

LA GESTIONE *VALUE-BASED*
DEL PAZIENTE CON DOLORE
MUSCOLO-SCHELETRICO:
IL *COST-OF-ILLNESS* DELLA
SPONDILITE ANCHILOSANTE
IN ITALIA

AUTORI

Giovanna Elisa Calabrò

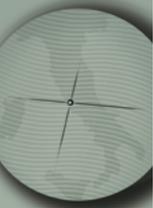
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation
Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Roberto Ricciardi

VIHTALI - Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation
Spin-Off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Michele Basile, Americo Cicchetti

Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS),
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



EXPERT PANEL

Salvatore D'Angelo

Dirigente Medico U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera "San Carlo" di Potenza

Florenzo Iannone

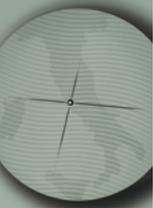
Responsabile U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi Aldo Moro di Bari

Fausto Salaffi

Responsabile del Centro per la Diagnosi Precoce e la Terapia delle Artriti della Clinica Reumatologica (EAC),
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari dell'Università Politecnica delle Marche

Indice

INTRODUZIONE. LE SPONDILOARTRITI: UNA SFIDA DI SISTEMA	1
LA SPONDILITE ANCHILOSANTE	3
IL SIGNIFICATO E L'IMPORTANZA DEL "VALORE" PER IL NOSTRO SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE	7
OBIETTIVO DEL PROGETTO.....	8
METODI	8
MODELLO DI VALUTAZIONE ECONOMICA.....	9
EFFICACIA CLINICA.....	9
VALORIZZAZIONE DELLE RISORSE.....	10
ACQUISIZIONE DELLE ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE E SOMMINISTRAZIONE..	10
FOLLOW-UP	11
PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER ACUTI.....	11
PERDITE DI PRODUTTIVITÀ.....	11
RISULTATI.....	12
ACQUISIZIONE DELLE ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE E SOMMINISTRAZIONE	12
FOLLOW-UP.....	12
PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER ACUTI.....	14
PERDITE DI PRODUTTIVITÀ.....	14
COSTO TOTALE DI GESTIONE.....	15
CONCLUSIONI.....	16
BIBLIOGRAFIA	17



QIIPH - 2023, Volume 11, Number 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



INTRODUZIONE.

LE SPONDILOARTRITI: UNA SFIDA DI SISTEMA

Sotto il nome di **artrite** rientrano molte condizioni diverse caratterizzate da un'infiammazione articolare, frequentemente accompagnata da gonfiore, arrossamento, aumento della temperatura e dolore, e che comporta un irrigidimento e una perdita progressiva della mobilità delle articolazioni interessate, con conseguente limitazione funzionale delle stesse. Le artriti fanno parte della più ampia categoria delle malattie reumatiche, patologie che si pongono ai primi posti in Europa, oltre che negli Stati Uniti, come causa di disabilità nella popolazione, soprattutto in quella più anziana [1]. In Europa, l'artrite colpisce milioni di persone. Nell'Unione Europea, i rapporti sulla salute indicano che le malattie muscoloscheletriche, delle quali le artriti sono una parte preminente, interessano il 50% della popolazione, soprattutto di genere femminile [1]. In Italia, secondo quanto riportato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), le persone che dichiarano di soffrire di una malattia cronica sono circa il 47% (50,9% delle donne e 43% degli uomini). Tra queste, le artriti sono le malattie più frequentemente dichiarate (oltre il 18%, con un 22,8% tra le donne e 13,6% tra gli uomini) [1]. In Italia sono oltre 5 milioni le persone affette da questa condizione, pari a circa il 10% della popolazione [2].

Negli Stati Uniti, secondo i CDC, più di 40 milioni di persone sono colpite da artrite, quasi un adulto su tre. Inoltre, tra i 41,1 milioni di persone che hanno una forma di disabilità, il 17,5% è dovuto a una forma di artrite, che si conferma così come prima causa di invalidità nel paese, contro un 7,8% dovuto alle malattie cardiovascolari e un 4,7% a malattie respiratorie [1].

Dato il processo di invecchiamento della popolazione sia negli Stati Uniti che in Europa, è evidente che questo tasso aumenterà. È stato stimato, entro il 2020, un numero di oltre 60 milioni di malati. Il costo sociale ed economico della malattia è stato quantificato in 65 miliardi di dollari, di cui 15 miliardi dovuti ai costi medici e il rimanente alla quantificazione delle perdite in termini di capacità lavorativa [1].

Le diverse forme di artrite, quindi, costituiscono un enorme problema di salute

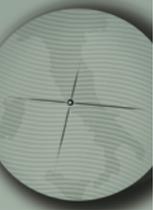
pubblica a causa dell'elevata prevalenza nella popolazione generale nonché per i costi terapeutici e previdenziali associati, derivanti dall'inabilità sia in termini lavorativi che di svolgimento delle mansioni quotidiane di chi ne è colpito. Solitamente, si tratta di condizioni croniche che possono quindi accompagnare la persona per il tutto corso della vita [2].

Lo schema classificativo delle malattie infiammatorie articolari e periarticolari comprende tre raggruppamenti principali: le artriti primarie (artrite reumatoide e spondiloentesoartriti), la polimialgia reumatica e la sindrome RS3PE (*Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema*). L'eterogeneità delle condizioni patologiche considerate non permette l'applicazione di un criterio classificativo unificante di tipo eziologico, patogenetico, relativo al fenotipo clinico o alla sede anatomica interessata dal processo infiammatorio [3]. In generale, l'artrite, e le sue diverse forme, si caratterizzano clinicamente per la presenza di dolore articolare, dolorabilità e limitazione al movimento e, ad oggi, non vi è possibilità di bloccare la progressione della patologia. Il decorso è variabile ma i sintomi possono essere alleviati mediante trattamento farmacologico [4].

Tra le diverse forme di artrite rientrano le **spondiloartriti** che interessano principalmente la colonna vertebrale.

Il termine spondiloartriti indica una famiglia di patologie infiammatorie croniche che condividono alcune caratteristiche genetiche e cliniche, tra cui, in particolare, l'infiammazione a carico dello scheletro assiale, con conseguente dolorabilità muscolo-scheletrica, riduzione della funzionalità e disabilità. Le spondiloartriti comprendono: la spondilite anchilosante, l'artrite reattiva o sindrome di Reiter, le spondiloartriti enteropatiche e l'artrite psoriasica [5].

Il dolore è il sintomo principale della spondiloartrite ed è particolarmente acuto nelle fasi iniziali della patologia. **I sintomi della malattia artritica si manifestano su diversi piani: fisico, psicologico e sociale.** Dal punto di vista fisico coloro che ne sono affetti possono lamentare una serie di sintomi quali dolori articolari, stanchezza e spossatezza, perdita della funzionalità motoria. La ridotta mobilità conseguente comporta elevato rischio di incorrere in patologie cardiovascolari, diabete, ipertensione, sovrappeso e obesità. Dal punto di vista psicologico, invece, i pazienti possono lamentare stress, depressione, rabbia,



ansia, senso di impotenza e mancanza di autocontrollo. Le problematiche finora descritte si riflettono a livello sociale con tendenza all'isolamento, difficoltà nel lavoro e a scuola, problemi sessuali [1].

L'attuale modello di gestione della spondiloartrite presenta alcune criticità. I professionisti sanitari in *setting* non specialistici spesso non riconoscono segni e sintomi delle spondiloartriti. Le presentazioni assiali spesso vengono diagnosticate erroneamente come lombalgie di tipo meccanico, con conseguente ritardo nel trattamento. Tra insorgenza dei sintomi e diagnosi intercorre un ritardo medio di 8,5 anni: solo il 15% circa dei casi riceve una diagnosi entro 3 mesi dalla presentazione iniziale [6]. Contrariamente alle credenze comuni, l'incidenza delle spondiloartriti assiali è simile tra uomini e donne. Inoltre, le spondiloartriti assiali non sono sempre evidenti alla radiografia standard e spesso si manifestano in pazienti HLAB27 positivi. Tuttavia, possono presentarsi anche in pazienti HLAB27 negativi. Le manifestazioni periferiche vengono spesso interpretate come problemi articolari o tendinei non collegati tra loro, generando diagnosi errate perché possono migrare tra diverse articolazioni. Anche in persone con comorbidità note (es. psoriasi), le spondiloartriti periferiche possono non essere

riconosciute [7].

Per quanto riguarda il trattamento delle spondiloartriti la Tabella 1 riporta le principali opzioni farmacologiche e non farmacologiche per il trattamento di queste condizioni patologiche [7, 8]. Se la terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) può essere già avviata a livello di cure primarie prima della conferma diagnostica, i farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia – *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs* (DMARD) – standard o biologici, dovrebbero essere prescritti solo in *setting* specialistici. Il monitoraggio continuo della terapia farmacologica e le eventuali modifiche in caso di riacutizzazione possono essere eseguiti sia a livello di cure primarie che secondarie.

Ad oggi, tuttavia, persiste un problema importante per i pazienti con spondiloartrite che si correla ad una appropriata gestione del dolore, sintomo dominante nel quadro clinico di questi pazienti. Il dolore cronico diffuso è molto presente tra i pazienti con spondiloartrite [11]. Pertanto, è fondamentale identificare i pazienti con dolore, non solo per una diagnosi accurata, ma soprattutto, per un trattamento ottimale e precoce della malattia infiammatoria. Inoltre, il dolore articolare rappresenta il principale problema legato

TABELLA 1

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO E NON FARMACOLOGICO DELLE SPONDILOARTRITI [7, 9, 10]

Spondiloartrite assiale	Artrite psoriasica ed altre spondiloartriti periferiche
<p>Terapia farmacologica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il trattamento di prima linea è la minore dose efficace di FANS, con adeguata valutazione e monitoraggio clinico; - Se la dose massima tollerata per 2-4 settimane non fornisce un adeguato miglioramento, passare ad un altro FANS o utilizzare bDMARD (<i>biological DMARD</i>) o JAKi (<i>Janus kinase inhibitors</i>) [9]. <p>Terapia non farmacologica</p> <ul style="list-style-type: none"> - I pazienti con spondiloartrite assiale dovrebbero essere inviati a un fisioterapista specializzato per un programma strutturato di riabilitazione; - Considerare l'idroterapia per gestire il dolore o il consulto di altre figure riabilitative sanitarie specializzate (terapista occupazionale, fisioterapista, ortottista, podologo, etc.) per i pazienti con limitazioni delle attività quotidiane. 	<p>Terapia farmacologica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le opzioni di trattamento di prima linea per le spondiloartriti periferiche includono infiltrazioni di steroidi per la monoartrite non progressiva e DMARD standard per la poliartrite periferica, l'oligoartrite e la monoartrite progressiva; - I bDMARD sono un'opzione per il trattamento dell'artrite psoriasica che non ha risposto ad un DMARD standard [10]; - I FANS alla minima dose efficace a breve termine, le infiltrazioni di steroidi o la terapia con steroidi orali a breve termine possono essere utilizzati in aggiunta a DMARD standard o biologici. <p>Terapia non farmacologica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Considerare l'invio a figure riabilitative sanitarie specializzate (fisioterapista, terapista occupazionale, ortottista, podologo, etc.) per i pazienti con limitazioni delle attività quotidiane.

alla patologia in quanto determina disagio psicologico ed alterazioni del sonno, e può essere causa di disabilità più importante del danno strutturale.

LA SPONDILITE ANCHILOSANTE

La **Spondilite Anchilosante** (SA) fa parte della eterogenea famiglia delle spondiloartriti (SpA), che comprende anche le spondiloartriti assiali non radiografiche (SpA-nonRx), le artriti reattive, le artriti associate alle malattie infiammatorie croniche intestinali, l'artrite psoriasica ed un meno definito gruppo di spondiloartriti indifferenziate. Tutte queste condizioni sono spesso associate alla presenza di HLAB27 e condividono la caratteristica che l'infiammazione articolare esordisce primariamente a livello della entesi. Nello specifico la SA è una malattia reumatologica infiammatoria cronica potenzialmente invalidante prevalentemente caratterizzata da rachialgia infiammatoria cronica ad esordio prima dei 45 anni di età [12].

La diagnosi di SA viene formulata utilizzando i criteri modificati di New York (NY) [13], che prevedono la presenza di segni di sacroileite in radiologia convenzionale (almeno di grado 2 se bilaterale, o di grado 3-4 se monolaterale) in associazione ad almeno un elemento tra:

- rachialgia infiammatoria cronica;
- limitazione della mobilità della colonna lombare;
- limitazione dell'espansione della gabbia toracica.

La malattia colpisce più frequentemente (66%-75%) individui di genere maschile, con picco di età tra i 20 ed i 30 anni. La sua prevalenza, largamente dipendente della prevalenza di HLAB27 cui è geneticamente correlata, si aggira tra lo 0,2% e lo 0,5% [12]. Colpisce sempre lo scheletro assiale, con marcata predilezione per le articolazioni sacroiliache, ma non infrequentemente anche le articolazioni e le entesi periferiche, prevalentemente agli arti inferiori e con localizzazione asimmetrica [12]. Una significativa percentuale di pazienti, compresa tra il 20% ed il 40%, presenta anche manifestazioni extra articolari, in particolare uveite anteriore, ma anche malattia infiammatoria cronica intestinale, psoriasi, disturbi della conduzione cardiaca, insufficienza aortica, interessamento polmonare, interessamento renale, osteoporosi e fratture vertebrali [12]. Utilizzando questi criteri che prevedono inderogabilmente l'evidenza radiologica di sacroileite, la diagnosi è però spesso tardiva. Si stima infatti che il tempo medio tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi sia compreso fra i 5 ed i 7 anni [12].

Data la potenziale limitazione dei criteri

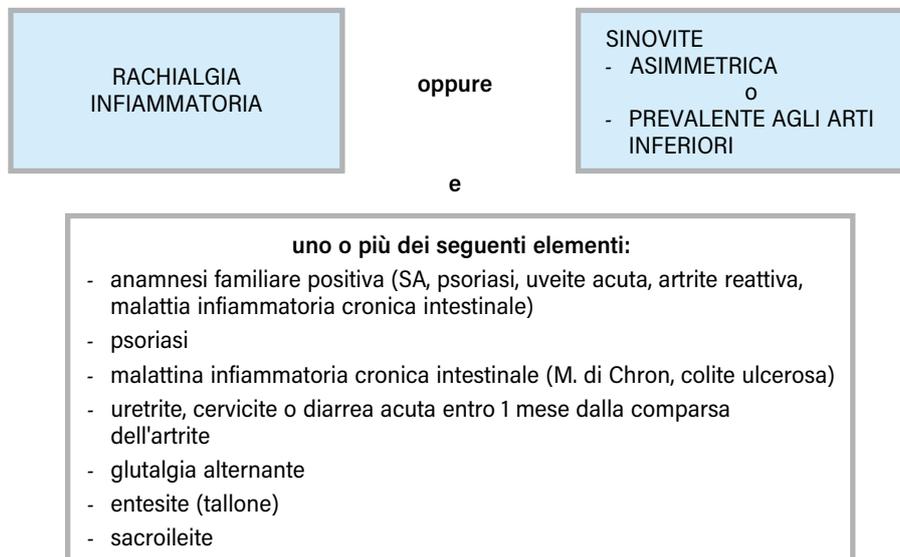
TABELLA 2

CRITERI DI AMOR E PUNTEGGI ATTRIBUITI AD OGNI CONDIZIONE CLINICA [12, 14]

Condizioni cliniche al momento della valutazione specialistica o in anamnesi	Punti
Dolore notturno con rigidità mattutina	1
Oligoartrite asimmetrica	2
Glotalgia se alternante alla natica destra o sinistra	1 2
Irite	2
Dattilite	2
Entesite di tallone o fascite plantare	2
Uretrite non gonococcica o cervicite antecedente al massimo di 4 settimane l'artrite	1
Diarrea acuta antecedente al massimo di 4 settimane l'artrite	1
Psoriasi, balanite o malattie infiammatorie croniche intestinali	2
Sacroileite all'RX (se bilaterale di grado ≥ 2 , se monolaterale ≥ 3)	3
Positività di HLAB27 o anamnesi familiare positiva per SA, Sindrome di Reiter, malattia infiammatoria cronica intestinale, uveite, o psoriasi	2
Buona risposta ai FANS entro 48 ore, o recidiva del dolore entro 48 ore dalla sua sospensione	2

FIGURA 1

CRITERI ESSG PER LA DIAGNOSI DI SPONDILOARTRITE (DOUGADOS M, 1991) [12, 15]



di NY modificati nel categorizzare l'intero spettro clinico delle SpA, negli anni '90 sono stati formulati i criteri di Amor [14] (Tabella 2) e quelli del Gruppo di Studio Europeo delle Spondiloartropatie (ESSG) [15] (Figura 1). Nel 2009 sono stati proposti i criteri ASAS, della Società Internazionale per la Valutazione delle Spondiloartriti, per la diagnosi delle spondiloartriti assiali [16] (Figura 2).

Negli ultimi 10 anni si è assistito ad un importante sforzo volto ad identificare strumenti il più possibile riproducibili nella valutazione clinica dei pazienti affetti da SA, soprattutto alla luce della disponibilità di nuovi farmaci efficaci per questa patologia, e volti, particolarmente, alla valutazione del grado di attività della malattia. Tra questi strumenti riportiamo il *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI [17] e l'*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* – ASDAS [18, 19].

Il questionario BASDAI è uno strumento basato esclusivamente su un'autovalutazione del paziente utilizzando una scala analogica visuale da 0 (assente) a 10 (massimo) in merito a 6 diversi ambiti. Un punteggio ≥ 4 è indicativo di malattia attiva. I limiti del questionario BASDAI consistono nel fatto che i vari ambiti hanno tutti lo stesso peso, la valutazione è esclusivamente soggettiva e, infine, non possiede elementi specifici che valutino l'infiammazione [12].

L'indice composito di attività di malattia ASDAS, proposto nel 2009 dall'ASAS, si basa, invece, su un punteggio ottenuto da ambiti rilevanti sia per il paziente che per il medico (Figura 3). Gli ambiti di valutazione da parte del paziente sono rappresentati dell'intensità del dolore al rachide, dalla durata della rigidità mattutina, dal dolore e/o la tumefazione delle articolazioni periferiche, dal suo stato generale di benessere, cui va aggiunto il valore della PCR. Il risultato ottenuto è un numero >0 , che consente di definire **quattro stadi di attività di malattia:**

- inattiva se ASDAS $<1,3$;
- moderata se ASDAS $\geq 1,3$ e $<2,1$;
- elevata se ASDAS $\geq 2,1$ e $\leq 3,5$;
- molto elevata se ASDAS $>3,5$ [16].

Tutte le linee-guida (LG) disponibili in letteratura concordano che **gli obiettivi primari del trattamento delle SA sono il controllo dei segni e dei sintomi, la prevenzione della progressione del danno, il mantenimento/normalizzazione delle capacità funzionali, dell'abilità lavorativa e della partecipazione sociale e la riduzione delle complicanze della malattia.**

L'obiettivo ideale è il raggiungimento della:

- **remissione**, definita come "assenza di elementi clinici e laboratoristici di significativa attività infiammatoria di malattia";

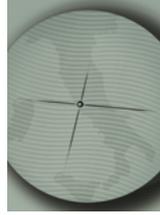


FIGURA 2

CRITERI ASAS PER LA DIAGNOSI DI SPONDILOARTRITE ASSIALE (RUDWALEIT M, 2009) APPLICABILE A PAZIENTI CON DOLORE LOMBARE DA 3 O PIÙ MESI E COMPARSO PRIMA DEI 45 ANNI DI ETÀ [12, 16]

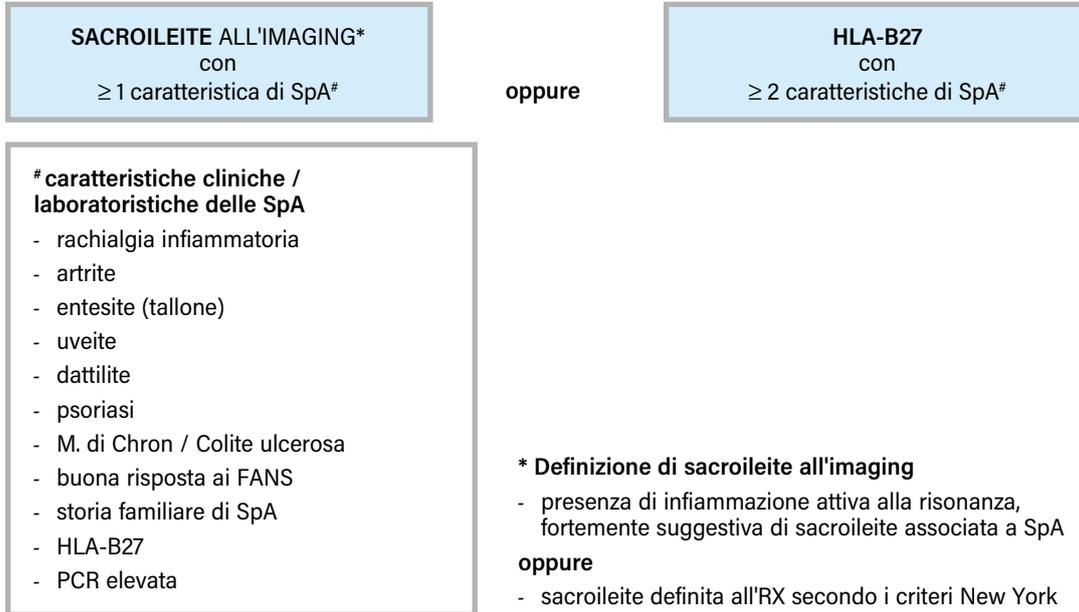


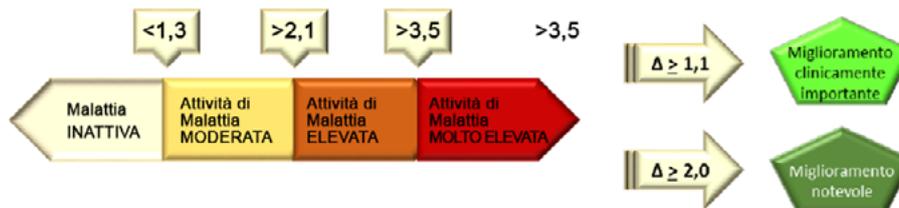
FIGURA 3

SCORE ASDAS E RISPETTIVI CRITERI DI GRAVITÀ E DI MIGLIORAMENTO CLINICO [12, 20]

Score ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Mal di schiena [0-10]	<input type="text"/>
Figidfità mattutina [0-10]	<input type="text"/>
Patient Global (PGA) [0-10]	<input type="text"/>
Dolore periferico/gonfiore [0-10]	<input type="text"/>
PCR* (mg/L)	<input type="text"/>
VES (mm/h)	<input type="text"/>
ASDAS (calcolato utilizzando PCR)	<input style="border: 1px solid blue;" type="text"/>
ASDAS (calcolato utilizzando VES)	<input style="border: 1px solid blue;" type="text"/>

Attività di malattia in base allo score ASDAS



* Un valore di PCR <2 non può essere inserito

- **attività minima di malattia**, definita caso per caso con un approccio di “trattamento verso l’obiettivo” [21].

Poiché l’obiettivo di remissione non è sempre raggiungibile, in particolare nei pazienti con malattia di lunga durata, è raccomandata una strategia di monitoraggio del paziente ispirata al paradigma del *treat to target*, ovvero all’adeguamento della terapia sulla base di obiettivi terapeutici prestabiliti e personalizzati nel singolo paziente e dei risultati effettivamente ottenuti [12].

La terapia farmacologica della SA, secondo le principali LG internazionali [9, 22-25], prevede il ricorso a:

- FANS;
- Glucocorticoidi (solo in caso di coinvolgimento periferico);
- DMARDs tradizionali (cDMARDs: sulfasalazina=SSZ e metotressato=MTX). Il ricorso a questi farmaci è indicato se è presente concomitante artrite periferica;
- bDMARDs, in caso di inadeguata risposta al trattamento con FANS.

Per quanto concerne, la mancata risposta al trattamento di prima linea con FANS, recentemente le LG EULAR hanno inserito nelle raccomandazioni 2022, per il trattamento delle forme assiali, oltre all’uso dei bDMARDs anche il ricorso a JAK inibitori [9].

Le LG nazionali [12] raccomandano quale prima linea di trattamento per il controllo dei sintomi della SA l’uso di almeno 2 FANS/ COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato. Inoltre, vengono raccomandate le infiltrazioni locali (intraarticolari o perientesitiche) di steroidi nelle forme oligoarticolari o entesitiche, quando la sede non ne costituisca controindicazione.

L’uso di cDMARDs nelle forme con interessamento prevalentemente assiale non è raccomandato; tali farmaci possono essere utilizzati esclusivamente quando si rende necessario controllare manifestazioni periferiche (nel rispetto delle regole per la prescrizione *off-label*).

Le LG elaborate dalla Regione Emilia Romagna (2017) [12] raccomandano di iniziare il trattamento con bDMARDs (anti-TNF alfa: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari o un inibitore dell’IL-17A: secukinumab), considerando le vigenti condizioni di rimborsabilità SSN, nel rispetto delle indicazioni

terapeutiche registrate ed in presenza di entrambe le seguenti condizioni:

- *fallimento terapeutico* ad almeno 2 cicli di FANS/COXIB somministrati per un periodo di 46 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- *presenza di malattia attiva* definita per la SA come segue: malattia attiva da >4 settimane e BASDAI >4.

Sulla base delle conoscenze attuali la scelta di iniziare il trattamento con bDMARDs si fonda maggiormente sulla documentata efficacia nel controllo dei sintomi. Premesso che per gli anti-TNF alfa i dati di efficacia e sicurezza disponibili sono più consolidati che per l’anti IL-17A, in assenza di studi di confronto diretto non ci sono criteri clinici forti per guidare la scelta fra bDMARDs disponibili.

Sempre secondo quanto riportato nelle LG della Regione Emilia Romagna [12], nella scelta del farmaco biologico da utilizzare nel singolo paziente dovrebbero essere considerati preferenzialmente:

- etanercept, o eventualmente secukinumab, nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- infliximab o adalimumab in presenza di M. Crohn; infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab o golimumab in presenza di manifestazioni oculari.

In assenza degli elementi clinici sopra indicati, la scelta fra i diversi farmaci nel singolo paziente dovrà considerare il farmaco con il migliore rapporto costo/beneficio, nel rispetto anche delle preferenze del paziente. In caso di fallimento, intolleranza o comparsa di effetti collaterali ad un bDMARDs è appropriato iniziare un altro [12].

Il trattamento dei pazienti con SA con farmaci bDMARDs ha dimostrato di essere efficace, in particolare nel controllo dei segni e dei sintomi di queste malattie. Rispetto alla loro efficacia sul rallentamento della progressione del danno strutturale i risultati osservati negli studi appaiono modesti e i dati disponibili non sono conclusivi [12].

Secondo le LG della Regione Emilia Romagna (2017) [12], in caso di risposta favorevole ai bDMARDs, (valutata a 3 mesi dall’inizio del farmaco) il trattamento dovrà essere continuato. La valutazione della risposta, intesa come miglioramento relativo del BASDAI $\geq 50\%$ o assoluto di ≥ 2 punti dovrà

essere effettuata ogni 6 mesi. In caso di remissione prolungata (>6 mesi) potrà essere presa in considerazione una lenta riduzione della posologia del bDMARDs, fino anche all'eventuale sua sospensione. In caso di riacutizzazione della malattia si raccomanda di riprendere subito il trattamento.

Si specifica, inoltre, che il 3 agosto 2022, con Determina AIFA n. 545/2022, è stata aggiunta alle opportunità terapeutiche sopra indicate, anche il farmaco Upadacitinib (Rinvoq) indicato nel trattamento della SA attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Ad oggi persiste un problema importante per i pazienti con SA che si correla ad una appropriata gestione del dolore/fatica, sintomo dominante nel quadro clinico di questi pazienti, particolarmente acuto nelle fasi iniziali della patologia, ma presente anche come dolore residuo nei pazienti in trattamento. Il dolore/fatica rappresenta un problema importante legato alla patologia in quanto si manifesta su diversi piani: fisico, psicologico e sociale. Lo stesso, infatti, determina nei pazienti disagio psicologico ed alterazioni del sonno, può essere causa di disabilità importante quanto il danno strutturale e può, inoltre, ostacolare l'attività produttiva dei pazienti in età lavorativa, sia in termini di assenteismo che di presenteismo (ovvero la presenza sul posto di lavoro anche in comprovate condizioni di malessere).

La SA, dunque, rappresenta un onere importante per l'assistenza sanitaria ed è associata ad un elevato carico di malattia legato al costo per il trattamento e ai costi, diretti e indiretti, che vengono generati dalla gestione della patologia stessa. Oggi risulta necessario migliorare il trattamento di tutti i pazienti affetti da questa condizione patologica, ottimizzarne l'assistenza sanitaria e valutare pienamente l'impatto e il beneficio dei diversi approcci di gestione, in rapporto alla severità del quadro clinico presentato e dal relativo grado di attività della malattia, nonché del reale bisogno di salute del paziente che ne è affetto.

IL SIGNIFICATO E L'IMPORTANZA DEL "VALORE" PER IL NOSTRO SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

Per affrontare le sfide attuali del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN), occorre riorganizzare il sistema tenendo in

considerazione le esigenze di tutti gli *stakeholder* e ponendo al centro il "valore". Il concetto di valore non deve riferirsi solo agli esiti di salute (*outcome*) relativi ai costi [26, 27], ma deve tener conto di quanto bene le risorse siano distribuite a differenti gruppi di popolazione (*valore allocativo*), di quanto queste risorse siano appropriatamente usate per raggiungere risultati di salute, relativamente ad individui con specifici bisogni, presenti nella popolazione (*valore tecnico*), e di quanto questi risultati di salute siano allineati al sistema valoriale di ciascun individuo e alle sue preferenze (*valore personale*) [28-30].

Nel 2019 l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) istituito dalla Commissione Europea, ha pubblicato un importante documento dal titolo *Opinion on Defining value in "value-based healthcare"* [31]. Il gruppo di esperti propone il modello di "*quadruple value*", aggiungendo una quarta dimensione del valore: il **valore sociale** o *societal value*.

L'EXPH propone, quindi, l'assistenza sanitaria basata sul valore come un concetto completo fondato su quattro *value-pillars*: un'assistenza adeguata per raggiungere gli obiettivi personali dei pazienti (*valore personale*), il conseguimento di migliori risultati possibili con le risorse disponibili (*valore tecnico*), un'equa distribuzione delle risorse tra tutti i gruppi di pazienti (*valore allocativo*) e il contributo dell'assistenza sanitaria alla partecipazione e alla connessione sociale (*valore sociale*).

Queste quattro dimensioni del "valore" assicurano i pilastri fondamentali dei sistemi sanitari basati sulla solidarietà: il principio di equità può essere assicurato da un'equa allocazione delle risorse, un'equa distribuzione può essere assicurata dal contributo dell'assistenza sanitaria alla coesione sociale, l'efficienza può essere garantita da un'ottimale allocazione delle risorse, la centralità del paziente e la qualità dell'assistenza possono essere garantite da un'interazione, mirata su benefici e danni per la salute, tra medici e pazienti [31].

Sulla base di quanto descritto, risulta evidente l'esigenza di prendere in esame e mettere a fuoco un Sistema *Value-based* di assistenza dedicato alle persone con SA con l'obiettivo di mettere concretamente il paziente al centro. Questa esigenza è strettamente collegata all'evidente impatto sociale di questa malattia e alle difficoltà crescenti di un SSN che,

seppur attraversato da profonde trasformazioni organizzative e stretto nella morsa di una crescita esponenziale dei bisogni di salute, è chiamato ad assicurare una gestione unitaria e integrata di una patologia complessa come la SA.

OBIETTIVO DEL PROGETTO

La principale sfida del SSN è quella di rispondere efficacemente al crescente bisogno di salute della popolazione attraverso l'allocazione efficiente delle risorse sanitarie. L'obiettivo comune a tutti gli *stakeholder* dell'attuale panorama sanitario dovrebbe essere quello di fornire un'assistenza sanitaria di elevato valore e ciò richiede il perseguimento di un sistema *patient-centered* e un processo di convergenza delle organizzazioni sanitarie verso un'assistenza *value-based*.

In considerazione delle criticità caratterizzante l'attuale panorama sanitario, la presente analisi si pone l'obiettivo di determinare l'impatto economico legato alla gestione del dolore residuo nei pazienti affetti da SA in trattamento con farmaci biologici (bDMARDs) quali anti-TNF alfa (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab originatori o biosimilari) e un inibitore dell'IL-17 (secukinumab), nella prospettiva del SSN e dell'intera società.

METODI

La presente progettualità ha previsto 4 fasi, quali:

- **Fase 1:** analisi preliminare della letteratura scientifica sulle caratteristiche del percorso di cura e sull'assorbimento delle risorse per il trattamento della SA;
- **Fase 2:** elaborazione di un modello economico che ha analizzato l'impatto economico della SA (su indicazione dei Clinici coinvolti), nella prospettiva del SSN (terzo pagante) e dell'intera società;
- **Fase 3:** costruzione di un questionario ad hoc funzionale alla raccolta dei dati per il popolamento del modello economico e *survey* con gli esperti coinvolti;
- **Fase 4:** validazione del modello economico da parte degli esperti coinvolti nel progetto.

Modello di valutazione economica

Lo scopo della presente analisi di *cost-of-illness* [32] è quello di determinare l'impatto, in termini di risorse assorbite, di una migliore gestione del dolore nei pazienti affetti da SA, nel *setting* assistenziale italiano. Il modello farmacoeconomico è basato sull'implementazione di un albero probabilistico in cui, per ciascuna strategia terapeutica considerata, ne è stata ponderata l'efficacia clinica in termini di score ASDAS e relativa spesa sanitaria.

L'analisi economica è stata condotta secondo le metodiche dell'*Activity Based Costing* (ABC). Tale strumento per la determinazione dell'assorbimento delle risorse e la successiva valutazione del costo pieno dell'intervento oggetto dell'analisi si compone di tre fasi:

1. *identificazione delle risorse*, in cui sono identificate le risorse necessarie all'erogazione delle terapie farmacologiche in esame, distinguendo ruoli e tempistiche in ciascuna fase nonché i segmenti in cui è scomponibile il processo, permettendo di associare il costo relativo a ciascuna operazione effettuata, o unità di materiale utilizzata, e consentendo di calcolare il costo pieno di tali sub-attività;
2. *misurazione dei costi*, in cui, identificate le risorse necessarie all'erogazione dei trattamenti considerati, ne è effettuata la misurazione in termini di costo facendo riferimento a fonti quali: Tariffario DRG, Tariffario delle Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali, letteratura scientifica, etc;
3. *valorizzazione dei risultati*: i valori monetari sono attribuiti ai rispettivi *driver* di costo, permettendo di determinare il valore pieno di ciascuna azione realizzata e del processo di erogazione nel suo complesso [33].

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza sui risultati dell'analisi è stata realizzata un'analisi di sensibilità univariata [34] in cui è stato ipotizzato un grado di incertezza caratterizzante i parametri considerati all'interno del modello di valutazione economica pari al 25% del loro valore medio considerato nello scenario base, per individuare i *driver* che comportano il maggiore scostamento dai risultati ottenuti nello scenario di riferimento.

Efficacia clinica

Il punteggio della scala *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) è un nuovo indice composito per valutare l'attività della malattia nella SA che combina cinque variabili di attività della malattia con una sovrapposizione solo parziale, risultando in un singolo punteggio con una migliore validità, una maggiore capacità discriminativa e una migliore sensibilità al cambiamento rispetto alle variabili a elemento singolo.

Tra i vari elementi contemplati nella scala, lo *score* include quattro parametri auto-risportati:

- mal di schiena (0-10 cm, scala analogica visiva [VAS] o 0-10, scala di valutazione numerica [NRS]);
- durata della rigidità al risveglio (VAS/NRS);
- dolore/gonfiore periferico (VAS/NRS);
- valutazione globale dell'attività della malattia (VAS/NRS).

Il passo successivo che ha portato al consolidamento dell'ASDAS come strumento per misurare l'attività della SA è stato lo

sviluppo di limiti per gli stati di attività della malattia e punteggi di miglioramento. Sono stati poi proposti specifici *cut-off* definendo quattro stati di attività della malattia:

- inattiva;
- attività di malattia moderata;
- attività di malattia elevata;
- attività di malattia molto elevata.

I 3 *cut-off* selezionati per separare questi stati (Figura 4) sono:

- <1.3: "malattia inattiva" e "bassa attività di malattia";
- <2.1: "attività di malattia moderata" e "attività di malattia elevata";
- >3,5: "alta attività di malattia" e "attività di malattia molto alta" [20, 35].

I *cut-off* definiti per valutare il miglioramento clinico (Figura 5) sono:

- un cambiamento $\geq 1,1$ unità per "miglioramento clinicamente importante";
- un cambiamento $\geq 2,0$ unità per "miglioramento importante" [20].

Dal confronto degli *score* misurati mediante la scala ASDAS reperibili nella letteratura scientifica disponibile riguardanti le popolazioni

FIGURA 4

CUT-OFF PER GLI STATI DI ATTIVITÀ DELLA SA [20, 35]

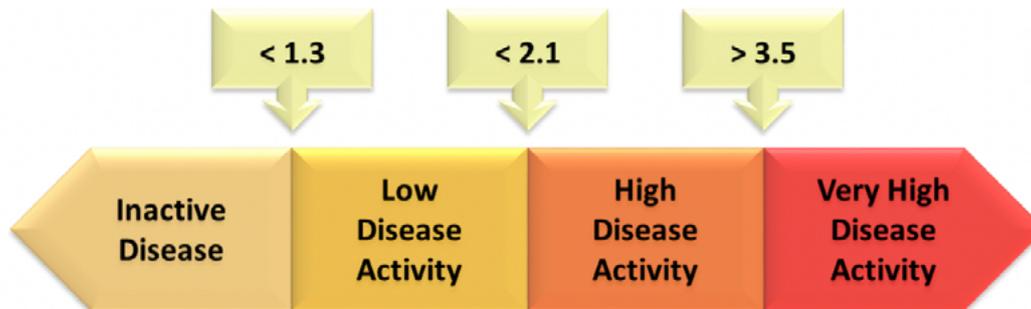
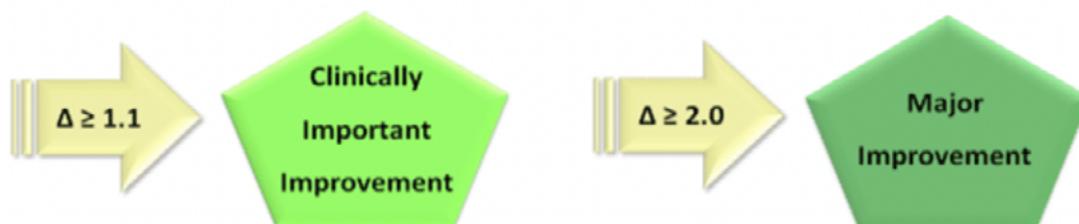


FIGURA 5

CUT-OFF PER I PUNTEGGI DI MIGLIORAMENTO [20]



target per le alternative farmacologiche oggetto di analisi, si evince un vantaggio osservabile nella popolazione gestita mediante ricorso ad upadacitinib (Tabella 3).

Valorizzazione delle risorse

L'analisi economica considera tre macrocategorie di assorbimento risorse legate all'erogazione delle terapie oggetto di analisi:

- costi di monitoraggio del paziente durante

il periodo di follow-up (Tabella 4);

- costi di ricorso a prestazioni specialistiche per acuti (Tabella 5);
- costi indiretti: perdite di produttività del paziente e del suo *caregiver* per il supporto informale alla terapia (Tabella 6 - assenteismo/presenteismo lavorativo);
- costo di acquisizione delle terapie farmacologiche (Tabelle 7-8).

TABELLA 3

EFFICACIA CLINICA (SCORE ASDAS) PER TERAPIA FARMACOLOGICA CONSIDERATA NELL'ANALISI				
Coni	Inactive disease (ASDAS <1,3)	Low disease activity (ASDAS ≥1,3 e <2,1)	High disease activity (ASDAS ≥2,1 e ≤3,5)	Very high disease activity (ASDAS >3,5)
Adalimumab [36]	17,25%	34,05%	15,95%	32,75%
Certolizumab [37]	17,75%	0,83%	49,18%	32,25%
Etanercept [38]	0,83%	17,75%	49,18%	32,25%
Golimumab [39]	18,25%	0,35%	49,65%	31,75%
Infliximab [40]	13,52%	13,24%	40,99%	32,25%
Secukinumab [40]	13,52%	13,24%	40,99%	32,25%
Upadacitinib [41]	19,62%	34,94%	15,06%	30,38%

TABELLA 4

COSTO UNITARIO DEGLI ESAMI/VISITE PER IL MONITORAGGIO DELLA CONDIZIONE CLINICA DEL PAZIENTE	
	Costo unitario
Visita specialistica	€ 20,66
Risonanza magnetica nucleare (RM) muscoloscheletrica	€ 133,28
RX rachide/bacino	€ 82,89
Radiografia della colonna cervicale	€ 18,08
Radiografia della colonna toracica (dorsale)	€ 17,30
Radiografia della colonna lombosacrale	€ 17,30
Radiografia completa degli arti inferiori e del bacino sotto carico	€ 30,21
Velocità di Eritrosedimentazione (VES)	€ 1,95
Proteina C reattiva (PCR)	€ 3,87
Esami ematochimici	€ 13,86
Emocromo: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND. DERIV., F. L.	€ 3,17
Creatinina [S/U/dU/La]	€ 1,13
Azotemia/urea	€ 1,13
Aspartato aminotransferasi (AST) (GOT)	€ 1,04
Alanina aminotransferasi (ALT) (GPT)	€ 1,00
Esame urine	€ 2,17
Protidogramma / elettroforesi proteica	€ 4,23

TABELLA 5

COSTO UNITARIO DELLE PRESTAZIONI SPECIALISTICHE PER ACUTI	
	Costo unitario
Non attribuibile ad altro DRG	€ 457,00
Accesso in Pronto Soccorso	€ 261,35
TOTALE	€ 718,35

TABELLA 6

GUADAGNO ORARIO PER CLASSE LAVORATIVA E DISTRIBUZIONE CAREGIVER TRA LE CLASSI LAVORATIVE			
Classe lavorativa	Guadagno annuale [28]	Guadagno orario*	% di caregiver di ciascuna classe lavorativa
Dirigenti	€ 101.096,00	€ 48,60	1,30%
Manager (livello intermedio)	€ 54.136,00	€ 26,03	4,40%
Impiegato	€ 30.770,00	€ 14,79	36,00%
Lavoratore/Apprendista	€ 24.780,00	€ 11,91	58,30%

(*) È stata considerata una media di 40 ore lavorative settimanali

Acquisizione delle alternative farmacologiche e somministrazione

Per la determinazione del costo di acquisizione delle alternative farmacologiche considerate, è stato fatto riferimento alle Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) relative ai farmaci in Classe di rimborsabilità A e H [42] in cui si è reperito il costo unitario (prezzo/mg) di ciascun farmaco incluso nell'analisi, e mediante le quali è stato possibile, attraverso il ricorso al *Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto* (RCP) di ciascun principio attivo e la determinazione della posologia/die media e della frequenza di somministrazione, determinare il costo totale associato al ricorso alle specialità farmaceutiche oggetto di studio (Tabelle 7-8).

Follow-up

Per quanto concerne la determinazione delle risorse associate al follow-up dei pazienti affetti da SA inerenti al ricorso a visite specialistiche ed esami diagnostici volte al monitoraggio della condizione clinica dei pazienti e la relativa frequenza, è stato fatto riferimento ad un *panel* di esperti nella gestione di individui affetti da tale patologia operanti nel *setting* assistenziale italiano. Al fine di valorizzare economicamente tali procedure,

è stato fatto riferimento al Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale [43]. La Tabella 4 riporta il costo unitario delle visite e specialistiche e degli esami diagnostici considerati nell'analisi.

Prestazioni specialistiche per acuti

Per la determinazione del costo dei ricoveri necessari per la fase sintomatologica acuta in pazienti affetti da SA si è fatto ricorso al Tariffario delle Prestazioni Specialistiche per Acuti (DRG) del Ministero della Salute [44] (Tabella 5).

Perdite di produttività

L'analisi ha anche preso in considerazione la perdita di produttività in cui incorrono i pazienti ed i loro *caregiver* per supportare l'erogazione della terapia. È stato assunto che i pazienti/*caregiver* fossero distribuiti, in termini di tipologia di impiego, sulla base dei dati reperiti nel report *Job Pricing: All About Rewards – Salary Outlook 2019* [45] in cui è indicata la percentuale di lavoratori afferenti a quattro macroclassi di impiego, a cui corrispondono altrettante macroclassi remunerative (Tabella 6):

- dirigenti;
- *manager* di livello intermedio;

- impiegati;
- lavoratori/apprendisti.

Tale distribuzione è stata utilizzata per pesare la perdita di produttività oraria media dei *caregiver* considerando le macroclassi retributive riportate in Tabella 6. Per la determinazione dei costi indiretti determinati dalla perdita di produttività dei pazienti/*caregiver*, è stato indagato il numero di ore medio dedicato all'erogazione della terapia mediante somministrazione del questionario al *panel* di esperti nonché la percentuale di pazienti che fossero supportati informalmente da un *caregiver*.

RISULTATI

Acquisizione delle alternative farmacologiche e somministrazione

In Tabella 7 sono indicati i costi di acquisizione delle principali terapie attualmente in uso per la gestione dei pazienti affetti da SA, mentre in Tabella 8 sono riportati i costi di acquisto delle specialità farmacologiche

utilizzate per il *management* dei sintomi correlati alla patologia.

Per quanto concerne i farmaci specifici per la gestione della sintomatologia correlata alla SA, dall'analisi emerge come il costo maggiore sia quello caratterizzante la macrocategoria farmacologica degli oppioidi deboli (€84,76), al contrario del paracetamolo che, con un costo complessivo di €8,57, risulta essere il farmaco associato alla spesa più contenuta tra quelli considerati nell'analisi. Per la stima di tali costi, coerentemente a quanto indicato nelle LG internazionali, è stato considerato un tempo medio di gestione dei sintomi pari a due mesi (Tabella 8).

Follow-up

In Tabella 9 è riportato il numero e la tipologia di visite/esami mensili per il monitoraggio della condizione clinica del paziente per grado di gravità della patologia così come emerso dalla somministrazione della *survey* ai clinici coinvolti. Pesando il costo unitario di ciascuna prestazione per la relativa frequenza è stato possibile determinare la spesa media relativa al

TABELLA 7

COSTI DI ACQUISIZIONE DELLE ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE PER LA GESTIONE DELLA SA

	Costo/ mg	Freq. mensile	MG	€/somm.	€ farmaco	Costo mensile		
Metotrexato	€ 0,08	16,00	5,00	N/A	€ 6,39	€ 6,39		
	Costo/ mg	Freq. mensile	MG	€/somm.	€ farmaco	Costo mensile	Durata (mesi)	Costo totale
Adalimumab - originator	€ 19,90	2,00	40,00	€ 125,96	€ 1.597,99	€ 1.723,95	21,67	€ 37.352,27*
Adalimumab - biosimilare	€ 14,89	2,00	40,00	€ 125,96	€ 1.197,81	€ 1.323,77	17,00	€ 22.504,14*
Certolizumab	€ 3,07	2,00	200,00	€ 125,96	€ 1.233,79	€ 1.359,75	18,33	€ 24.928,70*
Etanerceptv- originator	€ 4,61	8,00	25,00	€ 125,96	€ 921,03	€ 1.046,99	19,67	€ 20.590,72
Etanercept - biosimilare	€ 3,07	8,00	25,00	€ 125,96	€ 613,69	€ 739,65	17,00	€ 12.574,05
Golimumab	€ 17,40	1,00	50,00	€ 125,96	€ 876,55	€ 1.002,51	24,00	€ 24.060,13*
Infliximab - originator	€ 4,64	1,50	350,00	€ 206,24	€ 2.439,92	€ 2.646,15	16,67	€ 44.102,58*
Infliximab - biosimilare	€ 3,86	1,50	350,00	€ 206,24	€ 2.034,36	€ 2.240,59	14,33	€ 32.115,15*
Secukinumab	€ 3,16	1,00	300,00	€ 125,96	€ 954,01	€ 1.079,97	18,33	€ 19.799,49*
Upadacitinib	€ 1,90	30,5	15,00	N/A	€ 871,43	€ 871,43	18,45	€ 16.077,86

(*) in associazione al metotrexato

TABELLA 8

ACQUISIZIONE ALTERNATIVE FARMACOLOGICHE - FARMACI SINTOMATICI PER IL DOLORE								
	€/mg	Freq. mensile	MG	€/somm.	€ farmaco	Costo mensile	Durata (mesi)	Costo totale
FANS								
Acido acetilsalicilico	€ 0,0007	30,50	100,00	N/A	€ 2,05	€ 2,05	2,00	€ 4,10
Diclofenac	€ 0,0039	30,50	50,00	N/A	€ 6,00	€ 6,00	2,00	€ 12,00
Ibuprofene	€ 0,0004	30,50	800,00	N/A	€ 8,64	€ 8,64	2,00	€ 17,28
Indometacina	€ 0,0069	30,50	100,00	N/A	€ 21,08	€ 21,08	2,00	€ 42,17
Acido meclofenamico	€ 0,0427	30,50	5,00	N/A	€ 6,51	€ 6,51	2,00	€ 13,01
Piroxicam	€ 0,0204	14,00	20,00	N/A	€ 5,72	€ 5,72	2,00	€ 11,43
Nabumetone	€ 0,0006	30,50	1000,00	N/A	€ 18,84	€ 18,84	2,00	€ 37,69
Nimesulide	€ 0,0009	15,00	200,00	N/A	€ 2,66	€ 2,66	2,00	€ 5,32
Celecoxib	€ 0,0019	15,00	200,00	N/A	€ 5,63	€ 5,63	2,00	€ 11,27
MEDIA						€ 8,57	2,00	€ 17,14
Paracetamolo								
Paracetamolo	€ 0,0006	7,00	1000,00	N/A	€ 4,28	€ 4,28	2,00	€ 8,57
MEDIA						€ 4,28	2,00	€ 8,57
Oppioidi deboli								
Tramadolo	€ 0,0141	15,00	200,00	N/A	€ 42,38	€ 42,38	2,00	€ 84,76
MEDIA						€ 42,38	2,00	€ 84,76
Antidepressivi (SSRI)								
Paroxetina	€ 0,0136	30,50	20,00	N/A	€ 8,32	€ 8,32	2,00	€ 16,63
Sertralina	€ 0,0049	30,50	50,00	N/A	€ 7,47	€ 7,47	2,00	€ 14,95
Citalopram	€ 0,0145	30,50	20,00	N/A	€ 8,87	€ 8,87	2,00	€ 17,74
Escitalopram	€ 0,0294	30,50	10,00	N/A	€ 8,97	€ 8,97	2,00	€ 17,94
Fluoxetina	€ 0,0127	30,50	20,00	N/A	€ 7,75	€ 7,75	2,00	€ 15,50
Fluvoxamina	€ 0,0054	30,50	100,00	N/A	€ 16,33	€ 16,33	2,00	€ 32,66
MEDIA						€ 9,62	2,00	€ 19,24

monitoraggio del paziente per livello di gravità della SA. Pazienti classificati con uno *score* ASDAS inferiore a 1,3 sono caratterizzate da un costo di follow-up pari a €122,13 mentre pazienti con *score* superiore a 3,5 sono associati ad una spesa media di €389,24. Le due classi intermedie si caratterizzano per un costo pari a €129,02 e €322,33 rispettivamente per gli stati *low disease activity* e *high disease activity*.

Prestazioni specialistiche per acuti

In Tabella 10 è riportato il tasso di ricorso ai ricoveri per grado di gravità della patologia così come emerso dalla *survey* condotta. Pesando il

costo unitario di ciascun ricovero per il relativo tasso è stato possibile determinare la spesa media relativa alla gestione in acuto del paziente per livello di gravità della SA. In particolare, si rileva come il ricorso al ricovero ospedaliero avvenga per pazienti caratterizzati da *score* ASDAS superiori a 2,1. Solo una quota marginale dei pazienti necessita di ricovero (Tabella 10).

Perdite di produttività

In Tabella 11 è riportato il numero di giornate perse da parte del *caregiver* su base mensile per il supporto informale al paziente affetto da SA così come emerso dalla *survey*

TABELLA 9

NUMERO E TIPOLOGIA DI VISITE/ESAMI MENSILI PER IL MONITORAGGIO DELLA CONDIZIONE CLINICA DEL PAZIENTE PER GRADO DI GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA E COSTO MENSILE PER STATO DI SALUTE				
	Inactive disease (ASDAS <1,3)	Low disease activity (ASDAS ≥1,3 e <2,1)	High disease activity (ASDAS ≥2,1 e ≤3,5)	Very high disease activity (ASDAS >3,5)
Visita specialistica	2,00	2,33	3,33	4,67
Risonanza magnetica nucleare (RM) muscoloscheletrica	0,42	0,44	0,75	1,00
Ecografia degli arti superiori o inferiori o distrettuale, arteriosa	0,00	0,00	1,00	1,00
Tomografia computerizzata (TC) rachide/bacino	0,33	0,33	0,63	0,60
Velocità di Eritrosedimentazione (VES)	2,00	2,00	4,00	6,00
Proteina C reattiva (PCR)	2,00	2,00	4,00	6,00
Emocromo	2,00	2,00	4,00	6,00
COSTO TOTALE per stato di salute	€ 122,13	€ 129,02	€ 322,33	€ 389,24

TABELLA 10

TASSO DI RICORSO AL RICOVERO OSPEDALIERO A CAUSA DELLA CONDIZIONE PER GRADO DI GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA				
	Inactive disease (ASDAS <1,3)	Low disease activity (ASDAS ≥1,3 e <2,1)	High disease activity (ASDAS ≥2,1 e ≤3,5)	Very high disease activity (ASDAS >3,5)
% PS con attivazione di DRG	0,00%	0,00%	5,00%	8,33%
COSTO TOTALE per stato di salute	€ 0,00	€ 0,00	€ 35,92	€ 59,86

TABELLA 11

PERCENTUALE DI PAZIENTI CHE RICEVE IL SUPPORTO INFORMALE DA PARTE DI UN CAREGIVER E NUMERO DI GIORNATE LAVORATIVE PERSE A CAUSA DELLA CONDIZIONE PER GRADO DI GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA - CAREGIVER				
% pazienti assistiti da un caregiver				11,67%
	Inactive disease (ASDAS <1,3)	Low disease activity (ASDAS ≥1,3 e <2,1)	High disease activity (ASDAS ≥2,1 e ≤3,5)	Very high disease activity (ASDAS >3,5)
Giornate perse/mese	1,23	2,83	4,43	6,67
COSTO TOTALE per stato di salute	€ 121,28	€ 278,62	€ 435,96	€ 655,58

condotta. Dall'indagine è inoltre emerso che l'11,67% dei pazienti riceve supporto informale da parte di un *caregiver*. Pesando il costo unitario per ora lavorativa persa, assumendo una media di cinque ore lavorative/die è stato possibile determinare la perdita di produttività media relativa alla gestione del paziente per livello di gravità della SA.

In particolare, si rileva come il *range* di giornate lavorative perse vari da 1,23/mese per i pazienti caratterizzati da *score* ASDAS

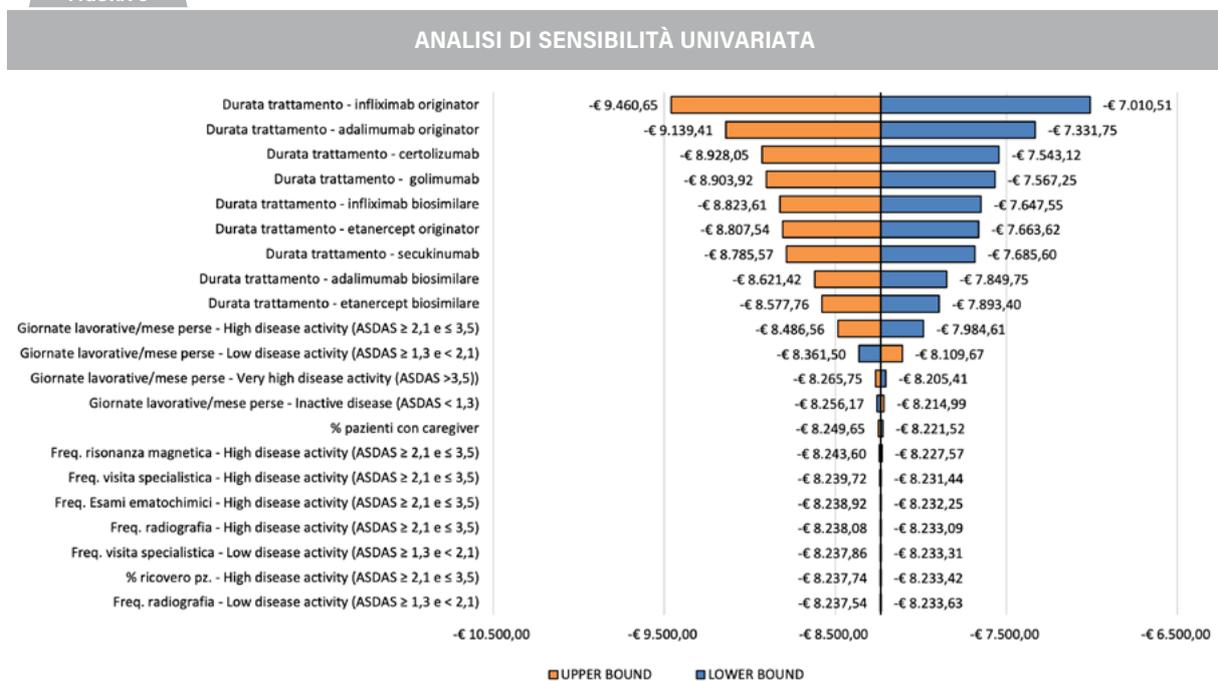
inferiori a 1,3 a 6,67/mese per i pazienti con *score* ASDAS superiore a 3,5. Tali classi di pazienti sono caratterizzate da una perdita di produttività annuale da parte del *caregiver* pari a €121,28 e €655,58 rispettivamente con le classi intermedie associate a valori pari rispettivamente a €278,62 e €435,96 per i pazienti con *score* ASDAS ricompreso tra 1,3 e 2,1 e 2,1 e 3,5.

In Tabella 12 è riportato il numero di giornate e di ore/die caratterizzate da perdita

TABELLA 12

NUMERO DI GIORNATE/ORE LAVORATIVE CARATTERIZZATE DA "PRESENTEISMO" E PERDITE DI PRODUTTIVITÀ PER STATO DI SALUTE				
N° giorni/mese con perdita di produttività sul lavoro				8,38
N° ore/die con perdita di produttività sul lavoro				2,03
	Inactive disease (ASDAS <1,3)	Low disease activity (ASDAS ≥1,3 e <2,1)	High disease activity (ASDAS ≥2,1 e ≤3,5)	Very high disease activity (ASDAS >3,5)
COSTO TOTALE per stato di salute	€ 3.913,16	€ 5.261,79	€ 6.610,41	€ 8.492,86

FIGURA 6



di produttività sul lavoro riconducibile alla SA. Pesando il costo unitario per ora lavorativa persa, assumendo anche per il paziente una media di cinque ore lavorative/die è stato possibile determinare la perdita di produttività media associabile alla SA e relativa sia al presenteismo (inefficienze sul posto di lavoro dovute alla patologia) sia all'assenteismo (giornate di lavoro perse) per livello di gravità della condizione. Si rileva come i costi indiretti su base annuale varino da €3.913,16 per i pazienti caratterizzati da score ASDAS inferiori a 1,3 a €8.492,86 per i pazienti con score ASDAS superiore a 3,5.

Costo totale di gestione

Dall'analisi di tutti i parametri considerati nello studio, nonché del costo unitario di

ciascuno di essi, è stato possibile determinare il costo totale di gestione del paziente con SA: i trattamenti risultano associati ad un assorbimento di risorse per ciascun paziente pari in media a €30.340,27. **Se si escludessero i costi di acquisizione delle strategie farmacologiche, una migliore gestione del dolore consentirebbe una riduzione del costo medio di gestione del paziente con SA di €602,67.** Al netto dei costi associati ai farmaci, la voce di costo maggiormente impattante sulla spesa totale è quella relativa al follow-up del paziente.

Dall'analisi di sensibilità univariata, condotta al fine di caratterizzare l'incertezza di alcuni dei parametri considerati nell'analisi, è emerso come il *driver* la cui variazione influenza significativamente il risultato finale sia la durata

del trattamento con infliximab originator (Figura 6) con un andamento inversamente correlato a quello del risultato dell'analisi di *cost-of-illness*: un aumento nel valore assoluto di tale parametro comporta, infatti, riduzione del risparmio fino a €7.010,51, mentre una sua riduzione comporta un maggiore risparmio delle risorse impiegate fino ad risparmio massimo di €9.460,65.

Tra i parametri che la cui variazione influenza in maniera più modesta il risultato del *base-case* vi è il numero di giornate lavorative/mese perse nella classe di pazienti caratterizzati da uno score ASDAS compreso tra $\geq 2,1$ e $\leq 3,5$.

CONCLUSIONI

La presente analisi è volta a determinare, a partire dalla definizione dell'attuale pratica clinica italiana e attraverso la conduzione di un'analisi economica, l'impatto economico legato alla gestione del paziente affetto da SA – ponendo particolare attenzione alla gestione del dolore - nella prospettiva del SSN (terzo pagante) e dell'intera società.

A tale scopo è stato realizzato un modello di *cost-of-illness* volto a quantificare il costo di gestione di un paziente con SA mediante ricorso alle alternative farmacologiche oggi disponibili nel *setting* assistenziale italiano e ponendo particolare attenzione ai costi legati alla gestione del dolore, sintomo importante nel quadro clinico dei pazienti con SA, che impatta notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti, ostacolando in molti casi anche l'attività lavorativa, in termini di assenteismo e presenteismo, degli stessi e causando riduzione della funzione fisica e anche disabilità psicosociale.

Dal confronto tra gli scenari definiti nel modello è emerso che nel *setting* italiano un'adeguata gestione terapeutica della malattia comporterebbe una riduzione dei costi, escludendo i costi di acquisizione delle alternative farmacologiche, pari a €602,67 per paziente. L'impatto maggiore, in termini di risparmio di risorse, legato ad una migliore gestione del dolore, si ha sui costi indiretti (€538,54 per pz).

Nei pazienti con SA livelli eccessivi di dolore possono essere persistenti nel tempo, essendo il risultato di un'inflammation articolare in corso che potrebbe essere anche subclinica e non facilmente rilevabile. Questo dolore continuo riferito dai pazienti

può mantenersi nel tempo anche a fronte del controllo dell'inflammation indotto dal trattamento impiegato per la SA e, pertanto, l'adozione di una terapia farmacologica avente come bersaglio anche il dolore persistente potrebbe garantire un maggiore beneficio terapeutico per i pazienti. Dal momento che il dolore è un significativo componente della SA, agenti che prendono di mira anche questo sintomo possono rivelarsi maggiormente efficaci sull'attività complessiva della malattia articolare [46], impattando positivamente anche sui costi di gestione della stessa.

Tra i principali limiti dello studio si annovera il fatto che, non essendo disponibile un dato relativo alla durata *real life* della terapia basata su upadacitinib, è stato considerato il periodo di follow-up del trial clinico da cui sono stati reperiti i risultati di efficacia clinica del farmaco. Inoltre, ai farmaci infliximab e secukinumab, in mancanza di una evidenza che informasse sulla distribuzione finale dei pazienti tra le quattro classi della scala ASDAS, è stato associato il valore medio di efficacia reperito per gli altri farmaci oggetto di analisi. Infine, si riporta la possibilità di ottimizzare la stima relativa ai costi indiretti (perdite di produttività) mediante il possibile coinvolgimento di associazioni dei pazienti in grado di fornire stime più accurate in merito all'impatto che la patologia ha sull'assenza da lavoro del paziente e del *caregiver*.

I dati riguardanti l'efficacia delle alternative terapeutiche considerate sono state reperite mediante estrapolazione dalle evidenze scientifiche disponibili in letteratura. Inoltre, è stata impiegata la metodologia farmacoeconomica dell'*Activity Based Costing* (ABC), in grado di restituire la stima più precisa dei costi associati all'impiego delle alternative farmacologiche oggetto di analisi. Il profilo di consumo delle risorse sanitarie riguardanti il follow-up, il ricorso al ricovero e la gestione del dolore è stata basata su una *survey* che ha visto coinvolti *key opinion leader* di comprovata esperienza nella gestione di pazienti con SA nel contesto assistenziale italiano.

Infine, per ovviare alla mancanza di robustezza associata ad alcuni dei valori considerati nella presente analisi è stata condotta un'analisi di sensitività univariata.

In un contesto, come quello attuale, caratterizzato dalla necessità di efficientamento della gestione delle risorse economiche del

SSN, risulta cruciale il ricorso ad alternative terapeutiche che, a parità di impatto clinico sul paziente, consentano di ridurre i costi e di generare un valore sociale. Il tutto al fine di proporre un Sistema *Value-Based* di assistenza dedicato alle persone con SA con l'obiettivo di mettere concretamente il paziente

al "centro". Questa esigenza è strettamente collegata all'evidente impatto sociale di questa condizione patologica che necessita di politiche sanitarie responsabili finalizzate alla implementazione di nuovi modelli gestionali in grado di rispondere adeguatamente ai bisogni di salute dei pazienti affetti da SA.

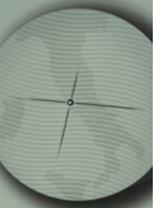
Bibliografia

- [1] Epicentro – ISS. Artriti. Disponibile online: <https://www.epicentro.iss.it/artriti/>
- [2] Basile M, Rumi F, Palmeri M, Mattozzi I, Manzoli L, Mammucari M, Gigliotti S, Bernabei R, Cicchetti A. Il burden economico dell'inappropriatezza prescrittiva nella gestione dell'osteoartrite in Italia. *Glob Reg Health Technol Assess* 2020; 7(1): 101-108; DOI: 10.33393/grhta.2020.2130
- [3] Società Italiana di Reumatologia (SIR). Classificazione delle malattie reumatologiche della Società Italiana di Reumatologia. *Reumatismo*. 2019; Vol. 71, Supplemento 2.
- [4] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56.
- [5] Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8.
- [6] Hamilton L, Gilbert A, Skerrett J, Dickinson S, Gaffney K. Services for people with ankylosing spondylitis in the UK—a survey of rheumatologists and patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):1991-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker013.
- [7] Cartabellotta A, Salvioli S, Innocenti T, Arioli G. Linee guida per la diagnosi e la terapia delle spondiloartriti. *Evidence*. Febbraio 2018, Vol. 10, Issue 2
- [8] National Institute for Health and Care Excellence. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. February 2017. Disponibile online: www.nice.org.uk/guidance/ng65
- [9] Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022;0:1–16. doi:10.1136/ard-2022-223296
- [10] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700–712. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217159
- [11] Mogard E, Bremander A, Lindqvist E, Bergman S. Prevalence of chronic widespread pain in a population-based cohort of patients with spondyloarthritis - a cross-sectional study. *BMC Rheumatol*. 2018 Apr 5;2:11. doi: 10.1186/s41927-018-0018-7.
- [12] Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biologici in Reumatologia Regione Emilia-Romagna. Linee guida terapeutiche- Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Aggiornamento Ottobre 2017. Disponibile online: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/277-lg-11-spondilite-anchilosante-e-spondiloartriti-assiali-non-radiografiche-2017>
- [13] van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8. doi: 10.1002/art.1780270401.
- [14] Amor B, Dougados M, Mijiyawa M: Criterie diagnostique des spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:85-89
- [15] Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003.
- [16] Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233.
- [17] Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H,

- Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994 Dec;21(12):2286-91.
- [18] Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):18-24. doi: 10.1136/ard.2008.094870.
- [19] van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1811-8. doi: 10.1136/ard.2008.100826.
- [20] Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):47-53. doi: 10.1136/ard.2010.138594.
- [21] Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, Fitzgerald O, Helliwell P, Kavanaugh A, Kvien TK, Landewé R, Luger T, Mease P, Olivieri I, Reveille J, Ritchlin C, Rudwaleit M, Schoels M, Sieper J, Wit Md, Baraliakos X, Betteridge N, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Deodhar A, Elewaut D, Gossec L, Jongkees M, Maccarone M, Redlich K, van den Bosch F, Wei JC, Winthrop K, van der Heijde D. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419.
- [22] Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027
- [23] van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):905-8. doi: 10.1136/ard.2011.151563.
- [24] Rohekar S, Chan J, Tse SM, Haroon N, Chandran V, Bessette L, Mosher D, Flanagan C, Keen KJ, Adams K, Mallinson M, Thorne C, Rahman P, Gladman DD, Inman RD. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol.* 2015 Apr;42(4):665-81. doi: 10.3899/jrheum.141001.
- [25] Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, Van Den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Feb;68(2):151-66. doi: 10.1002/acr.22708.
- [26] Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2477-81. doi: 10.1056/NEJMp1011024.
- [27] Kaplan RS, Porter ME. How to solve the cost crisis in health care. *Harv Bus Rev.* 2011 Sep;89(9):46-52, 54, 56-61 passim.
- [28] Gray JA. The shift to personalised and population medicine. *Lancet.* 2013 Jul 20;382(9888):200-1. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61590-1.
- [29] Gray JAM. *How to Build Healthcare Systems.* Oxford: Oxford Press, 2011
- [30] Jones S, Barlow D, Smith D, Jani A, Gray M. Personalised and population healthcare for higher value. *J R Soc Med.* 2018 Mar;111(3):84-87. doi: 10.1177/0141076818758845.
- [31] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 2019. Disponibile online: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/expert_panel/docs/024_defining-value-vbhc_en.pdf
- [32] Hodgson TA, Meiners MR. Cost-of-illness methodology: a guide to current practices and procedures. *Milbank Mem Fund Q Health Soc.* 1982 Summer;60(3):429-62.
- [33] Ruggeri, M., Basile, M., Armuzzi, A., & Cicchetti, A. (2016). Activity-based costing and budget analysis of vedolizumab versus conventional treatments in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Global & Regional Health Technology Assessment*, 4(1).
- [34] Geisler BP, Siebert U, Gazelle GS, Cohen DJ, Göhler

- A. Deterministic sensitivity analysis for first-order Monte Carlo simulations: a technical note. *Value Health*. 2009 Jan-Feb;12(1):96-7. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00411.x.
- [35] Machado PM, Landewé R, van der Heijde DV. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb 16. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184
- [36] Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, Wu H, Wang G, Shi Q, Andhivarothai N, Anderson J, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):587-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202533.
- [37] Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):39-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204231
- [38] Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, Sieper J. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):R67. doi: 10.1186/ar4244.
- [39] van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany TA, Inman RD, Han C; GO-RAISE investigators. The effect of golimumab therapy on disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: 2-year results of the GO-RAISE trial. *J Rheumatol*. 2014 Jun;41(6):1095-103. doi: 10.3899/jrheum.131003.
- [40] Assumption based on average values of other anti-TNF drugs
- [41] van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, Kim TH, Kishimoto M, Everding A, Sui Y, Wang X, Chu AD, Sieper J. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32534-6.
- [42] Liste di Trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA); Disponibile online: <http://www.aifa.gov.it/content/tabelle-farmaci-di-classe-e-h-al-15102018>.
- [43] Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza ambulatoriale. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea
- [44] Ministero della Salute. Tariffario delle prestazioni di assistenza per acuti. Disponibile online: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto
- [45] Job Pricing: All About Rewards. Salary Outlook 2019: L'analisi del mercato retributivo Italiano – dati aggiornati al secondo semestre 2018. Disponibile online: <https://www.jobpricing.it/blog/project/salary-outlook-2019-prima-edizione>
- [46] Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021 Jan 4;372:m4447. doi: 10.1136/bmj.m4447.





QIIPH - 2023, Volume 11, Number 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH