

Analisi di costo-utilità di abatacept nell'artrite reumatoide in Italia



Simona de Portu ⁽¹⁾, Lorenzo Giovanni Mantovani ⁽¹⁾, Ignazio Olivieri ⁽²⁾

ABSTRACT

Objective: a substantial number of patients with rheumatoid arthritis (RA) have an insufficient or unsustained response to Tumor Necrosis Factor- α antagonists (anti-TNFs). The aim of the present study was to estimate the cost-utility of abatacept, a new selective T-cell co-stimulation modulator, in patients with moderately to severely active RA and an insufficient response or intolerance to anti-TNFs in the Italian setting.

Methods: a probabilistic patient level simulation model was developed to estimate long-term costs and health outcomes of abatacept versus anti-TNFs (etanercept, adalimumab, infliximab) in RA patients. The model predicted patients' HAQ (Health Assessment Questionnaire) scores over time based on the initial response to treatment (% change in HAQ score at six months). Responding patients continued treatment with a reduced rate of HAQ progression until long-term treatment failure. Health-state utilities and use of health care resources (excluding RA therapies) were assumed to depend on HAQ scores. The model used data from a Phase III clinical trial of abatacept in patients with inadequate response to anti-TNFs (Abatacept Trial in Treatment of anti-TNF Inadequate Responders [ATTAIN]) and various secondary data sources. The study was performed using the National Health Service (NHS) perspective. Cost-utility of abatacept vs other anti-TNFs was derived in terms of incremental cost per quality-adjusted life-year (QALY) gained based on a lifetime horizon with costs expressed in Euros. Single-way sensitivity analyses were performed on key parameters. Costs and health effects were discounted at 3% annually.

Results: abatacept therapy was estimated to yield 1.18 additional QALYs per patient (5.02 abatacept vs 3.84 anti-TNFs) at an incremental cost of € 21,996.41 based on a 20 years time horizon. Cost per QALY gained was € 18,567.24. These results were robust to variation of key model parameters and are well within the usual cost-utility acceptance ranges.

Conclusions: This study shows that in Italy, compared to anti-TNFs, abatacept therapy is cost-effective in patients with moderately to severely active RA and with an insufficient response or intolerance to anti-TNFs.

Keywords: abatacept, rheumatoid arthritis, anti-TNFs, cost-utility, Italy
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(1): 19-26

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune ad eziologia sconosciuta [1]. La sua prevalenza è stimata pari allo 0,5-1% nel mondo [2,3], ma il suo carattere progressivo e la sua comparsa in giovane età comportano un elevato impatto economico.

L'erosione delle articolazioni e la perdita progressiva della funzionalità con conseguente disabilità fisica e deformità sono associate ad un dispendio economico elevato non solo per i pazienti e le loro famiglie, ma anche per la società. A tale stato morboso, infatti, sono associati sia elevati costi diretti di gestione della malattia, sia costi indiretti dovuti alla perdita di produttività del paziente (circa il 50% dei pazienti dopo 10 anni dalla comparsa della malattia risulta inabile al lavoro) [4,5], sia costi intangibili legati alla compromissione della qualità della vita.

Il trattamento di tale malattia dovrebbe portare a miglioramenti nei segni clinici e nei sintomi, con particolare attenzione alla funzione fisica e alla qualità di vita, cambiamenti che si auspicano duraturi nel tempo.

Le terapie attualmente in uso hanno come obiettivo colpire l'infiammazione generata dall'attivazione del sistema immunitario utilizzando agenti modificatori di effetto (DMARD) come il metotressato o gli agenti biologici, che inibiscono la citochina proinfiammatoria quale il fattore di necrosi tumorale (TNF- α) [6].

Nonostante l'efficacia di agenti come gli anti-TNF- α , una percentuale elevata di pazienti non hanno risposta [7-10], mentre in alcuni casi i miglioramenti raggiunti con il passare del tempo vanno riducendosi [11]. Un certo numero di pazienti sviluppa tossicità [8-10], mentre altri sviluppano anticorpi verso gli stessi farmaci anti-TNF [12,13].

⁽¹⁾CIRFF - Centro di Farmacoecologia, Facoltà di Farmacia, Università di Napoli Federico II

⁽²⁾Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Ospedale San Carlo di Potenza e Ospedale Madonna delle Grazie di Matera

Corresponding author
Simona de Portu
sdeportu@unina.it

Abatacept è il primo di una nuova classe di agenti per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) che modula il CD80 o il CD86-CD28 che costituiscono i segnali necessari per l'attivazione delle cellule T. L'efficacia di abatacept è stata riportata da due studi di fase due [14,15].

In pazienti con AR attiva e risposta inadeguata al metotressato, abatacept in combinazione con metotressato porta a significativi miglioramenti nei segni e sintomi della malattia, nella funzionalità fisica e nella qualità di vita per un periodo di 12 mesi [15,16], miglioramenti che perdurano a 3 anni [17] e a 5 anni [18], con un buon profilo di sicurezza.

Dato il nuovo meccanismo di azione, abatacept rappresenta un approccio terapeutico razionale nei pazienti con inadeguata risposta terapeutica ad un anti-TNF [19].

Abatacept in combinazione con metotressato è, infatti, indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave in pazienti adulti che hanno avuto una risposta insufficiente o una intolleranza ad altri farmaci antireumatici modificanti la malattia, incluso almeno un inibitore del fattore di necrosi tumorale (TNF) [20].

L'obiettivo dello studio è quello di stimare il rapporto di costo-utilità di abatacept vs gli altri anti-TNFs in pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva che hanno risposto inadeguatamente ai trattamenti con DMARDs, incluso un anti-TNF- α , in particolare stimando il costo per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (QALY) di abatacept vs altri anti-TNFs.

MATERIALI E METODI

Descrizione del modello

Il modello utilizzato in questo studio, costruito con il software statistico R, è conosciuto come *patient-level simulation model* (Figura 1). Tale modello, costruito sulla base dei criteri metodologici approvati dal NICE (*National Institute of Clinical Excellence*) e adattato alla realtà italiana, simula il beneficio derivante dall'utilizzo di anti-TNF in termini di utilità in un'ipotetica coorte di 10.000 pazienti, che passano attraverso il modello uno alla volta. La simulazione probabilistica è stata effettuata sulla distribuzione dei valori di utilità associati al punteggio HAQ (*Health Assessment Questionnaire*), mentre le altre caratteristiche dei pazienti sono state mantenute fisse. Sono stati così stimati i costi e gli esiti in termini di QALY guadagnati per ognuno dei pazienti.

Le caratteristiche della popolazione considerata nel modello sono tratte dallo studio ATTAIN (*Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF INadequate responders*) [19] (Tabella I).

Il modello contiene le seguenti assunzioni che riguardano la sospensione delle terapie che può avvenire a causa di: risposta clinica insufficiente, tossicità o altre cause (effetti avversi, co-morbidità, trattamenti chirurgici, etc.)

Si è considerata mancata risposta il non raggiungimento di un miglioramento clinico significativo dei sintomi definito come un miglioramento nel punteggio HAQ. In maniera conservativa si assume come miglioramento significativo un punteggio di HAQ $\geq 0,3$ rispetto al basale, in quanto esso era l'endpoint primario nello studio ATTAIN [19]. La sospensione dovuta ad una risposta clinica inadeguata avviene a 6 mesi, mentre la sospensione per altre ragioni (es. eventi avversi, tossicità, morte) può avvenire in ogni momento durante il trattamento.

Essendo il metotressato nello studio ATTAIN il DMARD maggiormente utilizzato [19] nel modello lo si è usato come rappresentativo del ventaglio di DMARDs convenzionali attualmente disponibili in Italia per l'artrite reumatoide. I tassi di fallimento utilizzati e le altre assunzioni del modello sono riassunti in Tabella II.

Orizzonte temporale e prospettiva

Il modello, riflettendo l'indicazione di abatacept, assume che i pazienti entrino nella va-

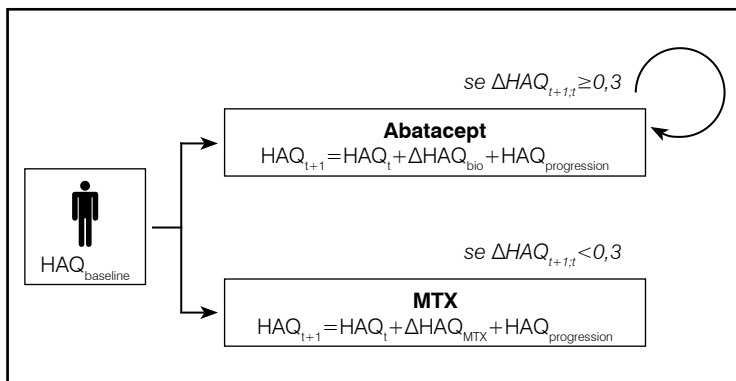


Figura 1
Patient-level simulation model

- MTX: metotressato
- HAQ: Health Assessment Questionnaire
- HAQ_{baseline}: punteggio HAQ al basale
- HAQ_t: punteggio HAQ al ciclo precedente
- HAQ_{t+1}: punteggio HAQ al ciclo successivo
- ΔHAQ_{MTX} , ΔHAQ_{bio} : miglioramento nel punteggio HAQ dopo la terapia con metotressato o con biologico
- HAQ_{progression}: progressione nel punteggio HAQ

	Valore	Riferimento bibliografico
Età	53 anni	19
Sesso	Femmine	19 (perché in percentuale maggiore)
HAQ basale	1,8	19
Peso (Kg)	63	Data on File

Tabella I
Caratteristiche dei pazienti con artrite reumatoide al basale

Variabile [Rif. bibliogr.]	Valore
Tasso annuale di fallimento del trattamento [19, 21]: - abatacept e altri anti-TNFs (min-max) - metotressato	8,2% (0,041-0,123) 0
Moltiplicatore del tasso annuale di mortalità per ciascuna unità di incremento dell'HAQ [22]	1,8
Cambiamento dell'HAQ in 6 mesi [21]: - abatacept media (%) - TNF- α media (%)	-20,4 (33,14) -7,32 (11,89)
Soglia dell'HAQ richiesta per continuare il trattamento [19]	0,3
Punteggio HAQ al baseline [19]	1,82
Se un paziente discontinua la terapia con biologici, il punteggio HAQ peggiora di un ammontare uguale al guadagno avuto da quando è in trattamento [23]	-
Tutti i pazienti trattati hanno comunque una graduale progressione della malattia [23]: - TNF- α - metotressato	0,015 0,06
Tasso di attualizzazione per costi ed esiti [24]	3%
Il punteggio HAQ è associato con la qualità della vita dei pazienti [25]	-
Costi diretti sanitari sono associati al punteggio HAQ [26]	-

Tabella II
Assunzioni del modello

lutazione una volta fallito il trattamento con un anti-TNF e ne escano solo alla morte, indipendentemente dal trattamento; i cicli temporali nel modello sono di 6 mesi. L'orizzonte temporale adottato è pari a 20 anni. La prospettiva è quella del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Alternative

Abatacept si assume somministrato come infusione endovenosa alla dose di 10 mg/kg; i pazienti con un peso inferiore ai 60 kg hanno ricevuto 500 mg di abatacept, quelli con un peso compreso tra i 60 e i 100 kg ne hanno ricevuti 750 mg e infine quelli con un peso superiore ai 100 kg ne hanno ricevuti 1.000 mg [19]. Dopo la somministrazione iniziale, abatacept viene somministrato 2 e 4 settimane dopo la prima infusione e, successivamente, ogni 4 settimane.

Gli anti-TNFs inclusi nell'analisi si assumono somministrati come da scheda tecnica [27]: etanercept (25 mg 2 volte a settimana per iniezione sottocutanea), infliximab (3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane) e adalimumab (40 mg in un'unica somministrazione ogni due settimane per via sottocutanea).

Efficacia

Il modello si focalizza sulla progressione del punteggio HAQ nel tempo e associa a tali punteggi una misura di utilità.

Cambiamenti nel punteggio HAQ

Il cambiamento nel punteggio HAQ dopo 6 mesi di trattamento con abatacept e anti-TNF- α è descritto nella Tabella II.

È stato assunto che il cambiamento percentuale medio nel punteggio HAQ a 6 mesi sia lo stesso di quello riportato a 12 mesi sulle evidenze che suggeriscono come il beneficio dei biologici sia costante nel tempo [9, 28, 29]. Per riflettere il fatto che tutti i pazienti trattati con biologici hanno una graduale progressione della malattia è stato impiegato un tasso annuale di incremento dello 0,015 nel punteggio HAQ basato sulle stime riportate da Brennan et al [23].

Stima delle utilità

La stima delle utilità è derivata dal database del *National Databank for Rheumatic Disease* [30] (Tabella III).

Classe ACR	Punteggio HAQ	Utilità media (DS)	Costi (€/paziente/anno)
I	<0,25	0,857 (0,16)	1.085,3
I	0,25-0,50	0,803 (0,13)	1.085,3
I	0,50-0,75	0,762 (0,14)	1.085,3
II	0,75-1,00	0,713 (0,15)	1.835,9
II	1,00-1,25	0,657 (0,15)	1.835,9
II	1,25-1,50	0,590 (0,18)	1.835,9
III	1,50-1,75	0,511 (0,19)	3.185,4
III	1,75-2,00	0,427 (0,21)	3.185,4
III	2,00-2,25	0,333 (0,24)	3.185,4
IV	2,25-2,50	0,229 (0,25)	4.594,1
IV	2,50-2,75	0,120 (0,27)	4.594,1
IV	2,75-3,00	0,034 (0,33)	4.594,1

Tabella III
Stima delle utilità per categoria del punteggio HAQ

	Costo annuale
Abatacept	11.256
Biologici anti-TNFs:	10.663,01 *
- etanercept	12.448
- adalimumab	12.205
- infliximab	7.249
Metotressato	526,37

Tabella IV

Costo annuale dei farmaci considerati nell'analisi (€)

* Media ponderata con i dati di consumo del 2007 forniti da IMS

Costi

I costi annuali della terapia farmacologica [31] sono riassunti nella Tabella IV.

I costi diversi da quelli dei trattamenti farmacologici sono stati tratti dallo studio di Lear-dini et al. [32], l'unico reperibile nel contesto italiano (Tabella V), dove le risorse riportate sono associate alle 4 categorie delle classi fun-

zionali ACR (*American College of Rheumatology*) [33]. Ad ogni classe ACR si sono assunti associati i punteggi di HAQ secondo quanto riportato in Tabella III. I costi sono espressi in euro.

Analisi di sensibilità

È stata eseguita un'analisi di sensibilità *one-way* su alcuni parametri chiave elencati quali (Tabella VI):

- percentuale di cambiamento dell'HAQ a 6 mesi per abatacept;
- costo annuale del trattamento con farmaci biologici;
- tasso annuale della progressione dell'HAQ per il trattamento con biologici;
- valore soglia di HAQ per la continuazione del trattamento;
- età al basale;
- HAQ al basale;

Classi ACR	I	II	III	IV
Esami	61,4	79,0	105,3	114,6
Esami strumentali	55,8	88,8	77,0	73,3
Esami di laboratorio	130,6	162,6	177,6	206,5
Fisioterapia	43,4	65,6	89,8	157,0
Ospedalizzazione	399,6	751,7	1.466,7	1.968,5
Riabilitazione	106,4	94,0	0	0
Day Hospital	60,9	101,7	59,4	13,4
Trasporto	113,1	110,5	247,8	134,7
Assistenza domestica	50,1	222,0	840,0	1.689,7
Ausilio	64,0	160,0	121,8	236,4
Totale	1.085,3	1.835,9	3.185,4	4.594,1

Tabella V

Costi diretti per classi funzionali ACR

Parametro	Valore testato
% cambiamento dell' HAQ a 6 mesi per abatacept	16,32%-24,48%
Costo annuale dei biologici anti-TNFs con sconto 5%	-5%
Tasso annuale della progressione dell'HAQ per il trattamento con biologici	0-0,03
Soglia HAQ per la continuazione del trattamento	0,22-0,7
Età al baseline	40-60
HAQ al basale	2,05
Moltiplicatore della mortalità	1-2,73 [34]
Orizzonte temporale (anni)	10-30
Tasso di attualizzazione	0-5% sia costi che outcomes
Impatto economico del <i>dose creeping</i> di infliximab:	
- costi diretti totali	+25% [35]
- mg/kg somministrati	5mg/kg

Tabella VI

Parametri usati nell'analisi di sensibilità e valori testati

	Abatacept	Anti-TNFs	Differenza
Impatto del trattamento			
Anni di vita	17,11280	16,79430	0,3185
HAQ finale	2,494433	2,693809	
QALY	5,021909	3,837220	1,184689
Costi del trattamento			
Costi del trattamento	53.705,843	26.581,618	27.124,225
Costi diretti	42.812,72	47.940,53	-5.127,81
Costi diretti totali	96.518,56	74.522,15	21.996,41
Costo per QALY		18.567,24	

Tabella VII
Analisi di costo-utilità
(valori attualizzati al 3%)

Descrizione	Risultati (€)	Variazione %
% cambiamento dell' HAQ a 6 mesi per abatacept	18.932,54-18.105,32	+1,96-2,48
Costo annuale dei biologici Anti-TNFs con sconto 5%	19.445,77	+4,73
Tasso annuale della progressione dell'HAQ per il trattamento con biologici	20.808,18-17.088,48	+12,07-7,96
Soglia HAQ per la continuazione del trattamento	16.819,63-17.698,75	-9,41-4,67
Età al baseline	17.899,72-19.410,50	-3,59+6,35
HAQ al baseline	16.299,24	-12,21
Moltiplicatore della mortalità	17.801,55-19.746,33	-4,12+6,35
Orizzonte temporale	22.979,86-18.416,26	+23,77-0,81
Tasso di attualizzazione	17.505,07-19.260,21	-5,72+3,73
Impatto economico del "dose creeping" di infliximab:		
- costi diretti totali	17.701,37	-4,66
- mg/kg somministrati	dominante	

Tabella VIII
Risultati dell'analisi di sensibilità one-way: abatacept vs altri anti-TNFs

- moltiplicatore della mortalità;
- orizzonte temporale;
- tasso di attualizzazione
- impatto economico del *dose creeping* di infliximab.

RISULTATI

L'analisi suggerisce che, con un orizzonte temporale di 20 anni, la terapia con abatacept permette in termini di efficacia di guadagnare 0,3185 anni di vita, che si traduce in 1,19 QALY guadagnati per paziente con un costo incrementale pari a € 21.996 (abatacept € 96.518 vs altri biologici € 74.522) (Tabella VII).

Il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER) per QALY guadagnato è pari a € 18.567,24. I risultati dell'analisi di sensibilità sono mostrati in Tabella VIII.

DISCUSSIONE

Lo scopo dello studio è stato di determinare, attraverso un modello adattato alla realtà italiana

nella prospettiva del SSN, il rapporto di costo-efficacia di abatacept, dopo il fallimento terapeutico con DMARDs, verso gli altri anti-TNFs, quantificando il costo per QALY guadagnato.

I risultati suggeriscono che abatacept, impiegato in pazienti adulti con artrite reumatoide in fase attiva che hanno risposto inadeguatamente ai trattamenti con DMARDs incluso un anti-TNF- α , è costo-efficace quando confrontato con gli altri farmaci biologici.

Il costo per QALY guadagnato di abatacept verso gli altri anti-TNFs è risultato pari a € 18.567,24, ICER che rimane al di sotto della soglia di accettabilità (€ 45.000/50.000 per QALY) [36] per cui un farmaco viene ritenuto convenzionalmente costo-efficace, alla luce del quale il costo aggiuntivo del farmaco dovrebbe essere sostenuto a fronte di un reale beneficio per il paziente.

L'analisi ha mostrato come il trattamento con abatacept porta ad una riduzione dei costi diretti a carico dell'SSN, anche se non tale da compensare interamente il costo addizionale dovuto al trattamento.

I risultati dell'analisi appaiono sostanzialmente stabili al variare dei parametri principali (Tabella VI) e date le assunzioni del modello. Infatti, il rapporto di costo-efficacia rimane sempre al di sotto della soglia dei € 45.000 per QALY.

Alcune delle assunzioni del modello base rendono la nostra analisi conservativa dal punto di vista farmaco-economico.

Si è assunto, infatti, una soglia di efficacia in termini di punteggio HAQ pari a 0,3 quando attualmente la soglia di efficacia considerata è 0,22 [37-39]. Tale soglia è stata testata nell'analisi di sensibilità (Tabella VIII) e porta ad un abbassamento del rapporto di costo-efficacia di quasi 10 punti percentuali (€ 16.819,63).

Inoltre, il modello assume conservativamente che non vi sia nessun incremento del dosaggio degli anti-TNFs, un fenomeno la cui ampiezza è descritta in numerosi studi internazionali [35,40-42]. Poiché non sono ad oggi disponibili evidenze a livello italiano si è deciso di considerare tali conseguenze solo nell'analisi di sensibilità, assumendo dallo studio di Gilbert et al. [35] un aumento pari al 25% nei costi diretti a seguito dell'aumento nel dosaggio di infliximab. Tale considerazione porta una diminuzione di circa il 5% (€ 17.701,37) nel costo

per QALY guadagnato di abatacept vs gli altri anti-TNFs. Diversamente, se si considera un incremento della dose fino a 5 mg/kg, i costi della terapia con anti-TNF crescono fino a rendere la terapia con abatacept dominante (meno costosa e più efficace).

L'analisi mostra comunque alcuni limiti, il principale dei quali è rappresentato dal fatto che le conseguenze indirette, quali la perdita o il guadagno di produttività legati ad una malattia cronica e invalidante come l'artrite reumatoide, non sono state incluse. Sarebbe interessante valutare come la terapia con abatacept, data la sua efficacia, possa influenzare l'attività lavorativa dei pazienti: si può ipotizzare, infatti, che i pazienti in trattamento con abatacept abbiano una minore riduzione nella capacità lavorativa a fronte di un maggior beneficio clinico. Per questo motivo l'introduzione nella valutazione economica anche dei costi indiretti potrebbe aumentare i benefici economici derivanti dall'utilizzo di tale farmaco.

DISCLOSURE

L'articolo è stato realizzato grazie al contributo di Bristol Myers Squibb.

BIBLIOGRAFIA

1. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-89
2. Silman A, Hochberg MC. Epidemiology of rheumatic diseases. Oxford: Oxford University Press, 1993
3. Symmons D, Silman A. The epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Wolfe F, Pincus T, eds. Rheumatoid arthritis: pathogenesis, assessment, outcome and treatment. New York: Marcel Dekker, 1994:131-50
4. Fex E, Larsson B-M, Nived K, Eberhardt K. Impact of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J Rheumatol* 1997;25:44-50
5. Barrett E, Scott D, Wiles N, Symmons D. The impact of rheumatoid arthritis on employment status in the early years of disease: a UK community-based study. *Rheumatology* 2000;39:1403-9
6. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:473-88
7. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45. Errata, *Arthritis Rheum* 2003;48: 855
8. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9
9. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602
10. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354:1932-9

11. Buch MH, Bingham SJ, Bryer D, Emery P. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology* (Oxford) 2007;46:1153-6
12. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:711-5
13. Bartelds GM, Wijnbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:921-6
14. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum* 2002;46:1470-9
15. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349:1907-15
16. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: 12-month results of a phase IIB, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2263-71
17. Kremer J, Westhovens R, Luggen M, et al. Long Term Efficacy and Safety of Abatacept through 3 Years of Treatment in Rheumatoid Arthritis Patients in the AIM and ATTAIN Trials. American College of Rheumatology Congress 2007
18. Westhovens R, Kremer J, Moreland L, et al. Maintained Efficacy and Safety of Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Background Methotrexate through 5 Years of Treatment. American College of Rheumatology Congress 2007
19. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition. *N Engl J Med* 2005;353:1114-23
20. Scheda tecnica, autorizzazione EMEA. Disponibile online su <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orencia/H-701-PI-it.pdf>
21. Clinical Study Report. October 2004 IM101029 A Phase III, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis on Background DMARDS Who Have Failed Anti-TNF Therapy. Bristol Myers Squibb Co
22. Wolfe F, Michaud K, Geffeler O, et al. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1530-42
23. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 2004;43:62-72
24. Capri, S, Ceci, A, Terranova, L, Merlo, F, Mantovani, L. Guidelines for economic evaluations in Italy: Recommendations from the Italian Group of Pharmacoeconomic Studies. *Drug Information Journal* 2001; 35:189-201
25. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36:551-559
26. Michaud K, Messer J, Choi HK and Wolfe F. Direct Medical Costs and Their Predictors in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48: 2750-62
27. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>
28. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-65
29. Olsen NJ, Stein MC. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2167-79
30. Wolfe F. National Data Bank for Rheumatic Diseases. US, 2004 (unpublished data)
31. <http://www.agenziafarmaco.it>
32. Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2002, 20:505-15
33. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498-502

34. Sokka T, Hakkinen A, Krishnan E, Hannonen P. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis* 2004;63:494-7
35. Gilbert TD, Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004; 5:36
36. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appaisal.(2004). Reference NO515. Disponibile online su http://www.nice.org.uk/TAP_Methods.pdf
37. Wells GA, Tugwell P, Kragg GR, et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: The patient's perspective. *J Rheumatol* 1993;20:557-60
38. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1478-87
39. Strand V, Bombardier C, Maetzel A, et al. Use of minimum clinically important differences (MCID) in evaluating patient responses to treatment of RA. *Arthritis Rheum* 2001; 44: S187
40. Ollendorf DA, Massarotti E, Birbara C et al. Frequency, Predictors, and Economic Impact of Upward Dose Adjustment of Infliximab in Managed Care Patients With Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Pharm* 2005;11:383-93
41. Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD et al. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:144-148
42. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz Bet al. Dose escalation of the anti-TNF- α agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. Concise Report *Rheumatology* 2006; 1 of 4