

Terapia con Peg-interferone e ribavirina nell'epatite cronica C: costo-efficacia e farmacoutilizzazione nella comune pratica clinica



Luisa Cavalletto ^(1,2), Elisabetta Bernardinello ^(1,2), Giulio Diodati ^(2,3), Enzo Raise ^(2,4), Angelo Gatta ^(1,2), Liliana Chemello ^(1,2)

ABSTRACT

The current standard of care for the treatment of chronic Hepatitis C Virus (HCV) infection is combination therapy with Peg-interferon (IFN) alpha-2a or alpha-2b type plus ribavirin (RBV). This antiviral schedule can in fact avoid the three fold mortality rates associated to untreated cases with HCV infection, by inducing viral eradication and liver damage regression, so as to define the patients "definitively cured" from liver disease. This analysis describes the modalities of antiviral treatment in the Veneto region, in particular the therapy-schedule mainly used and compares the cost-effectiveness of treatment with the 2 available Peg-IFNs with strategies proposed as in the every day practice. Twelve on line hepatologic units, centralized by a network program on "Surveillance and Control of HCV Infection in the Veneto Region", prospectively collected data and, of these, we evaluated 450 subjects that underwent antiviral therapy for chronic hepatitis or cirrhosis. A *post hoc* retrospective analysis of cases treated from January 2003 to December 2005 was performed, grouping the study population in 166 cases treated with Peg-IFN alpha-2a (Pegasys[®], Roche, fixed-dose of 180 µg/weekly) and 284 that received Peg-IFN alpha-2b (Peg-Intron[®], Schering-Plough, weight-adjusted-dose from 50 to 150 µg/weekly), both in combination therapy with ribavirin (Copegus[®], Roche, or Rebetol[®], Schering-Plough, weight-adjusted-dose of 15 mg/kg/daily). Epidemiological characteristics and cumulative rate of end-of-therapy response and Sustained Virological Response (SVR) were similar in the 2 groups, but 78% of cases treated with Peg-IFN alpha-2b and RBV received a significantly lower dose with respect to the weight-adjusted dose. This event conditioned efficacy to therapy as demonstrated in cases that received a < 1 µg/kg dose with respect to those treated with ≥ 1 µg/kg (respectively SVR: 49% vs 66%, p < 0,01), particularly in genotype HCV-1 (SVR: 29% vs 51%, p = 0,01), known to be more resistant to IFN-therapy. The overall cost of antiviral therapy in this study population was about € 3,528,000/450 treated cases and considering the 269 that reached SVR (98 and 171, respectively by Peg-IFN alpha-2a or 2b and RBV therapy), the cost/SVR was € 15,632 and € 11,672 in the 2 groups. In conclusion, the optimization of Peg-IFN therapy, that is the use of the full dose, particularly in cases treated with a weight-adjusted Peg-IFN alpha-2b and RBV, at the standard of care dosage of 1.5 µg/kg/week and 15 mg/kg/day respectively, will allow a better efficacy, especially in genotype HCV-1 with an increase of 11% in SVR (43% to 54%) at a lower cost.

Keywords: chronic hepatitis C, Peg-interferon (IFN), antiviral therapy, cost-effectiveness, ribavirin, HCV
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(4): 173-181

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].

In Italia, l'epatopatia HCV correlata provoca la morte di migliaia d'individui ogni anno ed è la principale causa di tumore primitivo del fegato e trapianto epatico [2]. L'uso incongruo di prodotti derivati dal sangue, in particolare delle trasfusioni e abitudini o procedure "a rischio" (tossicodipendenza, tatuaggi, piercing, sesso non protetto e materiale sanitario non monouso)

hanno diffuso, negli anni compresi tra il 1970 e il 1990, una epidemia silente che si manifesta attualmente con il forte aumento dei casi di cirrosi epatica e di complicanze legate alla fase avanzata della malattia, come la crescente incidenza di epatocarcinoma [3,4].

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 epatotopia nella maggioranza dei casi guariti [5]. L'epatite C comporta infatti costi diretti che comprendono la diagnostica, il monitoraggio, la gestione clinica e l'eventuale ospedalizzazione e che possono

⁽¹⁾Centro di Riferimento Regionale per le Malattie del Fegato ed Osservatorio Epidemiologico-Clinico, Az. Osp.-Universitaria, Padova

⁽²⁾COEPIVE, COordinamento EPatologico VEneto

⁽³⁾Divisione di Medicina, Ospedale Civile di Camposanpiero, Padova

⁽⁴⁾Malattie Infettive, Ospedale Civile di Mestre e Venezia

Corresponding author

Liliana Chemello
liliana.chemello@unipd.it

- Clinica Medica 5, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova: Gatta A, Cavalletto L, Chemello L
- Divisione di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Padova: Rinaldi R, Elke E, Franzetti M
- Divisione di Malattie Infettive, OC Mestre e Venezia: Raise E, Belussi F, Cavinato F
- Gastroenterologia e Servizio di Malattie Epatobiliari, OC Mestre (VE): Tempesta D
- Divisione Medica, OC Dolo (VE): Marin G, Marin R
- Divisione Medica, OC Cittadella (PD): Velo E
- Divisione Medica, OC Camposampiero (PD): Diodati G, Angonese C
- Divisione Medica, OC Este (PD): Mazzucco M, Leoni L
- Divisione Medica, OC Piove di Sacco (PD): Tessaro P
- Divisione Medica, OC Jesolo (VE): Brollo L
- Divisione Medica, OC Chioggia (VE): Sanavio C, Marafin C

Tabella I

Lista dei centri partecipanti allo studio

essere stimati, sulla base delle prestazioni erogate e/o DRG ospedalieri, con una spesa annua da € 300-450 per singolo paziente con epatopatia non avanzata, a € 750-5.000 per la gestione del paziente con cirrosi e complicanze. Si consideri, infine, che ogni trapianto epatico costa approssimativamente da € 100.000 a € 200.000, senza valutare le numerose sequele che perpetuano i costi di anno in anno [6].

Lo schema di terapia antivirale definito oggi come cura standard dell'epatite C comprende la combinazione di due farmaci: interferone (IFN), potente immunomodulatore e antagonista della sintesi proteica virale, e ribavirina (RBV), analogo guanosinico capace di mutare la struttura proteica di HCV e quindi la *fitness* virale. Questo trattamento risulta costoso non solo dal punto di vista economico, ma anche per gli effetti collaterali che possono ridurre la tollerabilità e condizionare l'aderenza alla terapia [7]. La recente introduzione di IFN-pegilato (Peg-IFN) ha permesso la monosomministrazione settimanale per la sua più lunga biodisponibilità. Sono a disposizione in commercio due tipi di IFN-pegilato: Peg-IFN alfa-2a (Pegasys®, Roche) impiegato a dose fissa di 180 µg/settimana e Peg-IFN alfa-2b (PegIntron®, Schering-Plough) somministrato a dose pro chilo di 50-150 µg/settimana [8,9]. Questa diversa modalità d'uso, dato che i due tipi di IFN variano solo per un singolo aminoacido, dipende dalla pegilazione con molecole di dimensioni diverse (40 e 12 kD, rispettivamente). La struttura tridimensionale di queste molecole influenza anche la farmacocinetica e la farmacodinamica dei 2 Peg-IFN: la forma 40 kD è molto conglomerata per cui presenta una minor biodisponibilità al legame recettoriale interferonico, mentre mantiene una lunga emivita; la forma 12 kD invece, essendo lineare, espone maggiormente le molecole di IFN ma ha un'emivita più breve [10].

In Veneto, il programma "Miglioramento della Sorveglianza e Controllo delle Epatopatie Croniche Complicanti l'Infezione da HCV: Cirrosi Epatica ed Epatocarcinoma" istituito dall'Assessorato della Sanità, Dipartimento di

Prevenzione ha permesso la nascita di un osservatorio epidemiologico e clinico costituito da un network di 20 centri epatologici specialistici (COEPVE, COordinamento EPatologico VEneto), collegati on line da un comune database che dal 2000 ha raccolto prospetticamente dati su una coorte di oltre 3.000 soggetti con epatopatia cronica. L'obiettivo principale è stato di acquisire conoscenze relative a morbilità e mortalità delle malattie del fegato e derivare progetti per l'analisi critica dei procedimenti diagnostici, delle terapie antivirali e dei costi sostenuti per razionalizzare e migliorare l'impegno socio-sanitario in questo settore [11].

Nello specifico l'obiettivo di questo studio è stata l'analisi retrospettiva *post hoc* dei soggetti con epatite cronica C trattati con Peg-IFN alfa e ribavirina al fine di valutare: la modalità d'impiego di questi farmaci, l'efficacia terapeutica in termini di soggetti eradicati dall'infezione e i costi complessivi e per risposta virologica sostenuta (casi con eradicazione virale) ottenuti con i vari regimi posologici usati per Peg-IFN alfa-2b e con dose fissa per Peg-IFN alfa-2a.

MATERIALI E METODI

Modalità di raccolta e farmacoutilizzazione

Da gennaio 2003 a dicembre 2005 sono stati raccolti consecutivamente 450 casi con epatite cronica e cirrosi correlata a infezione da HCV, trattati con Peg-IFN alfa-2a o Peg-IFN alfa-2b in associazione a ribavirina. Tutti i centri partecipanti allo studio (Tabella I) hanno adottato gli stessi criteri d'inclusione ed esclusione per il reclutamento dei pazienti e hanno fornito dati dettagliati sulle caratteristiche epidemiologiche e cliniche dei pazienti e sui regimi posologici antivirali impiegati. È stato così possibile effettuare una analisi di farmacoutilizzazione dei diversi regimi terapeutici adottati, considerando sia il trattamento previsto dalle indicazioni in scheda tecnica, sia il trattamento realmente prescritto.

Il costo della terapia con Peg-IFN e ribavirina è stato calcolato utilizzando i prezzi ex-factory IVA esclusa (tariffario nazionale 2005: per Peg-IFN vedi ultima colonna Tabella III, per ribavirina 2,88 €/capsula) mentre il consumo è stato stimato attraverso il conteggio delle fiale/capsule prescritte al paziente in relazione alla durata della terapia (48 settimane per i casi con genotipo HCV-1 e 24 settimane per HCV non-1) e alla risposta; infatti nei casi non responsivi la terapia è stata interrotta come da linea guida dopo sole 12 settimane di trattamento [12]. Il costo per risposta sostenuta è stato definito dividendo il costo complessivo della terapia in ciascun gruppo di Peg-IFN alfa per il corrispondente numero di casi con risposta sostenuta e inoltre separatamente per genotipo di HCV (1 e non-1).



	Casi		Maschi/ Femmine (n°)	Maschi (%)	Età media (anni) ± DS	Peso medio (kg) ± DS	IMC (kg/m ²) ± DS	Casi con genotipo HCV-1		Casi con genotipo HCV non-1	
	(n°)	(%)						(n°)	(%)	(n°)	(%)
Tutti i casi	450	100	317/133	70	45,5 ± 11	73 ± 13	25 ± 3,4	234	52	216	48
Casi trattati con Peg-IFN alfa-2a + ribavirina	166	37	115/51	69	47 ± 10	75 ± 14	25 ± 3,7	82	49	84	51
Casi trattati con Peg-IFN alfa-2b + ribavirina	284	63	202/82	71	45 ± 11	73 ± 12	25 ± 3,3	152	53	132	47
Differenza statistica			NS	NS	NS	NS	NS	NS		NS	

Tabella II

Caratteristiche epidemiologiche della popolazione in studio suddivisa in base al tipo di Peg-IFN ricevuto (alfa-2a o 2b), in associazione a ribavirina

IMC = indice di massa corporea (peso/altezza x altezza); NS = non significativo

In considerazione all'impiego di dosaggi diversi dalla dose standard di 1,5 µg/kg/settimana nel gruppo trattato con Peg-IFN alfa-2b, è stata effettuata la valutazione in 2 sottogruppi: soggetti che avevano ricevuto dosi < 1 o ≥ 1 µg/kg/settimana. Inoltre un ulteriore sottogruppo di soggetti trattati con la dose piena di 1,5 µg/kg e la rispettiva percentuale di risposta sostenuta conseguita con tale dosaggio è stato utilizzato per la stima della costo-efficacia della terapia in termini di beneficio terapeutico massimale. Questo sottogruppo, in quanto rappresentativo della dose consigliata in scheda tecnica, è stato utilizzato anche nell'analisi che ha considerato la diversa distribuzione dei pazienti secondo 4 intervalli di peso corporeo (40-64, 65-75, 76-85 e > 85 kg) in relazione alla risposta sostenuta, in considerazione del fatto che dati in letteratura hanno indicato il peso corporeo come fattore intrinseco di resistenza alla terapia antivirale.

Selezione del paziente e valutazione della risposta

Sono stati avviati al trattamento antivirale tutti i soggetti adulti con età compresa tra 18 e 60 anni, in presenza d'infezione cronica da HCV con segni biomorali e istologici di epatite cronica o cirrosi, reale disponibilità a seguire scrupolosamente la terapia e il monitoraggio clinico e aspettativa di vita superiore a 5 anni. Sono stati esclusi tutti i casi con controindicazioni assolute alla terapia o senza valida motivazione da parte del paziente a garanzia di una reale *compliance* e aderenza alla terapia.

La risposta alla terapia è stata definita come:

- non risposta, se non rilevabile un calo di almeno 2 logaritmi di viremia (cioè un calo di almeno 100 volte di HCV-RNA nel siero) alla XII settimana, rispetto al basale;
- risposta a fine terapia, quando non rilevabile HCV-RNA nel siero alla sospensione della terapia;

- riattivazione dopo terapia, quando risultava nuovamente rilevabile HCV-RNA nel siero entro 6 mesi dalla sospensione;
- risposta sostenuta, se HCV-RNA nel siero restava non rilevabile a 6 mesi dalla sospensione (completa eradicazione virale).

Test virologici

La determinazione del genotipo di HCV è stata ottenuta mediante metodica di ibridazione inversa su striscia (INNO-LiPA® Genotype HCV-III). La determinazione di HCV-RNA è stata effettuata utilizzando il metodo qualitativo (COBAS TaqMan HCV, Roche).

Analisi statistica

Le variabili continue, testate con distribuzione normale, sono state espresse come media ± la deviazione standard (DS) e confrontate usando il test T di Student per campioni indipendenti, mentre le differenze tra variabili categoriche sono state valutate attraverso il test del Chi-quadro di Pearson. Sono stati considerati significativi valori di $p \leq 0,05$. Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software Statistica 7.1.

RISULTATI

Questo studio, condotto nell'ambito di un programma regionale, ha riguardato il monitoraggio della farmacoutilizzazione dei Peg-IFN alfa in associazione a ribavirina nei centri epatologici delle unità operative di Medicina Interna e di Malattie Infettive delle province di Padova e Venezia. I centri coinvolti hanno seguito, per un periodo medio di $2,6 \pm 0,9$ anni, 450 soggetti (317 maschi e 133 femmine) di età media $45,5 \pm 11$ anni, affetti da epatite cronica o cirrosi (il 52% con infezione da genotipo HCV-1) e trattati con Peg-IFN alfa-2a o Peg-IFN alfa-2b in associazione a ribavirina. La differente numerosità tra i gruppi (166 soggetti trattati con Peg-IFN alfa-2a e 284 trattati con Peg-IFN alfa-2b) è motivata dalla diversa data di commercializzazione

	Tutti i casi (n°)	Trattamento consigliato*		Trattamento prescritto		Prezzo ex-factory per fiala (€)
		Casi (n°)	Casi (%)	Casi (n°)	Casi (%)	
Peg-IFN alfa-2a	166					
180 µg/sett		166	100	155	93	186
135 µg/sett		0	-	11	7	140
Peg-IFN alfa-2b	284					
50 µg/sett		0	-	78	27	85
80 µg/sett		65	23	100	35	135
100 µg/sett		113	40	61	22	170
120 µg/sett		69	24	36	13	204
150 µg/sett		37	13	9	3	254

Tabella III

Farmacoutilizzazione dei 2 tipi di Peg-IFN in commercio nella popolazione in studio in confronto alla dose standard prevista secondo scheda tecnica e costo/fiala impiegata

* Per Peg-IFN alfa-2a schema fisso di 180 µg/settimana, per Peg-IFN alfa-2b dose pro chilo da 50 a 150 µg/settimana secondo il peso corporeo (< 40, 40-64, 65-75, 76-85, > 85 kg)

	Tutti i casi		Casi trattati con Peg-IFN alfa-2a + ribavirina		Casi trattati con Peg-IFN alfa-2b + ribavirina		Differenza statistica
	(n°)	(%)	(n°)	(%)	(n°)	(%)	
Non risposta	114	25	41	25	73	26	NS
Risposta a fine terapia	336	75	125	75	211	74	NS
Riattivazione dopo terapia	67	15	27	16	40	14	NS
Risposta sostenuta	269	60	98	59	171	60	NS

Tabella IV

Tipi di risposta alla terapia conseguiti con i 2 tipi di Peg-IFN e ribavirina

NS = non significativo

dei 2 tipi di Peg-IFN. Il reclutamento prospettico della casistica e l'adozione di comuni criteri per la selezione dei pazienti hanno consentito la suddivisione della casistica in gruppi omogenei, confrontabili dal punto di vista statistico. Infatti, come illustrato in Tabella II, non vi sono differenze statisticamente significative tra i parametri considerati nei 2 gruppi di trattamento con

Peg-IFN alfa-2a o alfa-2b, in particolare nella distribuzione dei genotipi di HCV e nell'indice di massa corporea (IMC), fattori maggiormente determinanti l'efficacia terapeutica.

L'utilizzo dei 2 tipi di Peg-IFN nella comune pratica clinica è risultato più discordante dalle raccomandazioni nel gruppo di trattati con Peg-IFN alfa-2b, come si può osservare nelle colonne trattamento consigliato e trattamento prescritto in Tabella III, evidenziando l'impiego di dosi subottimali in ben il 78% dei casi rispetto a Peg-IFN alfa-2a che, essendo somministrato a dose fissa, ha risentito di questo problema solo nel 7% dei casi. Questa variazione nell'impiego posologico ha significativamente condizionato la risposta alla terapia e i costi, specialmente per quanto ha riguardato Peg-IFN alfa-2b, in quanto prescritto secondo il peso corporeo del paziente e con un costo per fiala variabile in base al dosaggio usato. Non vi sono state differenze nell'utilizzo della posologia di ribavirina nei 2 gruppi di trattamento, impiegata sempre a 15 mg/kg/die; in circa il 10% dei casi si è presentata la necessità di scalare il dosaggio di 200 mg/die per il riscontro di valori di emoglobina inferiori a 10 mg/dl.

In Tabella IV sono indicati i tipi di risposta ottenuti in tutti i casi e, per confronto, con l'uso dei 2 Peg-IFN alfa; si può notare che complessivamente è stata raggiunta una rispo-

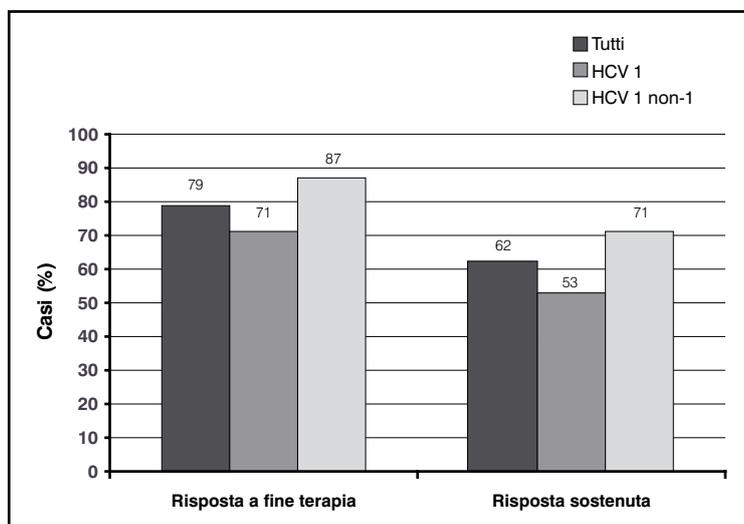


Figura 1

Valutazione della risposta a fine terapia e della risposta sostenuta in 155 casi trattati con Peg-IFN alfa-2a (180 µg/settimana) e ribavirina

sta sostenuta nel 60% dei casi, mentre solo il 15% ha mostrato riattivazione virale dopo la terapia, senza differenze statistiche tra i gruppi. In particolare, in Figura 1 sono rappresentate le percentuali di risposta a fine terapia e di risposta sostenuta in 155 pazienti trattati con dose fissa di Peg-IFN alfa-2a (180 µg/settimana), suddivisi per genotipo infettante (HCV-1 e HCV non-1).

In considerazione dell'ampia discrepanza osservata tra la dose consigliata o standard (1,5 µg/kg/settimana) rispetto alla dose realmente prescritta (dose media ricevuta 1,16 ± 0,35 µg/kg), nel gruppo trattato con Peg-IFN alfa-2b, è stata effettuata un'analisi più dettagliata in 2 sottogruppi che avevano ricevuto dosi < 1 (98 casi) o ≥ 1 µg/kg/settimana (186 casi) in relazione sia alla risposta a fine terapia (Figura 2) sia alla risposta sostenuta (Figura 3). Si noti il significativo incremento di efficacia terapeutica in associazione all'uso della dose maggiore, in particolare nella valutazione della risposta sostenuta in tutti i casi (49% vs 66%; p < 0,01), nei casi con genotipo HCV-1 (29% vs 50%; p = 0,01), ma non nei soggetti con HCV non-1 (72% vs 83%; p = non significativo) più sensibili alla terapia antivirale e che possono verosimilmente beneficiare anche di dosi subottimali.

In Figura 4 è stata analizzata la risposta sostenuta nel gruppo di trattati con Peg-IFN alfa-2b stratificando la casistica secondo 4 intervalli di peso corporeo e confrontando i casi trattati con qualsiasi dose verso i casi trattati con la dose di 1,5 µg/kg e, separatamente, anche i relativi casi con genotipo HCV-1. Il grafico illustra come il peso corporeo maggiore possa influenzare negativamente l'efficacia terapeutica in tutti i trattati se non viene utilizzata la dose piena di 1,5 µg/kg, specialmente nel genotipo HCV-1.

A ulteriore conferma di un reale vantaggio clinico, ottenuto con l'uso della dose maggiore, in Figura 5 è riportato il confronto tra la dose media impiegata pro chilo di Peg-IFN alfa-2b nei 171 casi con risposta sostenuta (significativamente più alta), rispetto a quella dei 113 casi che non hanno presentato l'eradicazione virale (1,21 ± 0,32 vs 1,08 ± 0,36 µg/kg; p < 0,01).

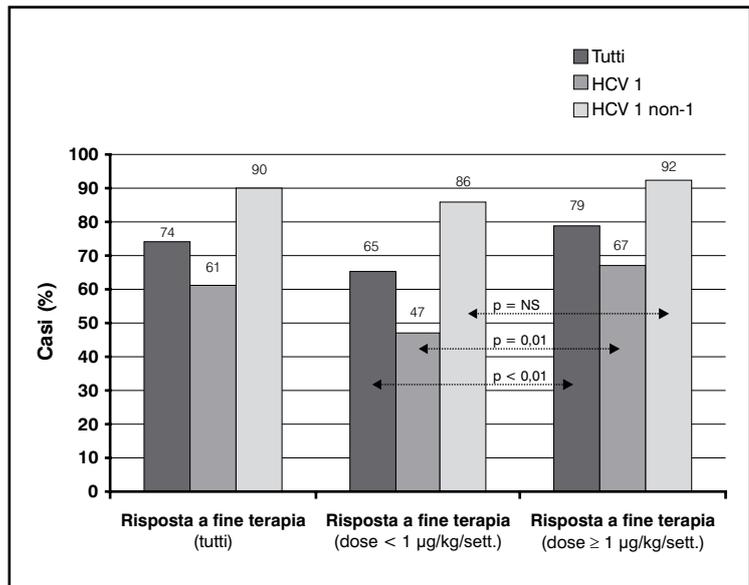


Figura 2
Valutazione della risposta a fine terapia nei casi trattati con Peg-IFN alfa-2b e ribavirina. I casi sono confrontati cumulativamente e nei sottogruppi che hanno ricevuto dosi < 1 o ≥ 1 µg/kg/settimana
NS = non significativo

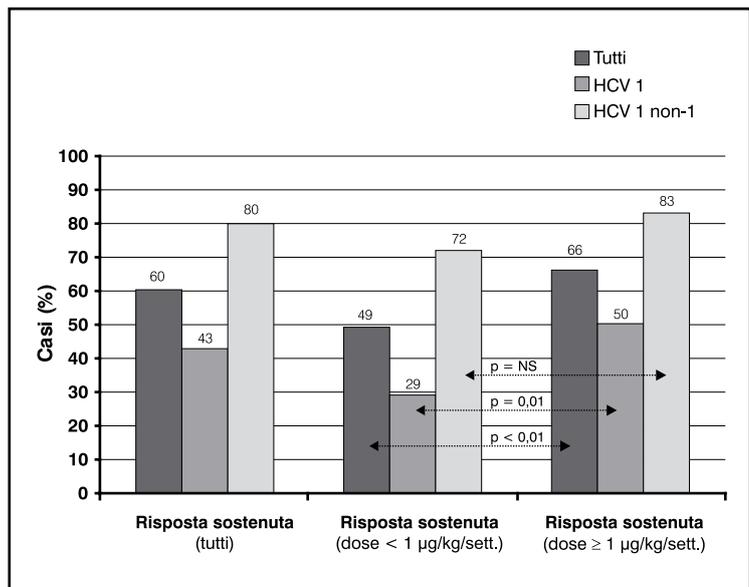


Figura 3
Valutazione della risposta sostenuta nei casi trattati con Peg-IFN alfa-2b e ribavirina. I casi sono confrontati cumulativamente e nei sottogruppi che hanno ricevuto dosi < 1 o ≥ 1 µg/kg/settimana
NS = non significativo

	Casi in terapia con Peg-IFN alfa-2a + ribavirina		Casi in terapia con Peg-IFN alfa-2b + ribavirina	
	(n°)	(€)	(n°)	(€)
Costo complessivo				
Tutti i casi	166	1.532.000	284	1.996.000
Casi con genotipo HCV-1	82	1.002.000	152	1.297.000
Casi con genotipo HCV non-1	84	530.000	132	699.000
Costo per risposta sostenuta				
Tutti i casi	98	15.632	171	11.672
Casi con genotipo HCV-1	41	24.439	66	19.651
Casi con genotipo HCV non-1	57	8.930	105	6.657

Tabella V
Costo complessivo e per risposta virologica sostenuta della terapia con i 2 tipi di Peg-IFN e ribavirina

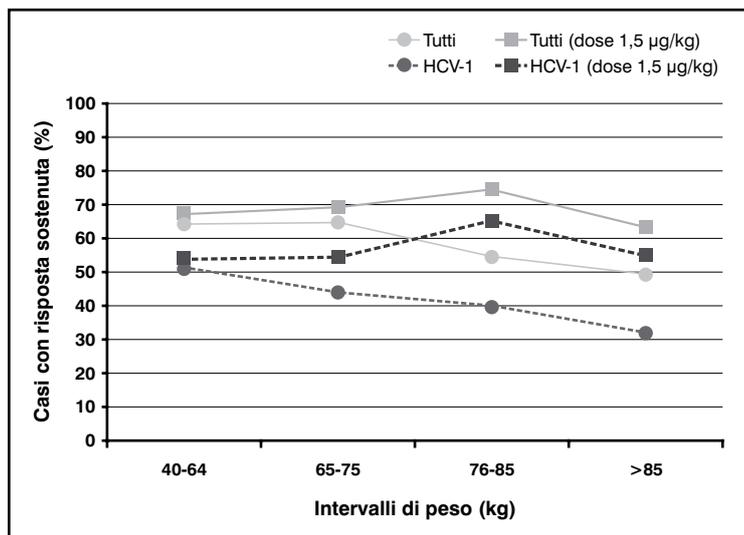


Figura 4
Valutazione della risposta sostenuta nei casi trattati con Peg-IFN alfa-2b e ribavirina, in relazione agli intervalli di peso corporeo. Analisi effettuata nella popolazione totale (e nel relativo sottogruppo con genotipo HCV-1) e, per confronto, in casi trattati con una dose pro chilo di 1,5 µg (e nel rispettivo sottogruppo con genotipo HCV-1)

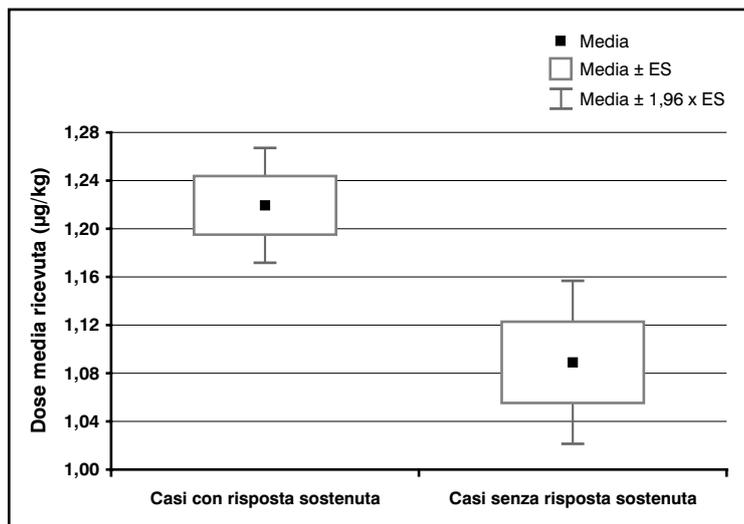


Figura 5
Confronto tra le dosi medie ricevute di Peg-IFN alfa-2b nei casi con e senza risposta sostenuta ($P < 0,01$)

ES = errore standard

Infine, il costo complessivo del trattamento antivirale impiegando i 2 tipi di Peg-IFN in associazione a ribavirina di questa casistica sono stati riassunti in Tabella V e calcolati considerando la dose prescritta al paziente per una durata di terapia di 12 settimane nei casi non responsivi, di 24 settimane per i genotipi HCV non-1 e di 48 settimane per i genotipi HCV-1. Sempre in Tabella V sono stati riportati i costi per risposta sostenuta ottenuti in ciascun gruppo di trattamento. Si noti il migliore rapporto costo-efficacia di Peg-IFN alfa-2b e ribavirina, che determina un risparmio del 25% per caso trattato rispetto a Peg-IFN alfa-2a (€ 11.672 vs € 15.632); questa tendenza appare anche nel

genotipo HCV-1 dove il costo per paziente con eradicazione virale è apparso rispettivamente di € 19.651 vs € 24.439.

In particolare, nell'infezione da genotipo HCV-1 si dovrebbe comunque tenere conto che dosi maggiori di Peg-IFN alfa-2b avrebbero potuto conseguire percentuali di risposta sostenuta ancora più favorevoli. Nel gruppo di soggetti trattati con la dose pro chilo di 1,5 µg, infatti, si è ottenuta una risposta sostenuta pari al 54%, rispetto al 43% dei trattati con una qualsiasi dose (+11%); con tale efficacia terapeutica si può stimare un'ulteriore riduzione di circa € 1.000 per risposta sostenuta nel genotipo HCV-1.

DISCUSSIONE

L'epatite C rappresenta un serio problema di salute pubblica in quanto gravata da elevati costi sanitari sia diretti, quali la diagnosi, l'ospedalizzazione, le terapie e/o interventi specifici (spesa farmaceutica degli antivirali, trapianto epatico, ecc.), sia costi indiretti di maggior impatto sociale, come l'aumento fino a 3 volte della mortalità correlata alla patologia [5], tanto che la cirrosi epatica risulta la prima causa di morte nella fascia d'età 35-45 anni.

In Italia, il costo della terapia per l'epatite C si aggira 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 ed è quindi atteso 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, identificata eziologicamente solo 20 anni fa [2]. Il beneficio e la completa restituzione dell'aspettativa di vita si ottiene soprattutto nei soggetti che, attraverso il trattamento antivirale, eradicano l'infezione e quindi interrompono definitivamente la progressione della epatopatia, eliminando la flogosi e il danno epatico causato da HCV.

La disponibilità (dal 2002) del trattamento con Peg-IFN alfa-2a e alfa-2b in associazione a ribavirina ha offerto risultati molto promettenti in termini d'efficacia, incrementando la risposta virologica sostenuta di circa un 20% in confronto all'uso degli IFN ricombinanti e presentando un ottimo rapporto costo-efficacia, come valutato in numerosi studi condotti in varie nazioni europee, ma anche negli Stati Uniti e in Cina [13-16]. La terapia antivirale è oggi tuttavia gravata, in circa il 20-30% dei casi, da una minor tollerabilità con più frequente insorgenza di effetti collaterali (neutropenia e

anemia), rispetto alla terapia con IFN ricombinanti o naturali, in passato utilizzati anche a basse dosi per migliorare l'aderenza alla terapia [7]. Probabilmente per questi motivi, almeno nel primo periodo di introduzione dei Peg-IFN alfa nella pratica clinica epatologica, abbiamo assistito a un uso prudente con la prescrizione di dosaggi inferiori a quelli previsti in scheda tecnica, fatto che potrebbe aver in parte compromesso l'obiettivo terapeutico principale cioè la completa eradicazione di HCV (specialmente nel genotipo HCV-1).

La farmacoutilizzazione dei Peg-IFN nel Veneto, valutata dal nostro studio, ha evidenziato che le nuove strategie terapeutiche con Peg-IFN alfa-2a e alfa-2b in associazione a ribavirina possono realmente essere efficaci con tassi di eradicazione intorno al 60% dei soggetti trattati, con una variabilità dal 43-53% nell'infezione da genotipo HCV-1, più resistente, al 71-80% nei genotipi HCV non-1, più sensibili al trattamento. Questi dati hanno sorprendentemente confermato, anche nella popolazione generale dei trattati, tassi di risposta sostenuta simili a quelli descritti nei megatrials condotti per ottenere l'autorizzazione in commercio del farmaco [8,9]. Tale successo può derivare dalla presenza nel nostro territorio di alcune condizioni favorevoli al conseguimento della risposta virologica sostenuta (razza caucasica, peso corporeo medio < 75 kg e maggiore distribuzione di genotipi sensibili, in particolare HCV-2). Va inoltre detto che dal 1990, epoca di allestimento dei primi test diagnostici di HCV, i centri epatologici del Veneto hanno fattivamente collaborato nella produzione e diffusione di strategie terapeutiche sperimentali nell'ambito di *good clinical practice* e pertanto si dimostrano centri di avanguardia in questo settore.

Ovviamente queste alte percentuali di risposta sostenuta conseguite nella nostra comune pratica clinica hanno determinato costi di terapia estremamente vantaggiosi per entrambi i tipi di Peg-IFN (alfa-2a e alfa-2b). L'uso di Peg-IFN alfa-2a alla dose fissa di 180 µg/settimana si è dimostrato dal lato pratico di più facile somministrazione; solo nel 7% dei casi infatti la terapia è stata sotto dosata ed è stata correlata con una perdita di risposta sostenuta. D'altra parte, pur essendo ampia la variazione tra dose consigliata e dose prescritta (78%), l'uso subottimale di Peg-IFN alfa-2b non ha mostrato un peggior rapporto costo/beneficio rispetto a Peg-IFN alfa-2a, in quanto la risposta virologica sostenuta è stata comunque del 60%. Inoltre, l'analisi specifica di farmacoutilizzazione di Peg-IFN alfa-2b, condotta dopo aver suddiviso i trattamenti effettuati con dosi < 1 o ≥ 1 µg/kg, ha mostrato la migliore efficacia ottenuta con la dose maggiore sia in termini d'induzione della risposta (risposta in terapia 79% vs 65%; p = 0,01), sia come risposta sostenuta (66% vs 49%; p < 0,01) e questo vantaggio si è signi-

ficativamente correlato ai casi con il genotipo più resistente HCV-1 (risposta sostenuta 50% vs 29%; p = 0,01).

Anche la valutazione di altri aspetti, come il peso corporeo o l'indice di massa corporea, notoriamente correlati alla risposta alla terapia, ha confermato nella nostra casistica che l'impiego di dosi subottimali di Peg-IFN alfa-2b ha determinato un netto decremento di risposta sostenuta, particolarmente nei soggetti con peso > 85 kg, e maggiori probabilità di risposta possono essere raggiunte solo con l'uso della dose piena di 1,5 µg/kg.

Queste ultime evidenze ci fanno pensare che l'ottimizzazione della terapia con Peg-IFN alfa, in particolare con Peg-IFN alfa-2b, permetta oggi una maggiore potenzialità per individualizzare la terapia, per ottenere una maggiore aderenza da parte dei pazienti e, non ultimo, per contenere la spesa farmaceutica in considerazione dell'impiego di un dosaggio razionalizzato pro chilo, che si diversifica nel costo rispetto alla dose fissa.

Attualmente, rispetto all'epoca di conduzione di questo studio, l'uso ottimale della terapia antivirale si può avvalere del monitoraggio della viremia con l'adozione dell'algoritmo di negativizzazione di HCV-RNA a 12 settimane, invece che a 24 settimane, ma anche della determinazione di HCV-RNA dopo solo 4 settimane di terapia (risposta virologica rapida), che risulta il migliore predittore di risposta sostenuta [15]. Questo tipo di gestione clinica conduce all'esigenza di un uso più sistematico delle dosi standard di Peg-IFN alfa-2a (180 µg/settimana) e alfa-2b (1,5 µg/kg/settimana) e ribavirina (15 mg/kg/die) per ottenere:

- una più rapida soppressione della replicazione virale nel soggetto responsivo che consente la riduzione della durata del trattamento;
- una corretta definizione dei soggetti non responsivi e quindi la sospensione precoce della terapia;
- una riduzione massima dei casi con riattivazione dopo la terapia, che comporta meno cicli di ritrattamento.

Finora non sono stati pubblicati studi randomizzati di confronto e i contributi apparsi in letteratura hanno descritto la farmacoeconomia di ciascun tipo di Peg-IFN alfa analizzato separatamente, specialmente in relazione ai dati provenienti dagli studi clinici registrativi. Più recentemente, un'analisi comparsa su una rivista internazionale americana [17] ha valutato una coorte di 100 ipotetici soggetti con infezione da HCV (75% con HCV-1) considerando strategie cliniche di trattamento basate sulla risposta virologica rapida e ha indicato, in accordo con le nostre conclusioni, un rapporto costo-efficacia a favore di Peg-IFN alfa-2b rispetto a Peg-IFN

alfa-2a, in associazione a ribavirina, anche se la nostra valutazione ha riguardato il reale utilizzo della terapia antivirale con Peg-IFN alfa e ribavirina nella quotidiana pratica clinica e non dati ottenuti attraverso stime.

CONCLUSIONI

In conclusione, in questo studio non sono apparse differenze nell'efficacia clinica conseguita con i 2 tipi di Peg-IFN alfa, ma risulta evidente il minor costo per ciclo di terapia nei trattati con Peg-IFN alfa-2b, in virtù di un prezzo diversificato nelle fiale da 50 a 150 µg, prescritte in relazione al peso corporeo dei pazienti. La razionalizzazione della terapia con Peg-IFN alfa deve prevedere sempre il corretto uso della dose da impiegare, che per Peg-IFN alfa-2b è risultata spesso subottimale e ciò ha compromesso, particolarmente nel genotipo HCV-1 e nei casi in sovrappeso, il massimo conseguimento della risposta sostenuta. Un'ulteriore ottimizzazione della terapia antivirale si può oggi raggiungere applicando l'adeguato algoritmo per la diversa durata di terapia in base al conseguimento o meno di una rapida risposta virologica con la

determinazione di HCV-RNA dopo 4 settimane di terapia antivirale.

CONTRIBUTI E RINGRAZIAMENTI

L'analisi dei dati, la valutazione statistica e la stesura di questo contributo è stata effettuata dalle Dr.sse Luisa Cavalletto e Liliana Chemello con l'apporto critico del Prof. Angelo Gatta, del Prof. Enzo Raise e del Dr. Giulio Diodati. Il monitoraggio dei centri e la raccolta dei dati è stata effettuata dalla Dr.ssa Elisabetta Bernardinello e dalla Sig.ra Daniela Sterrantino.

Questo lavoro è stato possibile grazie ai contributi (DRG N°4383 del 07/12/1999, N°1417 del 08/06/2001 e N°2920 del 29/10/2002) per la realizzazione del Programma Regionale per il Miglioramento della Sorveglianza e Controllo dell'Infezione da HCV e Complicanze: Cirrosi Epatica ed Epatocarcinoma, istituito dall'Assessorato alle Politiche Socio-Sanitarie, Direzione Prevenzione della Regione Veneto, Sede di Venezia.

Si ringraziano, inoltre, tutti i centri partecipanti allo studio per aver permesso la raccolta dei dati che sono stati analizzati in questo lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. Alberti A, Chemello L. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1999; 34: 155-67
2. Neal KR, Trent Hepatitis C Study Group, Ramsay S, Thomson BJ, Irving WL. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C virus: a prospective study. *Gut* 2007; 56: 1098-104
3. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-9
4. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, Craxi A, Chiaramonte M et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998; 29: 944-52
5. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S et al. Sustained virological response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 677-84
6. Chemello L, Cavalletto L, Bernardinello E, Gatta A. Cirrosi epatica e sue complicanze. Milano: Effetti, 2006, pp. 50-55
7. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 917-29
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2002; 347: 975-82
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon-alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65
10. Caliceti P. Pharmacokinetics of pegylated interferons: what is misleading? *Dig Liver Dis* 2004; 36 Suppl 3: 334-9
11. Chemello L, Cavalletto L, Gatta A. Epidemiologia delle epatopatie in Veneto. Dati dell'Osservatorio Regionale Coordinamento Epatologico VEneto. Atti del 13° Convegno Internazionale "Attualità e Prospettive in Epatologia". Padova; 2003: 120-26

12. National Institute of Health. NIH Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C. Available on <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>
13. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 425-32
14. Sullivan SD, Craxi A, Alberti A, Giuliani G, De Carli C, Wintfeld N et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin as initial therapy for treatment-naïve chronic hepatitis C. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 257-65
15. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK; International Hepatitis Interventional Therapy Group. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2354-62
16. Lin WA, Tam YH, Tang SL. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1483-93
17. Malone DC, Tran TT, Poordad FF. Cost-efficacy analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 687-94