

**ESTRATTO**



Volume 31 - Numero 1  
Gennaio 2018

ISSN 0394-9303 (cartaceo)  
ISSN 1827-6296 (online)

# Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

**L'Italia come modello  
per l'Europa e per il mondo  
nelle politiche sanitarie per il trattamento  
dell'epatite cronica da HCV**

Gruppo Collaborativo della Piattaforma Italiana  
per lo Studio della Terapia delle Epatiti Virali (PITER)  
e Alta Scuola di Economia  
e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS)

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - 70% - DCB Roma



[www.iss.it](http://www.iss.it)

# L'ITALIA COME MODELLO PER L'EUROPA E PER IL MONDO NELLE POLITICHE SANITARIE PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE CRONICA DA HCV



Gruppo Collaborativo della Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti Virali (PITER)\*  
e Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS)\*

**RIASSUNTO** - L'eliminazione dell'infezione da HCV entro il 2030 è uno degli obiettivi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Date le restrizioni all'uso dei farmaci ad azione diretta (DAA) in quasi tutto il mondo a causa dei prezzi elevati, abbiamo valutato la costo-efficacia di due strategie terapeutiche: Politica 1 (universale): trattare tutti i pazienti, indipendentemente dallo stadio di fibrosi; Politica 2 (prioritizzata): trattare solo i pazienti con malattia avanzata del fegato e i rimanenti quando raggiungono uno stadio F3. Il modello è basato sui dati di pazienti inclusi nello studio di coorte PITER. Abbiamo dimostrato che il trattamento di tutti i pazienti con infezione cronica da HCV, anche in stadi di malattia lieve, migliora lo stato di salute ed è sostenibile.

**Parole chiave:** Epatite C; terapia antivirale; costo-efficacia

**SUMMARY** (*Italy as European and worldwide model in HCV treatment policy*) - The World Health Organization foresees the elimination of HCV infection by 2030. In light of this and the current, nearly worldwide, restriction in direct-acting agents (DAA) accessibility due to their high price, we aimed to evaluate the cost-effectiveness of two alternative DAA treatment policies: Policy 1 (universal): treat all patients, regardless of the fibrosis stage; Policy 2 (prioritized): treat only prioritized patients and delay treatment of the remaining patients until reaching stage F3. The model was based on patient's data from the PITER cohort. We demonstrated that extending HCV treatment of patients in any fibrosis stage improves health outcomes and is cost-effective.

**Key words:** Hepatitis C; antiviral therapy; cost-effectiveness

loreta.kondili@iss.it

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è una delle principali cause nel mondo di cirrosi, epatocarcinoma (HCC) e mortalità correlata a malattie del fegato. Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) circa 71 milioni di persone nel mondo sono infettate da HCV e circa 400.000 muoiono ogni anno per malattie epatiche correlate a questo virus (1). L'Italia è uno dei Paesi in Europa con il più alto tasso di prevalenza di infezione da HCV, con circa un milione di individui stimati con epatite cronica HCV-correlata (2).

Le nuove terapie contro l'infezione da HCV, i cosiddetti farmaci ad azione antivirale diretta (DAA), hanno segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell'epatite cronica C.

L'eliminazione dell'infezione da HCV entro il 2030 è uno degli obiettivi dell'OMS, che prevede la riduzione del 65% delle morti correlate all'infezione da HCV e il trattamento di almeno l'80% degli individui con epatite cronica da HCV con una strategia mondiale (3).

Studi clinici hanno riportato ottime aspettative di efficacia con l'utilizzo dei nuovi farmaci DAA. Tuttavia, il loro utilizzo su ampia scala è vincolato dall'insostenibilità per i sistemi sanitari, a causa dei costi elevati e dell'elevata prevalenza dei pazienti da trattare. Pertanto, in molti Paesi del mondo sono stati stabiliti criteri di eleggibilità al trattamento con i DAA solo per i pazienti in stadi avanzati del danno del fegato. Considerando che "una vita senza HCV" è ora un obiettivo raggiungibile, è di fondamentale importanza valutare in termini di ▶

(\*) La composizione del Gruppo Collaborativo PITER ([www.progettopiter.it](http://www.progettopiter.it)) e ALTEMS è riportata alla fine dell'articolo.

costo-efficacia politiche sanitarie che assicurino un ampio accesso al trattamento dell'infezione cronica da HCV.

Lo studio multicentrico prospettico PITER-HCV, parte della Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), nata dalla collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Associazione Italiana dello Studio del Fegato (AISF), la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) e circa 100 Centri clinici affiliati distribuiti su tutto il territorio nazionale ([www.progettopiter.it](http://www.progettopiter.it)), è stato considerato un utile strumento per la messa a punto di strategie di ampliamento dell'accesso ai farmaci anti-epatite (4-6).

All'interno della coorte reale PITER è stato stimato il rapporto costo-efficacia tra due diverse politiche sanitarie terapeutiche a confronto:

- **Politica 1:** trattare tutti i pazienti indipendentemente dallo stadio di fibrosi (F0-F4) con DAA di seconda generazione (politica universale);
- **Politica 2:** trattare con i nuovi regimi DAA IFN-free di ultima generazione i pazienti in stadio di fibrosi F3/F4 e i pazienti considerati da prioritizzare nel trattamento secondo le linee guida scientifiche, e i rimanenti pazienti quando raggiungono lo stadio F3 (politica prioritizzata) (7).

Considerando una soglia di accettabilità di costo-efficacia tra € 20.000 a € 40.000 per ciascun anno di vita guadagnata in salute, è stato valutato se il profilo di costo/beneficio incrementale (Incremental Cost/Effectiveness Ratio - ICER), interpretabile come costo sostenuto per un anno di vita guadagnata in piena salute (QALY), sia costo-efficace, quindi economicamente sostenibile per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) applicando la politica "universale" rispetto a quella "prioritizzata".

## Metodi

Il profilo di costo-efficacia della politica sanitaria "universale" rispetto a quella "prioritizzata" è stato valutato in una coorte di 8.125 pazienti HCV-infetti, arruolati nello studio PITER in 93 ospedali pubblici e policlinici universitari italiani da maggio 2014 a dicembre 2015.

I pazienti arruolati in PITER, con la rispettiva età e stadio di fibrosi del fegato, hanno popolato un modello di Markov che permette di simulare la progressione della patologia seguendo la storia naturale della stessa secon-



do le diverse strategie di trattamento somministrate in base allo stadio della malattia. Tale modello permette di valutare i benefici a lungo termine del trattamento in termini di progressione della malattia, sopravvivenza, qualità della vita, oltre a monitorare costantemente i costi secondo l'evoluzione della patologia (Figura 1).

Per la realizzazione del presente modello è stato adottato il punto di vista dell'SSN, quindi sono stati presi in considerazione solo i costi diretti della malattia HCV-correlata. Abbiamo effettuato l'analisi ipotizzando un costo della terapia con i DAA pari a € 15.000 per paziente. Il profilo di costo-efficacia della politica sanitaria "universale" è stato esteso anche per un contesto europeo, considerando una popolazione generalizzata di pazienti in cura, e applicando il costo medio della malattia epatica da HCV in Europa (prendendo in considerazione i dati di costo per lo stato di salute relativi a Italia, Francia, Spagna, Germania e Romania). Per lo scenario europeo è stata considerata una media ipotetica del costo della terapia con i DAA di € 30.000.

Il modello produce QALYs (anni di vita ponderati per la qualità) e costi diretti attribuiti a ciascuna delle politiche di trattamento. Il rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) è stato calcolato come rapporto

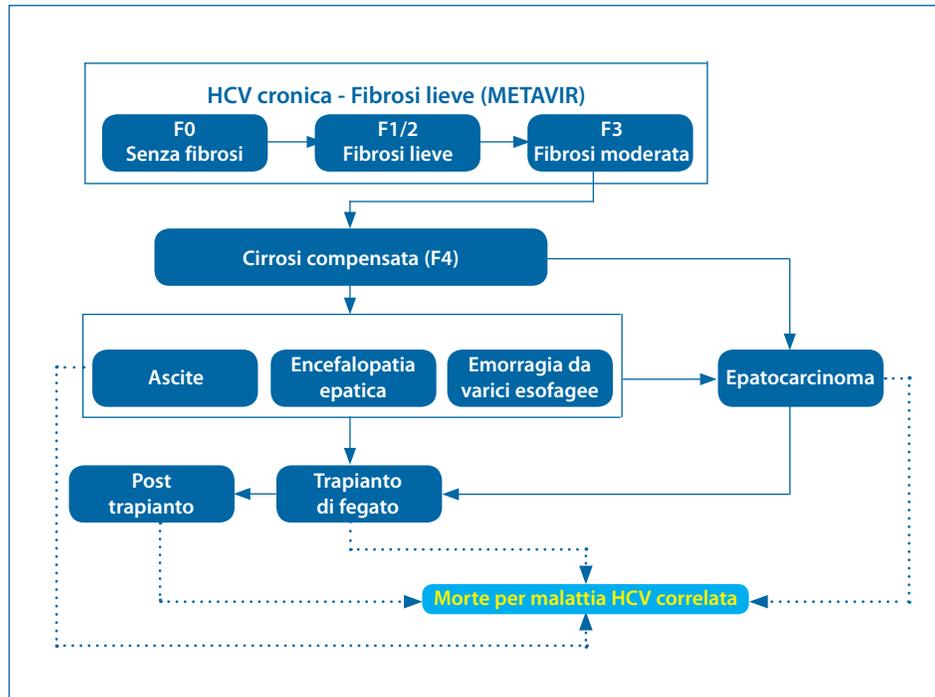


Figura 1 - Struttura del modello di Markov

tra la differenza nei costi e la differenza delle QALYs ottenute applicando la Politica 1 (universale) *versus* la Politica 2 (prioritizzata).

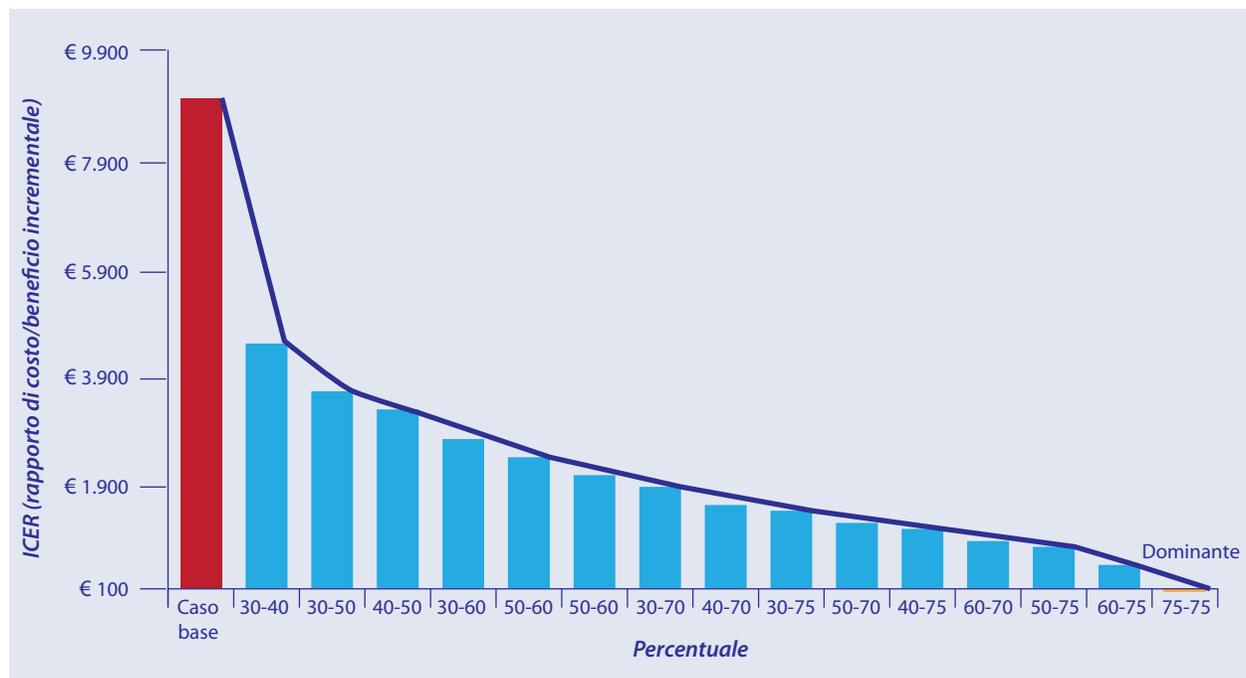
Al fine di esplorare l'incertezza e la robustezza dei risultati dello studio, è stata condotta un'analisi di sensibilità probabilistica in grado di valutare l'impatto della variazione dei parametri del modello sulle stime ottenute nella valutazione economica. È stata condotta una simulazione Monte Carlo, in cui facendo variare tutti gli input simultaneamente secondo le distribuzioni loro associate si dà origine a diversi scenari.

Per determinare quando la politica "universale" diventa dominante (vale a dire, meno costosa e più efficace) rispetto alla politica "prioritizzata" è stata condotta un'analisi di scenario con prezzi decrescenti dei regimi DAA. Il prezzo minimo di € 15.000 è stato considerato stabile per i pazienti con uno stadio F3 o F4 della fibrosi epatica, mentre è stato considerato un prezzo più basso per i restanti pazienti con malattia del fegato lieve (stadio di fibrosi pari o inferiore a F2). Sono state simulate diverse combinazioni di prezzo e l'analisi di sensibilità ha definito il livello dei prezzi con i quali la Politica 1 (universale) diventa dominante.

## Risultati

I costi sostenuti e i guadagni ottenuti (QALY), nonché il rapporto di costo/beneficio incrementale (ICER) applicando la Politica 1 *versus* la Politica 2 è risultato costo-efficace. L'ICER varia tra € 8.775 (per lo scenario italiano dove la media del prezzo dei regimi DAA è stata assunta di € 15.000) a € 19.541,75 (per lo scenario generalizzato europeo dove la media del prezzo dei regimi DAA è stata assunta di € 30.000) per ogni anno di vita guadagnata in buona salute (QALY). Entrambe le stime sono nettamente inferiori rispetto alla soglia di € 20.000-€ 40.000/QALY sotto la quale un intervento sanitario è considerato un corretto investimento in salute secondo l'Istituto Nazionale per la Salute e l'Eccellenza Clinica del Regno Unito (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)(8). Pertanto, la strategia sanitaria di trattare tutti i pazienti indipendentemente dallo stadio di fibrosi del fegato è considerata sostenibile sia in Italia che in Europa.

La quasi totalità delle simulazioni Monte Carlo sul piano costo-efficacia ha mostrato che la Politica 1 richiede un maggior impiego di risorse ma apporta anche maggiori benefici in termini di salute, rispetto alla Politica 2. Nel 94% degli scenari ipotizzati ►



**Figura 2** - Analisi di scenario di riduzione dei prezzi dei DAA

l'ICER rimane al di sotto di € 30.000/QALY e nel 97% degli scenari al di sotto della soglia superiore di € 40.000/QALY.

L'analisi di sensibilità ha mostrato che il prezzo dei regimi DAA è la variabile con l'impatto più alto nell'ICER. Pertanto, attraverso un'analisi di scenario, sono state valutate 15 combinazioni di prezzi differenziate per lo stadio di fibrosi e con una scontistica mirata. L'ICER diminuiva progressivamente con la diminuzione dei prezzi dei farmaci in particolare nello stadio F0. Per sconti nei prezzi dei DAA inferiori al 75% del costo di € 15.000 applicato per i pazienti con stadi di fibrosi F0-F2, la politica universale diventa dominante (Figura 2). Risultati più dettagliati dello studio sono riportati nel lavoro pubblicato recentemente nella rivista *Hepatology* (9).

## Discussione e conclusioni

Questo studio è unico in letteratura in quanto applica un'analisi modellistica basandosi sui dati di una coorte reale di pazienti. Altri studi hanno valutato il rapporto costo-efficacia di farmaci innovativi ad azione antivirale contro l'infezione da HCV, ma sono basati su coorti ipotetiche e i risultati non sempre sono stati concordanti in quanto i prezzi dei farmaci inizialmente

erano molto più alti. Inoltre, l'applicazione dei costi medi di malattia HCV-correlata in Europa, nonché il prezzo medio di 2 volte più alto dei DAA ha generalizzato i risultati italiani anche per un contesto europeo.

Passando dal criterio di urgenza al criterio basato sul beneficio potenziale, appare chiaro come i nuovi trattamenti anti-HCV siano un ottimo investimento in salute, aggiungendo al beneficio clinico un importante effetto in termini di riduzione del danno epatico. Pertanto, trattare tutti i pazienti con epatite cronica da HCV con i nuovi DAA migliora lo stato di salute e risulta essere sostenibile non solo in Italia, ma anche in un contesto europeo più ampio.

I risultati ottenuti supportano da un punto di vista scientifico la recente politica annunciata e messa in atto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), quella di trattare tutti i pazienti con infezione cronica da HCV, per gli importanti guadagni in termini di salute e per la parallela riduzione nel tempo dei costi sostenuti dall'SSN. Unitamente a un abbassamento progressivo dei prezzi dei farmaci antivirali, arrivando a una soglia di circa € 4.000 a regime terapeutico, trattare tutti i pazienti indipendentemente dallo stadio del danno del fegato risulta essere una politica lungimirante e determinante in quanto comporta maggiori benefici con minor costi per il sistema sanitario. ■

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

## Riferimenti bibliografici

- World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet. Updated April 2017 ([www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/)).
- Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Epidemiologia delle epatopatie acute e croniche in Italia ([www.webaisf.org/media/8025/epidemiologia\\_.pdf](http://www.webaisf.org/media/8025/epidemiologia_.pdf)).
- World Health Organization. Draft Global Health Sector Strategies Viral Hepatitis 2016-2021 ([www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft\\_global\\_health\\_sector\\_strategy\\_viral\\_hepatitis\\_13nov.pdf](http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf)).
- Kondili L, Quaranta MG, Falzano L, et al. PITER-HCV cohort study as part of the Italian platform for the study of viral hepatitis therapies. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015 (Rapporti ISTISAN 15/35).
- Kondili L, Falzano L, Mallano A, et al. La Piattaforma Italiana per lo Studio della Terapia delle Epatiti Virali (PITER): il primo grande studio nazionale sull'infezione cronica da virus dell'epatite C. *Not Ist Super Sanità* 2015; 28(5):3-10.
- Kondili L, Vella S and PITER Collaborating Group. PITER: An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral based treatment for chronic hepatitis C in Italy. *Dig Liver Dis* 2015;47:741-3.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016. In corso di stampa. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.001
- Claxton K, Sculpher M, Drummond M. A rational framework for decision making by the National Institute for Clinical Excellence (NICE). *Lancet* 2002;360:711-5.
- Kondili L, Romano F, Rolli F, et al. Modelling cost-effectiveness and health gains of a "universal" versus "prioritized" hepatitis C virus treatment policy in a real-life cohort. *Hepatology* 2017;66(6):1814-25.

## Gruppo Collaborativo PITER\*

### Responsabili Scientifici

L.A. Kondili, S. Vella, Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità (Roma).

### Coordinamento

M.G. Quaranta, S. Rosato, M.E. Tosti, L.E. Weimer, L. Ferrigno, F. D'Angelo, L. Falzano, A. Mattei, E. Olivieri, R. Terlizzi, Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità (Roma).

### Rete collaborativa dei Centri Clinici partecipanti

A. Benedetti, M.G. Faraci, A. Giacometti, L. Brescini, P. Castelli, S. Castelletti, D. Drenaggi (Ancona); C. Mazzaro (Aviano, PN); G. Angarano, M. Milella, A. Di Leo, M. Rendina, A. Contaldo, A. Iannone, F. La Fortezza (Bari); M. Rizzi, G. Cologni (Bergamo); L. Bolondi, F. Benevento, A. Gianstefani, I. Serio, A. Vaccà, P. Andreone, P. Caraceni, V. Guarneri, M. Margotti, G. Simonetti, G. Mazzella, G. Verucchi, V. Donati (Bologna); P. Mian, G. Rimenti (Bolzano); A. Rossini, G.B. Contessi, F. Castelli, S. Zaltron, A. Spinetti, S. Odolini (Brescia); G. Leandro, R. Cozzolongo, M. Zappimulso (Castellana Grotte, BA); M. Russello, R. Benigno, C. Coco (Catania); C. Torti, C. Costa, G. Greco, M. Mazzitelli, V. Pisani, L. Cosco, F. Quintieri, M. De Siena, F. Giacotti (Catanzaro); J. Vecchiet, E. Pizzigallo, K. Falasca (Chieti); A. Mastroianni, G. Apuzzo, F. Luciani (Cosenza); F.G. Foschi, A.C. Dall'Aglio (Faenza); M. Libanore, D. Segala, L. Sighinolfi (Ferrara); D. Bartolozzi, E. Salomoni, P. Blanc, F. Baragli, B. Del Pin, E. Mariabelli, F. Mazzotta, A. Poggi, L. Zignego, M. Monti, F. Madia, A. Xheka (Firenze); E.M. Cela, T.A. Santantonio, S. Bruno, A. Giammarino (Foggia); C. Viscoli, A.I. Alessandrini, C. Curti, A. Di Biagio, L.A. Nicolini, E. Balletto (Genova); C. Mastroianni, K. Blerta (Latina); D. Prati, L. Raffaele, M. Andreoletti (Lecco); G. Perboni, P. Costa, L. Manzini (Mantova); G. Raimondo, R. Filomia (Messina); A. Lazzarin, G. Morsica, S. Salpietro, M. Puoti, C. Baiguera, M.R. Rumi, S. Labanca, M. Zuin, A. Giorgini, D. Orellana, A. D'Arminio Monforte, A. Debona, S. Solaro, S. Fargion, V. Borroni, L. Valenti, M. Galli, E. Calvi, L. Milazzo, A. Peri, P. Lampertico, M. Borghi, R. D'Ambrosio, E. Degasperis, M. Vinci (Milano); E. Villa, V. Bernabucci, L. Bristol, F. Pereira (Modena); L. Chessa, M.C. Pasetto, M. Loi (Monsezzato, CA); A. Gori, I. Beretta, V. Pastore, A. Soria, M. Strazzabosco, A. Ciaccio, M. Gemma (Monza); G. Borgia, A. Foggia, E. Zappulo, I. Gentile, A.R. Buonomo, N. Abrescia, A. Maddaloni, N. Caporaso, F. Morisco, S. Camera, L. Donnarumma, C. Coppola, D.C. Amoroso, L. Staiano, N. Coppola, S. Martini, A. Federico, M. Dallio, C. Loguercio, G.B. Gaeta, G. Brancaccio, V. Rizzo, G. Nardone, C. Sgamato (Napoli); G. D'Adamo (Nocera Inferiore, SA); A. Alberti, M. Gonzo, S. Piovesan, L. Chemello, P. Angeli, L. Cavalletto, P. Pontisso, A. Gatta, E.M. Erne, E. Castelli, A. Floreani, N. Cazzagon, I. Franceschet, F.P. Russo, A. Zanetto, E. Franceschet (Padova); S. Madonna, M. Cannizzaro, G. Montalto, A. Licata, A.R. Capitano, A. Craxì, S. Petta, V. Calvaruso (Palermo); C. Ferrari, E. Negri, A. Orlandini, M. Pesci (Parma); R. Bruno, V. Zuccaro, R. Gulminetti, A. Asti, M. Villaraggia, M. Mondelli, S. Ludovisi (Pavia); F. Baldelli, F. Di Candilo (Perugia); G. Parruti, P. Di Stefano, F. Sozio (Pescara); M.R. Brunetto, P. Colombaro, B. Coco, L. Surace (Pisa); G. Foti, S. Pellicano (Reggio Calabria); G. Fornaciari, S. Schianchi, P. Vignoli, M. Massari, R. Corsini, E. Garlassi (Reggio Emilia); G. Ballardini (Rimini); M. Andreoni, C. Cerva, M. Angelico, A. Gasbarrini, M. Siciliano, L. Nosotti, G. Taliani, E. Biliotti, M. Santori, M. Spaziante, F. Tamburini, V. Vullo, G. D'Etto, E.N. Cavallari, T.S. Gebremeskel, P. Pavone, R. Cauda, A. Cingolani, S. Lamonica, G. D'Offizi, R. Lionetti, U. Visco Comandini, A. Grieco, F. D'Aversa, A. Picardi, A. De Vincentis, G. Galati, P. Gallo, C. Dell'Unto (Roma); A. Aghemo, A. Gatti Comini (Rozzano, MI); M. Persico, M. Masarone (Salerno); M. Anselmo, P. De Leo, M. Marturano (Savona); E. Brunelli, F. Ridolfi, A.M. Schimizzi (Senigallia, AN); M. Ayoubi Khajekini, L. Framaron, G. Di Perri, G. Cariti, L. Boglione, C. Cardellino, L. Marinaro, G.M. Saracco, A. Ciancio (Torino); P. Toniutto, G. Alterini (Udine); F. Capra, D. Ieluzzi (Verona).

(\*) Le affiliazioni complete dei membri del Gruppo Collaborativo PITER sono riportate nel sito [www.progettopiter.it](http://www.progettopiter.it)

## Gruppo Collaborativo ALTEMS

F. Romano, F.R. Rolli, M. Ruggeri, A. Cicchetti, Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma).