

Valutazioni economiche sulle strategie di trattamento dell'epatite B cronica in Italia

Economic evaluation of the chronic hepatitis B treatment strategies in Italy



REVIEW

Sergio Iannazzo¹, Barbara Coco², R. Maurizia Brunetto², Francesca Rossetti³, Antonietta Caputo³, Maria De Francesco¹, Ferruccio Bonino⁴

¹ IMS Health, RWE Solutions and HEOR

² Unità di Epatologia, Centro di Riferimento per le Epatopatie Croniche e il Tumore del Fegato della Regione Toscana, Ospedale Universitario (AOUP), Pisa

³ Roche Spa, Monza

⁴ Unità di Medicina Generale 2 – Epato-Digestiva, Ospedale Universitario (AOUP), Pisa

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Pharmacological approaches available in chronic hepatitis B (CHB) are based on 48-weeks finite course of peg-interferon (PEG-IFN) or continuous administration of nucleoside analogues. Recent studies gave way to early identification of non-responders to peg-interferon with a stopping rule based on virologic/serologic markers at week 12. A pharmacoeconomic simulation model was developed to support the economic evaluation of HBeAg-negative CHB treatment strategies, which either involve first line peg-interferon with stopping rule and switch to current most effective analogue entecavir or tenofovir, or nucleosides analogues in first line treatment. This model showed a good cost-effectiveness profile of the first line treatment with peg-interferon. Aim of the present study was the estimation of the impact of a wide adoption of a first line with PEG-IFN and the stopping rule on total overall cost related to CHB over the lifetime of patients in Italy.

METHODS: The Markov model was developed to perform a lifetime simulation of the disease progression considering the following health-related states: active CHB, virologic response, HBsAg clearance, compensated cirrhosis with active CHB, compensated cirrhosis with virologic response, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver transplant, post-liver transplant and death. The outcomes provided by the model were average survival, quality-adjusted life years (QALY) and costs, calculated from the Italian National Health Service (SSN) perspective. A “current” mix of treatments, where 80% patients received ETV or TDF in first-line, was compared with an “hypothetical” mix defined by a 100% adoption of a PEG-IFN first-line with the stopping rule, to estimate the impact on total lifetime CHB-related costs for a cohort of 100 HBeAg-negative CHB patients in Italy.

RESULTS: Results obtained from the evaluation of overall total treatment cost over patients' lifetime appeared to confirm the cost-effectiveness of peg-interferon previously assessed. Lifetime overall total cost resulted significantly lower with the “hypothetical” treatment mix as compared to the “current” mix. In fact, estimated lifetime overall total costs for the former and latter scenario were equal to €7,239,050 and €9,060,150 respectively, thus generating a saving of approximately 20% associated to CHB treatment with first-line peg-interferon.

CONCLUSION: Based on the results obtained from the economic evaluation of the CHB treatment strategies, first-line peg-interferon associated with the stopping rule and switch to nucleoside analogues consistently represents a convenient strategy on both the clinical and economic perspective.

Keywords

Chronic hepatitis B; Peg-interferon; Markov model

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

L'infezione da virus dell'epatite B (HBV) costituisce un rilevante problema di salute pubblica su scala globale. In Italia la vaccinazione per HBV, introdotta nel 1991, ha drasticamente ridotto l'incidenza dell'infezione, ma, nonostante ciò, l'epatite B cronica (CHB) ha ancora una notevole rilevanza in termini clinici ed economici data la sua forte correla-

zione con il rischio di cirrosi epatica ed epatocarcinoma. La CHB è maggiormente prevalente in Italia nella forma HBeAg negativa.

L'obiettivo principale del trattamento della CHB HBeAg-negativa è il raggiungimento e mantenimento del controllo della replicazione virale che causa la persistenza del danno epatico necro-infiammatorio [1]. Esso può essere ottenuto sostanzialmente con due dif-

Corresponding author

Sergio Iannazzo
siannazzo@it.imshealth.com

Disclosure

Il presente lavoro è stato realizzato con il supporto di Roche

ferenti approcci farmacologici, il primo, limitato nel tempo è basato sulla stimolazione del sistema immunitario tramite somministrazione di interferone pegilato a lunga durata (peg-interferone) e mira all'induzione del controllo della replicazione da parte del sistema immune e al suo mantenimento dopo la sospensione della terapia. La risposta sostenuta al trattamento avviene però in un numero limitato di casi (circa un terzo) e l'interferone non può essere somministrato ai pazienti con cirrosi epatica più avanzata con bassi livelli di piastrine e globuli bianchi. Il secondo approccio è basato sull'azione antivirale diretta di analoghi nucleos(t)idici quali lamivudina, adefovir, telbivudina, tenofovir ed entecavir che sono somministrati oralmente e ben tollerati, ma richiedono un trattamento illimitato nel tempo in quanto non sono in grado di indurre una risposta sostenuta dopo sospensione in un numero significativo di casi (anche dopo anni di protratta esposizione).

Molte valutazioni di costo-efficacia sono state sviluppate e pubblicate per analizzare il valore economico dei trattamenti per la CHB in diversi paesi [2-7]; tuttavia nella gran parte di esse non si è proceduto al confronto di algoritmi terapeutici che considerino separatamente i due attuali approcci farmacologici. Alcuni recenti studi sul trattamento della CHB HBeAg-negativa con peg-interferone hanno mostrato come la riduzione dei livelli dell'antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg) e di carica virale (HBV DNA) alla 12ma settimana possa predire il controllo immunologico alla fine del trattamento di 48 settimane, identificando la possibilità di una precoce valutazione dell'efficacia e una conseguente individualizzazione del trattamento [8-11]. Un modello di simulazione per analizzare la performance farmacoeconomica di strategie di trattamento della CHB HBeAg-negativa date da una prima linea con peg-interferone, resa flessibile dall'opzione di interruzione precoce (*stopping rule*) alla 12ma settimana, seguita da una seconda linea con analoghi antivirali in confronto al trattamento diretto con questi ultimi è stato recentemente sviluppato [12].

Obiettivo del presente studio è la rielaborazione di quest'ultima analisi farmacoeconomica per trarre indicazioni relative all'impatto sul costo complessivo della terapia della CHB HBeAg-negativa nell'ipotesi di un'ampia adozione in prima linea di peg-interferone con l'opzione della *stopping rule*.

METODI

Un modello decisionale di Markov è stato sviluppato per simulare costi e risultati clinici associati alla storia naturale dei pazienti con

CHB HBeAg-negativa e le sue complicazioni verso uno stadio finale di malattia epatica. L'analisi è stata condotta lungo un orizzonte temporale lifetime e costi ed esiti clinici sono stati scontati a un tasso annuale del 3,5%. I dettagli del modello e dell'analisi farmacoeconomica sono pubblicati altrove [12], nel presente articolo ci si limita a riportare gli aspetti essenziali.

Il modello è stato strutturato nei seguenti stati di salute:

1. Epatite B cronica
 - Attiva (CHB-A)
 - Con risposta virologica (CHB-R)
2. Clearance del HBsAg (sCL)
3. Cirrosi epatica compensata
 - Con epatite attiva (CC-A)
 - Con risposta virologica (CC-R)
4. Cirrosi epatica scompensata (DCC)
5. Carcinoma epatocellulare (HCC)
6. Trapianto di fegato (LT)
7. Post trapianto di fegato (post-LT)
8. Morte

Durante la simulazione tutti i pazienti sono entrati nella fase attiva dell'infezione cronica (stato CHB-A) dove, in funzione delle strategie considerate, hanno ricevuto una prima linea di trattamento. Il trattamento farmacologico ha potuto portare allo stato di risposta virologica e, successivamente, alla clearance del HBsAg. Ugualmente i pazienti hanno potuto progredire attraverso differenti stadi di severità della patologia, che includevano cirrosi compensata, cirrosi scompensata, carcinoma epatocellulare e trapianto di fegato. È stata considerata sia la mortalità naturale e aspecifica della popolazione, legata a caratteristiche di età e sesso, sia la mortalità specificamente legata all'epatite B, quest'ultima manifestandosi negli stati caratterizzati da un danno epatico (da cirrosi in avanti). Diverse strategie di trattamento sono state considerate nell'analisi per un totale di 8 alternative, inclusive di: trattamento con entecavir o tenofovir con inizio immediato o ritardato allo stadio di cirrosi conclamata; trattamento con peg-interferone con l'opzione di interruzione precoce, seguito da una seconda linea con entecavir o tenofovir con inizio immediato o ritardato (Tabella I).

Le probabilità associate all'efficacia dei trattamenti sono state derivate da studi clinici randomizzati [13-15] e studi osservazionali di lungo termine [16-19]. Le probabilità di risposta con peg-interferone sono state aggiustate per tenere in considerazione l'applicazione della *stopping rule* [10,20]. Le probabilità di progressione della patologia dallo stato di cirrosi in avanti sono state derivate dalla letteratura [2,3,21,22].

Per quel che riguarda i costi, solo quelli sanitari diretti sono stati inclusi nell'analisi, nella

Strategia	Descrizione
TDF in CHB	I pazienti iniziano il trattamento con tenofovir nello stato di CHB attiva. Nessuna seconda linea è prevista dati gli elevati tassi di risposta virologica del prodotto.
TDF in CC	I pazienti non ricevono alcun trattamento farmacologico fino al raggiungimento dello stato di cirrosi conclamata, dove ha inizio il trattamento con tenofovir.
PEG-IFN+TDF in CHB	I pazienti simulati ricevono il trattamento con peg-interferone nello stato di CHB attiva e vengono testati per la risposta precoce alla 12ma settimana. I pazienti che presentano i criteri predittivi di non-risposta, interrompono il trattamento ed iniziano il trattamento di seconda linea con tenofovir. Gli altri completano il ciclo di 48 settimane di trattamento con peg-interferone. I pazienti che al termine del ciclo di trattamento non rispondono o che, dopo una risposta iniziale, hanno una successiva riattivazione della patologia iniziano una seconda linea di trattamento con tenofovir.
PEG-IFN+TDF in CC	Simile alla strategia PEG-IFN+TDF in CHB, con la differenza che per i pazienti che interrompono precocemente il peg-interferone alla 12ma settimana, non rispondono alla fine del ciclo completo o hanno una successiva riattivazione, la seconda linea di trattamento con tenofovir viene ritardata fino al raggiungimento dello stato di cirrosi.
ETV in CHB	Simile alla strategia TDF in CHB, con entecavir al posto di tenofovir.
ETV in CC	Simile alla strategia TDF in CC, con entecavir al posto di tenofovir.
PEG-IFN+ETV in CHB	Simile alla strategia PEG-IFN+TDF in CHB, con entecavir al posto di tenofovir.
PEG-IFN+ETV in CC	Simile alla strategia PEG-IFN+TDF in CC, con entecavir al posto di tenofovir.

Tabella 1. Descrizione delle strategie di trattamento studiate nell'analisi di costo-efficacia

CC = cirrosi epatica compensata; CHB = epatite B cronica; ETV = entecavir; PEG-IFN=peg-interferone; TDF=tenofovir

Principio attivo	Nome commerciale	Confezione	Dose	Prezzo ex-factory* (€)	Sconto obbligatorio (%)	Prezzo ospedaliero ^o (€)	Costo annuo (€)
Entecavir	Baraclude	30 cpr 0,5 mg [#]	0,5 mg/die	406,13	7	377,70	4.595
Tenofovir	Viread	30 cpr 245 mg	245 mg/die	239,21	-	239,21	2.910
Peg-interferone	Pegasys	1 penna 180 mcg	180 mcg/sett	185,01	9,2585	167,88	8.058

Tabella II. Costi dei farmaci per il trattamento della CHB

* al netto dei tagli di legge

^o al netto dei tagli di legge e dello sconto obbligatorio alle strutture pubbliche[#] stesso prezzo per la confezione 30 cpr da 1 mg

prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). I costi dei farmaci sono stati calcolati sulla base dei prezzi massimi di cessione ospedaliera al netto dei tagli di legge e degli sconti obbligatori negoziati (Tabella II) [23-25].

I costi relativi al test di quantificazione di HBsAg e di HBV DNA per l'applicazione della *stopping rule* sono stati calcolati in € 28,97 [26]. I costi annuali di gestione della CHB, in funzione della progressione della malattia, sono stati ricavati da una recente pubblicazione dell'AISF (Associazione Italiana per lo Studio del Fegato) [27]. I costi di monitoraggio legati al trattamento con peg-interferone, tenofovir ed entecavir, sono stati stimati sulla base di test e frequenze raccomandati nelle Linee Guida di Pratica Clinica della EASL [1] e i relativi costi assegnati sulla base delle tariffe correnti [26] (Tabella III). In assenza di dati di qualità di vita pubblicati relativi a pazienti italiani, le utilità associate con i vari stati di salute sono state derivate da uno studio internazionale di Levy et al. [28] (Tabella III).

Il modello di costo-efficacia sviluppato è stato successivamente utilizzato per analizzare il costo medio complessivo lifetime asso-

Costi	Costi annuali di gestione della CHB* (€/anno) [27]	
	CHB	246,03
	CC	347,19
	DCC	5.465,88
	HCC	6.075,46
	LT	150.000
	Post LT	4.729,29
	Monitoraggio TFD/ETV (€) [1,26]	
	anno 1	164,02
	anno 2+	93,68
	PEG-IFN stopping rule test (€) [26]	28,87
	Monitoraggio PEG-IFN (€) [1,26]	
	anno 1	208,77
	anno 2	102,52
	anno 3+	58,52
Utilità associate con gli stati di salute [28]	CHB	0,67
	sCL	0,87
	CC	0,71
	DCC	0,44
	HCC	0,48
	LT	0,61
	Post LT	0,70

Tabella III. Costi e utilità associate agli stati di salute

* in funzione della progressione della malattia

CC = cirrosi compensata; CHB = epatite B cronica; DCC = cirrosi scompensata;

ETV = entecavir; HCC = carcinoma epatocellulare; LT = trapianto di fegato;

PEG-IFN = peg-interferone; sCL = clearance HBsAg; TDF = tenofovir

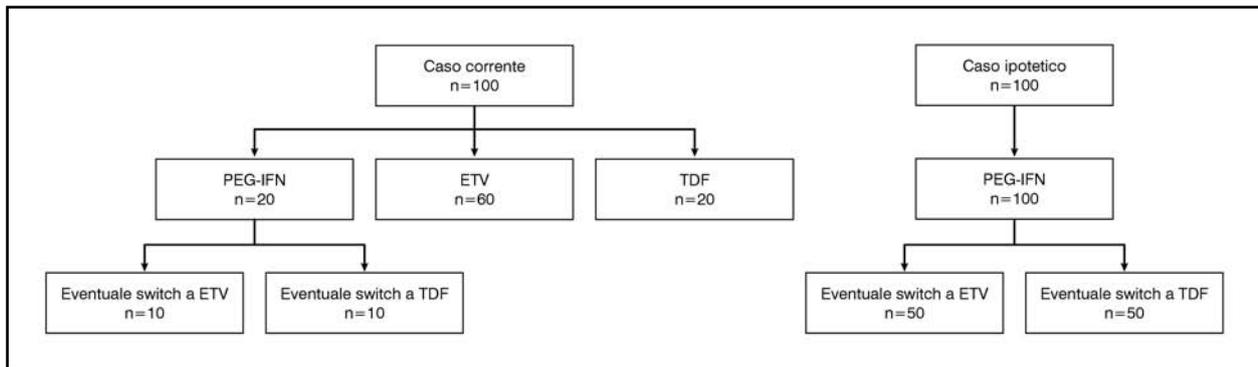


Figura 1. Definizione (pazienti trattati per strategia) del caso corrente e del caso ipotetico ipotetico
ETV = entecavir; PEG-IFN = peg-interferone; TDF = tenofovir

ciato alle diverse alternative di trattamento dell'epatite B cronica in Italia. Per analizzare il potenziale impatto di un'ampia adozione della strategia data da peg-interferone in prima linea con l'opzione della *stopping rule*, abbiamo messo a confronto un caso "corrente" con un caso "ipotetico" su una coorte di pazienti con CHB HBeAg-negativa. Il caso qui studiato non ha la pretesa di sviluppare un'analisi di budget impact a tutti gli effetti che possa dare una valutazione finanziaria completa, ma solo di fornire alcune indicazioni su come si possono modificare i costi

della CHB quando si predilige una strategia con peg-interferone in prima linea e adozione della *stopping rule*. Per questa ragione si è considerato un numero puramente teorico di pazienti (100), svincolato da qualsiasi considerazione di tipo epidemiologico.

Allo stesso modo è stata assunta la composizione dello scenario corrente, che, pur rispettando l'ordine dei prodotti correntemente più usati sul mercato (nell'ordine: entecavir, tenofovir e peg-interferone [29]), non è stata basata su dati reali di mercato.

Nello scenario corrente si è assunto che i pazienti siano inizialmente trattati con entecavir per il 60% (strategia ETV in CHB), con tenofovir per il 20% (strategia TDF in CHB) e con peg-interferone per il rimanente 20% (Figura 1). Per questi ultimi si è assunto che in caso di non risposta con peg-interferone una metà effettui lo switch a entecavir (strategia PEG-IFN + ETV in CHB) e l'altra metà a tenofovir (strategia PEG-IFN + TDF in CHB). Il caso ipotetico (futuro) è stato definito con il trattamento della totalità della coorte con peg-interferone in prima linea, seguito da uno switch a tenofovir o a entecavir (con pari probabilità del 50%) nei casi di mancata risposta o relapse (Figura 1). In tutti i casi si è assunto che il trattamento con peg-interferone faccia uso della *stopping rule*.

Strategia	Anni di vita	QALY	Costo totale (€/paziente)
TDF in CHB	21,97	14,97	68.926
TDF in CC	17,76	11,97	33.521
PEG-IFN+TDF in CHB	21,65	15,29	59.553
PEG-IFN+TDF in CC	18,81	13,27	35.017
ETV in CHB	21,96	14,96	103.897
ETV in CC	17,76	11,97	43.454
PEG-IFN+ETV in CHB	21,68	15,31	85.228
PEG-IFN+ETV in CC	18,81	13,27	42.764

Tabella IV. Risultati dell'analisi di costo-efficacia in termini di sopravvivenza media, anni di vita medi aggiustati per la qualità di vita (QALY) e costi totali medi per paziente accumulati sull'orizzonte lifetime. Sia gli esiti clinici sia i costi sono scontati al tasso del 3,5% annuo

CC = cirrosi compensata; CHB = epatite B cronica; ETV = entecavir; PEG-IFN = peg-interferone; TDF = tenofovir

Confronto terapie di prima linea	ICER (€/QALY guadagnato)
PEG-IFN+TDF in CHB vs TDF in CHB	dominante
PEG-IFN+TDF in CC vs TDF in CC	1.152,43
PEG-IFN+ETV in CHB vs ETV in CHB	dominante
PEG-IFN+ETV in CC vs ETV in CC	dominante

Tabella V. Analisi di costo-efficacia (in termini di costo per QALY guadagnato) delle strategie che includono peg-interferone come prima linea confrontate con le corrispondenti basate solo su analoghi antivirali

CC = cirrosi compensata; CHB = epatite B cronica; ETV = entecavir; PEG-IFN = peg-interferone; TDF = tenofovir

RISULTATI

Risultati dell'analisi di costo-efficacia

Nello studio originale sono stati presentati i risultati del modello in termini di analisi di costo-efficacia [12]. Detti risultati, in termini di sopravvivenza media, anni di vita medi aggiustati per la qualità di vita (QALY) e costi totali medi, sono riportati in Tabella IV.

In termini di risultati clinici, le strategie con peg-interferone in prima linea (PEG IFN+TDF o ETV in CHB) e quelle che includono un inizio di trattamento precoce

con un analogo (TDF e ETV in CHB) hanno fornito i risultati migliori in termini di anni di vita e tra loro comparabili. Il numero più alto di QALY è stato dato da PEG-IFN+TDF e PEG-IFN+ETV in CHB, con 15,29 e 15,31 rispettivamente. Le strategie che prevedono di ritardare il trattamento con un analogo fino a uno stato cirrotico hanno portato a esiti clinici peggiori. Riguardo ai costi, le strategie che includono ETV, nonostante molto simili in termini di risultati clinici a quelli corrispettivi con TDF, sono risultate sempre più costose. Le strategie che hanno ritardato il trattamento con analoghi antivirali fino all'inizio della cirrosi sono risultate associate con costi medi più bassi.

L'analisi di costo-efficacia è stata utilizzata per valutare il valore economico dell'introduzione di strategie basate su una prima linea con peg-interferone e applicazione della *stopping rule* (Tabella V). Le strategie che includono peg-interferone come prima linea sono risultate sempre dominanti (più efficaci e meno costose) quando paragonate con le corrispondenti strategie basate solo su analoghi antivirali (es. PEG-IFN+TDF in CHB vs TDF in CHB), con la sola eccezione di PEG-IFN+ETV in CC vs ETV in CC che ha prodotto un ICER di € 1.152/QALY. L'analisi di costo-efficacia è stata sottoposta ad analisi di sensibilità deterministica a una via e probabilistica, ed entrambe hanno confermato la sostanziale stabilità dei risultati del modello a fronte dell'incertezza sui parametri [12].

Valutazioni sul costo di trattamento

I risultati forniti dal modello di costo efficacia hanno permesso la valutazione della variazione di costi medi complessivi lifetime passando dal mix di trattamenti di un caso "corrente" al caso "ipotetico" in cui tutti i pazienti iniziano il trattamento con peg-interferone e l'opzione della *stopping rule* (Figura 1).

I costi medi lifetime dei quattro strategie trattamenti che compongono il mix in studio, valutati mediante il modello di costo-efficacia sono stati di € 103.897, € 68.926, € 85.228 e € 59.553 per ETV in CHB, TDF in CHB, PEG-IFN + ETV in CHB e PEG-IFN + TDF in CHB, rispettivamente (Tabella IV). Questi costi totali sono composti da costi farmaceutici (peg-interferone, entecavir e tenofovir), costi di gestione della patologia e costi di test e monitoraggio (incluso il test per la valutazione della *stopping rule* con peg-interferone) (Figura 2). Componendo detti costi medi ne risulta per il caso "corrente" un costo complessivo per l'intera coorte lifetime di € 9.060.150. Aggregando i costi medi lifetime delle quattro strategie secondo il mix che costituisce il caso "ipotetico" ne risulta un costo lifetime

complessivo per la coorte di 100 pazienti di € 7.239.050. La diversa ripartizione delle strategie di trattamento, con l'introduzione di peg-interferone in prima linea per tutti i pazienti, permette dunque un risparmio di costi stimabile in € 1.821.100, pari a circa il 20% del totale (Figura 3), sostanzialmente interamente imputabile a un minor costo per i farmaci.

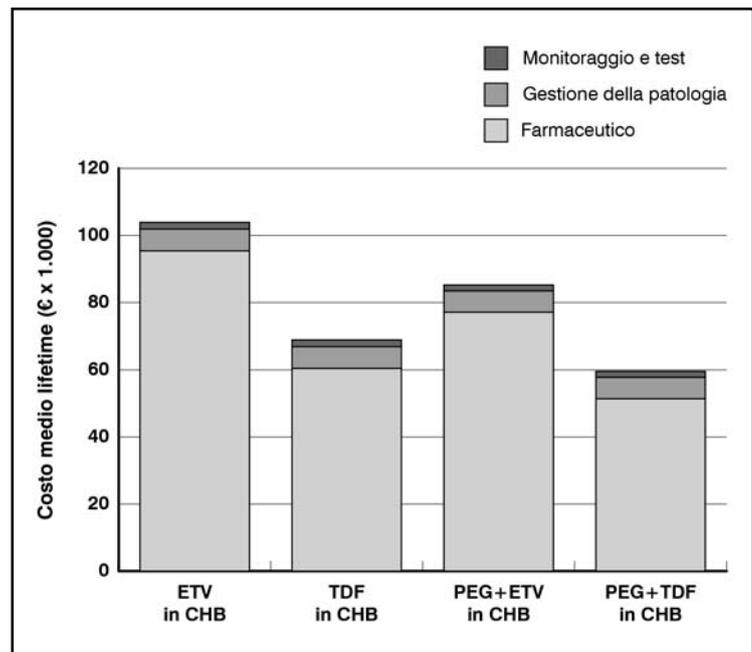


Figura 2. Costi medi lifetime per paziente delle quattro sequenze di trattamento, suddivisi per categorie. I costi sono scontati al tasso del 3,5% annuo
CHB = epatite B cronica; ETV = entecavir; PEG-IFN = peg-interferone; TDF = tenofovir

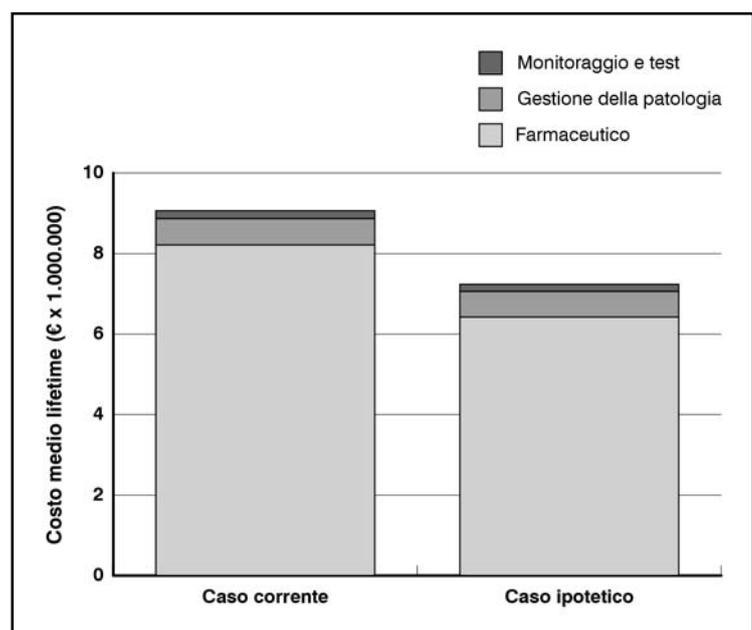


Figura 3. Costo lifetime per la coorte di 100 pazienti nel caso "corrente" (totale € 9.060.150) e nel caso "ipotetico" (totale € 7.239.050). I costi sono scontati al tasso del 3,5% annuo
CHB = epatite B cronica; ETV = entecavir; PEG-IFN = peg-interferone; TDF = tenofovir

DISCUSSIONE

Obiettivo di questo studio è stata l'analisi del valore economico di strategie di trattamento della CHB che includessero sia una prima linea con peg-interferone resa flessibile dall'opzione di interruzione precoce alla 12ma settimana, sia il trattamento con analoghi antivirali.

I risultati ottenuti hanno supportato la costo-efficacia della scelta di trattamento in prima linea con peg-interferone, resa maggiormente efficace dell'applicazione della *stopping rule*. Ulteriori valutazioni di costo complessivo di trattamento hanno ulteriormente rafforzato il valore economico di questa strategia. Il costo complessivo totale lifetime calcolato per un'ipotetica coorte di 100 pazienti con CHB risulta, infatti, considerevolmente più basso in uno scenario ipotetico in cui tutti i pazienti ricevono il trattamento con prima linea peg-interferone seguito da switch ad analogo antivirale, a confronto con un caso assunto come corrente in cui i pazienti sono trattati per l'80% con un analogo antivirale in prima linea, con un risparmio di circa il 20%.

Benché diversi modelli siano stati pubblicati nella recente letteratura, esiste un solo studio che abbia valutato i trattamenti con analoghi e peg-interferone nel setting italiano, ma in cui non è stata considerata l'opzione del trattamento flessibile con peg-interferone [3]. Oltre a questa importante differenza, altre caratteristiche relative al disegno dello studio e alle impostazioni metodologiche, fra cui il diverso orizzonte temporale (lifetime nel presente, 10 anni in Colombo et al.), differiscono tra i due modelli, rendendo sostanzialmente non confrontabili i risultati.

Per quel che riguarda i limiti del presente studio in parte essi sono legati al model-

lo utilizzato e sono sostanzialmente legati all'uso di fonti di dati eterogenee e alle frequenti estrapolazioni. Questo è particolarmente rilevante nella simulazione dei dati di efficacia del trattamento con peg-interferone quando si applica la *stopping rule*, non essendo ancora disponibili dati di studi clinici prospettici e con un orizzonte di osservazione ampio. Un'altra importante limitazione legata al modello è relativa all'uso di utilità per incorporare la qualità di vita percepita dai pazienti. Anche in questo caso si è dovuto fare un'importante approssimazione utilizzando dati internazionali e relativi a una coorte di pazienti spagnoli, nell'ipotesi di una comune percezione della qualità di vita nell'area sud-europea. Si auspica in ogni caso che questo vuoto conoscitivo possa essere colmato a opera di futuri lavori di altri ricercatori. Per quel che riguarda il calcolo di costo dei trattamenti, è stato già discusso come esso non voglia rappresentare una vera e propria analisi di impatto finanziario sul budget dell'intero SSN italiano, ma semplicemente una elaborazione a partire dai costi medi lifetime calcolati attraverso il modello di costo-efficacia. Per questa ragione si è fatto riferimento ad una coorte ipotetica di 100 pazienti e si è assunto una composizione di trattamenti per il caso "corrente" in modo semplificato. Tuttavia riteniamo che i risultati che derivano da questo esercizio semplificato siano incoraggianti, in quanto indicano un chiaro vantaggio economico nel lungo periodo legato a una scelta di trattamento di prima linea con peg-interferone e l'opzione della *stopping rule*. Si auspica che nuovi e ulteriori studi possano esplorare ulteriormente quest'ambito, ivi inclusa una valutazione completa di impatto sul budget.

BIBLIOGRAFIA

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.010>
2. Veenstra DL, Spackman DE, Bisceglie A, et al. Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1240-52; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03691.x>
3. 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: 37-46; <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S16655>
4. Arnold E, Yuan Y, Iloeje U, et al. Cost-effectiveness analysis of entecavir versus lamivudine in the first-line treatment of Australian patients with chronic hepatitis B. *Appl Health Econ Health Policy* 2008; 6: 231-46; <http://dx.doi.org/10.1007/BF03256136>
5. Buti M, Brosa M, Casado MA, et al. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 51: 640-6; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.013>

6. Dakin H, Bentley A, Dusheiko G. Cost-utility analysis of tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Value Health* 2010; 13: 922-33; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00782.x>
7. Lui YY, Tsoi KK, Wong VW, et al. Cost-effectiveness analysis of roadmap models in chronic hepatitis B using tenofovir as the rescue therapy. *Antivir Ther* 2010; 15: 145-55; <http://dx.doi.org/10.3851/IMP1496>
8. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1141-50; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22760>
9. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* 2009; 49: 1151-7; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22744>
10. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-61; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23722>
11. Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, et al. On-Treatment Decline in Serum HBsAg Levels Predicts Sustained Immune Control 1 Year Post-Treatment and Subsequent HBsAg Clearance in HBeAg-Negative Hepatitis B Virus-Infected Patients Treated with Peginterferon Alfa-2a [40KD] (PEGASYS). 20th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Beijing, 2010
12. Iannazzo S, Coco B, Brunetto RM, et al. Individualized treatment of HBeAg-negative CHB using peg-interferon alfa-2a as first-line and week 12 HBV-DNA\HBsAg stopping rule. A cost-effectiveness analysis. *Antivir Ther* 2013; <http://dx.doi.org/10.3851/IMP2555> [Epub ahead of print]
13. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040431>
14. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011-20; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051287>
15. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802878>
16. Marcellin P, Piratvisuth T, Brunetto M, et al. HBsAg Decline Appears To Predict Clearance- Increasing Rates of HBsAg Clearance and Seroconversion in Patients With HBeAg-Negative Disease Treated With Peginterferon Alfa-2a ± Lamivudine: Results of 5-Year Post-Treatment Follow-up. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Copenhagen, 2009
17. Marcellin P, Chen XY, Curescu M, et al. Early HBsAg decline as a predictor of HBsAg clearance in 'real life': results of the S-Collate cohort study in 683 HBeAg-negative patients. 22nd Annual Meeting of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Taipei, 2012
18. Lampertico P, Vigano M, Soffredini R, et al. Maintained viral suppression and excellent safety profile of entecavir monotherapy in 418 NUC-naïve patients with chronic hepatitis B : a 4-year field practice, multicenter study. EASL 47th Annual Meeting April 18th-22nd. Barcelona, 2012
19. Lampertico P, Vigano M, Soffredini R, et al. Tenofovir monotherapy for naive patients with chronic hepatitis B: a multicenter European study in clinical practice in 302 patients followed for 30 months. EASL 47th Annual Meeting April 18th-22nd. Barcelona, 2012
20. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012; 56: 1006-11; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.007>
21. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>
22. Kim WR, Veenstra DL, Iloeje UH, et al. The natural history of chronic hepatitis B infection: a new computer simulation model to incorporate events subsequent to HBeAg seroconversion. *Digestive Disease Week*. Chicago, 2005
23. Compendio Farmaceutico Plus. Banca dati del Farmaco e Parafarmaco e dei Dispositivi Medici Ospedalieri. Farmadati Italia
24. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. G.U. n. 135 del 13/6/2003 (Peg-interferon); G.U. n. 277 del 26/11/2002 (Tenofovir); G.U. n. 28 del 3/2/2007, Gara Regionale Piemonte 2011, 1° bandino (Entecavir).

25. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. Suppl. N. 161 at G.U. N. 156 del 07/07/2006 e G.U. N. 227 del 29/09/2006
26. Nomenclatore Tariffario Specialistico. Gazzetta Ufficiale n 216 del 14/09/1996: DM 22/07/1996. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe
27. AISF – Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. Libro Bianco AISF 2011 – Proposta per un piano nazionale per le malattie epatiche. Disponibile su: www.aisfweb.org (ultimo accesso Giugno 2012)
28. Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, et al. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value in Health* 2008; 11: 527-38; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x>
29. Expert Opinion