Epatite cronica di tipo C: aspetti farmacoeconomici

di **Giorgio L. Colombo**
Università degli Studi di Pavia, Facoltà di Farmacia
SAVE - Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano

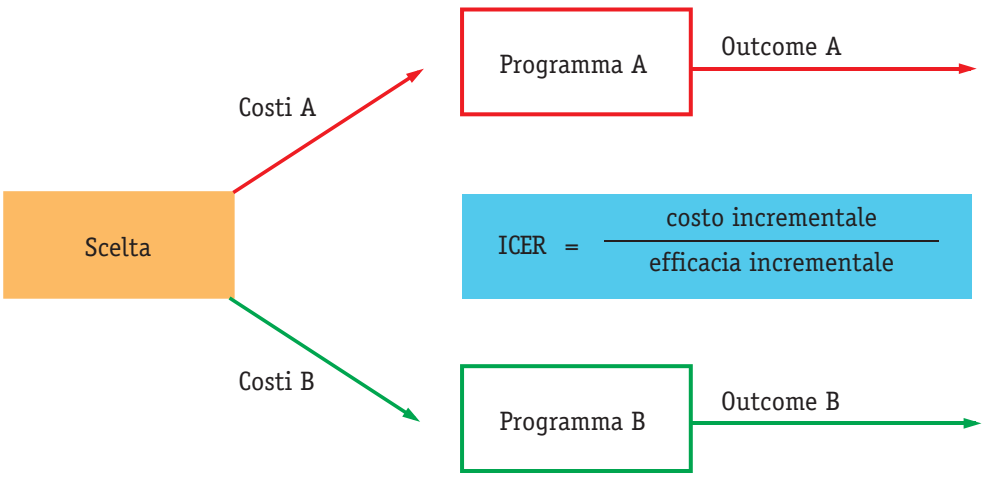
Introduzione

L'epatite C è una malattia lentamente ma inesorabilmente progressiva, causata dal virus epatotropo HCV (*Hepatitis C virus*) che determina una cronicizzazione in circa l'80% dei casi[1]. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il 3% della popolazione mondiale è affetto dal virus dell'epatite C (HCV)[2]. In Italia la prevalenza di HCV varia dal 3,2% nel Nord al 12,6% nel Sud. L'incidenza annua dell'infezione da HCV in Italia è di 2,8 nuovi casi ogni 100.000 individui. Si valuta che dal 20% al 35% dei pazienti con epatite C cronica (HCV) sviluppino una cirrosi epatica entro 20 anni e molti di questi pazienti subiranno un trapianto di fegato[3,4].

La combinazione tra interferone alfa convenzionale e ribavirina è risultata più efficace rispetto alla monoterapia con interferone alfa[5]. Le risposte virologiche sostenute (SVR) per la terapia di combinazione superano il 40%[6,7]. I pazienti che raggiungono una SVR mantengono un controllo del virus nel lungo termine e hanno una bassissima probabilità di ricorrenza dello stesso. La terapia antivirale può garantire un reale vantaggio clinico ed economico in quanto è oggi in grado di eradicare l'infezione ed è ormai comprovata la regressione della epatopatia nella maggioranza dei casi guariti[8]. L'epatite C comporta infatti costi diretti che comprendono la diagnostica, il monitoraggio, la gestione clinica e l'eventuale ospedalizzazione, e che possono essere stimati, sulla base delle prestazioni erogate e/o dei DRG ospedalieri, in una spesa annua che va dai 300-450 euro per singolo paziente con epatopatia non avanzata ai 750-5000 euro per la gestione del paziente con cirrosi e complicanze. Si consideri, infine, che ogni trapianto epatico costa approssimativamente da 100.000 a 200.000 euro, senza valutare le numerose sequele che perpetuano i costi di anno in anno[9].

Aspetti farmacoeconomici

Con l'obiettivo di migliorare l'efficienza allocativa di un sistema sanitario sono state messe a punto da alcuni anni specifiche tecniche di valutazione economica in sanità. Il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) rappresenta



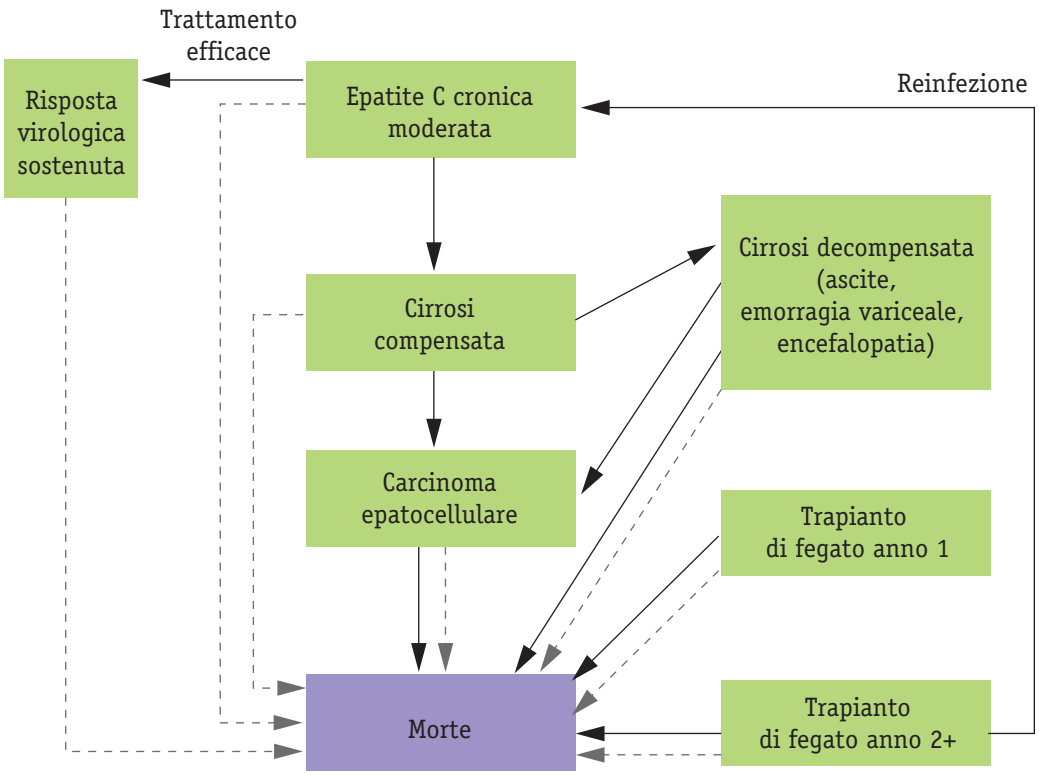
Valutazione farmacoeconomica: analisi comparativa tra alternative. Modificata da Drummond et al, Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari (edizione italiana), Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2000.

Costo incrementale = (costo del programma A) - (costo del programma B)
Efficacia incrementale = (costo del programma A) - (costo del programma B)

oggi lo strumento maggiormente impiegato nella valutazione economica delle terapie farmacologiche. Fornisce informazioni sul costo di un''unità aggiuntiva di salute' nei vari possibili impieghi; possiamo così capire in modo razionale, confrontando costi ed efficacia, l'ammontare di risorse necessario per ottenere un determinato livello di salute (figura 1).

Una corretta valutazione economica del trattamento dell'HCV non si limita, però, a giudicare solo il costo dei trattamenti, ma valuta contemporaneamente i benefici e il consumo delle risorse necessarie per ottenerli. Per la valutazione dei benefici — ovvero della salute prodotta dal trattamento — si utilizzano in genere in letteratura i QALY (*Quality Adjusted Life Years*), che rappresentano il numero di anni di vita, pesati per la qualità, ottenibili con un determinato trattamento. Tanto più alto è il QALY, tanto più efficace è un trattamento. In questo modo è possibile determinare il costo incrementale per anno di vita guadagnato (ponderato per QALY), che prende il nome di *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) e rappresenta l'entità delle risorse aggiuntive necessarie per ottenere un beneficio addizionale. Gli ICER sono calcolati come la differenza dei costi divisi per la differenza degli effetti tra il farmaco impiegato e l'assenza di trattamento. L'ICER è lo strumento usualmente impiegato in farmacoeconomia per confrontare le diverse terapie disponibili.

Nell'analisi farmacoeconomica dell'HCV spesso ritroviamo modelli di simulazione come quelli mostrati nella figura 2[5, 10]. Nell'HCV è infatti possibile simulare la progressione della malattia e le modifiche che intercorrono in conseguenza della risposta ai trattamenti scelti. Il modello in genere adottato per studiare l'evoluzione clinica ed economica dell'HCV osserva l'evoluzione della patologia in maniera continua e dinamica, utilizzando delle probabilità annuali di transizione nei vari stati di salute (epatite cronica, cirrosi, scompenso, sviluppo di epatocarcinoma, trapianto di fegato e morte) e applicando gli scenari possibili che sono il 'non trattamento' o l'uso dei farmaci disponibili. Nel modelli proposti, i pazienti che mantengono la risposta al trattamento rimangono nello stato di salute assegnato o, al contrario, in caso di perdita o mancata risposta al trattamento, progrediscono verso stati di salute successivi. I tassi di transizione sono derivati dai dati della letteratura clinica e sia i costi sia i be-



Markov model. Rappresentazione grafica del modello di transizione per stato di salute nella progressione della HCV. Modificata da Yeh et al, Cost-utility analysis of peginterferon for hepatitis c virus, Pharmacotherapy 2007; 27 (6): 813-824.

Rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) e rapporto incrementale di costo-utilità (ICUR) in seguito a somministrazione di peginterferone e ribavirina in pazienti naive affetti da HCV. Fonte: Sroczynski et al, Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C, J Viral Hepat 2010; 17: 34-50.

Study	Country, Currency, Year, Discount rate	Therapy duration [weeks]	Age‡ [years]	Population, Histology	ICER [€/LYG]	ICUR [€/QALY]
Peginterferon + ribavirin *vs* Interferon + ribavirin						
Wong *et al.* 2002 [57]	Belgium, €, 1996, 3%	24–48	n.a.	Mild + Mod + Cirr	n.a.	7972
				G 2, 3	n.a.	15 797
				G 1, 4, 5	n.a.	5243
Annemans *et al.* 2004 [12]	Belgium, €, n.a. (1996), discount rate: n.a. 1	12–48†	n.a.	CHC		
				G 1, 4, 5, 6	n.a.	18 451
				G 2, 3	n.a.	1129
Lin *et al.* 2006 [31]	China, US$, 2003, 3% (costs)	24–48§	45	CHC + Cirr	n.a.	3831
Siebert *et al.* 2003 [46]	Germany, €, 2000, 3%	24–48	44	Mild + Mod + Cirr	6715–13 538+	7148–12 779+
Sullivan *et al.* 2004 [52]	Italy, €, 2002, 3%	12–48†	45	CHC + Cirr	8289	9572
				G 1	11 480	13 259
				G 2, 3	3969	4583
Simon *et al.* 2006 [48]	Poland, PLN, n.a. *, discount rate: n.a. 1	48	44	Mild + Mod + Cirr	12 650–33 059**	n.a.
				G 1	9915–25 771**	n.a.
				G 2, 3	27 104–116 288**	n.a.
Simon *et al.* 2006 [48]	Poland, PLN, n.a. *, discount rate: n.a. 1	24–48§	44	Mild + Mod + Cirr	9035–26 944**	n.a.
				G 2, 3	6386–44 676**	n.a.
Buti *et al.* 2003 [18]	Spain, €, 2000, 3%	48	43	Mild + Mod + Cirr	12 173	5384
				G 1	8205	3674
Bernfort *et al.* 2006 [14]	Sweden, €, 2005, 3%	12–48†	43	Mild + Mod	n.a.	n.a.
				G 1	cs	cs
				G 2, 3	8554	10 445
Shepherd *et al.* 2004 [39], 2005 [40], NHS R&D HTA Programme, NICE	UK, £, 2002, 6% (costs), 1.5% (effects)	48	36	CHC + Cirr	n.a.	19 949
				G 1	n.a.	17 851
				G 2, 3	n.a.	11 603
Wright *et al.* 2006 [59] (Grieve *et al.* 2006 [24]), NHS R&D HTA Programme	UK, £, 2002/3, 3.5%	52	40	Mild, G 1	n.a.	44 560
				Mild, G non 1	n.a.	12 267
Salomon *et al.* 2003 [35]	USA, US$, 2001, 3%	24–48§	40	Mild + Mod + Cirr	n.a.	36 271
				G 1 men	94 304	37 307
				G 1 women	225 916	56 997
				G non 1 men	38 344	15 545
				G non 1 women	90 159	24 872
Wong *et al.* 2003 [54]	USA, US$, 2003, 3%	12–48†	44	Mild + Mod + Cirr	n.a.	13 379–32 365+
				G 1	n.a.	13 280–24 397+
				G 2, 3	n.a.	14 854–84 700+
Sullivan *et al.* 2004 [53]	USA, US$, 2003, 3%	12–48†	45	CHC + Cirr	n.a.	n.a.
				G 1	n.a.	2558
				G 2, 3	n.a.	cs
Peginterferon + ribavirin *vs* interferon						
Siebert and Sroczynski 2003 [45], 2005 [44] DIMDI, HTA	Germany, €, 2002, 3%	48	40	Mild + Mod + Cirr	10 788	10 264
Peginterferon + ribavirin *vs* no antiviral treatment						
Sroczynski *et al.* 2006 [50], ITA, HTA	Austria, €, 2004/5, 5%	12–48†	40.5	Mild + Mod + Cirr	10 104	9234
Brady *et al.* 2007 [15], CADTH, HTA	Canada, CAN$, 2004, 5%	12–48†	43	Mild + Mod + Cirr	8770	12 906
Simon *et al.* 2006 [48]	Poland, PLN, n.a.*, discount rate: n.a. 1	48	44	Mild + Mod + Cirr	12 707–15 471**	n.a.
				G 1	16 893–21 526**	n.a.
				G 2, 3	7667–8938**	n.a.
Simon *et al.* 2006 [48]	Poland, PLN, n.a. *, discount rate: n.a. 1	24–48§	44	Mild + Mod + Cirr	9343–11 792**	n.a.
				G 2, 3	cs-426**	n.a.
Shepherd *et al.* 2004 [39], 2005 [40], NHS R&D HTA Programme, NICE	UK, £, 2002, 6% (costs), 1.5% (effects)	48	36	CHC + Cirr	n.a.	9947
Wong *et al.* 2003 [54]	USA, US$, 2003, 3%	12–48†	44	Mild + Mod + Cirr	n.a.	4230–8067+
				G 1	n.a.	7181–12 494+
				G 2, 3	n.a.	492–4919+

ICER, incremental cost-effectiveness-ratio; ICUR, incremental cost-utility-ratio; LY, Life years; QALY, quality-adjusted life year; n.a., not available; Mild, mild chronic hepatitis C; Mod, moderate chronic hepatitis C; Cirr, compensated cirrhosis; CHC, chronic hepatitis C; G-1, Genotype 1; G-non 1, Genotype > 1; cs, cost saving, §Depending on genotype, †depending on genotype and early virological response to treatment, **: depending on weight-based or fixed dosage of RBV, a: Only mild CHC patients were treated, moderate CHC or CHC with cirrhosis were not treated, *2003 assumed for currency conversion, ‡: Age in years was the mean starting age of the population cohort in the decision model, + range, 1 probably no discounting applied.

nefici dei diversi trattamenti sono stimati in accordo al tempo, per cui i pazienti rimangono in ciascuno stato di salute.
I risultati di queste tipologie di analisi vengono sintetizzati nelle tabelle 1 e 2. Da questa recente revisione della letteratura farmacoeconomica internazionale emerge, espresso in euro, l'ICER per le diverse terapie utilizzate per l'HCV in diversi Paesi. Da notare come in tutti i lavori i trattamenti oggi a disposizione per HCV presentino un ICER compreso entro valori ritenuti accettabili dai principali sistemi sanitari dei Paesi avanzati. In letteratura sono riportati diversi livelli di soglia di accettabilità dei rapporti di costo-efficacia per differenti Paesi. In Italia non è espressamente suggerito dall'autorità pubblica un valore di riferimento, come fa il NICE che lo indica in 30.000 sterline, ossia 34.000 euro per anno di vita salvato[12], e come accade negli Stati Uniti, dove viene adottato un valore che si aggira intorno ai 50.000 dollari sempre per anno di vita salvato[13]. Alcuni ricercatori italiani hanno stimato una cifra vicina a quella che potrebbe essere una soglia accettabile per l'Italia all'interno di un intervallo tra 12.000 e 60.000 euro per anno di vita salvato[14]. Occorre infine ricordare le recenti linee guida dell'Associazione Italiana di Economia Sanitaria, che hanno suggerito di adottare un valore di soglia intorno a 25.000 e 40.000 euro per anno di vita salvato[15].

"I maggiori costi di gestione dell'HCV sono principalmente determinati dall'insorgenza di complicanze che, ancora oggi, hanno elevata morbilità e mortalità"

Discussione e conclusioni

Il problema prioritario dei moderni sistemi sanitari è quello della generale scarsità di risorse disponibili a fronte della complessiva e crescente domanda di salute. In questo contesto, appare fondamentale disporre di strumenti per confrontare, secondo criteri di efficacia e convenienza, progetti e tecnologie sanitarie; questo per identificare una scala di priorità in base alla quale indirizzare l'uso delle risorse pubbliche.
In una situazione globale di risorse limitate, le valutazioni farmacoeconomiche sono un prezioso contributo per gli amministratori sanitari che devono prendere le decisioni più appropriate in materia di assegnazione delle risorse, ma anche per i clinici che quotidianamente si trovano a gestire i pazienti affetti da questa patologia. I medici avvertono la necessità di utilizzare in modo quanto più razionale possibile gli strumenti terapeutici disponibili, non solo per spendere meno ma soprattutto per 'spendere meglio', con l'intento di aumentare l'efficienza del sistema e ottenere più salute a parità di risorse utilizzate. I maggiori costi di gestione dell'HCV sono principalmente determinati dall'insorgenza di complicanze che, ancora oggi, hanno elevata morbilità e mortalità[16]. Da anni, però, abbiamo la possibilità di modificare in maniera rilevante la storia naturale della patologia con l'impiego di trattamenti che consentono risposte virologiche sostenute e aumentano le probabilità di sopravvivenza a lungo termine.
In Italia, il costo della terapia per l'epatite C è stimato intorno ai 150 milioni di euro; questa spesa può tuttavia risultare come un guadagno se si considera la netta riduzione di morbilità e mortalità associate all'infezione da HCV nei casi trattati. La terapia antivirale infatti ha completamente modificato la storia naturale dell'epatite cronica e cirrosi da HCV. Si attende quindi in futuro un significativo decremento dei casi con complicanze tipiche della fase evolutiva della cirrosi (ascite, encefalopatia, insufficienza epatica, emorragie digestive ed epatocarcinoma), che oggi determinano i costi sanitari e sociali più rilevanti di questa patologia[1].
Oggi è possibile migliorare lo standard di salute dei pazienti con HCV seguendo le indicazioni delle società scientifiche accanto alle valutazioni farmacoeconomiche che identificano la migliore strategia, non solo in termini di efficacia ma anche di sostenibilità della spesa. L'ottimizzare sempre di più il rapporto costo-efficacia ci consentirà di utilizzare le migliori risorse potenzialmente al prezzo minore, di incrementare la percentuale di soggetti in trattamento prima che sviluppino una cirrosi, ma soprattutto di abbassare i tassi di mortalità HCV-correlati. È opportuno infine continuare ad investire in ricerca valutativa affinché questi strumenti diventino un riferimento costante nelle scelte dei medici e dei responsabili delle politiche sanitarie.

BIBLIOGRAFIA

1. Cavalletto L, Bernardinello E, Diodati G et al. Terapia con Peg-interferone e ribavirina nell'epatite cronica C: costo-efficacia e farmacoutilizzazione nella comune pratica clinica, Farmacoeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9 (4): 173-181.

2. Global surveillance and control of hepatitis C: report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat 1999; 6: 35-47.
3. Mele A, Spada E. Epidemiologia delle infezioni acute da virus epatitici a trasmissione parenterale. In: Quinto seminario di aggiornamento sull'epatite da virus HCV e nuovi virus potenzialmente epatitici: diagnosi, epidemiologia, prevenzione e terapia. Roma: ISS, Rapporti ISTISAN 00/32, 2000.
4. Squarcione S, Carbini R, D'Amato S et al. Epatite C in Italia nel 1992: analisi delle schede individuali. Ami Ig 1995; 7: 343-348.
5. Sullivan SD, Craxi A, Alberti A et al. Rapporto costo-efficacia della terapia peginterferone alfa-2a + ribavirina in confronto ad interferone alfa -2b + ribavirina in pazienti affetti da epatite cronica di tipo C precedentemente non trattati, Pharmacoeconomics 2004; 22 (4): 257-265.
6. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426-1432.
7. Lindsay KL. Introduction to therapy of hepatitis C, Hepatology 2002; 36 (Suppl.): SI 14-20.
8. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H et al. Sustained virological response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Inter Med 2007; 147: 677-684.
9. Chemello L, Cavalleto L, Bernardinello E, Gatta A. Cirrosi epatica e sue complicanze. Milano: Effetti, 2006, pp. 50-55.
10. Yeh WS, Armstrong EP, Skrepnek GH, Malone DC. Peginterferon alfa-2a versus peginterferon alfa-2b as initial treatment of hepatitis C virus infection: a cost-utility analysis from the perspective of the Veterans Affairs Health Care System, Pharmacotherapy 2007, 27 (6): 813-824.
11. Sroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C, J Viral Hepat 2010; 17: 34-50.
12. The National Institute for Health and Clinical Excellence. Social value judgement. Principles for the development of NICE guidance, Second edition, 2008. Disponibile online al seguente indirizzo: http://www.nice.org.uk/media/998/50/SVJ2ForPublicConsultation.pdf. Ultima consultazione: aprile 2011.
13. Jönsson B. Changing health environment: the challenge to demonstrate cost-effectiveness of new compounds, Pharmacoeconomics 2004; 22 (Suppl 4): 5-10.
14. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. Pharmacoeconomics 2003; 5: 53-67.
15. AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria), Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari, Politiche sanitarie 2009; 10: 91-99. Disponibile online al seguente indirizzo: http://www.politichesanitarie.it/allegati/00441_2009_02/fulltext/05.Lineeguida%20(91-99).pdf. Ultima consultazione: aprile 2011.
16. Colombo GL, Gaeta GB, Viganò M et al. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy, ClinicoEconomics and Outcomes Research 2011; 3: 1-10.

IL REPARTO OPERATORIO

Progettazione, organizzazione, controllo

A cura di
ANDREA CAMBIERI, FLAVIO GIRARDI,
MARIA E. D'ALFONSO, ACHILLE M. LUONGO,
MATTHIAS BOCK

È il primo testo pubblicato in Italia che raccoglie in un unico contenitore la trattazione di tutto ciò che vi è di scientificamente rilevante nell'ambito delle sale operatorie, un tema che occupa sempre più spazio nelle pubblicazioni nazionali ed internazionali a causa dei crescenti costi di gestione e della complessità delle problematiche organizzative e tecniche. Nelle varie sezioni – progettazione strutturale ed impiantistica, igiene, organizzazione, risk management – i contenuti tecnici sono stati integrati con puntuali riferimenti scientifici, giuridici e storici, senza tralasciare un capitolo di analisi dei trend internazionali.

www.pensiero.it