

Sintesi e analisi critica del lavoro:

Wang L, Hollenbeak CS, Mauger DT et al, for the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):161-6, 166.e1.

Nel 2010 i ricercatori statunitensi del Gruppo CARE hanno deciso di effettuare una **analisi comparativa di costo-efficacia** sull'utilizzo di Fluticasone Propionato in polvere inalatoria (Diskus) o di Montelukast (per os) nel trattamento dei bambini con Asma lieve-moderato [1]. Per far questo si sono basati sui risultati del loro ben noto, precedente RCT multicentrico in doppio cieco del 2007 [2] denominato PACT, nel quale avevano contemporaneamente indagato una terza ipotesi di trattamento di questa condizione, ovvero una combinazione non commerciale di Fluticasone + Salmeterolo in polvere per inalazione (Diskus). Essi si dicono motivati all'esecuzione di questa CEA (Cost-Efficacy Analysis) dalla mancata pubblicazione, in particolare negli Stati Uniti, di valutazioni economiche sull'Asma cronico pediatrico che siano basate su studi prospettici.

Nello studio PACT erano stati inclusi ragazzini dai 6 ai 14 anni in grado di sottoporsi efficacemente alla Spirometria, con diagnosi medica di Asma, con un FEV1 al momento della randomizzazione uguale o superiore al 70% del predetto e, infine, con una concentrazione di Metacolina necessaria a provocare il 20% di caduta del FEV1, non superiore a 12,5 mg/mL.

La dose di Fluticasone fu di 100 mcg per due volte al giorno, quella di Montelukast di 5 mg la sera, mentre la "combinazione PACT" prevedeva Fluticasone 100 mcg + Salmeterolo 50 mcg al mattino e solo Salmeterolo 50 mcg la sera. La durata del trial fu di 48 settimane. Vari indicatori d'esito furono misurati: il numero degli Asthma Control Days (ACD) fu l'Outcome primario, mentre outcomes secondari furono altre misure di controllo clinico e funzionale dell'Asma, le esacerbazioni che portavano all'uso di Steroidi Orali, e gli eventi avversi.

In estrema sintesi, i risultati dello studio PACT misero in evidenza la maggiore efficacia a lungo termine del Fluticasone, sia da solo che in combinazione con il LABA, nel migliorare il controllo dell'Asma nel bambino in età scolare rispetto al trattamento con Montelukast. Ciò risultava dalla valutazione sia dell'Outcome primario (42 ACD in più nel gruppo Fluticasone, per un NNT piuttosto buono di 7) che degli Outcomes secondari. La combinazione con i LABA aveva un'efficacia inferiore alla monoterapia su molti parametri ma rimaneva costante la sua superiorità rispetto al Montelukast. La minor crescita staturale dei pazienti in terapia steroidea fu dell'ordine di 4 mm circa/anno, ma in assenza di significatività statistica.

Metodi della Cost-Efficacy Analysis

Partecipanti: per la loro CEA gli autori decisero di prendere comparativamente in esame solo i risultati del braccio Fluticasone (96 pazienti) e del braccio Montelukast (95 pazienti),

escludendo quelli relativi alla “combinazione PACT”, sia per la mancanza in commercio del preparato di associazione sia per i più recenti, rispetto al lavoro originale, *warnings* in merito all’uso dei LABA in età pediatrica. Di questi 191 pazienti essi escludono anche coloro che non avevano perfettamente aderito al protocollo durante il PACT (16 nel gruppo Fluticasone e 20 nel gruppo Montelukast) venendosi così a vanificare, io credo, quella che era stata l’analisi Intention To Treat correttamente eseguita nel PACT. La CEA consta pertanto di soli **154 individui**, dei quali sono stati presi in esame i risultati in **3 soli Outcomes**, quelli considerati più rappresentativi della spesa da sostenere, e che sono diventati a tutti gli effetti i veri e propri **indicatori d’esito della CEA: numero di Asthma Control Days, numero di esacerbazioni evitate e miglioramenti nel FEV1** (laddove un valore assoluto di 30, per esempio, stava ad indicare che il 30% dei pazienti esaminati aveva ottenuto il 12% o più di miglioramento del FEV1).

Misure dei costi (Tabella I): sono stati calcolati i **costi unitari** (in dollari 2003) delle visite dal medico, delle visite in Pronto Soccorso e dei 2 farmaci utilizzati (**costi diretti**), oltre al valore monetario delle giornate di lavoro/scuola perdute, considerato un **costo indiretto**.

TABLE I. Estimates of unit costs (in 2003 US dollars)

	Unit cost (\$)
Direct costs	
Emergency department visit	296.95
Physician’s office visit	45.57
Medication costs	
Fluticasone DPI treatment (per day)	1.87
Montelukast treatment (per day)	2.93
Indirect costs	
Missed day of school or work	164.92

I costi unitari sono stati poi moltiplicati per il numero di eventi del trial, venendosi così a determinare il **costo diretto** e il **costo indiretto complessivo** di un intervento.

La sommatoria di costi diretti e costi indiretti andava a costituire il **costo sociale complessivo**.

Misure di Costo-Efficacia propriamente dette: l’analisi di costo-efficacia è un metodo di valutazione di progetti di investimento pubblici che viene generalmente preferita all’analisi costi-benefici da parte dei ricercatori con una formazione non economica, come appunto i medici, solitamente meno inclini ad accettare la possibilità di esprimere in termini monetari i benefici a livello di beni immateriali quali la vita e la salute. La CEA tende ad essere, per sua natura, poco rigorosa dal punto di vista economico ed ha un valore dipendente in larga misura dalla sensibilità di chi deve decidere il budget di spesa. Dato il suo carattere pragmatico e la mancanza di precise fondamenta economiche, la CEA ha dunque un carattere eminentemente pratico, e manca di standard comuni di riferimento. Oltre a ciò, esiste il grosso problema dell’impossibilità di rapportare matematicamente i costi in denaro alle misure di efficacia, che sempre vengono espresse in termini fisici, quali ad esempio il numero di giorni di ricovero, il numero di morti etc.

E’ perciò comunemente in uso la misura del rapporto incrementale, il quale consente di conoscere le unità di spesa in più sostenute (o da sostenere) per ogni unità di efficacia “fisica” guadagnata.

La formula, semplice, che ci presentano anche Li Wang e colleghi nel loro lavoro, è quella del **rapporto incrementale di costo-efficacia** (o **ICER**):

$$\text{ICER} = \Delta \text{costo} / \Delta \text{efficacia}$$

RISULTATI

Nei 154 soggetti sottoposti alla CEA sono stati calcolati gli ICER per i *costi diretti (DC)* e per i *costi sociali (SC)* relativi ad ognuno dei **3** outcomes principali (**ACD, FEV, Avoided exacer**), per un totale di **6** risultati finali, visibili nella Tabella III.

TABLE III. ICER for fluticasone versus montelukast during the study period

$\frac{\Delta DC}{\Delta ACD}$	$\frac{\Delta DC}{\Delta FEV}$	$\frac{\Delta DC}{\text{Avoided Exacer}}$	$\frac{\Delta SC}{\Delta ACD}$	$\frac{\Delta SC}{\Delta FEV}$	$\frac{\Delta SC}{\text{Avoided Exacer}}$
-11 (-6 to -42)	-13 (-26 to -9)	-916 (-2,095 to -531)	-15 (-55 to -8)	-19 (-10 to -38)	-1,272 (-2,616 to -745)

Il Fluticasone, come evidenzia il segno *meno* posto davanti ad ogni ICER, si è dimostrato superiore al Montelukast nel garantire un costo incrementale inferiore per ognuno degli Outcomes di costo-efficacia presi in considerazione: 11 dollari di costo diretto in meno per ogni Asthma Control Day guadagnato, 13 dollari in meno per ogni miglioramento del FEV1 che abbia interessato l'1% dei pazienti, 916 dollari in meno per ogni esacerbazione asmatica evitata. Lo stesso discorso vale per i costi sociali, rispettivamente inferiori di 15, 19 e 1.272 dollari. In termini tecnici si arriva dunque ad affermare che il Fluticasone è **dominante** sul Montelukast. Anche negli ambiti di incertezza determinati attraverso gli Intervalli di Confidenza al 95%, il Fluticasone dominava sul Montelukast in modo completo (anche i valori fra parentesi sono tutti negativi).

Gli Autori, nonostante le decurtazioni già apportate al campione analizzato (solo i pazienti "protocollari", un intero braccio di studio escluso in partenza) tentano anche **4 Analisi CE di Sottogruppo** e **5 Analisi CE di Sensitività**:

- le prime riguardano i pazienti con livelli di eNO sopra e sotto il valore di >25 ppb e quelli con reazioni alla Metacolina per PC20 superiori o inferiori a 2 mg/mL. Nell'originario studio PACT era stata dimostrata una maggiore risposta al Fluticasone da parte dei pazienti con livelli maggiori di eNO e da parte di quelli con livelli minori di PC20. Il risultato globale di queste analisi di sottogruppo può essere riassunto dicendo che la *dominanza* del Fluticasone nei confronti del Montelukast si confermava ma solo nei gruppi che durante il PACT avevano dimostrato una migliore risposta al Fluticasone stesso, cioè quelli con maggiori livelli di eNO e con minori concentrazioni di PC20;
- le seconde furono operate provando a modificare artificialmente, in più e in meno, le unità di costo dei farmaci e le unità di costo per gli accessi ai servizi sanitari, modificando i limiti del FEV1, cambiando il tipo di formulazione del Fluticasone (da polvere a MDI) e, infine, includendo quei pazienti del PACT con dati incompleti che inizialmente erano stati esclusi dall'analisi di CE; tutte e cinque tali analisi di sensitività confermarono la *dominanza* del Fluticasone nei confronti del Montelukast.

Analisi critica secondo Users' Guides [3,4,5] e Check-list EVEREST [6]

Come sempre il primo passo da compiere è verificare la validità interna dell'analisi di costo-efficacia, attraverso un'analisi qualitativa.

Il **primo fra i criteri** da considerare è se, nel processo di comparazione portato avanti dagli Autori, sono state prese in esame tutte le possibili alternative terapeutiche a disposizione per la tipologia di pazienti studiati: Wang e collaboratori, escludendo dall'analisi di CE il braccio trattato con Steroidi + LABA, hanno di fatto impostato un confronto fra CSI a basso dosaggio e Montelukast, cioè fra le due strategie terapeutiche dominanti nei bambini che si trovano allo Step 2 di trattamento per Asma Persistente. Dal momento che i Cromoni e la Teofillina, pur rientrando ancora fra le alternative contemplate allo Step 2 dalle principali Linee Guida sull'Asma, non vengono attualmente quasi più utilizzati, possiamo concludere che il lavoro di Wang rispetta il primo criterio di validità interna.

Gli Autori invece si soffermano troppo poco, dando tutto evidentemente per scontato, sulla descrizione dello specifico quesito indagato con la CEA e sulla sua importanza "economica".

Il **secondo criterio** di validità impone che gli Autori esplicitino con chiarezza quale vuole essere il "punto di vista", la prospettiva, dalla quale essi intendono valutare i costi degli interventi e le conseguenze (l'efficacia) degli interventi stessi. E' facile intuire infatti, come possano risultare molto diversi i punti di vista e le aspettative dei pazienti (o dei loro genitori) rispetto ai punti di vista dei medici, piuttosto che dei managers, piuttosto che dei dirigenti sanitari. Gli Autori non dichiarano esplicitamente quanto richiesto dal criterio in esame ma dall'esposizione dei risultati appare chiaro che il loro obiettivo era quello di considerare, oltre all'efficacia clinica degli interventi posti a confronto, non soltanto le implicazioni economiche di tipo "materiale" ma anche quelle di natura "sociale" (i *costi diretti* erano infatti sommati ai *costi indiretti* per ottenere il cosiddetto *costo sociale*). Non viene chiarito invece chi avrebbe dovuto, alla fin fine, giudicare i risultati dei rapporti incrementali trovati.

Per tutto questo ritengo che il secondo criterio di validità sia stato rispettato solo parzialmente.

Il **terzo criterio** è dato dalla necessità che il/i lavoro/i che vanno a costituire la base della CEA siano di buona qualità; in buona sostanza, le evidenze su cui si basa l'indagine devono essere robuste. Le analisi economiche sono libere di poggiare sia su singoli lavori (e allora il disegno di studio migliore per una valutazione comparativa di efficacia fra due interventi rimane, come sempre, lo studio RCT), sia su revisioni sistematiche o non sistematiche. Nel nostro caso l'analisi si è basata sullo studio PACT, che a tutti gli effetti è un RCT, quindi una buona base di partenza per l'analisi, anche perché si trattava di un trial "pragmatico", svolto per larghissima parte in un setting extra-ospedaliero, una condizione che viene considerata positiva ai fini di una buona analisi economica [6]. E' però vero che nel 2010 erano già state pubblicate delle sintesi di evidenze sul confronto CSI vs Montelukast nell'Asma lieve-moderato pediatrico [7,8], di modo che la decisione di affidarsi ad un singolo lavoro sembra essere stata molto riduttiva. Per di più noi sappiamo che i risultati a favore dei CSI furono, nelle suddette revisioni, decisamente meno convincenti rispetto a quelli del PACT. Non si può dunque affermare che il terzo criterio di validità intrinseca non sia stato rispettato, ma si possono nutrire seri dubbi in merito.

Il **quarto criterio** riguarda la scelta degli outcomes di efficacia, che devono essere rappresentativi della problematica clinica indagata, e riguarda la scelta dei metodi di misurazione, sia dell'efficacia degli interventi confrontati, che della spesa devoluta per detti interventi. Per un approfondimento sul tema, molto complesso, dei metodi di misurazione dei costi e dei benefici di salute (in unità naturali, in anni di vita guadagnati, in QALY, etc.) rimando alla voce bibliografica n°6 o a letture specializzate. Come già

esposto nella sintesi del lavoro, Wang e colleghi decisero di utilizzare solo 3 fra gli outcomes dello studio PACT, quelli per i quali erano state documentate differenze di risultato statisticamente significative. Ma solo due di questi, gli Asthma Control Days e soprattutto le esacerbazioni asmatiche, si possono considerare importanti, anche tenendo conto del fatto che esiti peggiori quali il ricovero non si erano verificati durante il PACT.

La scelta di individuare ben sei rapporti di Costo-Efficacia (i sei Rapporti Incrementali di Costo-Efficacia o ICER) avrebbe potuto invece rivelarsi problematica nel caso gli ICER fossero risultati in parte a favore di un intervento e in parte a favore dell'altro. Gli esperti tendono infatti a consigliare la valutazione di un solo rapporto di costo-efficacia, meglio se molto "robusto", proprio per evitare grossolani dubbi nell'interpretazione finale di eventuali risultati di segno opposto. Anche in questo caso il criterio è stato dunque, pur se con qualche problema, rispettato.

Per inciso, la scelta di effettuare Analisi di Sottogruppo nel corso di una CEA è considerata rischiosa, perché "in molti casi la variabilità nell'uso delle risorse è maggiore rispetto a quella dei parametri clinici ... Bisogna prestare attenzione a che le dimensioni del campione siano adeguate ad una analisi economica" [6]. Nella nostra analisi di CE invece, i risultati delle verifiche sui sottogruppi si rivelano davvero utili in quanto finiscono per dimostrare, quanto meno sulla base dei risultati dello studio PACT, che il Fluticasone tende a perdere la sua costo-efficacia in alcune categorie di pazienti pediatrici con differenti caratteristiche di flogosi bronchiale asmogena.

Il quinto criterio (la scelta del tipo di analisi economica da effettuare è stata appropriata in rapporto al quesito clinico?) è di semplice verifica, ed è corretto: trattandosi nel nostro caso di un quesito relativo alla scelta fra due interventi diversi incidenti su Outcomes uguali, il tipo di analisi da effettuare non poteva che essere una Analisi di Costo-Efficacia. (Per valutare l'impatto economico determinato da interventi diversi su outcomes diversi >>> *Analisi di Costo-Beneficio*; per valutare quale sia l'intervento con il costo minore (su uno stesso outcome) >>> *Analisi di Costo-Minimizzazione*; per valutare il valore sociale più che il valore monetario di due diversi interventi (sullo stesso outcome) >>> *Analisi di Costo-Utilità*).

Quanto sono importanti i risultati di questa CEA (che ci sembra dotata di una buona validità interna)?

1. "La differenza di efficacia clinica è sufficiente per dar luogo alla spesa addizionale?"

Dato la migliore performance del Fluticasone rispetto al Montelukast, sia in termini di efficacia che di costo non vi è dubbio che, da qualsiasi prospettiva si valuti, tutti e sei i risultati in essa contenuti sono importanti, in particolare il risparmio sui costi diretti e sociali delle esacerbazioni asmatiche, che è addirittura eclatante. Chi non vorrebbe spendere di meno per ottenere anche poco di più?

Ma nell'ambito di una CEA formalmente corretta, in previsione di risultati con segno positivo cioè di risultati che dimostrino che un farmaco dà migliori risultati costando di più, si sarebbe dovuta chiarire meglio e in anticipo l'entità della cosiddetta "willingness to pay", ovvero l'entità del maggior esborso di denaro che il destinatario della CEA dovrà essere disposto a pagare per ogni unità di ICER, ovvero per ogni unità di costo incrementale.

2. Si modificano i risultati dell'analisi se si apportano sensibili modifiche alle misure dei costi e dell'efficacia? Questo criterio è stato senz'altro rispettato, e si riferisce alle Analisi di Sensitività: come già esposto, gli autori ne hanno effettuate cinque, variando i

costi dei due farmaci e variando i limiti di un parametro di efficacia, quello meno robusto (il FEV1), ma anche in questi casi la direzione dei risultati non è cambiata.

I risultati di questa CEA sono applicabili alla nostra realtà?

Innanzitutto, come in tutte le altre Users' Guides, è necessario stabilire la sovrapponibilità dei nostri pazienti a quelli dello studio (e qui mi riferisco ai bambini assistiti dai pediatri italiani di libera scelta, stanti le prerogative assolutamente "ambulatoriali" della popolazione studiata da Wang). Sia la prevalenza di questa tipologia di malati, che la tipologia degli outcomes "economici" considerati, oltre che la disponibilità e la consuetudine all'utilizzo dei farmaci, si possono considerare del tutto simili, nelle due realtà. Trattandosi di un'analisi economica bisogna però scendere in particolari legati specificamente a costi, differenze fra costi, ed efficacia.

- **I trattamenti utilizzati sono probabilmente efficaci anche nel nostro setting?**

- **I costi di questa analisi economica, sono applicabili nel nostro setting?**

Differenze sostanziali nelle modalità di applicazione dei parametri di efficacia e dei parametri di costo, nella nostra realtà rispetto alla realtà statunitense, non sembrano ragionevolmente esistere.

- **Le stime dei costi relative alla nostra realtà, rientrano nei range definiti dalle analisi di sensitività effettuate nell'analisi economica?**

Non sono riuscito purtroppo a verificare le stime che in Italia vengono attribuite ad ogni prestazione globale di Pronto Soccorso (ben 297 \$ USA 2003!) e ad ogni visita del medico (quale? Il pediatra di base? Si direbbe di sì dato che, nel lavoro, i 45 \$ USA 2003 attribuiti a questo costo sembrerebbero un prezzo "sociale", più simile alle nostre quote "convenzionali" che ad un prezzo di mercato).

Per quanto riguarda il valore monetario di un giornata di lavoro/scuola perduta, è noto che le modalità con cui si effettua questo calcolo possono essere molto diverse a seconda delle variabili che si è deciso di inserire. Sono riuscito a trovare in letteratura [9] un valore per l'Italia di 98 Euro, relativo al 2002 e desunto dalla Banca d'Italia. Questo valore nella CEA di Wang era, per il 2003, approssimabile a 117 Euro, quindi non una differenza macroscopica considerando anche l'unico anno di differenza.

La diversità più evidente fra la realtà italiana e quella statunitense riguarda il differenziale di costo fra i farmaci. In termini percentuali il costo di un trattamento giornaliero con Fluticasone Diskus (ma con il Fluticasone in MDI nulla cambia) alle stesse dosi dello studio PACT, varrebbe oggi in Italia il 31,2% del costo del Montelukast, mentre nell'analisi di Wang (pur relativa a costi del 2003) esso ne rappresentava il 63,8%. Dunque, per l'Italia un differenziale doppio in favore del Fluticasone. Questa considerazione induce, a mio giudizio, a considerare potenzialmente più importanti nella realtà locale italiana i risultati dell'analisi di costo-efficacia condotta altrove da Wang e colleghi.

Considerazioni conclusive

La materia era nuova, e complicata; è per questo che non mi sento in grado di esprimere un giudizio complessivo sull'analisi di Li Wang.

Nell'effettuare la revisione critica ho cercato di utilizzare i criteri di valutazione forniti in modo schematico e sintetico dalle Users' Guides del JAMA, ripresi nell'ultima edizione del testo "Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM", integrandoli con alcune delle complesse indicazioni contenute nella Guideline per la produzione di Analisi Economiche, pubblicata nel 1996 da Drummond e Jefferson. Spero che il mio tentativo di

entrare per la prima volta nei meccanismi delle analisi economiche possa rivelarsi interessante per qualche lettore e spero che, trovandosi a leggere una analisi di costo-efficacia nel prossimo futuro, alcuni di loro siano in grado di orientarsi a sufficienza.

In effetti si sarebbero potuti (o dovuti) considerare diversi altri aspetti, e valutarli in modo più compiuto (per citarne solo alcuni: l'adeguamento dell'analisi ai dati di inflazione monetaria, oppure la mancanza di un "modello" sul tipo di un "albero decisionale", destinato all'applicazione della CEA in contesti diversi da quelli sperimentali, o ancora la ricerca di dati italiani più completi relativi ai costi delle prestazioni sanitarie o al valore monetario dei giorni lavorativi). Ma, oltre a dubitare che ne sarei stato capace, inevitabilmente la lettura dell'elaborato si sarebbe ulteriormente appesantita.

Infine, solo alcune considerazioni, di natura disparata, sulle quali però non so fare commenti appropriati:

- gli Autori hanno impiegato 3 anni dalla pubblicazione dello studio PACT per elaborare la loro analisi; a sua volta lo studio PACT era stato pubblicato 4-5 anni dopo la rilevazione dei dati; e così noi valutiamo oggi un'analisi che si riferisce a dati di 8 anni fa;
- mi sembra che la scelta di effettuare l'analisi basandosi su di un solo RCT, pur formalmente corretta, pecchi in esaustività;
- né lo studio PACT sotto forma di rilevazioni preliminari, né in seguito l'analisi di Wang, presero in considerazione le cosiddette misure di "utilità" (e poi, come si sarebbero potute rilevare? e da parte di chi? dei genitori? dei bambini?); in mancanza di valutazioni sulla qualità di vita si è deciso di produrre un'analisi di costo-efficacia mentre probabilmente sarebbe stata più appropriata un'analisi di costo-utilità;
- mi sembra di aver capito che nelle analisi di costo-efficacia non entrano in discussione gli eventi avversi (il più importante, negli studi a lungo termine con i CSI, è sempre la diminuita crescita staturale): ma quando, come nel nostro caso, uno dei "punti di vista" fondamentali dell'analisi è quello del paziente, come è possibile non prendere in esame, sempre in termini economici ovviamente, la variabile "danni potenziali sul paziente" degli interventi confrontati?

Bibliografia

1. Wang L, Hollenbeak CS, Mauger DT et al, for the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Cost-effectiveness analysis of fluticasone versus montelukast in children with mild-to-moderate persistent asthma in the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):161-6, 166.e1.
2. Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:64-72.
3. Drummond M. F., Richardson W. S., O'Brien B. J., Levine M., & Heyland D. (1997). Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 277(19), 1552-7.
4. O'Brien B. J., Heyland D., Richardson W. S., Levine M., & Drummond M. F. (1997). Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 277(22), 1802-6.

5. Straus, Richardson, Glasziou, Haynes . Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. *Churchill Livingstone* (Third Edition) 2005
6. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ* 1996 Aug 3;313(7052):275-83.
7. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010 May;95(5):365-70
8. Miceli Sopo S, Onesimo R, Radzik D, Scala G, Cardinale F. Montelukast versus inhaled corticosteroids as monotherapy for prevention of asthma: which one is best? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009 Jan-Feb;37(1):26-30.
9. Colombo G, Altomare G, Peris K, et al. Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Apr;4(2):559-68.