

NUOVI FARMACI PER L'EPATITE C LA VALUTAZIONE DEL NICE

Alla fine del mese di marzo di quest'anno il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha reso pubblici due documenti concernenti la valutazione di boceprevir¹ e telaprevir², farmaci indicati nel trattamento dell'epatite cronica C indotta dal genotipo virale 1. Queste molecole inibiscono una proteasi specifica, essenziale per la replicazione, che è anche coinvolta nella capacità del virus di eludere la clearance mediata dal sistema immunitario.

Nel contesto più ampio della valutazione condotta dal NICE si iscrive anche l'analisi della costo-efficacia, che sintetizza un parere consultivo sulla convenienza e sulla sostenibilità economica di trattamenti effettuati con boceprevir e telaprevir. Una prima importante opinione è stata espressa sulla metodologia adottata per la valutazione economica. Nonostante differiscano sostanzialmente l'uno dall'altro (16 stati di salute considerati nel Markov sviluppato per boceprevir rispetto agli 8 del telaprevir), la struttura dei modelli, i dati utilizzati per popolarli e i metodi di analisi (incluse le analisi di sensibilità) sono stati considerati appropriati e coerenti con quanto richiesto per una corretta conduzione delle valutazioni economiche. Inoltre, sebbene siano statici³, nel loro complesso i modelli sono stati giudicati ben disegnati e ritenuti solidi e credibili.

Nei rispettivi report il NICE afferma che le terapie basate su boceprevir e telaprevir, in associazione alla terapia standard (peginterferon e ribavirina), costituiscono un uso costo-efficace delle risorse del servizio sanitario britannico per il trattamento dei pazienti affetti da HCV cronica indotta dal genotipo 1, siano essi *naive*

oppure precedentemente esposti a trattamento (*experienced*) ed indipendentemente dal grado di fibrosi al basale. Nella tabella in basso si riporta la sintesi dei risultati della valutazione economica derivante dai modelli sviluppati per le due molecole.

Il costo per QALY guadagnato per le due molecole è nettamente inferiore al valore soglia della sostenibilità economica applicata nel Regno Unito (20.000-30.000 sterline) e anche di quella genericamente adottata nel nostro Paese (compresa tra i 30.000 e i 45.000 euro). In particolare, il costo per l'incremento di un anno di vita con boceprevir (pari a 11.601 sterline nei soggetti *naive* e a 2.909 sterline in quelli precedentemente esposti a trattamento) è risultato inferiore a quanto calcolato per il telaprevir.

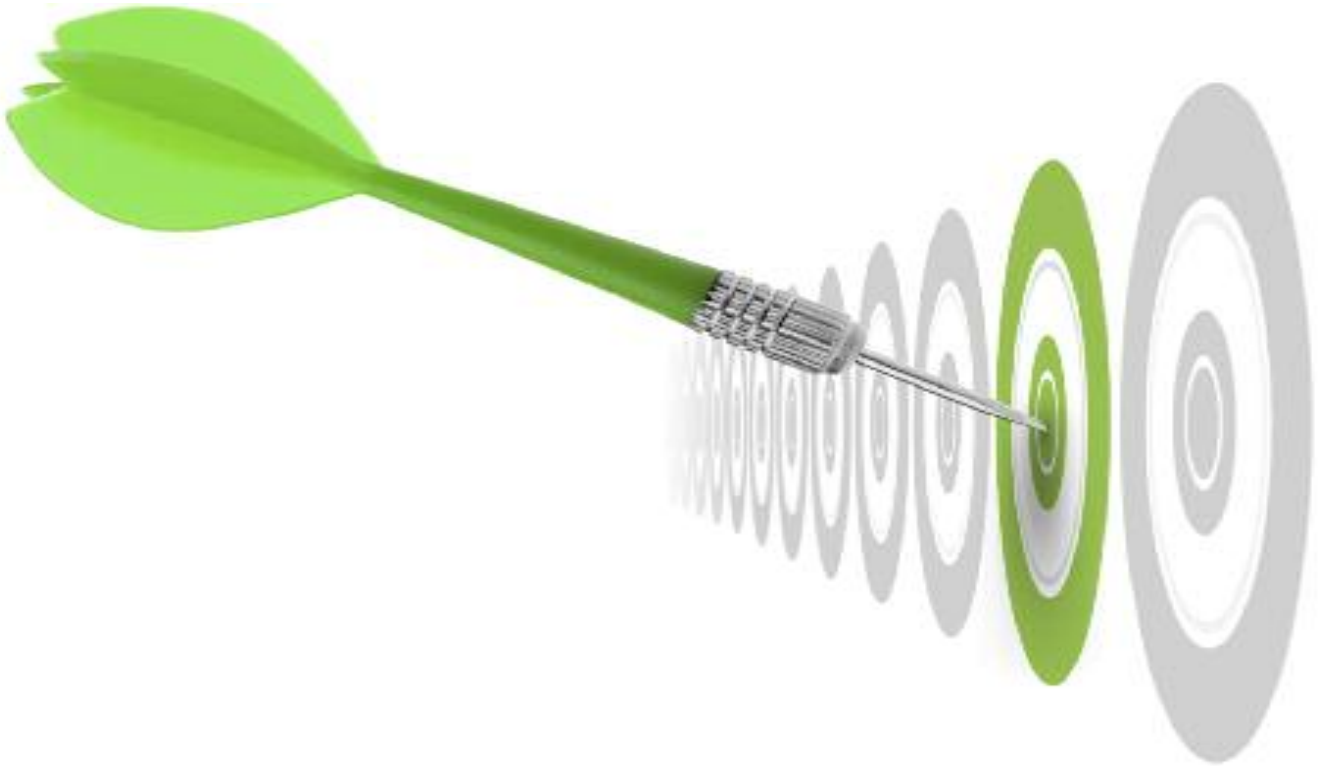
Il NICE ha constatato che alcuni dati concernenti il beneficio economico ottenibile nei pazienti con cirrosi dovrebbero essere interpretati con attenzione. Ciò dipende dalla ridotta dimensione del campione esaminato negli studi condotti con il boceprevir nei pazienti *naive* e dalla mancata inclusione di analisi statistiche negli studi condotti con telaprevir. Queste limitazioni, osservate negli studi clinici, comunque non riducono il valore e la solidità derivante dalle valutazioni economiche eseguite sulle due molecole. Infatti, è opportuno specificare che il NICE e, in precedenza, il Committee for Medicinal Products for Human Use hanno riconosciuto come i pazienti *naive* con cirrosi siano tra coloro che dovrebbero ottenere un elevato beneficio clinico immediato dal trattamento con inibitori della proteasi. L'ente consultivo ha espresso dubbi anche sulla predittività degli effetti economici che potrebbero essere associati all'interleuchina 28 (IL-28) nell'istituzione della terapia con telaprevir. L'elevata incertezza sulla potenziale predittività dell'IL-28 per l'utilizzo di telaprevir dipenderebbe dal fatto che le informazioni impiegate per alimentare il modello derivavano da analisi post-hoc, condotte su un numero limitato di pazienti.

Gli output economici dei modelli sono stati sottoposti ad analisi probabilistica di sensibilità, con la quale è stata testata la robustezza dei risultati ottenuti, rispetto all'incertezza che si as-

Pazienti	Boceprevir Costo per QALY	Telaprevir Costo per QALY	Differenza in percentuale
<i>Naive</i>	£ 11.601	£ 13.553	-14,4*
<i>Experienced</i>	£ 2.909	£ 8.688	-66,5*

*Queste percentuali potrebbero essere lievemente maggiori. Infatti, stante il livello di incertezza associato al modello di costo-efficacia del telaprevir, l'Evidence Review Group del NICE considera che i più probabili valori di costo per QALY guadagnato corrispondano a 18.000 e 10.000 sterline, rispettivamente per i pazienti *naive* ed *experienced*.

QALY: Quality-adjusted life year, anni di vita guadagnati, aggiustati per la qualità del periodo di vita effettivamente guadagnato.



socia alle principali variabili del modello. Le variabili che maggiormente condizionano i risultati di costo-efficacia sono:

- i tassi di risposta virologica sostenuta (SVR);
- le utilità applicate ai differenti stati di salute considerati nel modello⁴;
- i costi che ad ogni stato di salute si associano;
- i tassi di sconto applicati a costi e benefici.

Il primo parametro esprime l'efficacia delle molecole, il secondo riflette le peculiarità della popolazione sulla quale si interviene, mentre gli ultimi due rappresentano parametri tipicamente strutturali dei modelli probabilistici. Pur considerando ampie variazioni della SVR ($\pm 25\%$), la probabilità che il trattamento con bocoprevir sia costo-efficace è del 92,5% e di circa il 100% nei pazienti rispettivamente *naive* ed *experienced*. Parallelamente, con analoghe procedure di verifica della sensibilità, gli stessi valori di probabilità per telaprevir sono equivalenti all'85,3% e al 94% nei pazienti *naive* ed *experienced*. È importante sottolineare che queste probabilità si correlano al valore più basso della soglia di convenienza e sostenibilità economica degli interventi sanitari (le 20.000 sterline del Regno Unito).

Nei pazienti *experienced* con cirrosi, l'analisi di sensibilità ha evidenziato che la terapia con bocoprevir non è soltanto costo-efficace, ma può produrre dei veri e propri risparmi (cost-

saving) per il servizio sanitario pubblico. In conclusione, la commissione del NICE ritiene che gli inibitori della proteasi bocoprevir e telaprevir, in associazione alla terapia standard, siano un'opzione terapeutica costo-efficace e, pertanto, raccomandati per il trattamento dei pazienti *naive* ed *experienced* affetti da HCV cronica, causata dal genotipo 1. ■ ML

NOTE

1. Full text available from the NICE's web site: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13482/58368/58368.pdf>.
2. Full text available from the NICE's web site: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13486/58478/58478.pdf>.
3. Un modello statico non considera i benefici clinici ed economici dipendenti dalla riduzione e/o contenimento della dinamica della trasmissione virale. In effetti, la terapia con gli inibitori della proteasi previene l'esposizione e il potenziale sviluppo di patologie HCV-correlate nei soggetti strettamente a contatto con quelli affetti da manifestazioni croniche. L'effetto dinamico di prevenzione dell'infezione si definisce come 'herd immunity' (immunità passiva o di gregge). Pertanto, i risultati derivanti da un modello statico devono sempre ritenersi sottostimati.
4. Le utilità rappresentano le variazioni che la qualità di vita dei pazienti subisce in funzione del tipo di patologia dalla quale i pazienti sono colpiti. Le malattie determinano un detrimento della qualità della vita e con la rilevazione delle utilità si misura esattamente l'entità del detrimento. Poiché le utilità dipendono dal contesto sociale, economico, organizzativo, culturale e religioso, le utilità devono essere obbligatoriamente misurate in ogni Paese.

Epatite C: lettera aperta al Ministro della Salute per sollecitare l'accesso alle nuove terapie

A colloquio con **Ivan Gardini**

Presidente EpaC Onlus, Associazione di pazienti epatopatici

Lo scorso 6 aprile è stata presentata in Senato la mozione sulle epatiti virali, nella quale Alleanza Contro le Epatiti (ACE)¹ chiede al Governo un impegno concreto. Quali le richieste principali e le aspettative per il prossimo futuro?

Ci aspettiamo risposte chiare ed esaurienti sulla risoluzione 63.18 (epatiti virali) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. La risoluzione esprime concetti molto chiari, riconoscendo nelle epatiti un'emergenza sanitaria globale ed esortando gli Stati membri a organizzarsi tra loro e internamente per mettere a punto azioni dedicate. Molti altri Paesi in Europa e nel mondo si sono già mossi in questa direzione, definendo piani strategici ad hoc per gestirla. Sarebbe auspicabile, anzi direi assolutamente necessario, che azioni concrete fossero intraprese anche nel nostro Paese.

Qualche giorno prima è stata inviata da EpaC Onlus una lettera al Ministro Balduzzi nella quale si rivendica il diritto di accesso alle terapie più innovative, non ancora approvate in Italia. Quali sono concretamente i dan-

ni derivanti da un accesso negato, o comunque ritardato, a queste terapie?

La lettera è un'iniziativa di EpaC Onlus per richiamare l'attenzione del Ministro sui tempi di approvazione delle nuove molecole per l'epatite in Italia. Nella lettera si evidenzia come l'Italia stia avendo un comportamento 'anomalo': già molti Paesi europei hanno concesso la rimborsabilità alle nuove terapie in presenza di dati di efficacia e relazioni di costo-efficacia assolutamente positivi e confortanti; pur essendo queste informazioni di pubblico dominio e certamente nella disponibilità di AIFA, in Italia stiamo ancora aspettando la concessione della rimborsabilità. Francamente non vediamo alcun motivo plausibile per ritardare ulteriormente l'approvazione e l'entrata in commercio di questi farmaci, privando i pazienti di un diritto non solo alla cura più appropriata ma, nei casi più gravi, addirittura alla sopravvivenza. Sono, infatti, centinaia i pazienti in cirrosi, che sono al limite dell'eleggibilità per le nuove cure: più passa il tempo, più si allontana la loro unica possibilità di bloccare l'evoluzione della malattia. Se questi pazienti non sono curati, sono destinati alle inenarrabili sofferenze dello scompenso epatico, al decesso o al trapianto di fegato per i più fortunati. Non riusciamo a capire come il nostro ente regolatorio non prenda in considerazione questa situazione di estrema emergenza, dove un'approvazione rapida può salvare vite umane.

È recente la pubblicazione da parte del National Institute for Health and Clinical Excellence di report di valutazione sulle due molecole (telaprevir e boceprevir) per cui è attesa in Italia l'approvazione da parte dell'AIFA. Ri-



tiene che la disponibilità di questi report, per altro particolarmente positivi, possa rappresentare un acceleratore al processo di autorizzazione e immissione in commercio delle terapie innovative nel nostro Paese?

In teoria sì, perché il tanto temuto NICE, a cui gli addetti ai lavori guardano con molto rispetto, ha espresso pareri favorevoli sulla costo-efficacia delle nuove terapie. In pratica non sta succedendo nulla, e questo è sicuramente molto preoccupante. Ritardare l'accesso alle nuove terapie significa ostacolare le possibilità di guarigione per il paziente e, al tempo stesso, andare verso ciò che definirei, in una terminologia poco tecnica ma sicuramente efficace, 'un suicidio economico'.

Non sono poi tanti i farmaci antivirali che guariscono definitivamente da infezioni così pericolose come l'epatite. Guarire, per un paziente con HCV, significa raggiungere il massimo del beneficio. Ogni farmaco nuovo che facilita il raggiungimento di questo obiettivo rappresenta un grande valore per il paziente e, al tempo stesso, un risparmio notevole per il Servizio Sanitario Nazionale. In particolare, come bene evidenziato nello studio COME² — studio italiano cofinanziato da EpaC e selezionato tra i migliori lavori scientifici al recente congresso EASL di Barcellona — all'avanzare della malattia corrisponde una crescita esplosiva della spesa sanitaria. In pratica, nel caso delle epatiti, un eccesso di risparmio sul capitolo dei farmaci si traduce nell'aumento dei costi per le ospedalizzazioni (complicanze e trapianti) e dei costi sociali (sostenuti dai pazienti e dallo Stato). Pertanto, consentire alla malattia di progredire, quando ci sarebbero oggi le armi giuste per fermarla, è inaccettabile non solo da un punto di vista etico, ma anche economico.

Quali sono le aspettative per il futuro?

È chiaro che il nostro sogno è l'eradicazione permanente del virus, possibilmente con una terapia che dia luogo a pochi effetti collaterali, che duri il meno possibile, che funzioni su tutti i genotipi virali e anche in presenza di comorbidità. È un sogno che, grazie alle nuove terapie, può diventare realtà.

Ci aspettiamo che nei prossimi dieci anni sia scritta la parola fine sul capitolo delle epatiti virali e ci auguriamo che tutti gli enti regolatori si attivino per fare in modo che ciò accada, favorendo in particolare i soggetti più a rischio. ■ *ML*

NOTE

1 Alleanza contro l'Epatite (ACE), presentata in Senato il 24 novembre 2011 (cfr. CARE 6, 2011), è un'alleanza tra medici e pazienti, rispettivamente rappresentati da FIRE Onlus - Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia, con il supporto scientifico di AISF - Associazione Italiana per lo Studio del Fegato ed EpaC Onlus - Associazione di pazienti epatopatici.

2 vedi CARE Regioni, supplemento a CARE n. 2, 2011.

Epatite C: i vantaggi reali delle nuove terapie

A colloquio con **Antonio Gasbarrini**

Presidente FIRE Onlus, Fondazione Italiana per la Ricerca in Epatologia

Professore, crede che la disponibilità dei due recenti report del NICE, peraltro particolarmente positivi, sulle molecole boceprevir e telaprevir, per cui è attesa in Italia l'approvazione da parte dell'AIFA, accelererà il processo di autorizzazione e immissione in commercio nel nostro Paese?

Cito integralmente quanto riportato dal NICE riguardo a telaprevir e boceprevir: "Although it also costs more than other treatments, this was justified by the benefits it provided". Avere a disposizione un farmaco potente e che offre benefici maggiori rispetto ai costi non può che giocare a favore riguardo alla sua autorizzazione e immissione in commercio.

Anche al WEF-E 2012 — di cui lei è uno dei principali promotori — sono state presentate evidenze farmacoeconomiche favorevoli per le nuove terapie. Ci spiega meglio quali sono i vantaggi potenziali derivanti dall'impiego delle terapie innovative in termini di salute prima di tutto, ma anche in termini di migliore allocazione delle risorse?

Le terapie innovative, come è intuibile, apportano novità in campi della medicina in cui sono attualmente già disponibili altre terapie, spesso applicabili solo a pazienti selezionati e i cui risultati possono essere ulteriormente perfezionabili. Questo è il caso della terapia antivirale per l'HCV. I farmaci attualmente disponibili, anche se impiegati in regimi terapeutici adeguati, sotto stretto e opportuno monitoraggio medico, e con una compliance ottimale del paziente, non riescono in alcuni casi a debellare l'infezione da HCV. L'impiego dei nuovi farmaci è quindi mirato a cercare di ottenere quello che la terapia standard può talvolta non raggiungere. Da ciò si deduce l'importanza di poter ottenere in quei pazienti, per i quali la terapia standard è stata infruttuosa, un successo terapeutico con i seguenti vantaggi: maggiore benessere individuale, minore disagio sociale, riduzione della perdita di giornate lavorative e prevenzione di complicanze come la cirrosi epatica, che porterebbero a lungo termine ad assumere terapie croniche, ad eseguire periodici controlli laboratoristici/strumentali e anche a richiedere un ricovero ospedaliero.

I report del NICE evidenziano alcune differenze tra le due terapie in termini di rapporto costo-efficacia. Da

un punto di vista strettamente clinico, quali sono le differenze tra le due terapie?

In termini di efficacia i risultati di entrambi i farmaci sono sovrapponibili nei pazienti che hanno già sperimentato un trattamento fallimentare o un'iniziale risposta con successivo *relapse* virale (50-66%). È lievemente maggiore la percentuale di risposta al telaprevir nei pazienti mai trattati, ma la risposta attesa per entrambi i farmaci è del 63-75%; tuttavia, l'uso del telaprevir non prevede la possibilità di poter inizialmente trattare il paziente con la terapia standard duplice, consentendo quindi di valutare se necessita di introdurre il nuovo antivirale (cosiddetto 'lead-in') perché non è stata ottenuta una risposta rapida al trattamento (RVR) o se invece lo standard terapeutico può essere sufficiente.

La percentuale di pazienti con anemia, definita da una emoglobina <10 g/dl, è del 50% circa con una triplice terapia contenente boceprevir, e del 40% con la triplice terapia contenente telaprevir. D'altro canto il telaprevir presenta una maggiore incidenza

di effetti collaterali dermatologici. Si può tuttavia concludere che, date le minime differenze in termini di *safety* ed *efficacy*, entrambi i farmaci possono essere utilizzati in modo equivalente da un esperto team medico e sotto stretto monitoraggio clinico/laboratoristico.

Per chiudere, lo scorso 6 aprile è stata presentata una mozione al Senato sulle epatiti virali, nella quale si chiede al Governo un impegno concreto. Un tassello importante nell'implementazione del Manifesto di Alleanza contro l'Epatite?

Di certo il coinvolgimento del Governo rappresenta una pietra miliare lungo la strada che ci porterà a una reale sensibilizzazione pubblica su un problema così vasto come quello delle epatiti virali. Molto c'è ancora da fare, ma stiamo già ottenendo importanti ed incoraggianti riscontri. ■ ML



Quinto Tozzi, Giovanni Caracci, Barbara Labella

Buone pratiche per la sicurezza in sanità

Manuale pratico per la rappresentazione, la valutazione e la diffusione

Presentazione di Fulvio Moirano
Prefazione di Renato Balduzzi

Partendo da un inquadramento metodologico, il testo propone un percorso operativo per la progettazione, la rappresentazione, la valutazione e il trasferimento della buona pratica in altri contesti sanitari, fondato sull'esperienza che gli autori hanno maturato nell'ambito dell'Osservatorio Buone Pratiche dell'Agenas, nella sua veste di modello sistemico per l'individuazione, la gestione e la diffusione delle pratiche di provata efficacia finalizzato al miglioramento della sicurezza dei pazienti e delle cure.

Si rivolge sia a coloro che svolgono la loro attività all'interno dei servizi sanitari, i quali possono trovare spunti per la realizzazione di strategie di miglioramento, sia ai cittadini/pazienti che, in un'ottica di empowerment, possono acquisire informazioni in merito a strumenti per orientare e rendere più consapevoli le loro scelte in ambito sanitario.

Il Pensiero Scientifico Editore

Numero verde 800-259620

*Dalla prefazione di Renato Balduzzi
Presidente dell'Agenzia Nazionale
per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)*