

Analisi di budget impact dell'utilizzo di rituximab nel trattamento dell'artrite reumatoide in Italia

Maurizio Benucci ⁽¹⁾, Sergio Iannazzo ⁽²⁾, Luciano Sabadini ⁽³⁾



ABSTRACT

Objective: a Budget Impact analysis was performed to evaluate cost implications for the Italian National Health Service (NHS) of the introduction of rituximab (RTX) in the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: RA patients eligible to treatment with a second-line biologic DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) were identified and quantified and available strategies for their management were explored. Costs associated with the different alternatives were estimated, and the impact on the NHS budget was estimated using a cohort simulation based on a Markov chain with a time horizon of 5 years and 1-year cycles. Seven alternative strategies were analyzed, each of them starting after the failure of a first anti-TNF α : 1) the use of a second and a third anti-TNF α ; 2) the use of a second anti-TNF α followed by RTX; 3) the use of a second anti-TNF α followed by abatacept (ABAT); 4) the use of RTX as a second biological line, followed by an anti-TNF α ; 5) the use of ABAT as a second biological line, followed by an anti-TNF α ; 6) the use of RTX as a second biological line, followed by ABAT; 7) the use of ABAT as a second biological line, followed by RTX. Only direct medical costs were considered: drug acquisition, administration, incidental premedication and monitoring exams.

Results: Italian patients eligible to second biological line therapies (RA patients refractory or intolerant to at least one anti-TNF α therapy) were estimated in about 650 per year. The adoption of RTX as a second line therapy produced a substantial saving in total costs (-33% at the fifth year) with respect to the strategy with RTX as third line and the one with only anti-TNF α (the last two resulting substantially cost-equivalent). The number of patients in active treatment (biologic DMARD) per unit cost resulted of about 8.1 patient-years/100,000 € with the strategy based only on anti-TNF α and increased of 10% with RTX as a third line. The strategy of RTX as a second line provided a further 41% increase (with respect to RTX as a third line).

Conclusions: the introduction of RTX in the treatment of Italian RA patients represents a valuable new therapeutic option for this population especially if anticipated after a first anti-TNF α failure; it can also induce a reduction in health resources consumption for the NHS.

Keywords: rituximab, rheumatoid arthritis, analytic model, budget impact

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(1): 19-31

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata da infiammazione cronica delle membrane sinoviali delle articolazioni interessate (prevalentemente quelle diartroidali), accompagnata da dolore e impotenza funzionale. La maggior parte dei pazienti presenta deterioramento della cartilagine e dell'osso, che può portare a disabilità permanente con perdita parziale o totale dell'indipendenza [1]. L'AR comporta considerevoli conseguenze dal punto di vista economico, non solo a causa dell'ammontare dei costi sanitari diretti, ma anche di quelli indiretti (correlati al calo di produttività dei pazienti) e di quelli intangibili, legati al deterioramento della qualità di vita [2]. Sia i costi diretti sia quelli indiretti aumentano al peggiorare della malattia [2]. Da ciò deriva l'importanza, anche dal punto di vista

economico, di utilizzare precocemente le opzioni terapeutiche in grado di modificare l'andamento della patologia a breve ma soprattutto a lungo termine, limitando così l'evoluzione del danno strutturale.

Il trattamento farmacologico dell'AR si avvale di due categorie di farmaci: molecole a effetto esclusivamente sintomatico (FANS e corticosteroidi) e principi attivi volti ad arrestare la progressione della malattia (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD) [3]. Tra i DMARD è possibile distinguere i DMARD tradizionali dai più recenti DMARD biologici; questi ultimi possono ulteriormente essere suddivisi in base al target molecolare in anti-TNF α (anti-Tumour Necrosis Factor α) e antilinfocitari (rituximab, RTX; abatacept, ABAT).

I DMARD tradizionali come metotressato, ciclosporina e leflunomide sono i primi farmaci

⁽¹⁾UOS Reumatologia, Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze

⁽²⁾AdRes, Health Economics & Outcomes Research, Torino

⁽³⁾Responsabile di Sezione Dipartimentale Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, USL8, Arezzo

Corresponding author

Sergio Iannazzo
s.iannazzo@adreshe.com

utilizzati per la cura della malattia; si tratta di agenti immunosoppressivi con azione citotossica o antiproliferativa in grado di prevenire e ridurre la distruzione articolare comportata dalla patologia. Negli ultimi 10 anni sono stati introdotti sul mercato i tre DMARD biologici che inibiscono le azioni biologiche del TNF α , citochina che ricopre un ruolo chiave nella regolazione dell'infiammazione sinoviale [3]. Attualmente questi farmaci (etanercept, ETAN; infliximab, INFL; adalimumab, ADAL) vengono utilizzati in caso di risposta inadeguata al trattamento con un DMARD tradizionale [4]. I farmaci di più recente introduzione sono RTX, un anticorpo monoclonale in grado di provocare la lisi delle cellule B grazie al legame specifico del dominio CD20 [5] e ABAT, una proteina di fusione capace di attenuare l'attivazione dei linfociti T umani inibendo uno specifico segnale di stimolazione [6]. Essi sono stati specificatamente sviluppati per il trattamento dei pazienti con AR di grado severo con dimostrata resistenza o intolleranza all'uso di almeno un anti-TNF α [5,6]. L'inserimento nell'arsenale terapeutico di RTX rappresenta un sostanziale progresso nella terapia dell'AR; tuttavia le conseguenze economiche di tale inserimento per l'Italia non sono al momento note.

Obiettivo di questo lavoro è calcolare, attraverso l'implementazione di un modello analitico decisionale, l'impatto sul budget del SSN comportato dall'impiego di RTX nel trattamento dei pazienti affetti da AR di grado severo rispetto alle altre strategie disponibili.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto tramite un modello analitico basato su una catena di Markov, sviluppato in MS Excel®. La simulazione è di tipo coorte, ossia tutti i pazienti vengono fatti transitare simultaneamente attraverso il modello. Il ciclo della simulazione è di un anno e l'orizzonte temporale dell'analisi è di 5 anni.

Le fasi di analisi condotte possono essere sintetizzate nella maniera seguente:

- stima del numero di pazienti affetti da artrite reumatoide, in base ai dati epidemiologici nazionali;
- individuazione della frazione di pazienti potenzialmente trattabili con RTX, sulla base delle indicazioni approvate;
- identificazione delle strategie terapeutiche, definite come mix di trattamenti utilizzati, da porre in confronto;
- analisi dei costi diretti sanitari a carico del SSN;
- valutazione comparativa dell'impatto sul budget del SSN delle strategie terapeutiche considerate.

Descrizione del modello

Il modello utilizzato per il calcolo del budget impact è un modello analitico di progressione di stati e di trattamenti (catena di Markov) (Figura 1).

Dal punto di vista della popolazione simulata, il modello è aperto (incidente con accumulo): questa impostazione è ottimale per sviluppare analisi su orizzonti temporali medio-lunghi con patologie croniche, anche secondo le linee guida internazionali per le analisi di budget impact [7]. Secondo questo sistema ogni anno vengono inseriti nel modello i nuovi pazienti che vi rimangono fino al decesso.

Il modello così creato è in grado di analizzare e confrontare l'impatto economico di strategie alternative per la gestione dei pazienti con AR.

Le strategie terapeutiche valutate consistono in sequenze di trattamenti che vengono intrapresi in seguito al fallimento di un primo anti-TNF α (prima linea biologica). Per ogni strategia, al termine della sequenza di trattamenti attivi (DMARD biologici) si suppone che il paziente venga indirizzato a una terapia di prosecuzione con finalità palliative. Nella pratica corrente questa è basata su un anti-TNF α (nonostante l'insuccesso) o un altro DMARD tradizionale non utilizzato in precedenza [8]. In questa analisi si è supposto che la terapia di prosecuzione fosse costituita da metotressato in monoterapia. Nel modello essa rimane fissata per tutti i pazienti e non costituisce un differenziale tra le strategie alternative.

Le strategie considerate sono sette:

- solo anti-TNF α : dopo il fallimento del primo anti-TNF α , viene intrapreso il trattamento con un secondo e con un terzo. Quando anche il terzo trattamento con anti-TNF α viene interrotto per inefficacia o intolleranza, il paziente passa alla terapia di prosecuzione fino al decesso. Prima dell'introduzione di RTX e ABAT questa strategia rappresentava l'unica possibilità, oggi però è poco praticata perché scarsamente efficace;
- RTX in 3° linea (biologica): dopo il fallimento del primo anti-TNF α , viene intrapreso il trattamento con un secondo. Al fallimento di questo si passa a RTX e in seguito alla terapia di prosecuzione. Questa strategia è largamente attuata nella pratica clinica italiana;
- ABAT in 3° linea (biologica): come sopra, ma al fallimento del secondo anti-TNF α viene prescritto ABAT anziché RTX;
- RTX in 2° linea (biologica): il trattamento con RTX viene anticipato alla seconda linea biologica, ossia dopo il fallimento con il primo anti-TNF α . Se RTX viene interrotto per mancanza di efficacia, si passa

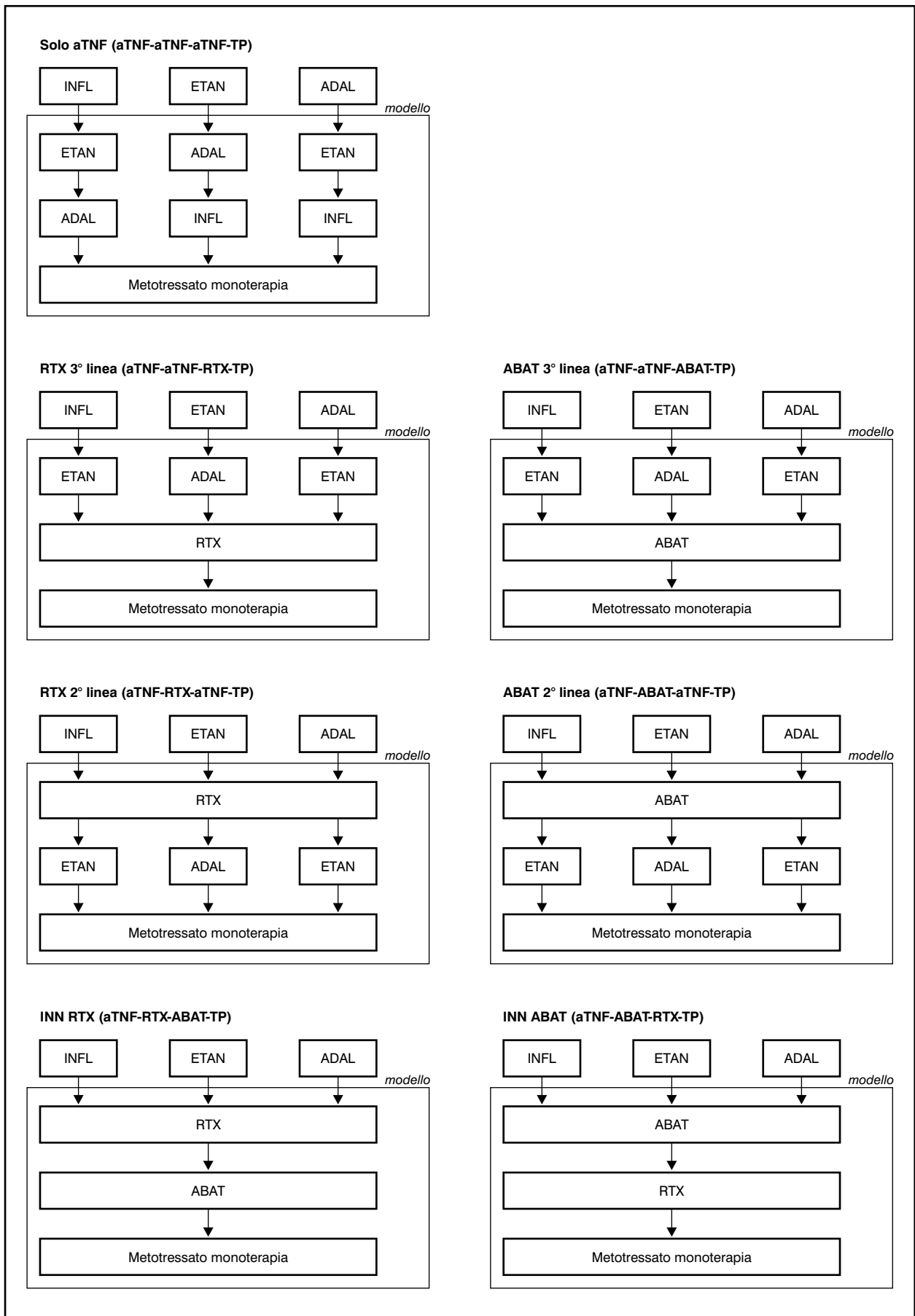


Figura 1

Riepilogo schematico dei flussi dei pazienti nel modello. Ciascuna strategia è composta dai trattamenti di seconda e terza linea biologica. Ogni sequenza terapeutica si chiude, all'esaurimento delle opzioni disponibili, col ricorso alla terapia di prosecuzione

ABAT = abatacept; ADAL = adalimumab; aTNF = anti-Tumour Necrosis Factor alpha; ETAN = etanercept; INFL = infliximab; INN RTX = strategia innovativa rituximab; INN ABAT = strategia innovativa abatacept; RTX = rituximab; TP = terapia di prosecuzione

a un anti-TNF α , seguito dalla terapia di prosecuzione;

- ABAT in 2° linea: come sopra, ma al fallimento del primo anti-TNF α viene prescritto ABAT anziché RTX;
- innovativa RTX: il trattamento con RTX è alla seconda linea biologica; al suo fallimento si passa all'altro farmaco innovativo (ABAT) e successivamente alla terapia di prosecuzione. Questa strategia si sta affermando in alcune realtà cliniche italiane;
- innovativa ABAT: come sopra ma l'ordine tra RTX e ABAT è invertito ossia ABAT è seconda linea biologica, RTX terza, seguito dalla terapia di prosecuzione.

La sequenza dei tre anti-TNF α è stata definita, sulla base della pratica clinica, supponendo che:

- i pazienti che hanno utilizzato INFL come primo anti-TNF α , se la strategia lo prevede, usano ETAN (secondo anti-TNF α) ed eventualmente ADAL (terzo anti-TNF α);
- i pazienti che hanno utilizzato ETAN come primo anti-TNF α , se la strategia lo prevede, usano ADAL (secondo anti-TNF α) ed eventualmente INFL (terzo anti-TNF α);
- i pazienti che hanno utilizzato ADAL come primo anti-TNF α , se la strategia lo prevede, usano ETAN (secondo anti-TNF α) ed eventualmente INFL (terzo anti-TNF α).

Per stimare la permanenza in trattamento con ciascun DMARD biologico è stata condotta una ricerca bibliografica finalizzata a individuare i percorsi terapeutici di pazienti italiani con AR trattati con farmaci biologici. In Italia, a differenza di molti altri Paesi, manca un registro nazionale di pazienti con AR e anche l'annunciato database LORHEN, nato dal coordinamento di quattro grandi centri ospedalieri lombardi, al momento di questa analisi non ha ancora reso pubblici i suoi dati.

L'unico studio al momento pubblicato è relativo a 711 pazienti reclutati tra il 2002 e il 2004 in 23 centri reumatologici italiani e ha presentato parzialmente i propri risultati all'11° Congresso Europeo dell'ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [9].

La permanenza in trattamento con ciascun farmaco anti-TNF α è stata determinata sulla base dei dati italiani di sopravvivenza in terapia elaborati e combinati con i dati presentati nel registro nazionale spagnolo (BIOBADASER) di pazienti con varie forme di artrite cronica in trattamento con farmaci biologici [10]. Per RTX e ABAT non sono ancora disponibili dati relativi ai tempi di permanenza in terapia per cui sono stati assunti valori corrispondenti alla media degli anti-TNF α utilizzati come primo farmaco biologico.

Popolazione simulata

Pazienti con AR in Italia

Il numero di pazienti affetti da AR residenti in Italia è stato stimato applicando il tasso nazionale di prevalenza della patologia alla popolazione residente nel nostro Paese [11]. Tale tasso risulta essere, per quanto riguarda i soggetti maggiorenni, pari allo 0,46% [12,13]. Le caratteristiche demografiche della popolazione affetta da AR sono state dedotte da uno studio osservazionale italiano condotto su circa 200 pazienti affetti da questa patologia [2]; la loro età media risulta essere pari a 55,3 anni e il rapporto tra sesso maschile e femminile è di 1:4.

La mortalità nella coorte simulata è stata calcolata applicando alla mortalità per età e sesso della popolazione generale italiana [14] un tasso specifico per la patologia (2,03), ottenuto da un vasto studio svedese di popolazione che ha reclutato, tra il 1964 e il 1994, circa 47.000 pazienti con AR [15].

Pazienti in ingresso nel modello

Per definire il numero di pazienti che annualmente entrano nel modello è stato necessario determinare:

- il numero di pazienti attualmente in cura con farmaci biologici in Italia;
- la frazione di questi che ha interrotto la terapia a base di anti-TNF α .

Sulla base dei dati di vendita dei farmaci biologici per AR nel 2008 [16] è possibile stimare che circa 7.000 pazienti (il 3,1%) siano attualmente in trattamento con un primo anti-TNF α . Di questi, sempre in base a dati di mercato, si stima che il 22,4% sia trattato con INFL, il 43,9% con ETAN e il 33,7% con ADAL.

Per determinare la frequenza di interruzione di un primo trattamento con anti-TNF α è stato fatto riferimento ai dati relativi alla sopravvivenza in terapia presentati nel registro nazionale spagnolo BIOBADASER [10]; in base a questi dati è stato dedotto che i tassi annuali di interruzione sono all'incirca l'11,2%, 7,4% e 10,4% nei pazienti in cura, rispettivamente, con INFL, ETAN e ADAL. Queste percentuali, applicate alla coorte di pazienti italiani con AR e in terapia con anti-TNF α , determinano il numero di pazienti eligibili a una seconda linea biologica e dunque il numero di pazienti che entrano annualmente nel modello.

Analisi dei costi

I costi sono calcolati nella prospettiva del Servizio Sanitario, tenendo quindi conto esclusivamente dei costi diretti sanitari. I costi considerati comprendono:

- costo di acquisizione dei farmaci;
- costo di somministrazione dei farmaci;

- costo dei trattamenti profilattici per ridurre il rischio di tossicità;
- costo di test/esami di monitoraggio.

Tutti i farmaci biologici sono considerati in associazione con metotressato.

Costo di acquisizione dei farmaci

Per ogni farmaco, il costo di terapia è stato calcolato sulla base della confezione presente in commercio con costo/mg inferiore; nei casi in cui diverse confezioni presentano uguale costo/mg, è stata considerata la confezione più coerente con il dosaggio raccomandato.

Il costo d'acquisizione della maggior parte dei farmaci considerati nell'analisi è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory al netto di eventuali sconti obbligatori, trattandosi di farmaci ospedalieri inseriti nel prontuario H. Per metotressato, farmaco distribuito nelle farmacie territoriali (prontuario territoriale), è stato invece considerato il prezzo al pubblico. I prezzi utilizzati sono aggiornati a febbraio 2009 [17] e sono stati calcolati al netto degli sconti obbligatori riportati in Gazzetta Ufficiale.

Il costo di acquisizione dei farmaci è stato valutato sulla base degli schemi posologici raccomandati in RCP per pazienti con AR non appartenenti a popolazioni particolari. Nei casi di RCP con diverse posologie, ugualmente indicate, la valorizzazione del farmaco è stata basata sulle raccomandazioni riportate dalle linee guida italiane [8] o dei dati di letteratura. Sono state considerate le seguenti posologie:

- per RTX un ciclo di trattamento ripetuto ogni 9 mesi, formato da 2 infusioni da 1 g distanziate di 15 giorni [5]; la distanza temporale di 9 mesi è stata assunta come valore intermedio dei dati emersi nello studio REFLEX (ritrattamento dopo 6-12 mesi) [18];
- per ABAT un'infusione di 750 mg (corrispondente a un paziente medio con un peso tra 60 e 100 kg) a 2 settimane dalla prima e successivamente ogni 4 settimane [6];
- per INFL un'infusione di 4 mg/kg alla prima, seconda e sesta settimana e successivamente ogni 7 settimane [19,20];
- per ETAN un'iniezione da 25 mg 2 volte a settimana [8,21];
- per ADAL un'iniezione da 40 mg ogni 2 settimane [8,22];
- per metotressato, che viene somministrato in associazione a ciascuno dei trattamenti e costituisce, da solo, la terapia di prosecuzione, è stata considerata una posologia di 15 mg a settimana somministrati per via orale [8,23].

Per le posologie espresse in mg per kg di peso corporeo (INFL), in assenza di dati pubblicati sulla popolazione di pazienti con AR severa, la dose è stata calcolata sulla base di una

stima del peso medio della popolazione italiana (62 kg per le donne e 78 kg per gli uomini) [24] ponderato per la prevalenza della patologia nei due sessi. Tale posologia non sempre prevede l'utilizzo completo del contenuto della fiala; tuttavia l'eccesso di farmaco non utilizzato non è stato considerato perso.

Costo della somministrazione

RTX, ABAT e INFL sono farmaci somministrati per via endovenosa (ev), la cui preparazione e somministrazione avvengono in ambiente ospedaliero. Le risorse sanitarie consumate per questi procedimenti comprendono sia il materiale utilizzato che il tempo di lavoro del personale sanitario. Il materiale utilizzato per la ricostituzione e la somministrazione dei farmaci ev è stato stimato sulla base delle indicazioni riportate in RCP; i costi unitari derivano dal prezzo di acquisto dei dispositivi medici da parte delle aziende sanitarie della Regione Piemonte [25], mentre il costo della soluzione per preparazioni iniettabili (sodio cloruro 0,9%) è stato calcolato sulla base del prezzo ex-factory, aggiornato a febbraio 2009, della confezione con costo/mg inferiore [17].

Il tempo di lavoro del personale ospedaliero è stato stimato sulla base dei dati raccolti da uno studio osservazionale retrospettivo italiano che ha analizzato il consumo di risorse comportato dal trattamento di circa un centinaio di pazienti con artrite reumatoide in terapia con INFL [20]; secondo tale studio il tempo medio dedicato dal reumatologo per ogni somministrazione di INFL è pari a 15 minuti, mentre l'infermiere viene occupato per 20 minuti su 180 di infusione. Per RTX e ABAT è stato mantenuto lo stesso tempo di lavoro del reumatologo, mentre il tempo dell'infermiere per ogni infusione è stato calcolato applicando a RTX e ad ABAT lo stesso rapporto con la durata dell'infusione misurato nello studio per INFL. Il costo per minuto di lavoro del personale infermieristico e del medico reumatologo è stato stimato dagli Autori dello studio pari rispettivamente a € 0,43 e € 0,97 [20].

ETAN e ADAL sono farmaci somministrati mediante iniezione sottocutanea (sc); per essi, non essendo gestiti in ambito ospedaliero, non è stato considerato alcun costo né di materiale né di lavoro da parte del medico reumatologo. Tuttavia, secondo uno studio osservazionale retrospettivo spagnolo condotto su 1.111 pazienti in terapia con farmaci anti-TNF [26], nel 15% dei casi il paziente sottoposto a questo genere di terapia necessita di una visita domiciliare da parte di un infermiere. Il tempo di tale visita, comprensivo di trasporto al domicilio, è stato da noi stimato in 30 minuti, con un costo al minuto pari a quello attribuito all'infermiere ospedaliero. Infine per metotressato, farmaco somministrato oralmente, non è stato considerato alcun costo di somministrazione.

Costo delle premedicazioni

La somministrazione di alcuni farmaci, in particolare quelli somministrati per via endovenosa, richiede di essere preceduta da quella di un altro farmaco al fine di ridurre il tasso e la gravità di eventuali reazioni avverse. La maggior parte dei farmaci considerati nell'analisi non necessita di alcuna premedicazione; solamente RTX richiede la somministrazione di prednisolone 100 mg ev 30 minuti prima di ogni infusione del farmaco [5] al fine di ridurre il tasso e la gravità delle reazioni infusionali acute.

Costo degli esami clinici

Nello studio sono stati considerati i costi degli esami di laboratorio necessari al moni-

toraggio della terapia per ciascuno dei farmaci antireumatici analizzati. Tali esami sono:

- emocromo con indicatori di flogosi (VES e proteina C reattiva);
- esame di funzionalità renale (comprensivo di creatinina, sodio, ferro, calcio, potassio e urea plasmatici);
- esame di funzionalità epatica (con ALT, AST, GGT, albumina e bilirubina);
- esame di rilevazione degli anticorpi anti-DNA.

Il costo unitario di tali esami è stato calcolato in base alle tariffe riportate dal Nomenclatore Tariffario Nazionale [27], mentre la frequenza di esecuzione è derivata dalle RCP dei farmaci.

Pazienti eligibili (N°)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Solo aTNF (aTNF-aTNF-aTNF-TP)					
Nuovi pazienti	648	648	648	648	648
RTX	-	-	-	-	-
ABAT	-	-	-	-	-
INFL	-	124	219	303	374
ETAN	421	782	1.105	1.394	1.652
ADAL	227	387	512	614	698
Tot pazienti in trattamento attivo	648	1.293	1.836	2.311	2.724
Terapia di prosecuzione	-	-	96	254	467
Pazienti deceduti	-	4	14	29	50
RTX 3° linea (aTNF-aTNF-RTX-TP)					
Nuovi pazienti	648	648	648	648	648
RTX	-	148	341	566	811
ABAT	-	-	-	-	-
INFL	-	-	-	-	-
ETAN	421	782	1.105	1.394	1.652
ADAL	227	363	464	539	594
Tot pazienti in trattamento attivo	648	1.293	1.910	2.499	3.057
Terapia di prosecuzione	-	-	22	66	134
Pazienti deceduti	-	4	14	29	50
ABAT 3° linea (aTNF-aTNF-ABAT-TP)					
Nuovi pazienti	648	648	648	648	648
RTX	-	-	-	-	-
ABAT	-	148	341	566	811
INFL	-	-	-	-	-
ETAN	421	782	1.105	1.394	1.652
ADAL	227	363	464	539	594
Tot pazienti in trattamento attivo	648	1.293	1.910	2.499	3.057
Terapia di prosecuzione	-	-	22	66	134
Pazienti deceduti	-	4	14	29	50

Continua >

Pazienti eligibili (N°)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
RTX 2° linea (aTNF-RTX-aTNF-TP)					
Nuovi pazienti	648	648	648	648	648
RTX	648	1.196	1.687	2.127	2.520
ABAT	-	-	-	-	-
INFL	-	-	-	-	-
ETAN	-	63	119	177	235
ADAL	-	34	63	92	119
Tot pazienti in trattamento attivo	648	1.293	1.869	2.396	2.874
Terapia di prosecuzione	-	-	62	168	317
Pazienti deceduti	-	4	14	29	50
ABAT 2° linea (aTNF-ABAT-aTNF-TP)					
Nuovi pazienti	648	648	648	648	648
RTX	-	-	-	-	-
ABAT	648	1.196	1.687	2.127	2.520
INFL	-	-	-	-	-
ETAN	-	63	119	177	235
ADAL	-	34	63	92	119
Tot pazienti in trattamento attivo	648	1.293	1.869	2.396	2.874
Terapia di prosecuzione	-	-	62	168	317
Pazienti deceduti	-	4	14	29	50
INN RTX (aTNF-RTX-ABAT-TP)					
Nuovi pazienti	648	648	648	648	648
RTX	648	1.196	1.687	2.127	2.521
ABAT	-	96	230	394	580
INFL	-	-	-	-	-
ETAN	-	-	-	-	-
ADAL	-	-	-	-	-
Tot pazienti in trattamento attivo	648	1.292	1.917	2.521	3.101
Terapia di prosecuzione	-	-	14	44	92
Pazienti deceduti	-	4	14	29	50
INN ABAT (aTNF-ABAT-RTX-TP)					
Nuovi pazienti	648	648	648	648	648
RTX	-	96	230	394	580
ABAT	648	1.196	1.687	2.127	2.521
INFL	-	-	-	-	-
ETAN	-	-	-	-	-
ADAL	-	-	-	-	-
Tot pazienti in trattamento attivo	648	1.292	1.917	2.521	3.101
Terapia di prosecuzione	-	-	14	44	92
Pazienti deceduti	-	4	14	29	50

Tabella I

Suddivisione annuale dei pazienti eligibili al trattamento biologico di seconda linea (pazienti che ogni anno interrompono il primo farmaco anti-TNF α) fra nuovi farmaci biologici (RTX, rituximab; ABAT, abatacept) e anti-TNF α (INFL, infliximab; ETAN, etanercept; ADAL, adalimumab) per ciascuna delle sette strategie di gestione dei pazienti con artrite reumatoide

aTNF = anti-Tumour Necrosis Factor alpha; INN ABAT = strategia innovativa abatacept; INN RTX = strategia innovativa rituximab; TP = terapia di prosecuzione

Solamente per quanto riguarda lo svolgimento dell'esame per la rilevazione degli anticorpi anti-DNA (richiesto solo per il monitoraggio della terapia con tutti i farmaci anti-TNF α) è stata utilizzata la frequenza di esecuzione riportata dallo studio osservazionale spagnolo illustrato in precedenza [26]. È stato assunto che tutti i pazienti, prima di iniziare una nuova terapia, indipendentemente dal tipo di farmaco, siano sottoposti a esami di laboratorio routinari; questo consumo di risorse non è stato quindi considerato differenziale ai fini dell'analisi, come anche il numero annuo di visite specialistiche (reumatologo), di visite di medicina generale e di indagini radiografiche, che non sono stati fatti dipendere dal tipo di trattamento somministrato.

RISULTATI

Pazienti in trattamento

Il numero di pazienti affetti da AR in Italia è stato stimato pari a 227.560 casi; fra questi, 7.000 risultano essere in cura con un primo farmaco anti-TNF α , di cui circa 1.570 trattati con INFL, 3.070 con ETAN e 2.360 con ADAL. Il numero di pazienti che ogni anno interrompono la prima linea biologica e che, quindi, vengono considerati nel modello è pari a 648.

La distribuzione dei pazienti con i vari DMARD biologici per la terapia di seconda e terza linea biologica è stata analizzata separatamente per ciascuna delle sette strategie di gestione dei pazienti con AR nell'arco dei 5 anni di analisi. Dai risultati, riportati in Tabella I, emerge come le strategie non presentino differenze per il numero annuale di pazienti deceduti (non è, infatti, stato modellizzato alcun effetto

dei trattamenti sulla mortalità), mentre appare significativamente diverso il numero di pazienti che ogni anno viene mantenuto in trattamento attivo oppure indirizzato alla terapia di prosecuzione. In particolare, nella strategia basata solo su anti-TNF α , i pazienti in trattamento attivo al quinto anno sono oltre 2.700, nelle strategie con RTX (o ABAT) utilizzato come terza linea biologica sono oltre 3.000, mentre risultano circa 2.900 nelle strategie con RTX (o ABAT) utilizzati come seconda linea. Infine nelle due strategie che fanno esclusivamente uso di farmaci innovativi RTX e ABAT in seconda e terza linea biologica (e viceversa) i pazienti in trattamento attivo al quinto anno risultano 3.100.

Costi

Il costo annuo di acquisizione dei farmaci antireumatici varia approssimativamente in un range compreso fra circa € 7.100 (RTX) e € 13.530 (ABAT nel primo anno di trattamento). I costi di somministrazione per ogni anno sono compresi fra € 50 di ADAL (somministrato per via sottocutanea) e € 267 di ABAT (somministrato tramite infusione endovenosa), e sono correlati principalmente al numero di infusioni annue necessarie alla terapia. Il costo delle premedicazioni (necessarie solo nel caso di RTX) ammonta a € 5,7 l'anno; per quanto riguarda i test e gli esami necessari, il monitoraggio della terapia con ABAT + metotressato e di quella con RTX + metotressato richiede la stessa cifra (€ 155), mentre il monitoraggio della cura con farmaci anti-TNF α (INFL, ETAN e ADAL, tutti in associazione a metotressato) comporta un costo annuo oscillante tra € 183 e € 172, causa la necessità di eseguire per essi l'esame degli

Farmaco	Anno	Costo farmaci (€)	Costo somministrazione (€)	Costo premedicazioni (€)	Costo monitoraggio (€)	Costo totale/anno (€)
RTX + metotressato	primo	7.102,13	74,79	5,74	154,98	7.337,64
	successivi	7.102,13	74,79	5,74	154,98	7.337,64
ABAT + metotressato	primo	13.530,68	264,77	-	154,98	13.950,43
	successivi	12.568,65	245,85	-	154,98	12.969,49
INFL + metotressato	primo	10.462,86	252,40	-	182,78	10.898,03
	successivi	8.134,37	195,89	-	182,78	8.513,04
ETAN + metotressato	primo	12.510,48	201,24	-	174,23	12.885,95
	successivi	12.510,48	201,24	-	174,23	12.885,95
ADAL + metotressato	primo	12.175,42	50,31	-	172,09	12.397,82
	successivi	12.175,42	50,31	-	172,09	12.397,82
Metotressato	primo	62,28	-	-	154,98	217,26
	successivi	62,28	-	-	154,98	217,26

Tabella II

Riepilogo dei costi annui per ciascun trattamento. Nella Tabella è stato valorizzato anche metotressato in monoterapia, necessario alla terapia di prosecuzione (TP)

ABAT = abatacept; ADAL = adalimumab; ETAN = etanercept; INFL = infliximab; RTX = rituximab

Voci di costo (€ x 1.000)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
Solo aTNF (aTNF-aTNF-aTNF-TP)					
Acquisizione	8.305	15.784	22.253	27.904	32.835
Somministrazione	96	208	301	383	455
Premedicazioni	-	-	-	-	-
Monitoraggio	112	225	335	443	549
Totale	8.243	16.217	22.889	28.730	33.839
RTX 3° linea (aTNF-aTNF-RTX-TP)					
Acquisizione	8.035	15.246	21.891	28.026	33.679
Somministrazione	96	187	271	350	423
Premedicazioni	-	1	2	3	5
Monitoraggio	112	222	329	434	537
Totale	8.243	15.656	22.493	28.813	34.644
ABAT 3° linea (aTNF-aTNF-ABAT-TP)					
Acquisizione	8.035	16.197	23.962	31.383	38.420
Somministrazione	96	215	334	452	568
Premedicazioni	-	-	-	-	-
Monitoraggio	112	222	329	434	537
Totale	8.243	16.634	24.625	32.269	39.525
RTX 2° linea (aTNF-RTX-aTNF-TP)					
Acquisizione	4.605	9.688	14.247	18.456	22.310
Somministrazione	48	104	153	199	242
Premedicazioni	4	7	10	12	14
Monitoraggio	100	202	303	402	501
Totale	4.757	10.001	14.713	19.069	23.067
ABAT 2° linea (aTNF-ABAT-aTNF-TP)					
Acquisizione	8.773	16.850	24.094	30.709	36.712
Somministrazione	172	321	454	576	685
Premedicazioni	-	-	-	-	-
Monitoraggio	100	202	303	402	501
Totale	9.045	17.373	24.851	31.687	37.898
INN RTX (aTNF-RTX-ABAT-TP)					
Acquisizione	4.605	9.798	15.016	20.246	25.420
Somministrazione	48	115	186	260	336
Premedicazioni	4	7	10	12	14
Monitoraggio	100	200	299	398	495
Totale	4.757	10.120	15.511	20.915	26.265
INN ABAT (aTNF-ABAT-RTX-TP)					
Acquisizione	8.773	16.340	23.464	30.159	36.426
Somministrazione	172	314	444	565	675
Premedicazioni	-	1	1	2	3
Monitoraggio	100	200	299	398	495
Totale	9.045	16.854	24.209	31.123	37.599

Tabella III

Costo annuo totale (per l'intera popolazione esaminata) suddiviso per voci di costo (acquisizione, somministrazione, premedicazione e monitoraggio) relativo alle strategie di gestione dei pazienti con artrite reumatoide

ABAT = abatacept; aTNF = anti-Tumour Necrosis Factor alpha; RTX = rituximab; INN ABAT = strategia innovativa abatacept; INN RTX = strategia innovativa rituximab; TP = terapia di prosecuzione

Budget impact (€ x 1.000)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
RTX 3° linea vs solo aTNF	0	-563	-397	+83	+805
Variazione (%)	0,0	-3,5	-1,7	+0,3	+2,4
RTX 2° linea vs RTX 3° linea	-3.486	-5.654	-7.780	-9.742	-11.576
Variazione (%)	-42,3	-36,1	-34,6	-33,8	-33,4
INN RTX vs RTX 2° linea	0	+119	+798	+1.845	+3.198
Variazione (%)	0,0	+1,2	+5,4	+9,7	+13,9

Tabella IV

Impatto budgetario annuale comportato dall'applicazione della strategia che fa uso di rituximab (RTX) come terza linea biologica rispetto a quella basata solo su anti-TNF α (aTNF) e della strategia con RTX come seconda linea rispetto a RTX come terza. Infine è valutato l'impatto di una strategia basata su RTX in seconda linea e seguita da abatacept (ABAT) rispetto alla stessa ma con RTX seguito da anti-TNF α (RTX 2° linea). Una differenza negativa indica un risparmio, mentre una differenza positiva indica un aggravio di spesa a carico del SSN

INN RTX = strategia innovativa rituximab

anticorpi anti-DNA. Il riepilogo dei costi totali annui comportati da ciascun trattamento è presentato in Tabella II. Da essa emerge come il trattamento meno costoso sia quello con RTX (che comporta una spesa annua di circa € 7.300) seguito dagli anti-TNF α (il cui costo annuale si aggira attorno a € 13.000 e risulta leggermente inferiore, sul lungo termine, nel caso di INFL) e infine da ABAT, che richiede una spesa di quasi € 14.000 nel primo anno e poco meno di € 13.000 in quelli successivi.

Impatto sul budget del SSN

Generalmente l'inclusione di RTX negli schemi terapeutici di gestione dei pazienti con

AR determina una riduzione del costo totale dovuta ai minori costi di acquisto e a un numero di somministrazioni annue inferiore rispetto agli altri farmaci. Nonostante, quindi, la presenza per RTX di una voce di costo aggiuntiva relativa alle premedicazioni (non necessarie per le altre terapie) il risultato globale è un abbassamento dei costi totali di terapia. Questo effetto è visibile nella Tabella dei costi totali (Tabella III) se ad esempio si confronta la strategia che fa uso di RTX come terza linea biologica rispetto a quella basata su soli anti-TNF α (differenze in Tabella IV). L'effetto è, tuttavia, controbilanciato dall'aumento del numero dei pazienti in trattamento attivo, per cui il bilancio di costo totale, che dal secondo al quarto anno è a favore della strategia a base di RTX, al quinto anno risulta ribaltato, a favore della strategia con soli anti-TNF α , portando a una conclusione di sostanziale equivalenza di costo fra le due. Particolare attenzione merita la strategia che fa uso di RTX come seconda linea biologica. In essa si anticipa, estendendolo di conseguenza a un numero maggiore di pazienti, il trattamento più economico e questo consente di massimizzare il risparmio di costi (-33% al quinto anno rispetto alla strategia con RTX come terza linea) (Tabella IV).

Le strategie basate sull'utilizzo di ABAT invece, pur comportando una riduzione dei costi di monitoraggio rispetto agli anti-TNF α (sia RTX che ABAT non necessitano dell'esame di rilevazione degli anticorpi anti-DNA, richiesto invece da tutte le terapie anti-TNF α), determinano un innalzamento complessivo delle spese

Tabella V

Numero di pazienti in trattamento attivo (intesi come i pazienti per cui non è ancora stato necessario ricorrere alla terapia di prosecuzione per esaurimento delle opzioni terapeutiche biologiche) per unità di costo (€ 100.000) e variazione percentuale di questo dato rispetto alle alternative

ABAT = abatacept;
aTNF = anti-Tumour Necrosis Factor alpha;
INN RTX = strategia innovativa rituximab;
RTX = rituximab;
TP = terapia di prosecuzione

Pazienti per unità di costo (pz-anno/100.000 €)	Anno 1	Anno 2	Anno 3	Anno 4	Anno 5
RTX 3° linea vs solo aTNF					
RTX 3° linea (aTNF-aTNF-RTX-TP)	7,86	8,25	8,49	8,67	8,83
Solo aTNF (aTNF-aTNF-aTNF-TP)	7,86	7,97	8,02	8,04	8,05
Differenze	0,00	+0,29	+0,47	+0,63	+0,78
Variazione (%)	0,0	+3,6	+5,9	+7,9	+9,6
RTX 2° linea vs RTX 3° linea					
RTX 2° linea (aTNF-RTX-aTNF-TP)	13,63	12,92	12,71	12,57	12,46
RTX 3° linea (aTNF-aTNF-RTX-TP)	7,86	8,25	8,49	8,67	8,83
Differenze	+5,76	+4,67	+4,22	+3,89	+3,63
Variazione (%)	+73,3	+56,5	+49,7	+44,9	+41,2
INN RTX vs RTX 2° linea					
INN RTX (aTNF-RTX-ABAT-TP)	13,63	12,77	12,36	12,05	11,80
RTX 2° linea (aTNF-RTX-aTNF-TP)	13,63	12,92	12,71	12,57	12,46
Differenze	0,00	-0,15	-0,35	-0,51	-0,66
Variazione (%)	0,0	-1,2	-2,7	-4,1	-5,3



dovuto principalmente all'elevato costo di acquisizione e somministrazione del farmaco. Dal punto di vista del mero costo, le due strategie basate esclusivamente su farmaci innovativi si collocano in una posizione intermedia fra le strategie precedenti, mescolando il trattamento con RTX, meno costoso della media, con il trattamento con ABAT, più costoso della media (+14% al quinto anno della strategia INN RTX rispetto a quella con RTX come terza linea seguita da anti-TNF α) (Tabella IV).

Un ulteriore aspetto utile per la valutazione della performance economica delle alternative considerate è l'elaborazione del numero di pazienti in trattamento attivo per unità di costo (Tabella V). Questo indicatore permette di effettuare un confronto tra le strategie in termini di efficienza allocativa delle risorse (limitate) del SSN. Infatti esso, sulla base dell'ipotesi che viene fatta in questo studio di budget impact di equivalenza terapeutica dei trattamenti, permette di stimare il numero di pazienti che il SSN può mantenere in trattamento attivo dato un ammontare di risorse economiche. Risulta che la strategia che fa uso di RTX come terza linea biologica, pur avendo un costo complessivo sostanzialmente analogo a quella basata su soli anti-TNF α , permette di incrementare rispetto alla stessa il numero di pazienti trattati per unità di costo di circa il 10% al quinto anno. Ancora migliore risulta, in questi termini, il dato relativo alla strategia con RTX come seconda linea, che permette di incrementare, rispetto a RTX come terza linea, i pazienti trattati a parità di costo di circa il 41% al quinto anno. Infine, rispetto a quest'ultima, non pare portare significativi vantaggi la strategia con solo farmaci innovativi (INN RTX) in cui, in pratica, ABAT sostituisce gli anti-TNF α (riduzione di circa il 5% al quinto anno del numero di pazienti trattati per unità di costo).

CONCLUSIONI

L'obiettivo principale di questo lavoro è stato valutare l'impatto economico sul budget del Servizio Sanitario Nazionale, causato dall'inserimento di un farmaco innovativo come RTX, nelle sequenze terapeutiche dei pazienti affetti da AR di grado severo che hanno mostrato resistenza o intolleranza all'uso di almeno un anti-TNF α . Il rationale di quest'analisi è rappresentato dal fatto che tale farmaco può costituire per i pazienti affetti da questa pato-

logia una nuova e valida alternativa terapeutica capace di ritardare il momento in cui, esauriti i trattamenti efficaci, risulta necessario ricorrere a una terapia di prosecuzione.

In letteratura sono numerosi gli studi di costo-efficacia e costo-utilità che attestano come l'aggiunta di RTX alle sequenze terapeutiche dei pazienti con AR provocati, a fronte di un lieve aumento dei costi, un miglioramento della qualità di vita espressa come QALY guadagnati, con un ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) che rientra ampiamente nei limiti definiti accettabili dai Paesi industrializzati [28-34]; se RTX viene utilizzato in sostituzione di un'altra opzione terapeutica al fallimento di un primo biologico, i costi medi annuali di trattamento risultano ridotti [28,31-35]. Inoltre vi sono indicazioni che il rapporto costi-benefici di RTX sia tanto migliore quanto più precoce la sua introduzione nella sequenza terapeutica [36]. Nel contesto europeo, l'adozione di RTX per la cura dell'AR comporta un costo annuo medio inferiore a quello di qualunque trattamento a base di anti-TNF α , e un costo per QALY guadagnato che oscilla fra 18 e 23.000 € a seconda del sistema sanitario considerato [33].

L'analisi di budget impact non prende in considerazione alcun parametro relativo all'efficacia e alla qualità di vita e non è dunque in grado di fornire un giudizio sistematico sull'efficienza allocativa delle risorse stanziate, ma fornisce un'indicazione sui costi complessivi delle scelte sanitarie intraprese. Il nostro studio ha mostrato che la terapia con RTX per l'AR può offrire vantaggi anche in termini di consumo di risorse sanitarie, se confrontata con le terapie a base di anti-TNF α . Secondo l'analisi presentata, l'uso di RTX implica una diminuzione dei costi totali di terapia rispetto alle terapie a base di anti-TNF α , in particolar modo se utilizzato come seconda linea biologica, ossia immediatamente in seguito al fallimento di un primo anti-TNF α , piuttosto che come terza linea, come frequentemente accade nella prassi clinica. RTX permette altresì, a parità di risorse investite, la gestione di un maggior numero di pazienti in trattamento attivo rispetto alle altre strategie, assicurando dunque un miglioramento della qualità di cura di tali pazienti.

DISCLOSURE

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Roche Spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards J. An exploration of patients' experiences of anti-TNF therapy. *Musculoskeletal Care* 2004; 2: 40-50
2. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 505-15

3. Filippini M, Bazzani C, Zingarelli S, Figlioli T, Nuzzo M, Vinelli M et al. Anti-TNFalpha agents in elderly patients with rheumatoid arthritis: a study of a group of 105 over sixty five years old patients. *Reumatismo* 2008; 60: 41-9
4. Leardini G, Bernardi C, Vaccaro E. Farmacoeconomic impact of anti-TNF-alpha. *Reumatismo* 2004; 56: 80-6
5. MabThera® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
6. Orenzia® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
7. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices – budget impact analysis. *Value Health* 2007; 10: 336-47
8. Linee guida per la diagnosi precoce e la terapia dell'artrite reumatoide. A cura del Comitato Esecutivo SIR (Società Italiana Reumatologia) per lo sviluppo delle linee guida. Febbraio 2004
9. Punzi L, Cantini F, Matucci Cerinic M, Ferri C, Fiocco U, Intorcchia M et al. Discontinuation rate of the 1st and 2nd anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis in Italy. ISPOR Eleventh Annual European Congress, Athens 2008
10. Gomez-Reino JJ, Carmona L, BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R29
11. Popolazione residente al 1 Gennaio 2008 per età sesso e stato civile. Disponibile on line all'indirizzo www.demo.istat.it
12. Marotto D, Nieddu ME, Cossu A, Carcassi A. Prevalenza dell'artrite reumatoide nel Nord della Sardegna: lo studio di Tempio Pausania. *Reumatismo* 2005; 57: 273-6
13. Salaffi F, DeAngelis R, Grassi W. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: results of a regional community-based study. The MAPPING study. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 819-28
14. Tavola 2.16 - Tavola di mortalità per sesso ed età - Anno 2004. Annuario Statistico Italiano, ISTAT 2007
15. Bjornadal L, Baecklund E, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002; 29: 906-12
16. Analisi di mercato sui farmaci biologici. Roche, 2008 [dati non pubblicati]
17. Informatore farmaceutico – 69a edizione. Milano: Ed. Elsevier Masson, 2009
18. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793-806
19. Remicade® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
20. Favalli EG, Marchesoni A, Colombo GL, Sinigaglia L. Pattern of use, economic burden and vial optimization of infliximab for rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 45-51
21. Enbrel® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
22. Humira® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
23. Methotrexate® – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
24. Comune di Ferrara - Servizio Statistica del: Indagine campionaria triennale sulle Condizioni di vita a Ferrara - Anno 2003. Disponibile on line all'indirizzo http://servizi.comune.fe.it/attach/statistica/docs/informanumeri7_04abitudine_al_fumo_e_obesita.pdf
25. Dispositivi medici acquisiti dalle Aziende Sanitarie della Regione Piemonte (art. 57 comma 5 legge 289/2002). Disponibile on line all'indirizzo www.regione.piemonte.it/sanita/opt/opr/dwd/articolar1.xls
26. Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, Martínez Nieto C, Sánchez Garre MJ, Rosado Souvirón MA et al. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). *Farm Hosp* 2007; 31: 78-92
27. Nomenclatore Tariffario Nazionale DM 22 luglio 1996
28. Giuliani G, De Vita S, Diamantopoulos A, Brown B, Kielhorn A. Modelling of the cost-effectiveness of rituximab for treatment of rheumatoid arthritis in Italy. ISPOR Eleventh Annual International Meeting, Philadelphia 2006. Code: PAR7 *Value Health* 2006; 9

29. Pompen M, Diamantopoulos A, Moers R, Kielhorn A. Economic consequences of providing rituximab as a treatment alternative for rheumatoid arthritis in the Netherlands ISPOR Tenth Annual European Congress, Dublin 2007. Code: MD2 *Value Health* 2007; 10
30. Mistry B, McCormick J, Diamantopoulos A, Kielhorn A. Cost-utility analysis of rituximab as a new therapeutic option for rheumatoid arthritis patients in Canada. ISPOR Ninth Annual European Congress, Copenhagen 2006. Code: PAR6 *Value Health* 2006; 9
31. Kielhorn A, Rubbert A, Porter MD, De Vita S, Brown B, Aristides M et al. Cost-effectiveness of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a pan-european analysis. ISPOR Eleventh Annual International Meeting, Philadelphia 2006. Code: PAR10 *Value Health* 2006; 9
32. Porter D, Lewis G, Brown B, Diamantopoulos A, Kielhorn A. Cost-effectiveness analysis of rituximab as a new therapeutic option for rheumatoid arthritis in the UK. ISPOR Eleventh Annual International Meeting, Philadelphia 2006. Code: PAR4 *Value Health* 2006; 9
33. Rubbert A, Kielhorn A, Schach S, Brown B, Aristides M. Cost-effectiveness of rituximab as a new treatment modality for rheumatoid arthritis in Germany ISPOR Eleventh Annual International Meeting, Philadelphia 2006. Code: PAR5 *Value Health* 2006; 9
34. Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, Lewis G. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Curr Med Res Op* 2008; 24: 2639-50
35. Saggia MG, Santos EA, Nasciben V. Cost minimization analysis of rituximab versus infliximab, adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis from a payer perspective in Brazil. ISPOR Tenth Annual European Congress, Dublin 2007. Code: PAR14 *Value Health* 2007; 10
36. Solé JP, Ortega GP, Kielhorn A. Cost-benefit of rituximab for rheumatoid arthritis patients in Argentina. ISPOR Tenth Annual European Congress, Dublin 2007. Code: PAR3 *Value Health* 2007; 10