

# Impatto farmacoeconomico degli anti-TNF $\alpha$

## *Farmacoeconomic impact of anti-TNF $\alpha$*

**G. Leardini, C. Bernardi, E. Vaccaro**

*Centro per la diagnosi e la terapia ambulatoriale delle connettiviti  
Azienda ULSS 12 Veneziana, Mestre (VE)*

### SUMMARY

*The anti-TNF $\alpha$  are undoubtedly an efficacious cure in the treatment of rheumatoid arthritis, but their costs are so high that a thorough pharmacoeconomical evaluation is needed in order to identify the specific conditions in which their use is to be considered convenient.*

*For this reason there are related the most important experiences that have studied the cost-efficacy and cost-utility relationships of anti-TNF $\alpha$  drugs, which have been made marketable in Italy.*

*The data available, unfortunately, are too various to allow a final settlement of the chart of convenience between the different therapeutic alternatives.*

*Moreover the socio-medical reality in Italy is so much different from the ones in other countries that it is impossible to try and use the foreign experiences.*

*In a country of high social commitment like Italy, a fair judgment can thereafter be made only when the issue is considered related to our society, taking in account the summation of the medical costs endured by the National Health System, the patient's expenses and the ones that are a consequence of the loss of productivity.*

Reumatismo, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1):80-86

Sulla base di una prevalenza calcolata tra lo 0,19% e lo 0,72%, è presumibile che in Italia i pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) siano 250.000 - 300.000 (1-3).

I costi sociali della malattia, calcolati con riferimento al 1999, ammontavano mediamente a più di 12.000 €/paziente/anno e presentavano una rapida crescita in rapporto all'evolversi del danno funzionale (4). Rivalutata al 2003 l'AR in Italia assorbe risorse per più di 3,5 miliardi di €/anno, dimensione che rende indispensabile affrontare il problema anche sotto l'aspetto farmacoeconomico e ci obbliga a porre particolare attenzione agli interventi che possono determinare una riduzione dei costi indiretti, che rappresentano ben i 2/3 del totale dei costi.

Poiché tale obiettivo è raggiungibile solo limitando l'evoluzione del danno strutturale, che caratterizza la storia naturale dell'AR e determina la com-

parsa della disabilità, appare giustificato dal punto di vista economico l'investimento in strumenti sanitari anche costosi, quando ne sia comprovata l'efficacia come farmaci in grado di modificare l'andamento della malattia a breve, ma soprattutto a lungo termine.

È, infatti, noto che il controllo soddisfacente della progressione di malattia che si osserva nei primissimi anni di trattamento con molti farmaci di fondo non si mantiene sempre nel tempo e che ciò rende spesso necessaria una riprogrammazione del piano terapeutico e, conseguentemente, indispensabile disporre di farmaci sempre nuovi.

Tale argomento è stato studiato da numerosi Autori e tutti sono concordi nel sostenere che un giudizio di reale efficacia può essere espresso solo sulla base di studi randomizzati controllati (RCT) e dopo un follow-up di anni (5-9).

Similmente, il vantaggio in termini farmacoeconomici nell'utilizzare un prodotto per la cura di una malattia cronica quale l'AR può essere valutato solo nel lungo termine.

Purtroppo studi prolungati nel tempo sono raramente disponibili; è possibile, però, avviare in par-

*Indirizzo per la corrispondenza:*

Gianni Leardini  
Via Rosa, 24 - 30171 Mestre Venezia  
Telefono e FAX 041.985712  
gianni.lear dini@tin.it

te a tale limitazione ricorrendo a modelli matematici che consentono una proiezione nel futuro dei dati attuali.

L'uso di modelli, peraltro, introduce un rischio di errore che può essere limitato solo se questi si fondano su basi definite con precisione ed a priori: devono, cioè, essere identificati con esattezza gli obiettivi dello studio, le caratteristiche del campione in esame, le voci dei costi rilevati e le tecniche della loro misura. È altresì necessario precisare in quale ottica - società, sistema sanitario o paziente - si vogliono interpretare i risultati dello studio farmacoeconomico e chi sia il committente dello stesso.

Quando si computano i costi diretti, ad esempio, non sempre vengono considerati i costi della comorbidità indotta dall'uso dello stesso farmaco in studio, che risultano importanti per il sistema sanitario più che per il paziente (10). Considerando invece i costi indiretti derivanti dalle perdite di produttività indotte da una malattia invalidante, quale è l'AR, risulta evidente l'importanza del contesto sociale in cui si esegue l'analisi: la possibilità di allontanarsi dal lavoro o di trovare alternative di occupazione, infatti, è diversa a seconda di tale contesto (11).

Per tutte queste ragioni è sempre difficile esprimere un giudizio farmacoeconomico attendibile allorché ci si occupi di prodotti in uso da un tempo limitato o qualora si tenti di esportare le esperienze da un Paese ad un altro senza considerare il contesto in cui si opereranno le scelte sanitarie.

È questo il caso di nuove categorie di DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) che hanno suscitato particolare interesse: gli anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab), e l'antagonista dell'interleuchina 1 (anakinra) che si sono dimostrati certamente in grado di rallentare la progressione radiografica già nel breve termine, ma la cui reale valenza in termini di farmacoeconomia è ancora doverosamente oggetto di analisi.

Per questi farmaci, due sono i quesiti che meritano risposta. È conveniente utilizzarli su larga scala o esistono alternative terapeutiche altrettanto valide nel lungo termine? Quando è conveniente utilizzarli: in quale fase della malattia, in quali pazienti in termini di condizioni fisiche e di stato sociale e, infine, in quali Paesi?

## ANALISI ECONOMICA DEGLI ANTI-TNF $\alpha$

L'*analisi costo-efficacia* è lo strumento migliore per valutare la scelta più conveniente tra alternative terapeutiche in quanto analizza il costo sociale, co-

stituito dalla somma dei costi diretti e degli indiretti, che si deve sostenere per raggiungere un determinato obiettivo clinico (12). Nel caso di scelte di cura per l'AR l'obiettivo può essere identificato nel miglioramento della qualità della vita misurata attraverso l'Health Assessment Questionnaire (HAQ), o in una risposta ACR20, ACR50 o ACR70. Considerando che il principale obiettivo di una terapia di fondo è il controllo dell'evoluzione delle lesioni strutturali, un'altra misura di outcome può essere la valutazione della progressione del danno radiologico. Realizzare un RCT che valuti il costo e l'efficacia nel lungo termine di diversi prodotti è però molto difficile, per cui si è, di fatto, costretti a ricorrere a simulazioni secondo modelli matematici. Si possono, ad esempio, confrontare i risultati di studi diversi, su campioni omogenei, che abbiano considerato lo stesso criterio di misura di outcome. Qualora i diversi prodotti fossero giudicati parimenti efficaci l'analisi risulterebbe molto semplificata riducendosi ad un *confronto costo-costo* tra diversi prodotti nell'ambito della stessa categoria di farmaci. Quando, invece, le percentuali di risposte positive - pazienti responder ad un trattamento - fossero diverse tra i prodotti in esame, si renderebbe necessario rapportare i costi con le rispettive percentuali di efficacia ottenendo il costo per responder, vero indicatore di convenienza ad utilizzare un'alternativa terapeutica.

In alcuni casi si potrebbe considerare conveniente misurare l'outcome non tanto in termini sanitari, quanto piuttosto in termini di miglioramento della qualità della vita. In questo caso l'analisi economica viene definita *analisi costo-utilità* e l'*utility* può essere quantificata in termini numerici riconoscendo alla propria condizione di vita, giudicata per il periodo preso in considerazione dallo studio, un valore compreso tra un minimo di 0, corrispondente alla peggiore situazione immaginabile, la morte, ed un massimo di 1, pari alla condizione di perfetto benessere. Poiché il periodo considerato dallo studio è di norma limitato e dovendosi per contro considerare il beneficio tratto nel lungo termine si utilizza in pratica un singolo indice composito che combina la lunghezza della vita con la qualità della stessa, il *QALY* (Quality-Adjusted Life-Year). L'utilizzo dell'analisi costo-utilità presenta il vantaggio di poter confrontare non solo situazioni sperimentali, ma anche malattie diverse a supporto di scelte di politica sanitaria, laddove sia necessario stabilire un ordine di interventi a favore dell'intera popolazione e non solo nell'ambito di una definita malattia (13).

Ciò premesso, operare una scelta di strategia sanitaria privilegiando un trattamento non è una semplice operazione matematica, da attuarsi comunque e sempre allorché si realizzino determinate condizioni favorevoli. Bisogna infatti considerare che, tra la condizione ideale di maggiore efficacia a pari o minore costo e la condizione più svantaggiosa di minore efficacia a costo eguale o maggiore (Fig. 1), esiste una serie di condizioni che vanno singolarmente esaminate, tenendo conto non solo delle misure numeriche, ma di fattori come la compliance alla terapia e la possibilità reale di attuarla, la situazione socio-economica del paziente, la disponibilità di risorse del sistema sanitario, la volontà politica di destinare risorse per determinati obiettivi stornandola da altri, etc.

Tenendo conto di tutto ciò e di quanto disponibile in letteratura (Tab. I) cercheremo di dare risposta ai quesiti riguardanti la convenienza ad usare gli anti-TNF $\alpha$  e l'identificazione delle condizioni migliori per il loro utilizzo dal punto di vista farmacoeconomico.

Per quanto riguarda la convenienza ad utilizzare questa categoria di farmaci come presidio routinario nella terapia di base dell'AR, è evidente che le risorse economiche destinate alla sanità in nessuna nazione sono tali da consentire, almeno ai costi attuali di produzione/acquisto, l'impiego incontrollato degli anti-TNF $\alpha$ . Questi trovano, infatti, indicazione d'uso in particolari condizioni di malattia e, almeno nella pratica attuale, come terapia di seconda scelta quando siano falliti precedenti tentativi con gli altri farmaci di fondo.

Un'analisi farmacoeconomica di confronto con altri DMARDs, quand'anche fosse disponibile un follow-up sufficientemente lungo sull'efficacia reale di questi prodotti, non può quindi risultare di aiuto nella pratica clinica. Di maggiore utilità risultano, invece, gli studi che mirano a valutare la valenza farmacoeconomica dell'aggiunta di un anti-TNF $\alpha$  al methotrexate (MTX), che rappresenta il gold standard tra le terapie di base. Tale obiettivo è stato raggiunto il più delle volte utilizzando dati provenienti da RCT i cui risultati sono stati proiettati nel tempo mediante modelli matematici.

Un'analisi costo-efficacia ha così valutato quale fosse l'incremento dei costi diretti quando al MTX venisse associato l'etanercept (14). In un periodo di osservazione di 6 mesi Choi ha calcolato che ottenere un miglioramento pari ad ACR70 costa più di 35.000 €.

Indagini sulle differenze di costo determinate

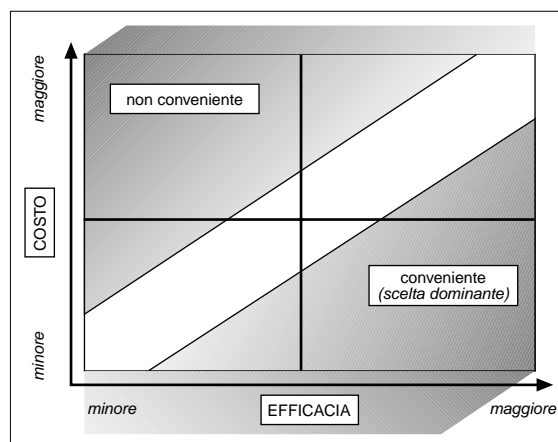


Figura 1 - Alternative di scelta in rapporto al costo ed all'efficacia.

dall'associazione del MTX con l'infliximab in confronto al solo MTX sono state invece eseguite da più Autori tramite analisi di costo-utilità. Fra tutti lo studio più interessante e recente è quello della Kobelt che ha tenuto conto anche delle perdite di produttività ed è giunta ad analizzare un periodo di due anni di trattamento (11). Ella ha dimostrato che il costo incrementale per QALY stimato in Svezia e nel Regno Unito varia molto in rapporto alle diverse condizioni sociali e conclude asserendo che l'uso di infliximab, sebbene comporti una riduzione dei costi di malattia, non compensa le spese di gestione del farmaco quant'anche rimangono in un range di spesa accettabile.

Più interessanti ed utili ai fini applicativi sono le comparazioni tra i diversi anti-TNF $\alpha$ , attuati con analisi di costo-efficacia, di costo-utilità e con confronti costo-costi.

Quasi tutti gli studi hanno valutato etanercept versus infliximab: l'analisi costo-efficacia è stata effettuata il più delle volte sulla base delle risposte ACR20, ACR50, ACR70 ed in uno studio è stato preso come riferimento di efficacia anche il blocco della progressione del danno radiografico. Sempre nell'ambito delle analisi costo-efficacia etanercept ed infliximab sono stati sottoposti anche ad un confronto costo-costi delle rispettive spese farmaceutiche.

Malone ha valutato i costi dei trattamenti con i due farmaci e, sulla base di dati che si riferiscono a scenari comunque diversi, l'utilizzo dell'etanercept sembra rappresentare la scelta dominante, perché meno costosa e più efficace (15-17). Bisogna però ricordare che la valutazione del costo per responder è profondamente condizionata dalle percentuali di responder riconosciute dall'autore e che su tali

Tabella I

Farmaci in esame	Periodo di analisi	Analisi farmaco-economica	Misure considerate	Note	Autori
<b>Costo – Efficacia</b>					
Etanercept + MTX vs. MTX	6 mesi	UK	32.411 €	Costi diretti / ACR70	Costo incrementale per il raggiungimento di ACR70 Choi H et al., 2000
Etanercept vs. infliximab + MTX	1 anno	USA	etanercept 15.989 € infliximab 29.672 €	Costi sanitari / ACR20	I costi sono calcolati per responder ad ACR20 Malone DC, 2001
Etanercept vs. infliximab + MTX	1 anno	USA	etanercept 27.775 € infliximab 48.683 €	Costi sanitari / ACR50	I costi sono calcolati per responder ad ACR50 Malone DC et al., 2002
Etanercept vs. infliximab + MTX	1 anno	USA	etanercept 32.404 € infliximab 48.603 €	Costi sanitari / ACR50	I costi sono calcolati per responder ad ACR70 Malone DC et al., 2002
Etanercept vs. infliximab	6 mesi	I	etanercept 79.886 €	Costi sanitari / ACR70	Rielaborazione del modello Malone in Italia
Etanercept vs. infliximab vs. anakinra			etanercept 17.089 € infliximab 26.207 € anakinra 69.325 €		
Etanercept vs. infliximab + MTX	2 anni	USA	etanercept 43.658 € infliximab 75.001 €	Costi sanitari / progressione RX	I costi sono calcolati per paziente senza progressione RX Malone DC et al., 2002
<b>Costo – Costo</b>					
Etanercept vs. infliximab	1 anno	I	etanercept 13.740 € infliximab 14.667 €	Costi sanitari	Etanercept è scelta dominante perché più efficace e meno costoso Mantovani L, 2003
Etanercept vs. infliximab + MTX	1 anno	NL	etanercept 14.166 € infliximab 20.311 €	Costi sanitari	Le differenze sono dovute al MTX associato all'infliximab Nuijten M et al., 2001
<b>Costo – Utilità</b>					
Etanercept vs. placebo	6 mesi	UK	27.081 €	Costi diretti / QALY	Costi incrementali rispetto al placebo. Dati proposti al NICE Jobanputra P et al., 2002
Infliximab + MTX vs. MTX + placebo	6 mesi	USA	44.074 €		
Infliximab + MTX vs. MTX	1 anno	USA	27.232 € 8.125 €	Costi diretti / QALY Costi diretti + indiretti / QALY	Costi incrementali in considerazione delle diverse prospettive Wong JB et al., 2002
Infliximab + MTX vs. MTX	1 anno	S	3.440 €	Costi diretti + indiretti / QALY	Costi incrementali in S e UK: i risparmi a 1 e 2 anni non compensano il costo dei farmaci Koblet G et al., 2003
	2 anni	UK	34.800 €		
		S	16.100 €		
		UK	48.200 €		

valori non vi è concordanza tra le diverse fonti (18-21).

È peraltro interessante osservare che i costi di queste terapie aumentano in maniera esponenziale in rapporto al beneficio atteso (Fig. 2), sicché sarebbe opportuno avere ben chiaro fin dall'inizio del trattamento l'obiettivo che si intende perseguire, consapevoli del fatto che taluni risultati potrebbe-

ro avere un costo insostenibile per la società (22). Per quanto concerne il confronto con anakinra non sono ancora disponibili dati sufficienti ad esprimere un giudizio definitivo. Non ci sembra comunque, sulla base di una rielaborazione del modello di Malone applicato alla realtà italiana, che l'utilizzo di questo prodotto presenti dei vantaggi dal punto di vista farmaco-economico (23).

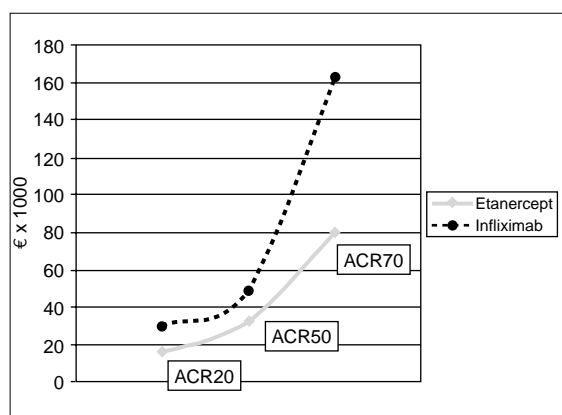


Figura 2 - Variazione dei costi sanitari in rapporto al beneficio atteso.

Adalimumab è stato registrato da meno di un anno negli USA ed il suo prezzo non è ancora noto nel nostro Paese: considerando però l'efficacia dimostrata nel raggiungere gli obiettivi ACR50 e ACR70 potrebbe rappresentare un'alternativa di scelta.

Malone ha valutato anche quanto costi bloccare l'evoluzione del danno articolare nell'ambito di un periodo di 2 anni di cura ed ancora una volta l'uso di etanercept sembra essere più conveniente (24). Le difficoltà che si incontrano nel definire e nel valorizzare esattamente le voci di costo che devono essere considerate nell'elaborazione dei modelli farmacoeconomici, unitamente alla oggettiva laboriosità dei modelli di studio fanno sì che vengano proposte analisi più semplici ed allo stesso tempo comprensibili, quali i confronti costo-costo delle sole spese farmaceutiche, anche indipendentemente dall'efficacia dei prodotti in esame.

Su tale base ancora una volta vengono paragonati etanercept ed infliximab: la spesa è minore quanto si utilizza il primo, anche perché all'infliximab si associa necessariamente la terapia con MTX. Almeno nella realtà italiana, però, la differenza è talmente modesta da non dover limitare il medico nella scelta del progetto terapeutico, il cui costo complessivo è condizionato da variabili ben più onerose (25, 26).

I dati sottoposti al NICE (National Institute for Clinical Excellence) dalle Ditte produttrici di etanercept ed infliximab quantificano in maniera attendibile quanto costi modificare la qualità della vita con questi farmaci (27). In base alla review del NICE delle analisi costo-utilità, nel breve termine di 6 mesi, etanercept ha un costo incrementale rispetto al placebo di circa 27.000 £ per QALY, mentre l'aggiunta di infliximab al MTX aumenta il costo per QALY di 35.000 £ (28).

Interessante è poi osservare come i risultati di un'analisi costo-qualità possano essere condizionati a seconda delle categorie di costi considerate e quindi a seconda della prospettiva nella quale si vuole esaminare l'aspetto farmacoeconomico. Wong ha dimostrato, infatti, che il costo incrementale per QALY calcolato in un anno di trattamento con infliximab è superiore a 27.000 € quando si considerino solo i costi diretti, ma scende a circa 8.000 € quando si faccia una valutazione più rispondente alla realtà, che consideri anche i costi indiretti, ossia le perdite di produttività subite dal malato (29). È questo un esempio lampante di come l'utilizzo di un farmaco possa risultare un cattivo investimento nell'ottica del Servizio Sanitario, che si trova a sostenere le spese di acquisto e di gestione, mentre di fatto è una scelta vantaggiosa quando si considerino i costi sociali, sommatoria dei costi diretti ed indiretti, sopportati dalla società.

## CONCLUSIONI

Un progetto terapeutico a lungo termine per la cura dell'AR non può prescindere dalla valutazione farmacoeconomica dei prodotti utilizzati. Ciò assume particolare importanza allorché si utilizzano gli anti-TNF $\alpha$ , che presentano il duplice problema di un alto prezzo d'acquisto e del rischio di determinare la comparsa di eventi avversi la cui gestione può risultare molto costosa.

Pur essendo dimostrato che questi farmaci sono in grado di migliorare la condizione clinica, di limitare l'evoluzione del danno strutturale e di ridurre le assenze dal lavoro ed il ricorso all'ospedalizzazione, a tutt'oggi gli anti-TNF $\alpha$  non possono sostituire i DMARDs tradizionali a causa del loro elevato costo di gestione: il loro utilizzo routinario distoglierebbe, infatti, risorse altrimenti destinate portando danno all'assistenza dovuta alla globalità dei malati reumatici.

In base alle evidenze scientifiche gli anti-TNF $\alpha$  rimangono quindi, dal punto di vista farmacoeconomico, farmaci di seconda scelta, anche se è probabile che questo giudizio possa essere modificato in futuro nel momento in cui saranno disponibili analisi che considerino costo-efficacia in rapporto alla durata ed allo stadio di malattia. Così facendo, infatti, si potranno identificare con maggiore precisione i pazienti ideali superando gli attuali limiti che riservano l'uso di questi prodotti a pazienti che già hanno una lunga storia di malat-

tia, con costi sociali stabilizzati e quindi con un pesante bias che inficia la bontà degli studi finora eseguiti.

L'utilizzo più oculato di questi farmaci si realizzerà però solo quando si riconoscerà che gli investimenti in sanità devono essere visti nell'ottica della società e non solo analizzati per quanto compete al Servizio Sanitario in termine di costi sanitari. Rimane comunque la necessità di valutare in cia-

scuna realtà sociale la validità delle misure farmaco-economiche rilevate in altre nazioni, perché troppe sono le variabili locali che possono modificare sostanzialmente i risultati.

In questo senso il progetto ANTARES potrà essere utile come fonte di dati sullo stato del paziente, la risposta al trattamento e la comparsa di eventuali eventi avversi che possono aver modificato il costo della malattia.

### RIASSUNTO

Gli anti-TNF $\alpha$  sono farmaci certamente efficaci nel trattamento dell'artrite reumatoide, ma i costi della loro gestione sono tali da richiedere un'attenta valutazione farmaco-economica che consenta di identificare le condizioni in cui il loro uso è conveniente.

A tale fine vengono riportate le principali esperienze che hanno analizzato costo-efficacia e costo-utilità degli anti-TNF $\alpha$  commercializzati in Italia.

I dati disponibili sono però tanto eterogenei da non consentire una inconfutabile definizione di un ordine di convenienza tra le alternative terapeutiche, anche perché la realtà socio-sanitaria del nostro Paese è talmente diversa da quella degli USA da rendere inattendibili i tentativi di trasferimento delle esperienze estere.

In un Paese ad alto impegno sociale, quale è l'Italia, un giudizio corretto può, peraltro, essere espresso solo quando il problema venga visto nell'ottica della società, considerando la sommatoria dei costi sanitari a carico del Sistema Sanitario, di quelli direttamente a carico del malato e di quelli derivanti dalla perdita di produttività.

**Parole chiave** - Costo di malattia, costo-efficacia, costo-utilità, anti-TNF $\alpha$

**Key words** - Cost of illness, cost-effectiveness, cost-utility, anti-TNF $\alpha$

### BIBLIOGRAFIA

1. Tonazzi C. Le malattie reumatiche nella medicina di base. *Il Friuli Medico* 1987; 2: 127-32.
2. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana GL, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari study. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 315-8.
3. Ciocci A, Buratti L, Di Franco M, Mauceri MT. Frequenza ed onere per il ricorso ad alcune indagini diagnostiche in reumatologia. *Reumatismo* 1997; 47: 47-51.
4. 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.
5. Iannuzzi L, Dawson N, Zein N, Kushner I. Does drug therapy slow radiographic deterioration in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1983; 309: 1023-8.
6. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ. Cooperative systematic studies of rheumatic diseases group. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 477-84.
7. Fries JF, Williams CA, Morfeld D, Singh G, Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 616-22.
8. Wolfe F, Strand V. Radiography of rheumatoid arthritis in the time of increasing drug effectiveness. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 46-52.
9. Pincus T, Ferraccioli G, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology* 2002; 41: 1346-56.
10. Lee DW, Meyer J, Clouse J. Implications of controlling for comorbid conditions in cost-of-illness estimates: a case study of osteoarthritis from managed care system perspective. *Value in Health* 2001; 4: 329-34.
11. Kobelt G, Jönsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of Infliximab (Remicade®) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and in the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology* 2003; 42: 326-35.
12. Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 2001; 358: 993-8.
13. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health programmes*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.

14. Choi H, Seeger J, Kuntz K. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with Methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2316-27.
15. Malone DC. Cost-effectiveness analysis of Etanercept monotherapy versus Infliximab in the treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (supp 9): S322.
16. Malone DC, Ortmeier BG. Cost effectiveness analysis of Etanercept (ENBREL) versus Infliximab (REMICADE) in the treatment of rheumatoid arthritis patients category. *Arthritis Rheum* 2002; 45 (supp 9): S95.
17. Malone DC, Ortmeier BG. Cost-efficacy of Etanercept versus Infliximab plus Methotrexate in the treatment of DMARD-resistant Rheumatoid Arthritis. <http://www.eular.org/eular2002>
18. Jarvis R, Faulds D. Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 945-66.
19. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annu Rev Med* 2000; 51: 207-9.
20. Taylor PC. Anti-tumor necrosis factor therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 164-9.
21. Hochberg MC, Trac JK, Flores RH. The comparative efficacy of Anakinra, Etanercept, Infliximab and Leflunomide when added to Methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. <http://www.eular.org/eular2002>.
22. Olivier A, Healey A, Donaldson L. Choosing the method to match the perspective: economic assessment and its implications for health-service efficiency. *Lancet* 2002; 359: 1771-4.
23. Leardini G, Ganguly R, Singh A. Cost-effectiveness analysis of Etanercept versus Infliximab and Anakinra in the treatment of rheumatoid arthritis in Italy. *Arthritis Rheum* 2003; in press.
24. Malone DC, Ortmeier BG. Cost efficacy of Etanercept versus Infliximab plus Methotrexate in rheumatoid arthritis radiographic data. <http://www.eular.org/eular2002>.
25. Mantovani LG. Trattamento con Etanercept dei soggetti con artrite reumatoide in Italia: considerazioni economiche. *Farmacoeconomia e Percorsi terapeutici* 2003; in press.
26. Nuijten MJC, Engelfriet P, Duijn K, Bruijn G. A cost-cost study comparing Etanercept with Infliximab in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1051-64.
27. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of Infliximab and Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6(21).
28. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. March 2002. <http://www.eular.org>
29. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of Infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002; 113: 400-8.