

La farmacoeconomia e l'immunoterapia specifica

Pharmacoeconomics of allergen specific immunotherapy

P. BERTO^{***}, G.W. CANONICA^{***}, G. PASSALACQUA^{***}

* Università di Padova, Padova; ** PBE Consulting, Verona; *** Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia, Università di Genova

Parole chiave

Immunoterapia specifica • Costi • Farmacoeconomia

Key words

Specific immunotherapy • Costs • Pharmacoeconomics

Riassunto

La valutazione dal punto di vista economico degli interventi sulla salute (diagnostica, prevenzione, terapia) ha assunto nell'ultima decade una notevole rilevanza. Il miglioramento delle tecnologie, l'invecchiamento della popolazione e le aumentate richieste, hanno incrementato i costi e reso indispensabile per i gestori della spesa sanitaria l'ottenimento di informazioni obiettive per decidere al meglio l'allocazione delle risorse. La farmacoeconomia valuta, confronta e misura i costi e i risultati dei vari interventi sanitari, anche da diversi punti di vista. La prima parte dell'articolo descrive brevemente gli aspetti tecnici della farmacoeconomia, tratteggiandone i modelli ed i parametri di valutazione.

L'immunoterapia specifica è un modificatore della risposta biologica e, a differenza dei farmaci, possiede un effetto a lungo termine e la capacità di modificare la storia naturale delle allergopatie respiratorie. In quest'ottica è ragionevole attendersi che il trattamento abbia notevoli ricadute di tipo economico. Tuttavia, la farmacoeconomia dell'immunoterapia è cosa descritta solo negli ultimi anni, e gli studi ben condotti non sono molti. La seconda parte dell'articolo descrive in modo riassuntivo i principali studi di farmacoeconomia ed i loro risultati, che comunque confermano consistentemente il valore economico del trattamento.

Summary

The economic evaluation of medical interventions (pharmacoeconomics) has recently gained a primary relevance in health management. This is due to the increasing development of new technologies, to the ageing of the population and to the increasing patients' expectations, which cause a significant raise in medical costs and induce in policy makers the need for well-funded information to support their decisions. Pharmacoeconomics describe, measure and compare costs and outcomes of alternative healthcare programmes from a variety of perspectives. This article outlines the various types of pharmacoeconomics analyses and describes the types of costs and outcomes that can be measured within each type of study.

Specific immunotherapy is a biological response modifier, which possess long-lasting effects and modifies the natural history of respiratory allergy. Therefore, it is reasonable to expect that the treatment may have significant economic implications. Despite this, the pharmacoeconomic aspects of immunotherapy began to be investigated only recently. This article summarizes the results of the available pharmacoeconomic studies of immunotherapy, which consistently confirm the economic value of the treatment.

Introduzione

Negli ultimi anni, le tecnologie mediche hanno avuto un rapido sviluppo, ed in parallelo l'età media della popolazione è aumentata e così pure sono aumentate le aspettative e le richieste dei pazienti. Tutto ciò ha condotto ad un incremento progressivo del costo dell'assistenza sanitaria, rendendo indispensabile un'attenta valutazione degli investimenti economici. Nei Paesi industrializzati l'utilizzazione delle risorse sanitarie è divenuta una voce sempre più rilevante del bilancio interno, con la irrinunciabile necessità di ottimizzare la spesa in rapporto alle prestazioni fornite. Nei paesi

a basso reddito ed in via di sviluppo, il problema della distribuzione dell'assistenza sanitaria e farmacologica essenziale è probabilmente ancor più importante. La raccolta delle valutazioni dell'impatto delle "tecnologie della salute" va sotto il nome di *Health Technology Assessment*¹, all'interno della quale la valutazione economica (farmacoeconomia) riveste una importanza preminente. La farmacoeconomia sostanzialmente misura, analizza e confronta i costi ed i risultati di ogni intervento sanitario (terapia, prevenzione, diagnostica) e fornisce quindi i dati necessari a ottimizzare le spese, mantenendo la massima "resa". In altre parole, una terapia deve non solo essere efficace, ma anche produrre

un risparmio di risorse sanitarie e di denaro, riducendo i costi per altri farmaci o riducendo le ospedalizzazioni o riducendo la morbidità.

L'immunoterapia specifica (ITS) è l'unico trattamento in grado di modificare la risposta immunitaria agli allergeni², e si caratterizza, rispetto ai farmaci, per la capacità di modificare la storia naturale della malattia^{3,4} e per l'effetto a lungo termine dopo la sua sospensione⁵. Da questo punto di vista, è ragionevole attendersi che l'ITS produca significativi vantaggi economici. Tuttavia, se per i farmaci la valutazione economica è parte integrante degli studi clinici, lo stesso non si può dire per l'ITS, che pure è in uso da quasi un secolo. Questo difetto è probabilmente dovuto alla scarsa standardizzazione dei criteri di valutazione di efficacia dell'ITS, alla grande eterogeneità dei disegni sperimentali, al fatto che gli studi clinici con ITS sono molto lunghi e costosi ed infine anche al fatto che gli estratti per ITS sono poco inquadrati dal punto di vista regolatorio. Infatti, nella maggior parte degli stati Europei, l'ITS non è inclusa nella Farmacopea ufficiale e non ha quindi lo status di "farmaco" a tutti gli effetti. Soltanto negli ultimi 5 anni hanno cominciato a comparire in letteratura i primi dati formali di farmacoeconomia dell'ITS, che verranno brevemente riassunti nei paragrafi seguenti.

Aspetti tecnici di base della farmacoeconomia

Le valutazioni farmacoeconomiche differiscono tra di loro in base ai parametri considerati. Ovviamente, per ogni particolare situazione, tali parametri devono essere accuratamente selezionati, al fine di fornire risultati applicabili ed aderenti alla realtà. I principali parametri delle valutazioni farmacoeconomiche sono riportati di seguito.

TIPO DI COSTI

I **costi diretti** rappresentano l'utilizzo di risorse che una malattia comporta: farmaci, diagnostica, visite, ospedalizzazioni. I costi diretti sono solitamente quantificabili mediante i tariffari nazionali delle prestazioni e mediante i registri della farmacopea. I **costi indiretti** sono ad esempio le giornate di lavoro o di scuola perse a causa della malattia. Tali costi sono ovviamente una stima approssimata, che si basa su dati derivati da banche, compagnie di assicurazione, tabelle attuariali. I **costi non monetizzabili** sono: la sensazione soggettiva di malessere, il disagio, le limitazioni generiche nell'attività quotidiana.

LA PROSPETTIVA

La prospettiva dell'analisi è un fattore importantissimo nella determinazione di quali risorse includere e di come queste debbano essere valorizzate. Ad esempio,

uno studio condotto dal punto di vista del paziente dovrà comprendere i costi di trasporto all'ambulatorio o alla struttura di cura, oltre ai costi direttamente sostenuti per i farmaci da banco. Il punto di vista del *provider* (per l'Italia, il punto di vista del Sistema Sanitario Nazionale) dovrà focalizzarsi sul valore da attribuire alle strutture, ai servizi forniti, al tempo del personale e ad altri costi diretti di produzione di servizi sanitari. Infine, nella prospettiva della collettività si considerano sia i costi dovuti a consumi diretti di risorse sia i costi indiretti dovuti a mancata produzione di risorse (giornate di lavoro perse o pensionamenti prematuri) a causa della malattia e/o dei trattamenti.

L'ORIZZONTE TEMPORALE

È il periodo di tempo per il quale si effettuano i calcoli. Ovviamente tutti i calcoli vengono corretti con opportuni fattori che tengono conto del modificarsi nel tempo del valore del denaro.

IL TIPO DI ANALISI

Quattro sono le tipologie di studi economici che possono essere impiegati per dimostrare il valore dei prodotti o servizi sanitari, come qui di seguito descritto, e quindi riassunto in Tabella I.

- Analisi di minimizzazione dei costi (CMA): l'approccio più semplice alla valutazione economica è giudicare tra due terapie alternative, sulla base del minimo costo totale, per ciascun gruppo di trattamento. L'analisi di minimizzazione dei costi (dall'inglese *cost-minimization-analysis*, CMA) viene effettuata partendo dal presupposto che le due terapie abbiano efficacia teorica equivalente, cosicché i costi totali delle risorse utilizzate finiscono per rappresentare la principale, se non l'unica, differenza tra le opzioni. In pratica, è raro che due interventi abbiano la stessa efficacia teorica; peraltro questo è il tipo di analisi che viene impiegato quando si confrontino farmaci a base di una stessa molecola il cui brevetto sia scaduto (farmaco *branded* vs. farmaco generico o equivalente).
- Analisi costo-efficacia (CEA): quest'analisi (dall'inglese *cost-effectiveness-analysis*, CEA) è importante in quanto consente una comparazione di trattamenti alternativi, aventi entrambi diversi componenti di costo e di efficacia reale (*effectiveness*). È noto che la ricerca clinica si focalizza sulla dimostrazione di efficacia teorica (*efficacy*) di una tecnologia medica. L'*efficacy* è invero quella che si ottiene nelle condizioni altamente controllate di uno studio clinico. Il rendimento del farmaco nell'ambiente relativamente non controllato della quotidiana erogazione di assistenza sanitaria viene definito efficacia reale (*effectiveness*). In altre parole, l'efficacia reale (*effectiveness*) è la misura dell'esito (*outcome*) nel mondo reale. L'*effectiveness* (come già l'*efficacy*) è misurata

Tab. I. Summary of the different types of pharmacoeconomic analysis.

Type of analysis	Characteristic	Aim	Limits
Cost minimization analysis (CMA)	Compares the costs of different interventions which have an ascertained equal efficacy	To decide allocation of resources based on simple cost comparison, when efficacy is demonstrated equal	Comparison is limited to one well defined illness and well defined interventions; equal efficacy of the alternatives must be demonstrated
Cost-utility analysis (CUA)	Alternatives are compared based on the ratio between costs (in monetary units), and outcomes measured in utility units (e.g. QALY)	To decide allocation of resources based on social utility	Complex methodology; utility measures need to be collected on a local basis and may require specific studies
Cost-effectiveness analysis (CEA)	Alternatives are compared based on the ratio between costs (in monetary units), and clinical outcomes (e.g. life years or avoided events)	To decide allocation of resources based on the cost per unit of clinical effect	Comparison is limited to one well defined illness and well defined interventions; does not consider patients' preferences and/or utilities
Cost-benefit analysis	Alternatives are compared based on costs and outcomes both measured in monetary units.	To decide allocation of resources based on the net monetary saving	Attaching a monetary value to health outcomes can be problematic and may carry ethical concerns

in unità di misura cliniche tra cui ad esempio, il numero di vite salvate, di anni di vita guadagnati, o di eventi evitati. Dato che molte nuove terapie sono sia più costose sia più efficaci di quanto già disponibile, il loro impatto rispetto all'esistente è spesso espresso in termini di un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER = *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), vale a dire la differenza nei costi delle due o più alternative a confronto, diviso per la differenza di esito. Ad esempio, nella gestione di uno studio sull'allergia che confronti l'immunoterapia specifica con un trattamento farmacologico, l'ICER potrebbe essere espresso come il costo addizionale per ogni paziente senza sintomi di asma o costo addizionale per evitare una ricaduta. È importante notare che l'espressione *cost-effective* (costo-efficace) non è sinonimo di *cost-saving* (riduzione dei costi), come spesso erroneamente si suppone. *Cost-effective* vuol dire semplicemente che, messo a confronto con altri interventi che producono analoghe (ma non uguali!) unità di risultato, l'intervento richiede un impiego di risorse relativamente più basso per ottenere la stessa unità di risultato.

- Analisi costo-utilità (CUA): il limite dell'analisi costo-efficacia tradizionale sta nel fatto che essa richiede una stessa unità di misura di efficacia per poter confrontare due interventi alternativi. Un approccio più generale cerca di misurare gli effetti dell'assistenza sanitaria sulle vite dei pazienti piuttosto che limitarsi a misurare il suo

impatto soltanto in termini clinici. In termini economici, tale effetto è descritto come utilità. L'unità di misura di utilità più comunemente usata è il "*Quality Adjusted Life Year*" (QALY) (anno di vita pesato per la qualità), che combina i benefici della sopravvivenza e della qualità percepita dal paziente rispetto al permanere in un certo stato di salute. Anche i risultati dell'analisi costo-utilità (dall'inglese *cost-utility-analysis*, CUA) vengono presentati in forma di rapporto, ad esempio come costo per QALY guadagnato con una nuova terapia o intervento. Dato che le misure di utilità non sono specifiche per patologia, questo metodo permette anche di effettuare confronti trasversali tra diversi gruppi di pazienti, patologie ed interventi. L'analisi costo-utilità è soprattutto utile quando si vogliano superare i tradizionali indicatori di esito clinico incorporando nella valutazione economica la misura della preferenza/auspicabilità espressa dai pazienti rispetto agli interventi in studio.

- Analisi costo-beneficio (CBA): una delle principali difficoltà nell'applicare i risultati dell'analisi costo-efficacia o di quella costo-utilità deriva dalla necessità di interpretare un rapporto e di confrontare rapporti per interventi non necessariamente confrontabili tra loro (ad esempio, alternative di investimento in patologie diverse). L'analisi costo-beneficio (dall'inglese *cost-benefit-analysis*, CBA) ovvia a questa difficoltà esprimendo i benefici, come già i costi, in unità monetarie.

Il risultato è il beneficio netto (valore monetario del beneficio meno valore monetario delle risorse utilizzate). Se il beneficio è positivo, la scelta di investimento nell'intervento sanitario produrrà un guadagno netto per la società. Viceversa, se il beneficio è negativo, ci sarà una perdita netta per la società. In teoria, la società non sceglierebbe mai di investire in un intervento che produce beneficio netto negativo. La difficoltà pratica nell'analisi costo-beneficio sorge nella necessità di attribuire un valore monetario a benefici che non hanno alcun "normale valore di mercato" nel senso economico tradizionale, come per esempio la riduzione del dolore o le vite salvate (senza dimenticare le implicazioni etiche di una scelta dettata da considerazioni sui possibili risparmi economici calcolati in base alle vite umane).

I MODELLI

Il tipo più semplice di valutazione farmacoeconomica comporta la raccolta retrospettiva di dati. Un altro tipo di valutazione è l'osservazione diretta prospettica: in questo caso si studiano un certo numero di pazienti seguendoli nel tempo e registrando via via i costi sostenuti da ciascuno di essi per la malattia e per le terapie utilizzate. Tale approccio richiede un notevole dispendio di tempo e di risorse. Inoltre è difficile ottenere da pazienti "veri" dati affidabili quando i tempi di osservazione sono lunghi, come accade nel caso dell'ITS. Infine, non sempre è possibile reclutare un numero di pazienti abbastanza elevato da garantire dati attendibili. Per ovviare a queste problematiche ma anche per migliorare la qualità dell'analisi economica incorporando sia l'efficacia dai *trials* che i consumi ed i costi rilevati nella pratica medica reale, si utilizzano dei "modelli matematici". In questo caso, da un lato si stabiliscono delle ipotesi sugli effetti della terapia da studiare e dall'altro si raccolgono dati epidemiologici (incidenza della malattia, modalità di trattamento, durata del trattamento) per un gran numero di soggetti, anche in maniera retrospettiva. Sulla base delle ipotesi di partenza si costruisce quindi un modello, che è di fatto un programma che simula decorso e costi della malattia. Il modello consente quindi di approssimare la realtà ed estrapolare dati numerici^{6,7}. Questo metodo ha il vantaggio di abbreviare e semplificare il percorso della ricerca, consentendo anche tramite opportune variazioni dei parametri e delle ipotesi di partenza, di simulare varie situazioni producendo un ventaglio di suggerimenti circa l'impatto economico di una nuova terapia, quando ancora i dati della ricerca osservazionale non ci permettono di conoscerne appieno l'effetto economico globale e specifico.

Farmacoeconomia dell'ITS

IMMUNOTERAPIA SOTTOCUTANEA

Data la lunga durata dei *trials* clinici con immunoterapia, può essere problematico effettuare studi longitudinali diretti. Tale approccio implica la registrazione continua ed accurata, per tutto lo studio e per ciascun paziente, delle risorse impiegate e cioè farmaci utilizzati, visite, diagnostica, perdita di giorni scolastici e lavorativi. Inoltre, gli studi con immunoterapia coinvolgono solitamente numeri esigui di pazienti, rendendo le conclusioni deboli. In letteratura, i dati ottenuti utilizzando questo approccio non sono molti. Di recente è stata presentata una valutazione farmacoeconomica condotta in corso di trial clinico⁸ in pazienti allergici ad ambrosia e trattati o meno con ITS. I pazienti sono stati seguiti per due anni, registrando, oltre ai sintomi clinici, anche l'utilizzo di risorse (principalmente i farmaci). Tale studio dimostra che l'ITS è in grado di ridurre i costi della malattia a partire dal secondo anno di trattamento, quando il risparmio di farmaci supera anche il costo dell'ITS stessa. I primi studi di farmacoeconomia sono stati retrospettivi. Nel primo⁹, l'analisi di un periodo di 10 anni riportava un risparmio sui costi totali di rinite e asma del 54% nel gruppo trattato con ITS, mentre nel secondo si riportava un risparmio annuale di 500 marchi per la rinite e 1.000 per l'asma¹⁰. Due studi statunitensi hanno invece fornito risultati conflittuali, in quanto uno di essi¹¹ riportava un certo risparmio (180 \$) in un periodo di due anni, mentre l'altro segnalava nel gruppo trattato con ITS un aumento netto della spesa¹². Un più recente studio prospettico su un periodo di 10 anni ha dimostrato che l'ITS cominciava a diventare vantaggiosa rispetto ai soli farmaci a partire dal sesto anno di follow-up, con un risparmio finale di circa 2000 marchi per paziente¹³. Per contro, uno studio condotto in Francia mostrava che il vantaggio economico dell'ITS compariva al secondo anno di trattamento¹⁴. Un recente studio prospettico Italiano è stato condotto con ITS sottocutanea per rinite somministrata per 3 anni con altri 3 anni di follow-up¹⁵. Valutando annualmente il consumo di farmaci si è osservato che i pazienti trattati con ITS avevano una riduzione dei costi diretti rispetto al gruppo di controllo del 48% al terzo anno e tale risparmio si manteneva per i tre anni successivi. Lo studio più recente in ordine di tempo proviene dalla Francia¹⁶ ed ha impiegato un modello decisionale, riportando un risparmio netto con l'ITS di 393 euro per l'acaro della polvere e 1.327 euro per la pollinosi, su un periodo di 6 anni.

IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE (SLIT)

La SLIT è stata introdotta in clinica meno di 20 anni fa e pertanto le valutazioni farmacoeconomiche sono in numero ridotto rispetto alla sottocutanea. Un primo

studio italiano ha riguardato gli aspetti economici della SLIT in oltre 100 bambini con rinite e asma, seguiti per 3 anni¹⁷. Rispetto ai costi pre-trattamento, la SLIT produceva un risparmio di quasi 2.000 euro, senza particolari differenze legate al tipo di allergene. Il secondo importante studio¹⁸, condotto sempre in Italia, valutava mediante un appropriato modello matematico decisionale, sia i costi diretti che indiretti della SLIT verso il solo trattamento farmacologico per rinite e asma da pollini. In tale studio, il modello teneva conto anche della possibile evoluzione delle patologie e delle conseguenti variazioni di terapia. Inoltre si valutavano anche il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER), come risparmio per numero di casi di asma prevenuti e risparmio per ogni paziente migliorato. In breve, si osserva che la SLIT produce sempre un risparmio economico rispetto al solo trattamento farmacologico, anche considerando le ipotesi più sfavorevoli. In particolare il vantaggio sui costi diretti si osserva a partire dal quarto anno, mentre quello sui costi totali è presente fin dal primo anno di trattamento (Fig. 1). Ancora uno studio italiano recente, in pazienti allergici ad ambrosia, ha dimostrato che la SLIT risulta più vantaggiosa economicamente non solo del trattamento farmacologico da solo, ma anche dell'ITS sottocutanea. Nell'ultimo anno sono state pubblicate le valutazioni farmacoeconomiche riguardanti un trattamento sublinguale in compresse per graminacee. Tali valutazioni sono state effettuate separatamente per il nord e per il sud Europa^{19,20}, tenendo conto delle differenze socioeconomiche delle due aree. In entrambi gli studi si è evidenziato che la SLIT è un trattamento con favorevole rapporto costo/efficacia, e che produce un significativo incremento dei QALY (anni di vita corretti per la qualità di vita).

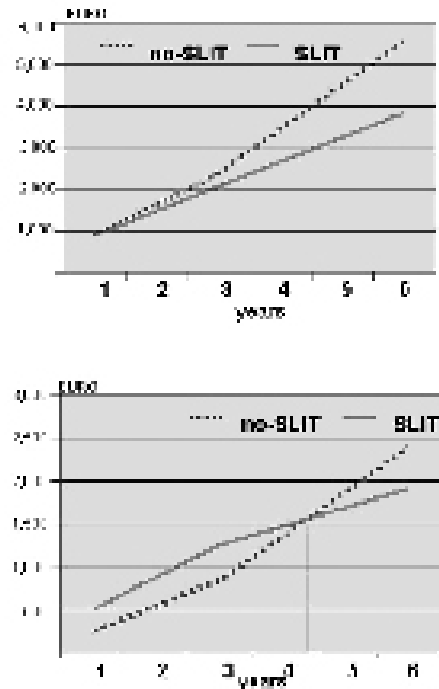
Conclusioni

La farmacoeconomia risulta uno strumento estremamente potente in termini socio-sanitari. Essa infatti combina l'efficacia di una terapia con il suo costo (o con i risparmi che essa produce). La farmacoeconomia può fornire utili direttive, per esempio per rifiutare una terapia potenzialmente efficace, ma il cui costo risulta sproporzionato rispetto al differenziale di efficacia, se comparato alle terapie già in uso.

Bibliografia

- Goodman C. *HTA 101: introduction to health technology assessment*. <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/hta101.pdf> 2004.
- WHO World Health Organization Position Paper. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases*. In: Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, eds. (Suppl) Allergy 1998, p. 53.

Fig. 1. Upper panel: cumulated cost per patient from the societal perspective (direct + indirect cost) over the 6-year time horizon. Lower panel: cumulated cost per patient from the NHS perspective over the 6-year time horizon. All the values are 3% yearly discounted.



Oppure può contribuire in maniera determinante alla determinazione delle indicazioni di una terapia, come è avvenuto nel caso dell'anticorpo anti-IgE Omalizumab. Per molti trattamenti esistono già valutazioni farmacoeconomiche a supporto, ed anche per l'ITS i dati Italiani emergono solo da studi molto recenti. Considerando l'effetto preventivo dell'ITS è auspicabile che la valutazione farmacoeconomica entri a far parte a pieno titolo del bagaglio conoscitivo sulle terapie e che più studi vengano prodotti sia sulla base dei piani di sviluppo clinico, sia sulla base di modelli che incrocino l'efficacia dei *trials* con i dati osservazionali di trattamento nelle popolazioni di pazienti seguite dagli allergologi italiani.

- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. (The PAT investigator group). *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study*. Allergy 2007;62:943-8.
- Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.

- ⁵ Passalacqua G, Canonica GW. *Long lasting efficacy of specific immunotherapy*. Allergy 2002;57:275-6.
- ⁶ Luce BR, Manning WG, Siegel J. *Estimating costs in cost-effectiveness analysis*. In: Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC, eds. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxf University Press 1996, pp. 176-213.
- ⁷ Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince R, Sheldon T. *Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life*. Health Econ 1997;6:217-27.
- ⁸ Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF, Buncher CR, et al. *Ragweed immunotherapy in adult asthma*. N Engl J Med 1996;334:501-6.
- ⁹ Buchner K, Siepe M. *Nutzen der Hyposensibilisierung unter wirtschaftlichen Aspekten*. Allergo J 1995;4:156-63.
- ¹⁰ Fischer P. *Therapie des allergisches Asthma. Die spezifische Hyposensibilisierung kann helfen Kosten in Milliardenhöhe einzusparen*. Laryngo-Rhino-Otologie 1995;74:28.
- ¹¹ Kumar P, Kamboj S, Rao P, Cai X, Vedere T, Gupta S. *The cost of care and quality of life in patients with allergic rhinitis on allergen immunotherapy*. ACI Intern 1997;9:133-5.
- ¹² Donohue J, Greneider DK, Connor-Lake L, Canning CF, Platt R. *Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:339-47.
- ¹³ Schadlich P-K, Brecht J-G. *Economic evaluation of specific immunotherapy vs. symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany*. Pharmacoeconomics 2000;17:37-52.
- ¹⁴ Le Pen C, Rumeau-Pichen C, Lillin H. *L'impact de l'immunothérapie spécifique sur le couts directs de la maladie allergique: une etude pragmatique*. Rev Franc All Immunol Clin 1997;37:11-4.
- ¹⁵ Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. *Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma*. Allergy Asthma Proc 2006;27:159-63.
- ¹⁶ Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F. *Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy vs. current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France*. Allerg Immunol 2007;39:148-56.
- ¹⁷ Berto P, Bassi M, Incorvaia C. *Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma*. Allerg Immunol 2005;37:303-8.
- ¹⁸ Berto P, Passalacqua G, Ortolani C, Senna G, Crimi N, Frati F, et al. *Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the SPAI study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006.
- ¹⁹ Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths U-K, Poulsen P-B. *Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis - a Northern European perspective*. Clin Exp Allergy 2007;37:772-9.
- ²⁰ Canonica G-W, Poulsen P-B, Vestenbaek U. *Cost-effectiveness of GRAZAX(R) for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe*. Respir Med 2007;101:1885-94.