni (ad esempio visite di controllo ed esami di laboratorio), che sono uguali e presentano la stessa cadenza temporale per i due trattamenti, come indicato nello Studio Osservazionale Antares [2]. Durante le visite avviene una valutazione delle articolazioni tumefatte e dolenti e dell'attività della malattia, gli esami di laboratorio consistono prevalentemente nel controllo dei dati bioumorali e in uno *screening* per la tubercolosi. Le differenze tra le due terapie sono invece riconducibili più che altro alle modalità di somministrazione. Etanercept viene assunto per via sottocutanea due volte la settimana, mentre Infliximab mediante infusione endovenosa ogni 8 settimane, dopo un periodo iniziale in cui la somministrazione avviene alle settimane 0, 2, 6; dunque in 2 anni (104 settimane) il farmaco verrà somministrato 15 volte: 3 volte per la terapia di induzione e 12 per la prosecuzione (98 settimane/8). Pertanto i costi ospedalieri influiscono prevalentemente su Infliximab, mentre per il primo si mantiene valida l'ipotesi dello studio di Nujten [10], secondo cui il 10% dei pazienti necessita di un infermiere a domicilio per l'iniezione.

La valorizzazione delle terapie farmacologiche è stata effettuata mediante l'applicazione del prezzo al pubblico del principio attivo (prezzo relativo alla specialità in commercio a minor prezzo) [11], scontato del 50% nel caso il consumo del farmaco avvenisse in regime di ricovero ospedaliero (cfr. Legge 386/75). Da tale valore, nell'analisi dal punto di vista della società, è stata dedotta l'IVA (10%), dividendolo per 1,1.

Le visite di controllo avvengono con la stessa cadenza e contestualmente avviene l'infusione per i pazienti in trattamento con Infliximab e la consegna di Etanercept per gli altri. Methotrexate, che viene assunto in terapia combinata con Infliximab, può essere acquistato in farmacia e la ricetta viene fatta durante la visita di controllo. Per questa ragione non abbiamo considerato i costi di trasporto dei pazienti verso l'ospedale e i costi di stoccaggio, dal momento che entrambi i farmaci devono essere conservati in frigorifero.

Per i dosaggi dei farmaci si è fatto riferimento alle rispettive schede tecniche e al protocollo Antares (3 mg/kg di Infliximab per ogni

infusione, 25 mg di Etanercept per iniezione e 12,5 mg di Methotrexate alla settimana). I tempi impiegati da infermieri e reumatologi sono stati stimati rispettivamente di 15 e 5 minuti. Considerando che l'infusione dura circa 2 ore e che è previsto un periodo di osservazione successivo di 1 o 2 ore, si è ipotizzato che i pazienti con una attività lavorativa si debbano assentare per almeno mezza giornata. Per i pazienti che non presentano un'attività lavorativa, invece, non si è tenuto conto della perdita di tempo libero. Per calcolare il peso medio si sono utilizzati i dati di una indagine DOXA combinati con quelli dell'ISTAT [12, 13]; il risultato, 67 kg, richiede la somministrazione di 2 fiale di Infliximab per infusione, mentre per un peso compreso tra i 67 kg e i 100 kg ne sono richieste 3, non essendo possibile conservare il contenuto della fiala dopo l'apertura.

La quantificazione del costo del personale infermieristico e medico durante l'infusione è stata fatta sulla base del costo/minuto della stessa, desunto dalle strutture ospedaliere lombarde: il costo medio annuo di un infermiere professionale per la struttura è di circa 39.000 euro; tale cifra è stata rapportata a 1.512 ore (36h per 42 settimane), per ottenere il costo orario, valore poi rapportato al minuto lavorato. Il costo/minuto così elaborato è risultato essere di 0,43 euro. Il costo medio annuo di un medico specialista è di circa 83.000 euro; tale costo è stato rapportato a 1.428 ore lavorate/anno (34 ore per 42 settimane, tenendo conto che 4 ore possono essere dedicate all'aggiornamento), con un costo al minuto di 0,97 euro.

Il costo del materiale di somministrazione dell'infusione, comprensivo di fisiologica, cotone idrofilo, alcool, soluzione di cloruro di sodio, sacca per infusioni, set infusioni, pompa lifecare, guanti di plastica sterili, siringa ed ago a farfalla, è stato stimato pari a 14,94 euro (IVA compresa). Altra voce di costo differenziale è risultata lo smaltimento dei rifiuti ospedalieri trattati (ROT), stimata in circa 0,96 euro/kg (IVA compresa). Ai costi ospedalieri è stata infine aggiunta una quota di costi comuni del 20%, sulla base di una rilevazione campionaria in alcuni ospedali della Regione Lombardia.

Per la stima delle perdite di produzione, si è fatto riferimento al reddito procapite annuo [14], tramite l'impiego del valore della retribuzione lorda per unità di lavoro dipendente, da cui si è ottenuta, dividendo per il numero di giorni lavorativi (220), la retribuzione giornaliera, pari a 95 euro. Per calcolare il numero degli occupati sulla popolazione con AR, si è considerato il

numero di occupati nel 2002 [14], moltiplicato per la prevalenza dell'artrite reumatoide in Italia; il peso rispetto al numero di pazienti è pari al 49,2%. Considerando che la popolazione colpita da AR è piuttosto anziana e composta prevalentemente da donne e che la malattia è molto invalidante, questa cifra appare attendibile; comunque nell'analisi di sensibilità è stata testata anche l'ipotesi che tutti avessero un'occupazione

Per l'esposizione dei risultati ci si è concentrati, in una prima fase, sui costi differenziali del singolo paziente nell'anno 1 e 2 (essendo il numero di somministrazioni nel primo anno maggiori rispetto ai successivi), per poi calcolare il costo totale dell'intero periodo. Per considerare la diversa distribuzione dei costi, i costi del secondo anno sono stati attualizzati con un tasso compreso tra 0%, 3%, 5%. Per testare i risultati ottenuti sono state fatte analisi di sensibilità sulle variabili principali: sulle principali tipologie di costo, sul dosaggio di Infliximab, sui tempi di somministrazione, sulla percentuale di occupati, sulla percentuale di necessità di un infermiere a domicilio e sulla quantità di lavoro perso.

RISULTATI

Si sono costruite due serie di tabelle, una secondo il punto di vista della società (Tab. 1-4), al netto dell'IVA (quella applicata ai farmaci è del 10%) e considerando i costi indiretti generati dalla perdita di lavoro, e l'altra dal punto di vista del SSN (Tab. 5-8), considerando solo i costi sanitari. Nelle tabb. 1, 2 (punto di vista della società) e 5, 6 (punto di vista del SSN) vengono mostrate le diverse voci di costo relative a Infliximab, che si suddividono in costi sanitari (costi di farmaci, personale, materiale per la somministrazione, smaltimento rifiuti a cui sono aggiunti i costi comuni) e costi indiretti relativi alla perdita di lavoro. Le tabelle 1 e 5 contengono i dati relativi al primo anno ed i totali parziali, che ammontano rispettivamente a 7.311 euro e 7.839 euro; le tabelle 2 e 6 si riferiscono ai valori relativi al secondo anno, 6.403 euro per la società e 6.865 euro per il SSN. Nelle tabb. 3 e 7 sono invece contenuti i costi relativi ad Etanercept che sono stati scomposti in costi per il farmaco e costi per l'intervento dell'infermiere a domicilio; i totali annuali sono pari a 10.087 euro per la società e a 11.082 per il SSN. Per ciascuna voce di costo sono espressi l'unità di misura, la dose per trattamento, la quantità totale e il costo, sia unitario sia totale.

Tipologia	Categoria	Descrizione	Unità di misura	Contenuto conf.	Somministrazione	Costo unitario	Unità per trat.	Costo trattamento	Frequenza trattamenti	Quantità annuale trat.	Costo annuale	Annotazioni
Costi sanitari	Farmaci	Infliximab	fiala (100mg)	100mg (1 fiala)	3mg/kg	428,12	2	856,24	- alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	6849,92	peso medio=67Kg cpr.
		Methotrexate (cpr)	confezione 25 cpr.	62,5mg (25cpr)	12,5mg alla sett.	4,54	0,2	0,91	- 1 sett.	52	47,22	
Personale		- Infermieri professionali	minuti			0,43	15,00	6,45	- alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	51,60	
		- Reumatologi	minuti			0,97	5,00	4,85	- alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	38,80	
Materiali		Somministrazione	trat.					12,42	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	99,36	
Altri costi	ROT	(smaltimento)	Kg.	1	0,05	0,80	0,05	0,04	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	0,32	Ipotesi di 50 gr. di rifiuti
Totale Parziale (escluso costo farmaci)												
Quota costi comuni (20%)												
Totale costi sanitari anno 1												
190,08												
38,02												
7.125,23												
Tipologia	Categoria	Descrizione	% occupati	reddito procapite annuale	reddito procapite giornaliero	Unità per trat.	Costo trat.	Frequenza Trat.	Quantità annuale tratt.	Costo annuale per occupato	Costo annuale per % occupati	Annotazioni
Costi indiretti	Perdita produzione	Perdita giorni lavorativi	mezza giornata per trattamento	20819	94,63	mezza giornata	47,32	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	378,53	186,24	solo il 49,2% dei malati risulta occupato
Totale costo anno 1												
7.311,47												

Tabella 1
Infliximab, risorse impiegate (anno 1) dal punto di vista della società (valori in EURO)

Tipologia	Categoria	Descrizione	Unità di misura	Contenuto confezione	Somministrazione	Costo unitario	Unità per trat.	Costo trattamento	Frequenza trattamenti	Quantità annuale trat.	Costo annuale	Annotazioni
Costi sanitari	Farmaci	Infliximab	fiala (100mg)	100mg (1 fiala)	3mg/kg	428,12	2	856,24	ogni 8 settimane	7	5993,68	peso medio=67Kg cpr.
		Methotrexate (cpr)	confezione 25 cpr.	62,5mg (25cpr)	12,5mg alla sett.	4,54	0,2	0,91	1 sett.	52	47,22	
	Personale	- Infermieri professionali - Reumatologi	minuti			0,43	15,00	6,45	ogni 8 settimane	7	45,15	
	Materiali	Somministrazione	trat.			0,97	5,00	4,85	ogni 8 settimane	7	33,95	
	Altri costi	ROT (smaltimento)	Kg.	1	0,05	0,80	0,05	0,04	ogni 8 settimane	7	0,28	ipotesi di 50 gr. di rifiuti
Totale Parziale (escluso costo farmaci)												
Quota costi comuni (20%)												
Totale costi sanitari Anno 2												
6240,48												
Tipologia	Categoria	Descrizione	% occupati	Reddito procapite annuale	Reddito procapite giornaliero	Unità per trat.	Costo trattamento	Frequenza trattamento	Quantità annuale trat.	Costo annuale per occupato	Costo annuale per % occupati	Annotazioni
Costi indiretti	Perdita produttività	Perdita giorni lavorativi	mezza giornata per trattamento	20819	94,63	mezza giornata	47,32	ogni 8 settimane	7	331,21	162,96	solo il 49,2% dei malati risulta occupato
Totale costo anno 2												
6.403,44												
Totale costi sanitari												
13.365,71												
Totale costi perdita prod.												
349,19												
Costi totali (1+2 anno)												
13.714,90												

Tabella 2

Infliximab, risorse impiegate (anno 2) dal punto di vista della società (valori in EURO)

Tipologia	Categoria	Descrizione	Unità di misura	Contenuto confezione	Somministrazione	Costo unitario	Unità per trattamento	Costo trattamento	Frequenza trattamenti	Quantità annuale tratt.	Costo annuale	Annotazioni
Costi sanitari	Farmaco	Etanercept	fiala (25mg.)	4 fiale	25mg	382,79	0,25	95,70	2 alla sett.	104	9.952,54	
	Personale	Infermiere a domicilio	minuti		30	0,43	30	12,9	2 alla sett.	104	134,16	il costo tot. è già moltiplicato per il 10%
Totale costo annuo											10.086,70	
Costi totali (1+2 anno)											20.173,40	

Tabella 3

Etanercept, risorse annue impiegate dal punto di vista della società (valori in EURO)

Le differenze nelle tipologie di costo rilevate nei due trattamenti derivano essenzialmente dalla diversa modalità di somministrazione: per l'infusione di Infliximab si sono dovuti stimare i relativi costi ospedalieri, mentre per l'iniezione sottocutanea a domicilio richiesta da Etanercept i costi riguardano solo l'infermiere a domicilio, stimato necessario solo dal 10% dei pazienti. I costi più rilevanti sono quelli per l'acquisto del farmaco, che incidono per il 93,7% sul costo totale per paziente trattato con Infliximab e per il 98,7% per Etanercept. I costi ospedalieri e indiretti, per Infliximab, hanno una incidenza minima sul totale, ammontano solo a 473 euro, e quindi non influenzano il segno dell'analisi. Dall'analisi di minimizzazione dei costi è emerso che Infliximab è la terapia più conveniente, sia dal punto di vista della società (tab. 4: costi per paziente dal punto di vista della società) sia da quello del SSN (tab. 8: costi per paziente dal punto di vista del SSN), con un risparmio rispettivamente di 6.458 euro e di 7.459 euro per paziente trattato.

Analisi di sensibilità

Per verificare la validità dei risultati ottenuti e la consistenza del risparmio che può determinare l'adozione di Infliximab vs. Etanercept è stata condotta un'analisi di sensibilità sui principali fattori di costo considerati. In particolare, si sono fatti variare i valori dei prezzi dei farmaci ($\pm 20\%$), del tempo di

infusione e del costo di medici (0-10 minuti) ed infermieri (5-60 minuti), del costo per il materiale di infusione ($\pm 30\%$) e dei costi e quantità di rifiuti da smaltire ($\pm 20\%$ e 0-0,15 kg). Si è fatto poi variare il costo del lavoro (+45% e +35%) e si è ipotizzato che per ogni infusione si perdesse una giornata intera, invece di mezza; si è quindi aumentato il numero degli occupati, ipotizzando che tutti i pazienti con AR lavorassero, ed infine si è supposto che nessuno avesse bisogno di un infermiere a domicilio per la somministrazione di Etanercept. In nessuna circostanza si è invertito il segno dell'analisi e Infliximab è risultato in ogni caso la terapia più economica (tabella 9: analisi di sensibilità).

Data la scarsa incidenza dei costi ospedalieri e indiretti, le loro variazioni incidono poco sul livello di risparmio, mentre i prezzi dei farmaci presentano la maggiore incidenza facendo variare notevolmente il livello di risparmio. È particolarmente significativa la variazione del risparmio in caso di impiego di 3 fiale di Infliximab invece di due, ipotesi che si verifica quando il paziente pesa più di 67 kg: in questo caso il risparmio va dai 37 euro (senza attualizzazione) ai 4 euro per paziente (attualizzazione al tasso del 5%).

Attualizzando il valore della terapia a tassi crescenti (del 3% e del 5%) il valore del risparmio si assottiglia: il motivo risiede nel fatto che il costo della terapia a base di Infliximab è maggiore nel primo anno.

È stata svolta, infine, un'analisi di soglia sui costi ospedalieri, che comprendono il costo per materiale, personale, ROT e costi comuni; affinché il costo del trattamento con Etanercept risulti più conveniente, i costi ospedalieri devono essere pari a 6.886 euro vs. i 427,67 euro stimati durante l'analisi. La stessa analisi è stata ripetuta per le ore del personale e da tale analisi è risultato che sia infermiere sia reumatologo dovrebbero dedicare al paziente 4,75 ore per ciascuna infusione, ovvero più della durata dell'infusione stessa, affinché le due terapie si equivalgano.

	Costi sanitari	Costi perdita prod.	Costi totali
Infliximab	13.366	349	13.715
Etanercept	20.173	-	20.173
diff.	-6.807	349	-6.458

Tabella 4

Risultati: punto di vista della società, costo per paziente (ANNO 1+2)

Tipologia	Categoria	Descrizione	Unità di misura	Contenuto conf.	Somministrazione	Costo unitario	Unità per trat.	Costo trat.	Frequenza Trat.	Q anno trat.	Costo annuale	Annotazioni
Costi sanitari	Farmaci	Infliximab	fiala (100mg)	100mg (1 fiala)	3mg/kg	470,93	2	941,85	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	7.534,80	peso medio=67Kg cpr.
		Methotrexate (cpr)	confezione 25 cpr.	62,5mg (25cpr)	12,5mg alla sett.	4,99	0,2	1,00	1 sett.	52	51,90	
	Personale	Infermieri professionali	minuti			0,43	15,00	6,45	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	51,60	
		Reumatologi	minuti			0,97	5,00	4,85	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	38,80	
	Materiali	Somministrazione	trat.					14,94	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	119,49	
Altri costi	ROT (smaltimento)	Kg.	1		0,05	0,96	0,05	0,05	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	8	0,38	Ipotesi di 50 gr. di rifiuti
Totale Parziale (escluso costo farmaci)											210,28	
Quota costi comuni (20%)											42,06	Esclusi farmaci
TOTALE costi sanitari anno1											7.839,03	
Costi sanitari	Farmaci	Infliximab	fiala (100mg)	100mg (1 fiala)	3mg/kg	470,93	2	941,85	ogni 8 settimane	7	6592,95	peso medio=67Kg cpr.
		Methotrexate (cpr)	confezione 25 cpr.	62,5mg (25cpr)	12,5mg alla sett.	4,99	0,2	1,00	1 sett.	52	51,90	
	Personale	Infermieri professionali	minuti			0,43	15,00	6,45	ogni 8 settimane	7	45,15	
		Reumatologi	minuti			0,97	5,00	4,85	ogni 8 settimane	7	33,95	
	Materiali	Somministrazione	trat.					14,94	alla sett. 0/2/6 e poi ogni 8 sett.	7	104,56	
Altri costi	ROT (smaltimento)	Kg.	1		0,05	0,96	0,05	0,05	ogni 8 settimane	7	0,34	Ipotesi di 50 gr. di rifiuti
Totale Parziale(escluso costo farmaci)											183,99	
Quota costi comuni (20%)											36,80	Esclusi farmaci
Totale costi sanitari anno2											6865,64	
Totale costi sanitari (1+2 anno)											14.704,66	

Tabella 5
Infliximab, risorse impiegate (anno 1) dal punto di vista del SSN (valori in EURO)
Tabella 6
Infliximab, risorse impiegate (anno 2) dal punto di vista del SSN (valori in EURO)

Tipologia	Categoria	Descrizione	Unità di misura	Contenuto confezione	Somministrazione	Costo unitario	Unità per trattamento	Costo trattamento	Frequenza Trattamenti	Quantità annuale tratt.	Costo annuale	Annotazioni
Costi sanitari	Farmaco	Etanercept	fiala (25mg.)	100mg (4 fiale)	25mg	421,065	0,25	105,27	2 alla sett.	104	10.947,69	
	Personale	Infermiere a domicilio	minuti		30	0,43	30	12,9	2 alla sett.	104	134,16	il costo tot. è già moltiplicato per il 10%
Totale costo annuo											11.081,85	
Costi totali (1+2 anno)											22.163,70	

Tabella 7

Etanercept, risorse annue impiegate dal punto di vista del SSN (valori in EURO)

DISCUSSIONE

Il presente studio ha mostrato le risorse consumate da due terapie alternative (Infliximab vs. Etanercept) per pazienti affetti da artrite reumatoide mediante un'analisi di *cost minimization*. Nell'analisi proposta si è fatto riferimento alle sole voci di costo che costituivano un differenziale tra i due trattamenti. Nel lavoro si è ipotizzata la stessa efficacia e gli stessi eventi avversi, simili per entrambe le terapie. Nel complesso si è stimato in 6.458,5 euro il risparmio per la società per paziente trattato con Infliximab vs. Etanercept; tale importo diventerebbe oltre 1.933 mila euro se rapportato a tutti i pazienti affetti da artrite reumatoide in Italia ed eligibili al trattamento con queste due molecole. I risultati emersi mostrano un considerevole risparmio, garantito soprattutto dal minor costo di acquisto di Infliximab (5.994 euro vs. 9.953 euro).

Occorre tuttavia ricordare in sede di discussione alcuni problemi che si incontrano nel calcolo di tempi e costi ospedalieri. Innanzitutto, è opportuno aver presente che si tratta di tempi e costi indicativi, seppure ottenuti dall'osservazione dell'attività ospedaliera, lo stesso vale per i costi di somministrazione. È pertanto chiaro che questi valori non sono il risultato di

estese sperimentazioni sul campo, anche se l'analisi di sensibilità, sviluppata sui tempi e costi delle figure professionali sanitarie coinvolte nella somministrazione, ha determinato un'equivalenza di costo delle due alternative solo nel caso in cui al paziente, durante l'infusione, vengano dedicate almeno 4,75 ore (più della durata dell'infusione stessa) sia dal reumatologo sia dall'infermiere. È stata svolta anche un'analisi di soglia sui costi ospedalieri e ne è risultato che le due terapie avrebbero lo stesso costo qualora i costi ospedalieri fossero pari a 6.886 euro vs. i 427,67 euro, che si sono stimati durante questa analisi. Dato il piccolo peso di tutte queste variabili rispetto al costo totale della terapia, le questioni inerenti la loro stima non influenzano il risultato dell'analisi, come si è potuto ampiamente testare nell'analisi di sensibilità, dove, in particolare, si sono impiegati i tempi del personale dello studio olandese e dai costi è stata sottratta l'aliquota media dei contributi.

Occorre infine ricordare che effettuare il calcolo con le modalità ora descritte significa assumere che tutto il tempo di lavoro del personale sia completamente saturato da operazioni "produttive", nel senso di operazioni direttamente rivolte alla cura dei pazienti, come lo è la somministrazione dei farmaci. In realtà le cose non stanno così. Le 1.512 ore annue convenzionali utilizzate come base per il calcolo dei costi unitari sono "lorde" e comprendono, accanto ai tempi dedicati a operazioni produttive nel senso sopra indicato, anche i tempi dedicati ad altre operazioni. Comprendono infatti anche i tempi di lavoro dedicati ad attività generali (come l'aggiornamento professionale e le attività di coordinamento) e preparatorie, i tempi morti (spesi nel passaggio tra un tipo e un altro di operazione), le pause fisiologiche di riposo e spesso quelle (meno fisiologiche) dovute a un'organizzazione poco efficiente del lavoro e così via. Queste premesse metodologiche sono necessarie, ma non impediscono di valutare il costo del personale secondo la tecnica illustrata, in quanto fornisce

Costi totali	
Infliximab	14.705
Etanercept	22.164
differenza	-7.459

Tabella 8

Risultati: punto di vista SSN, costo per paziente (ANNO 1+2)

Categoria	Variabile	Intervallo	Differenza nel costo delle terapie (Infliximab-Etanercept) per paziente					
			Al limite inferiore dell'intervallo			Al limite superiore dell'intervallo		
			Att. 0%	Att.3%	Att.5%	Att. 0%	Att.3%	Att.5%
Farmaco	Prezzo Infliximab	-20%; +20%	-9.027	-8.885	-8.795	-3.890	-3.817	-3.771
	Prezzo Methotrexate	-20%; +20%	-6.477	-6.370	-6.302	-6.440	-6.333	-6.265
	Prezzo Etanercept	-20%; +20%	-2.477	-2.428	-2.397	-10.439	-10.274	-10.169
	Dosaggio Infliximab	2 ; 3 fiale	-6.458	-6.351	-6.283	-37	-17	-4
Personale	Tempo infermiere per infusione	5 ; 60 minuti	-6.536	-6.428	-6.359	-6.110	-6.008	-5.943
	Tempo reumatologo per infusione	0 ; 10 minuti	-6.546	-6.437	-6.368	-6.371	-6.265	-6.198
	Tempo infermiere a domicilio	10 ; 60 minuti	-6.280	-6.175	-6.108	-6.727	-6.616	-6.545
	No impiego di infermiere a domicilio	0% ; 10%	-6.190	-6.087	-6.021	-6.458	-6.351	-6.283
	Costo infermiere	-35%; 0%	-6.405	-6.299	-6.231	-6.458	-6.351	-6.283
	Costo reumatologo	-45%; 0%	-6.498	-6.390	-6.321	-6.458	-6.351	-6.283
Materiale	Costo somministrazione	-30%; +30%	-6.526	-6.417	-6.349	-6.391	-6.285	-6.218
	Costo ROT	-20%; +20%	-6.459	-6.351	-6.283	-6.458	-6.351	-6.283
	Quantità ROT	0Kg; 0,15Kg	-6.459	-6.352	-6.284	-6.457	-6.350	-6.282
Indiretto	Costo perdita di lavoro	-20%; +20%	-6.528	-6.420	-6.351	-6.389	-6.282	-6.215
	Quantità perdita di lavoro	1/2 giorno ; 1 giorno	-6.458	-6.351	-6.283	-6.109	-6.007	-5.942
	Numero degli occupati	50%; 100% dei pazienti	-6.458	-6.351	-6.283	-6.098	-5.996	-5.931

Tabella 9

Analisi di sensibilità dal punto di vista della società (valori in EURO)

comunque utili informazioni, soprattutto ai fini di un confronto fra diverse alternative.

Riguardo ai dati sulla popolazione trattata si è ipotizzato che tutti i malati di artrite reumatoide venissero trattati con i farmaci biologici, ed i valori impiegati per il calcolo degli occupati e il reddito pro-capite sono stimati sulla base di medie nazionali; questi valori po-

trebbero non cogliere con precisione le caratteristiche della popolazione affetta da artrite reumatoide. Ma anche in questo caso, l'analisi di sensibilità proposta mostra il ruolo dominante di Infliximab in termini di risparmio di risorse.

Questo studio è stato reso possibile da un finanziamento messo a disposizione da Schering-Plough Spa

BIBLIOGRAFIA

1. Wong, Singh, Kavanaugh, *Estimating the cost effectiveness of 54 weeks of Infliximab for rheumatoid arthritis*, The American Journal of Medicine, 2002, vol 113
2. Studio Osservazionale Antares, <http://www.reumatologia.it/>
3. Erkan, Yazici, Harrison, Paget, *Physician treatment preferences in rheumatoid arthritis of differing disease severity and activity: the impact of cost on first-line therapy*, Arthritis and rheumatism, 2002, vol.47 (3)
4. Lubeck, *A review of the direct cost of rheumatoid arthritis, managed care versus fee-for service settings*, Pharmacoeconomics, 2001, vol.19 (8)
5. Leardini, Salaffi, Montanelli, et al. *A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy*, Clinical and Experimental Rheumatology, 2002, 20: 505-515.
6. Maetzel, Strand, Tugwell, Wells, Bombardier, *Economic comparison of Leflunomide and Methotrexate in patients with rheumatoid arthritis*, Pharmacoeconomics, 2002, 20 (1), pp.61-70

7. Lipsky, Van Der Hejde, St.Clair et al., *Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis*, The New England Journal of Medicine, 2000, vol.30
8. Kobelt, Jonsson, Young, Eberhardt, *The cost-effectiveness of Infliximab (Infliximab) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study*, Rheumatology, 2002, 42:326-335
9. Strand, Sharp, *Radiographic Data From Recent Randomized Controlled Trials in Rheumatoid Arthritis*, Arthritis & Rheumatism 2003, vol. 48, pp. 21-34.
10. Nujiten, Engelfriet, Duijn, et al., *A cost-cost study comparing Etanercept with Infliximab in rheumatoid arthritis* Pharmaeconomics, 2001, 19 (10): 1051-1064
11. Informatore Farmaceutico, 2000
12. Doxa, <http://web.tiscali.it/no-redirect-tiscali/exob1/obes/>
13. ISTAT, statistiche demografiche, 2000.
14. ISTAT, (2000), *Relazione generale sulla situazione economica del paese*, aprile, 2000
15. Drummond M.F., O' Brien B., Stoddard G.L., Torrance G.W., (1997), *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford University Press, second edition.
16. Jefferson T., Demicheli V., Mugford M., (1998), *La valutazione economica degli interventi sanitari*, Il pensiero Scientifico Editore, Roma.
17. Jobanputra, Barton, Bryan, Burls, *The effectiveness of Infliximab and Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation*, Health Technology Assessment, 2002, Vol.6, n°21