



# Costo-efficacia di tenofovir nel trattamento dei pazienti con epatite cronica B: sintesi dalla letteratura

Cost-effectiveness of tenofovir in the treatment of patients with chronic hepatitis B: data from literature

Massimo Fasano<sup>1</sup>, Giorgio L. Colombo<sup>2,3</sup>, Sergio Di Matteo<sup>3</sup>, Claudia Randazzo<sup>4</sup>, Gioacchino Angarano<sup>5</sup>, Teresa Antonia Santantonio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Malattie Infettive, Università di Foggia

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze del Farmaco, Facoltà di Farmacia, Università di Pavia

<sup>3</sup> S.A.V.E., Studi Analisi e Valutazioni Economiche, Milano

<sup>4</sup> Medical Affairs Gilead Sciences Italia

<sup>5</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia umana, Malattie Infettive, Università di Bari

## ABSTRACT

Chronic hepatitis B (CHB) is a complex disease with significant social impact both on the patients' quality of life and on the economic resources involved. Its chronicity affects considerably not only the clinical management of the disease (for the need for drugs with proven long-term safety and low rate of resistance), but also the economic impact (for the high costs of treatment, the management of complications, and the constant monitoring of therapy).

Since, as is well known, the main problem of modern health care systems is the general scarcity of available resources in the face of growing demand for health, the issue of economic evaluation of therapies for the treatment of chronic hepatitis B has been addressed in numerous national and international studies. In fact, clinicians find a strong support for the choice of the most suitable therapeutic pathway in the major scientific societies' guidelines (European Association for the Study of The Liver – EASL, American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD, Associazione Italiana per lo Studio del Fegato – AISF), while the analysis of the economic implications is rather more difficult, even for the methodological differences and peculiarities of the different countries.

The aim of this paper is to present a brief summary of some of the recently conducted cost-effectiveness analyses and extrapolate some data to support the economic evidence related to the treatment of CHB with nucleos(t)ide analogs. In particular, the article focuses on the comparison between entecavir (ETV) and tenofovir (TDF), the two oral antiviral therapies recommended for first-line treatment. In the selected studies, the comparison between the different treatment options was conducted in order to assess the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and the results were expressed in terms of QALYs (Quality Adjusted Life Years) gained.

Despite the methodological differences among the selected studies, tenofovir is found to be, in the context of first-line oral antiviral therapies, the most cost-effective treatment for patients with chronic hepatitis B.

## Keywords

*Chronic hepatitis B (CHB); First-line oral antiviral therapies; Tenofovir; Cost-effectiveness analysis*

## INTRODUZIONE

L'infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) costituisce un grave problema di salute in tutto il mondo, interessando circa 350 milioni di persone, e rappresenta la principale causa di malattia epatica cronica, cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC), con oltre 1 milione di decessi all'anno.

Le manifestazioni cliniche e la storia naturale dell'infezione da HBV presentano una notevole variabilità, dallo stato di portatore

inattivo al portatore con epatite cronica B, il cui decorso evolutivo può condurre a cirrosi, scompenso epatico ed eventualmente epatocarcinoma (HCC) in circa il 30-40% dei casi. La cirrosi HBV correlata attualmente costituisce la seconda causa di trapianto epatico a livello globale [1-3].

L'epidemiologia dell'epatite B in Italia si è profondamente modificata negli ultimi decenni, grazie all'introduzione della vaccinazione obbligatoria e di norme igienico-sanitarie di prevenzione [4-6].

## Corresponding author

Prof.ssa Teresa Antonia Santantonio  
teresa.santantonio@unifg.it

## Disclosure

Il presente articolo è stato realizzato con il supporto di Gilead Sciences.

Si stima che in Italia i portatori cronici di HBV siano circa 600.000, con una prevalenza compresa tra l'1% e il 2% [6]. Secondo i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) dell'Istituto Superiore di Sanità l'incidenza dei nuovi casi di epatite B è pari a 0,9/100.000 abitanti/anno, in netto calo dal 1985 quando il tasso di incidenza era di 12/100.000 abitanti/anno [7]. La popolazione maggiormente colpita è costituita da soggetti maschi nella fascia di età 35-54 anni (tasso di incidenza di 2,59/100.000 ab.) [8]. Ciononostante, anche nel nostro Paese, l'infezione cronica da HBV resta ancora oggi una patologia di forte impatto sociale, con un livello di "sommerso" particolarmente elevato.

La morbilità e la mortalità della CHB sono correlate alla persistenza della replicazione virale, principale fattore di progressione verso la cirrosi e l'HCC. L'obiettivo del trattamento della CHB è dunque la soppressione della replicazione virale allo scopo di prevenire l'evoluzione della malattia [9,10].

Negli ultimi anni si è assistito a significativi sviluppi nella terapia antivirale, con l'introduzione di nuovi farmaci caratterizzati da elevata efficacia ed elevata barriera genetica. Le due principali classi di agenti antivirali approvati in Italia per il trattamento dell'epatite cronica B sono: l'interferon-alfa (standard o pegilato) e gli analoghi nucleos(t)idici (NA), che comprendono: lamivudina (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), telbivudina (LdT), entecavir (ETV) e tenofovir difumarato (TDF).

Le attuali strategie di trattamento dell'infezione con virus dell'epatite B sono modulate sul profilo virologico del paziente, sull'entità del danno epatico, sulle diverse fasi temporali dell'infezione.

Sia la strategia a breve termine con interferone pegilato (Peg-IFN) che quella soppressiva a lungo termine con gli analoghi devono avere come end-point la soppressione virologica sostenuta [9].

La scelta del farmaco rappresenta certamente il momento più complesso nel percorso diagnostico-terapeutico in quanto ogni farmaco possiede vantaggi, potenziali svantaggi e obiettivi di medio-lungo periodo da considerare attentamente prima di scegliere l'opzione terapeutica nel singolo caso.

I principali vantaggi della somministrazione di IFN sono rappresentati dall'assenza di farmacoresistenza e dal potenziale controllo immunomediato dell'infezione da HBV. Un trattamento di 12 mesi con IFN pegilato è in grado di indurre una risposta sostenuta in circa un terzo dei pazienti HBeAg-positivi e negativi e in un sottogruppo di questi ottiene

la sierconversione ad anti-HBs. La terapia con IFN, che prevede la somministrazione sottocutanea, è però gravata dalla comparsa di effetti collaterali per lo più lievi, ma in alcuni casi anche severi ed è controindicata nei pazienti con cirrosi scompensata, leucopenia/trombocitopenia severa, patologie autoimmuni, depressione severa o psicosi non controllata e in gravidanza [9].

Nei pazienti non eleggibili all'interferone per controindicazioni, scarsa compliance o che non ne hanno ottenuto beneficio è indicato il trattamento soppressivo a lungo termine con NA al fine di raggiungere e mantenere nel tempo la persistente soppressione della replica virale.

Gli analoghi nucleos(t)idici, somministrati per via orale, differiscono tra loro in termini di efficacia, resistenza e tollerabilità. Lamivudina, adefovir e telbivudina presentano, pur con valori variabili, elevati tassi di resistenza. Con l'uso degli analoghi di terza generazione (ETV e TDF) caratterizzati da potente effetto antivirale ed elevata barriera genetica, il rischio di farmaco-resistenza è oggi molto ridimensionato [11-13].

Pertanto ETV e TDF rappresentano le terapie antivirali orali maggiormente efficaci nei pazienti con CHB e, come tali, vengono raccomandati in prima linea sia dalle linee guida nazionali [14] sia da quelle internazionali [9,10].

La CHB, per la necessità di un trattamento prolungato nel tempo, presenta un forte impatto sociale anche sulla spesa sanitaria. Pertanto, al momento della scelta del percorso terapeutico da intraprendere, risultano di fondamentale importanza, oltre alle indicazioni cliniche delle linee guida, le possibili considerazioni farmacoeconomiche relative ai diversi agenti disponibili in commercio. In questo ambito sono state condotte numerose valutazioni economiche di costo-efficacia che hanno considerato, in differenti Paesi, l'impatto economico delle terapie per i pazienti con CHB.

Il presente lavoro intende presentare una breve sintesi di alcune analisi pubblicate negli ultimi anni, con un focus particolare su entecavir e tenofovir, che rappresentano le terapie ad oggi più utilizzate.

Il primo studio analizzato nella nostra sintesi è quello di Buti et al. [15], che costituisce un'approfondita analisi di 16 studi pubblicati negli ultimi 5 anni. Verranno quindi analizzati due studi di costo-efficacia condotti in Italia [16,17] e, in conclusione, saranno presi in esame i dati del nostro gruppo di lavoro, presentati all'ultimo congresso della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali [18].

## ANALISI ECONOMICHE

La più recente review sulla costo-efficacia delle terapie antivirali orali di prima linea per la gestione dei pazienti con CHB è stata pubblicata nel 2013 dal gruppo spagnolo di Buti e colleghi [15]. Obiettivo degli Autori è stato quello di esaminare la qualità degli studi di costo-efficacia disponibili in letteratura, pur riconoscendo che le differenze negli approcci metodologici adottati nei singoli studi e le peculiarità dovute alla localizzazione di costi e benefici possono rendere difficoltoso il confronto dei risultati. Buti e colleghi si sono soffermati sul confronto tra ETV e TDF, in quanto uniche molecole a somministrazione orale raccomandate da EASL [9] e AASLD [10].

Gli Autori hanno condotto una estesa ricerca sui principali database elettronici (MEDLINE, The Cochrane Library, EMBASE) per articoli in lingua inglese pubblicati fino a ottobre 2011, comprendendo le analisi economiche complete (nelle quali cioè fossero considerati sia i costi sia i benefici di due o più opzioni terapeutiche) riguardanti il trattamento con antivirali orali in pazienti con CHB.

Peculiarità della review elaborata da Buti et al. è stata la valutazione degli studi reperiti in letteratura tramite la checklist per la valutazione critica delle analisi economiche implementata da Drummond et al. [19] e ulteriormente modificata dagli Autori allo scopo di migliorare l'accuratezza della misurazione di costi e outcome, l'affidabilità della valutazione di costi e outcome, il tasso di sconto di costi e outcome, l'accessibilità e la sostenibilità delle diverse opzioni analizzate anche in programmi sanitari a lungo termine.

La ricerca bibliografica degli Autori ha consentito di selezionare una serie di 16 studi, pubblicati negli ultimi 5 anni [16,20-34]: in 10 studi l'analisi economica è stata condotta tramite modelli di Markov, mentre nei restanti 6 l'analisi è stata basata su alberi decisionali. In base alla checklist utilizzata per la valutazione critica, 10 studi sono stati classificati come "di alta qualità". La sponsorship da parte di aziende farmaceutiche è stata dichiarata in 12 studi.

Tutti gli studi erano stati condotti nella prospettiva del payer (diverso a seconda della nazione considerata), includendo esclusivamente i costi sanitari diretti. Diversi erano i Paesi rappresentati: Stati Uniti (6 studi), Cina (2), Australia (1), Brasile (1), Canada (1), Spagna (1), Italia (1), Gran Bretagna (1), Germania (1), Polonia (1) e Belgio (1). Lo studio di Lui et al. [26] è stato condotto considerando il mercato globale e ha riportato i

risultati di costo-efficacia per USA, Germania e Asia.

Il confronto tra le diverse opzioni terapeutiche è stato condotto nell'ottica di valutare il rapporto di costo-efficacia incrementale (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* – ICER), che rappresenta il rapporto tra la differenza di costo e la differenza di risultati tra due alternative. Nella maggior parte degli studi i risultati venivano espressi in QALYs guadagnati o anni di vita guadagnati (LYG), mentre per la misurazione dell'utilità si faceva riferimento alla valutazione dell'impatto della CHB sulla qualità di vita elaborata nello studio multinazionale di Levy et al. [35]. Per QALY (*Quality Adjusted Life Years*) si intende una misura dell'incremento di aspettativa di vita corretto per un fattore che rappresenta la qualità relativa dello stato di salute guadagnato (la cosiddetta "utilità").

L'orizzonte temporale considerato era variabile tra 2 anni e la durata della vita (lifetime). La maggioranza degli studi prevedeva un tasso di sconto per costi e risultati compreso tra 0% e 5%: nelle analisi farmacoeconomiche si ricorre al concetto di tasso di sconto (o di attualizzazione) per stimare il valore presente di costi e benefici futuri.

Per il dosaggio dei farmaci solitamente veniva preso a riferimento quello raccomandato dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, anche se, in 5 dei 16 studi selezionati, i dosaggi dei farmaci non erano esplicitati chiaramente.

Nonostante le peculiarità dei diversi Stati rappresentati, i risultati degli studi analizzati nella review di Buti et al. hanno messo in evidenza come sia ETV che TDF rappresentino terapie costo-eficaci rispetto alle altre opzioni terapeutiche (Tabella I). Nei Paesi in cui sono autorizzati al commercio sia ETV che TDF, TDF risulta dominante su ETV, cioè maggiormente efficace e con costi minori. In alcuni degli studi analizzati ETV o TDF sono stati confrontati con LAM o ADV, che non rappresentano comunque la best option per la terapia della CHB. Nonostante la terapia con LAM sia meno costosa, sia TDF che ETV sono risultate le strategie terapeutiche più favorevoli in termini di costo-efficacia. Per una corretta valutazione dei risultati, è di fondamentale importanza sottolineare che, al momento della stesura delle analisi economiche, non tutte le terapie antivirali orali erano autorizzate al commercio in tutti i Paesi. In Tabella I si riportano i dati principali dei 16 studi analizzati nella review di Buti et al., che consentono di valutare i risultati delle analisi e le terapie considerate.

La review di Buti et al. indica che l'analisi di costo-efficacia riveste un ruolo importan-

te nella valutazione delle strategie di prima linea per trattare i pazienti con epatite cronica B, soprattutto in termini di accessibilità e sostenibilità dei programmi di assistenza sanitaria. Gli stessi Autori sottolineano comunque alcuni limiti della loro review: la possibilità di non aver considerato, nonostante l'accuratezza della ricerca bibliografica, tutti gli studi rilevanti; la difficoltà di riuscire a sintetizzare e presentare in maniera uniforme studi condotti secondo metodologie diverse e su parametri differenti (come ad esempio le differenze dei diversi sistemi sanitari, la disponibilità di risorse, tra cui gli stessi farmaci, e l'orizzonte temporale). Ultimo elemento critico da valutare con attenzione rimane la possibilità di trasferire risultati e considerazioni economiche da un Paese all'altro [36,37].

L'unico studio italiano considerato nella review di Buti et al. è l'analisi di costo-efficacia condotta da Colombo et al. nel 2011 sul confronto tra lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir, tenofovir e interferone peghilato nei pazienti con CHB e cirrosi in un periodo di 10 anni [16]. Per riflettere i casi reali presenti nella pratica clinica italiana, nel modello di Markov implementato da Colombo e colleghi è stato assunto che l'80% dei pazienti con CHB fosse HBeAg- e il 20% fosse HBeAg+ [38].

Il modello è stato strutturato in diversi stati di salute, ai quali sono stati assegnati i relativi costi e benefici. Sono state inoltre definite le probabilità di transizione da uno stato all'altro, ipotizzando cicli della durata di 1 anno e identificando differenti probabilità di transizione per i pazienti HBeAg-negativi o HBeAg-positivi, in considerazione del fatto che le due popolazioni presentano caratteristiche diverse per quanto riguarda il decorso clinico, la prognosi e la risposta alla terapia.

Tutti i dati utilizzati per popolare il modello sono derivati da studi pubblicati in letteratura. Nel modello è stato applicato un tasso di sconto del 3% per costi e utilità.

Inizialmente i soggetti sono stati assegnati ad una delle seguenti opzioni terapeutiche: nessun trattamento (NT), TDF in monoterapia, LAM in monoterapia, ADV in monoterapia; ETV in monoterapia; LdT in monoterapia; peg-IFN in monoterapia. Al termine di ogni ciclo, i soggetti che ottenevano una risposta virologica permanevano nello stesso stato, mentre i non-responders passavano allo stato di salute seguente. In caso di mancata risposta o sviluppo di resistenza al farmaco, veniva somministrata una rescue therapy, in base allo schema seguente:

Farmaco iniziale		Rescue therapy
TDF	→	Aggiunta di ETV
LAM	→	Aggiunta di TDF
ADV	→	Aggiunta di ETV
ETV	→	Aggiunta di TDF
LdT	→	Aggiunta di TDF
peg-IFN	→	Switch a ETV o TDF

Per l'analisi di costo-efficacia è stato utilizzato il rapporto di costo-efficacia incrementale (ICER). Nel modello i costi diretti e l'efficacia dei singoli farmaci sono stati confrontati con i costi diretti e l'efficacia relativi al decorso naturale della malattia in assenza di trattamento.

I risultati sono stati espressi in termini di QALY guadagnati in relazione ad una scelta terapeutica rispetto ad un'altra. I valori di QALY corrispondenti ai singoli stati di salute previsti nel modello sono stati elaborati utilizzando l'indice HUI (*Health Utility Index*) [39].

Studio. Paese	Pazienti	Durata del trattamento	Trattamento	Costo farmaci principali	ICER*
Arnold et al. Australia [20]	HBeAg+	Fino a 10 anni. Interruzione del trattamento 6 mesi dopo sieroconversione	ETV, poi ADV <sup>a</sup> , poi LAM <sup>a</sup> vs LAM, poi ETV <sup>a</sup> , poi ADV <sup>a</sup>	<b>Costo giornaliero</b> ETV A\$ 12,81 LAM A\$ 5,33	A\$ 5.992
	HBeAg-	10 anni	ETV, poi ADV <sup>a</sup> , poi LAM <sup>a</sup> vs LAM, poi ETV <sup>a</sup> , poi ADV <sup>a</sup>	<b>Costo annuale</b> ETV A\$ 4.995,90 LAM A\$ 2.091,04	A\$ 8.003
Buti et al. Spagna [21]	HBeAg+	Interruzione del trattamento 6 mesi dopo sieroconversione	TDF, poi ADV, poi LAM <sup>a</sup> vs ETV, poi ADV, poi LAM <sup>a</sup>	<b>Costo annuale</b> ETV € 4.475 LAM € 678,90 TDF €3.474,80	TDF dominante
	HBeAg-	Trattamento lifelong	TDF, poi ADV, poi LAM <sup>a</sup> vs ETV, poi ADV, poi LAM <sup>a</sup>		TDF dominante

segue >

## &gt; continua

Colombo et al. Italia [16]	20% HBeAg+; 80% HBeAg-	10 anni. Interruzione del trattamento 6 mesi dopo sieroconversione	TDF, poi ETV <sup>a</sup> vs NT ETV, poi TDF <sup>a</sup> vs NT	<b>Costi annuali</b> ETV €4.595,35 TDF €3.062,35	€ 32.863 € 46.498	
Costa et al. Brasile [22]	HBeAg+ HBeAg-	1 anno	ETV vs LAM poi ADV <sup>a</sup>	<b>Costo giornaliero</b> ETV R\$ 12,13 LAM R\$ 0,39	ETV dominante	
Dakin et al. UK [23]	HBeAg+	Interruzione del trattamento 6-12 mesi dopo sieroconversione	TDF poi LAM <sup>a</sup> vs LAM poi TDF <sup>a</sup>	<b>Costo giornaliero</b> ADV £ 10,50 ETV £ 12,60	£ 20.014 £ 10.303	
			TDF poi LAM <sup>a</sup> vs LAM poi ADV <sup>a</sup>	LAM £ 2,79 TDF £ 8,50	TDF dominante	
			TDF poi LAM <sup>a</sup> vs ETV poi BSC <sup>a</sup>			
	HBeAg-		TDF poi LAM <sup>a</sup> vs LAM poi TDF <sup>a</sup>		£ 19.320	
			TDF poi LAM <sup>a</sup> vs LAM poi ADV <sup>a</sup>		£ 9.708	
			TDF poi LAM <sup>a</sup> vs ETV poi BSC <sup>a</sup>			TDF dominante
Dakin et al. Canada [24]	HBeAg+ HBeAg-	Interruzione del trattamento 9 mesi dopo siero conversione HBeAG	TDF poi LAM <sup>a</sup> vs LAM poi ADV <sup>a</sup>	<b>Costo giornaliero</b> ADV C\$ 22,00 ETV C\$ 22,00	TDF dominante TDF dominante	
			TDF poi LAM <sup>a</sup> vs LAM poi TDF <sup>a</sup>	LAM C\$ 4,45 TDF C\$ 16,74	TDF dominante	
			TDF poi ETV <sup>a</sup> vs ETV poi TDF <sup>a</sup>			
Kanwal et al. USA [25]	Cirrotici	Trattamento lifelong	ETV vs ADV	<b>Costo mensile</b> ADV \$ 595 ETV \$ 720	\$ 25.626	
Lui et al. USA, Germania [26]	HBeAg+ HBeAg-	2 anni. Interruzione del trattamento 6-12 mesi dopo sieroconversione	LAM poi TDF <sup>a</sup> ETV TDF	NR	NR	
Orlewska et al. Polonia [27]	HBeAg+ HBeAg-	2 anni	ETV vs LAM	<b>Costo giornaliero</b> ETV zł 76,27 LAM zł 11,95	ETV dominante	
		Pazienti LAM-resistenti	10 anni	ETV vs ADV		ETV dominante
Schwierz et al. Belgio [28]	HBeAg+ HBeAg-	Trattamento lifelong	ETV vs TDF	<b>Costo annuale</b> ETV € 5.221 TDF € 4.970,60	ETV dominato da TDF	
			TDF vs NT		€ 29.000	
Spackman & Veenstra USA [29]	HBeAg+	Fino a 4 anni	ETV poi ADV <sup>a</sup> vs peg-IFN, poi ETV <sup>b</sup>	<b>Costo annuale</b> ADV \$ 7.832 ETV \$ 8.297 Peg-INF \$ 20.222	ETV dominante	
Veenstra et al. USA [30]	HBeAg+	2 anni	ETV vs LAM poi ADV <sup>a</sup>	<b>Costo annuale</b> ADV \$ 6.975 ETV \$ 7.490 LAM \$ 2.778	\$ 7.600	
Veenstra et al. USA [31]	HBeAg-	5 anni	ETV vs LAM	<b>Costo annuale</b> ETV \$ 7.490 LAM \$ 2.778	\$ 16.272	
Wu et al. Cina [32]	HBeAg+ HBeAg-	Trattamento lifelong. Interruzione 12 mesi dopo sieroconversione	ETV vs NT	<b>Costo annuale</b> ETV \$ 2.137	\$ 12.600 \$ 9.100 <sup>c</sup>	
Yuan et al. Cina [33]	87% HBeAg+, 13% HBeAg-	1 anno	ETV vs LAM poi ADV <sup>a</sup>	<b>Costo giornaliero</b> ETV ¥ 40 LAM ¥ 16,71	¥ 17.590	
Yuan et al. USA [34]	HBeAg+	1 anno	ETV vs LAM poi ADV <sup>a</sup>	<b>Costo giornaliero</b> ETV \$ 20,52 LAM 7,61	\$ 3.230	

**Tabella 1.** Caratteristiche principali degli studi considerati nella review di Buti et al. Modificata da [15]

\* ICER (costo per QALY)

<sup>a</sup> Rescue therapy per resistenza al farmaco di prima linea o non-responders<sup>b</sup> Terapia con ETV dopo 2 anni di trattamento con peg-IFN senza siero conversione HBeAg<sup>c</sup> Per pazienti HBeAg-

¥ = Renminbi cinese; A\$ = Dollaro australiano; ADV = Adefovir dipivoxil; BSC = Best supportive care; C\$ = Dollaro canadese; ETV = Entecavir; LAM = Lamivudina; NR = Non riportato (valori non indicati nella review di Buti et al.); NT = Nessun trattamento; Peg-IFN = Peg-interferone; R\$ = Real brasiliano; TDF = Tenofovir difumarato; zł = Zloty polacco

L'analisi è stata condotta nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, includendo i soli costi sanitari diretti. Gli Autori hanno definito il costo annuo per persona, comprendendo le seguenti voci: spese relative alla diagnosi, accertamenti laboratoristici, costo dei farmaci, spese per il follow up e per la gestione delle complicanze correlate alla malattia. Per quanto riguarda TDF, è stato anche valorizzato il costo del monitoraggio periodico della funzione renale che secondo la scheda tecnica deve essere effettuato con cadenza mensile nel primo anno di trattamento e, negli anni seguenti, ogni 3 mesi. Inoltre, nell'ambito delle analisi di sensibilità è stato anche valutato per TDF il costo di esecuzione della densitometria minerale ossea. In base ai risultati del modello, il valore di ICER per QALY guadagnato nel caso di trattamento con TDF in monoterapia, ETV in mo-

noterapia, peg-IFN (primo anno) + TDF, peg-IFN (primo anno) + ETV, LAM con aggiunta precoce di TDF, era favorevole e al di sotto della soglia di € 50.000 per QALY, in confronto al non trattamento (Tabella II). Al contrario, i valori di ICER relativi al trattamento con LdT e ADV non sono risultati favorevoli rispetto alla storia naturale della malattia, con valori superiori a € 60.000. In particolare, il modello di Colombo et al. ha evidenziato che la terapia con TDF, grazie alla combinazione di costo ed efficacia, è risultata la strategia terapeutica con il miglior ICER. Gli Autori hanno inoltre valorizzato le differenti strategie a 5 e 10 anni e questo ha permesso loro di calcolare come TDF, in monoterapia o dopo peg-IFN, in un gruppo di pazienti HBeAg+ possa contribuire a ridurre i costi di gestione della malattia nel tempo (Figura 1).

Trattamento	Costo medio annuale per paziente (€)	QALY medio annuale per paziente	Costo medio per QALY (€)	Delta costi (€)	Delta QALY	ICER per QALY (€) 12 mesi
	a	b	a/b	Δa	Δb	Δa/Δb
Storia naturale della malattia	2.572,84	0,815	3.158,74			
Tenofovir	5.116,00	0,896	5.711,00	2.543,00	0,081	31.291
Peg-interferone (1 anno) → tenofovir	5.276,00	0,897	5.883,00	2.703,00	0,082	32.863
Peg-interferone (1 anno) → entecavir	6.206,00	0,897	6.922,00	3.633,00	0,082	44.243
Lamivudina (→ aggiunta di tenofovir)	4.737,00	0,862	5.495,00	2.164,00	0,048	45.513
Entecavir	6.302,00	0,895	7.043,00	3.729,00	0,080	46.498
Telbivudina	6.970,00	0,885	7.878,00	4.397,00	0,070	62.642
Adefovir	7.679,00	0,876	8.769,00	5.106,00	0,061	83.475

Tabella II. Risultati del modello di costo-efficacia di Colombo et al. (scenario base) [16]

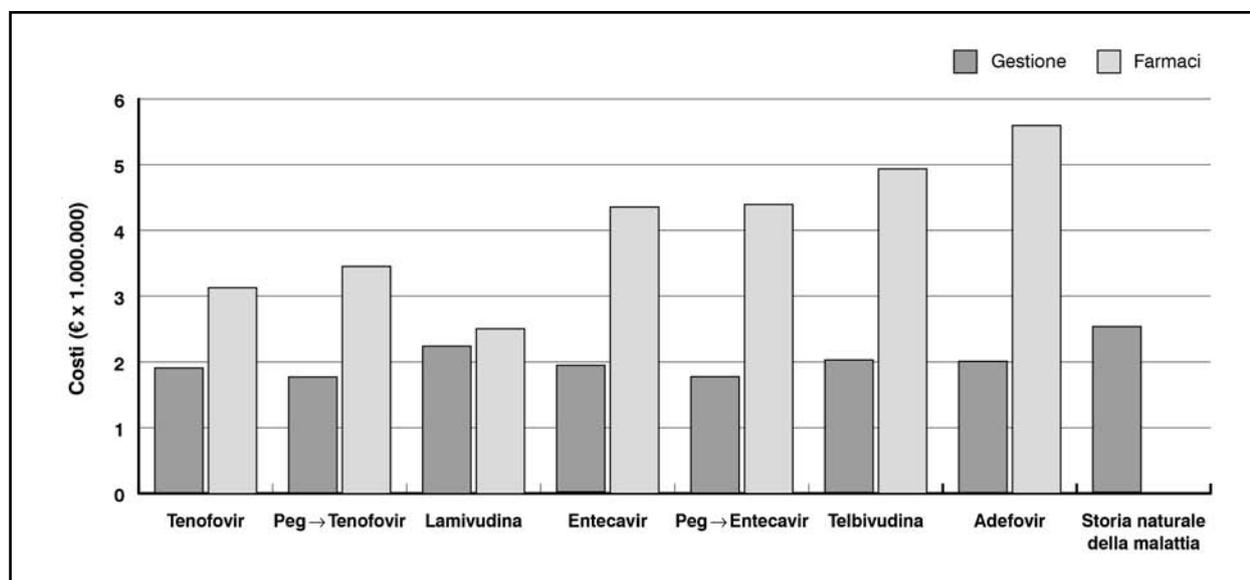


Figura 1. Costi totali a 10 anni per i farmaci e altre spese sanitarie per una coorte di 100 pazienti [16]

Per testare la robustezza dei risultati, è stata anche condotta un'analisi di sensibilità tramite la variazione di alcuni parametri dello scenario base, come la proporzione tra pazienti HBeAg+ e pazienti HBeAg-, la proporzione di pazienti cirrotici, il costo di TDF ed ETV e il costo globale di gestione del paziente. In questo ambito è stato anche valorizzato, come riportato in precedenza, il costo di esecuzione della densitometria minerale ossea in relazione al trattamento con TDF. In tutti i casi sono stati confermati i risultati dello scenario base.

I risultati dell'analisi hanno indicato come TDF rappresenti la terapia orale più costo-efficace rispetto agli altri agenti disponibili per i soggetti HBeAg- e HBeAg+ e per i pazienti con cirrosi. In caso di fallimento terapeutico, la rescue therapy con TDF ed ETV presenta un ICER maggiormente favorevole rispetto alla rescue therapy con ADV e LAM. Una importante differenza rispetto agli studi precedentemente pubblicati e riportati nella review di Buti et al. [15,21,23] riguarda la terapia con peg-IFN: il modello di Colombo ha evidenziato che la strategia terapeutica basata sulla somministrazione di peg-IFN per il primo anno, seguita da TDF, può comunque rappresentare una soluzione con una buona costo-efficacia nei pazienti HBeAg+, mentre nei pazienti HBeAg- non è ugualmente costo-efficace rispetto all'utilizzo di TDF come prima linea.

Tra i limiti dello studio, gli Autori riconoscono che per popolare il modello si sono rese necessarie approssimazioni inevitabili per alcuni parametri come ad esempio la probabilità di transizione o la misura dell'utilità, a causa della mancanza di dati disponibili per la realtà italiana.

Nel 2013 è stata pubblicata un'ulteriore analisi di costo-efficacia relativa all'Italia: Iannazzo e colleghi hanno implementato un modello di Markov per valutare la performance farmaco-economica del trattamento di prima linea con peg-IFN, con l'opzione dell'interruzione precoce a 12 settimane (*stopping rule*), seguita da una seconda linea con antivirali in confronto al trattamento diretto con NA [40]. Sulla base di questo modello, Iannazzo e colleghi hanno sviluppato una successiva analisi farmaco-economica per stimare l'impatto di un ampio uso di peg-IFN (con l'opzione della *stopping rule*) sui costi totali di gestione della CHB in pazienti HBeAg- nel contesto italiano [17]. L'analisi è stata condotta lungo un orizzonte temporale lifetime, considerando un tasso di sconto annuale del 3,5% per costi ed esiti clinici. Il modello prevedeva una serie di stati di salute, con le relative probabilità di transizione: i dati relativi all'efficacia dei

trattamenti e alla progressione della patologia sono derivati dalla letteratura internazionale, da studi clinici randomizzati e da studi osservazionali a lungo termine. Le utilità associate ai diversi stati di salute sono state tratte dallo studio multinazionale di Levy et al. [35]. Anche in questo modello è stato necessario fare alcune approssimazioni a causa della mancanza di dati pubblicati relativi alla qualità di vita dei pazienti italiani con CHB. Le frequenti estrapolazioni e il ricorso a fonti di dati eterogenee costituiscono il principale limite dello studio.

Il modello è stato sviluppato nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale italiano, considerando i soli costi sanitari diretti. Sono anche stati calcolati i costi del test di quantificazione di HBsAg e HBV DNA per l'applicazione della *stopping rule*.

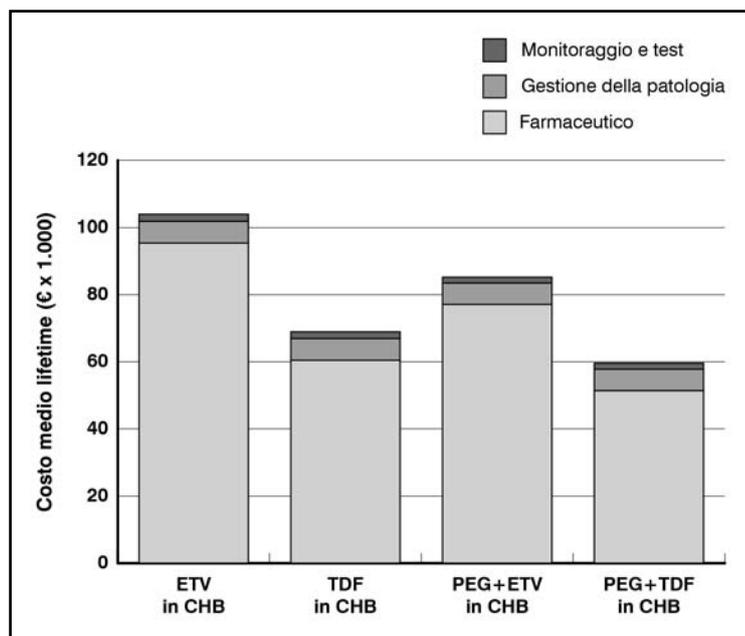
Le strategie simulate comprendevano: ETV/TDF in CHB; ETV/TDF ritardato fino alla comparsa di cirrosi compensata (CC); peg-IFN in prima linea con *switch* a ETV/TDF sia per i pazienti con *stopping rule* a 12 settimane sia per i pazienti non responder a 48 settimane o con ricadute; peg-IFN in prima linea con *switch* a ETV/TDF ritardato fino alla comparsa di CC. ETV e TDF sono stati considerati alternativamente, in modo da ottenere un totale di 8 strategie.

In Tabella III si riportano i risultati in termini di sopravvivenza media, anni di vita medi ponderati per la qualità di vita (QALY) e costi totali medi [17]. In questo modello, i risultati clinici migliori sono stati ottenuti a seguito del trattamento con peg-IFN in prima linea oppure del trattamento precoce con ETV/TDF; la scelta di attendere lo stato di cirrosi prima di intraprendere un trattamento con NA è risultata associata a esiti clinici peggiori. Il numero maggiore di QALY è stato ottenuto tramite il trattamento con peg-IFN + TDF/ETV. Considerando l'aspetto

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

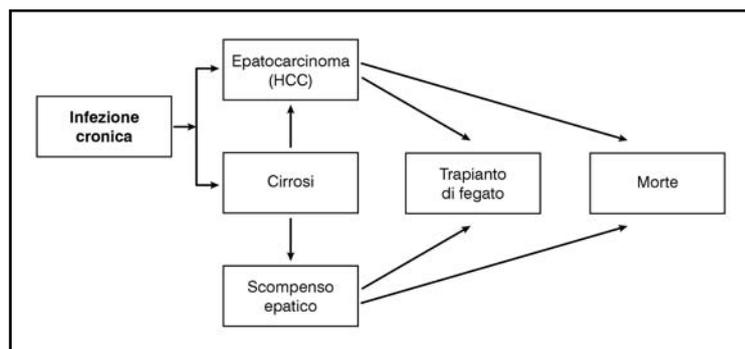
**Tabella III.** Risultati dell'analisi di costo-efficacia in termini di sopravvivenza media, anni di vita ponderati per la qualità di vita (QALY) e costi totali medi lifetime per paziente [17]

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



**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.** Struttura del modello di Markov [18]

economico, le strategie che prevedevano la somministrazione di ETV sono sempre state gravate da costi maggiori rispetto alle strategie con TDF, seppure con risultati clinici molto simili. Dal calcolo dell'ICER, è emerso che la terapia di prima linea con peg-IFN era sempre dominante rispetto alla terapia di prima linea con NA, tranne nel caso di pazienti con cirrosi compensata trattati con peg-IFN+TDF o TDF: in questo caso, l'ICER per il trattamento con TDF è stato di 1.152 per QALY guadagnato. Anche in questo modello sono state condotte analisi di sensibilità, che hanno stabilito la sostanziale stabilità dei risultati a fronte della variazione di alcuni parametri [17].

Nella ulteriore analisi farmacoeconomica condotta dagli stessi Autori sulla base del loro modello, è stata valutata la variazione di costi medi complessivi lifetime tra un caso definito "corrente" e un caso definito "ipotetico". Nello scenario corrente, una coorte di

100 pazienti veniva trattata inizialmente con ETV (60%) oppure con TDF (20%) oppure con peg-IFN e *stopping rule* (20%); in caso di pazienti non responders a peg-IFN, una metà veniva indirizzata a ETV e l'altra metà a TDF. Il caso ipotetico invece prevedeva il trattamento iniziale di tutti i pazienti con peg-IFN e la *stopping rule*, con l'eventuale switch a ETV o TDF in caso di mancata risposta o ricaduta (anche in questo scenario, con pari probabilità al 50%). Entrambi questi casi, hanno sottolineato gli Autori, presentano dati ed elementi semplificati rispetto alla realtà (ad es. per la numerosità della coorte o per la percentuale di assegnazione alle diverse terapie).

I costi medi, così come riportati in Tabella III, sono risultati pari a € 103.89 per ETV in CHB; € 68.926 per TDF in CHB; € 85.228 per PEG-IFN + ETV in CHB e € 59.553 per PEG-IFN + TDF in CHB. In Figura 2 si riportano i costi medi lifetime per paziente, suddivisi per le diverse categorie di costo: costi farmaceutici, costi di gestione della patologia e costi di test e monitoraggio (incluso il test per la valutazione della *stopping rule* per peg-IFN). Nello scenario corrente dunque, il costo complessivo lifetime per l'intera coorte di pazienti è risultato di € 9.060.150, mentre nel caso ipotetico è di € 7.239.050.

Per concludere l'analisi delle recenti valutazioni economiche della terapia orale antivirale, riportiamo i dati del nostro gruppo di lavoro, presentati al congresso della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (Milano, ottobre 2013) [18].

Nel 2011 la Regione Puglia ha approvato un Percorso Diagnostico Terapeutico (PDT) per l'epatite cronica da HBV, con lo scopo di favorire l'uso appropriato dei farmaci antivirali e ottimizzare le risorse disponibili. Tramite gli indicatori del PDT, è stato implementato un modello di Markov con l'obiettivo di valutare il rapporto costo-efficacia della terapia con NA in una coorte "real life" di pazienti con CHB seguiti a partire dal 2000 presso la clinica di Malattie Infettive degli Ospedali di Foggia e Bari. La coorte di pazienti era costituita da 262 pazienti (202 maschi) di età media 55,4±30,6 anni, 93,7% HBeAg-negativi e 22,9% con diagnosi di cirrosi. Le strategie terapeutiche considerate nel modello sono state: TDF, ETV, LAM+ADV, attraverso cicli di un anno. I dati sono stati analizzati utilizzando i costi del Servizio Sanitario regionale per i farmaci anti-HBV, le ospedalizzazioni e le visite ambulatoriali. È inoltre stato considerato il costo del monitoraggio della funzionalità renale (Tabella IV) [18].

Il modello di Markov implementato ha osservato l'evoluzione della patologia in maniera

continua e dinamica, utilizzando probabilità annuali di transizione nei vari stati di salute (epatite cronica, cirrosi compensata, cirrosi scompensata) (Figura 3). In questo modello i pazienti che mantenevano la risposta al trattamento permanevano nello stato di salute assegnato o, al contrario, in caso di perdita o mancata risposta al trattamento, progredivano verso stati di salute successivi e di conseguenza i costi aumentavano con l'aggravarsi della patologia.

Gli outcomes includevano il QALY, i costi (in euro valuta 2012) e l'ICER.

I risultati mostrano che il costo medio annuo per paziente è compreso tra € 2.624 per i soggetti che non hanno ricevuto alcun trattamento e € 7.559 per i pazienti trattati con LAM+ADV. Il costo medio annuo per paziente per QALY è risultato € 5.551 con TDF (QALY medio per paziente: 0,902), € 7.154 con ETV (QALY medio; 0,902) e € 8.384 con LAM+ADV (QALY medio: 0,902). L'ICER è risultato rispettivamente di € 28.781/QALY per i pazienti trattati con TDF, di € 45.681/QALY per ETV e di € 64.267/QALY per LAM+ADV (Tabella IV). Per la combinazione ottimale tra costi ed efficacia, tenofovir era la strategia con i migliori ICER.

Nei pazienti affetti da CHB, TDF è risultata l'opzione di trattamento maggiormente costo-efficace rispetto a ETV o LAM+ADV e, pertanto, sembra essere la scelta terapeutica più appropriata.

## DISCUSSIONE

L'epatite cronica B è una patologia complessa, con un importante impatto sociale sia sulla qualità di vita dei pazienti che sulle risorse economiche impegnate. La sua caratteristica di cronicità infatti incide in maniera notevole non solo sulla gestione clinica della patologia (per la necessità di farmaci con provata sicurezza a lungo termine e basso tasso di resistenza), ma anche sull'aspetto economico (per gli alti costi del trattamento, la gestione delle complicanze e il costante monitoraggio della terapia).

Descrizione	Valore (€)	Fonte
Costo annuale tenofovir	3.062,35	Informatore farmaceutico, 2011
Costo annuale lamivudina	1.153,40	
Costo annuale adefovir	4.595,35	
Costo annuale entecavir	4.595,35	
Costo annuale telbivudina	4.595,35	
Costo annuale peg-interferone	8.356,55	
Costo HBV cronica	1.977,02	(DRG 206), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo Cirrosi compensata	3.384,5	(DRG 202), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo Cirrosi decompensata	3.384,5	(DRG 202), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo carcinoma epatocellulare	6.808,71	(DRG 199), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Costo trapianto fegato	82.867,4	(DRG 480), TUC 2009, CONFERENZA delle REGIONI, Roma 2010
Follow up post trapianto	6.358,04	Fondazione FITO e Azienda Ospedaliera di Padova, 29/10/1999, valori attualizzati al 2009
Test controllo monitoraggio renale	7,30	Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe; GU n 216 of 14/09/1996: DM 22/07/1996; AZOTEMIA [S/U/dU/La] 90.16.3: CREATININA [S/U/dU/La], 90.24.3 FOSFATO INORGANICO [S/U/dU]; ESAME URINE 90.44.3
Personale medico	20,66	Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe; GU n 216 of 14/09/1996: DM 22/07/1996; 89.7: visita specialistica, prima visita

Tabella IV. Voci di costo considerate e relative fonti [18]

Poiché, come è noto, il problema prioritario dei moderni sistemi sanitari è quello della generale scarsità di risorse disponibili a fronte della complessiva e crescente domanda di salute, il tema della valutazione economica delle terapie disponibili per il trattamento dell'epatite cronica B è stato affrontato in nu-

	Costo (C)	Efficacia (E)	C/E	ΔC	ΔE	ΔC/ΔE
	Costo medio per paziente	QALYs medio per paziente	Costo medio per QALY	Delta costo	Delta QALYs	ICER QALYs
Progressione naturale della malattia	€ 2.624	0,812	€ 3.232			
Tenofovir	€ 5.005	0,902	€ 5.551	€ 2.381	0,090	€ 28.781
Entecavir	€ 6.450	0,902	€ 7.154	€ 3.826	0,090	€ 45.681
Lamivudina+Adefovir	€ 7.559	0,902	€ 8.384	€ 4.935	0,090	€ 64.267

Tabella V. Risultati di costo-efficacia dell'analisi di Fasano et al. [18].

merosi studi a livello internazionale e nazionale. Infatti, se nella scelta del percorso terapeutico da intraprendere, il clinico trova un valido supporto nelle raccomandazioni delle linee guida delle maggiori società scientifiche (*European Association for the Study of The Liver* – EASL, *American Association for the Study of Liver Diseases* – AASLD, Associazione Italiana per lo Studio del Fegato – AISF), l'analisi delle implicazioni economiche risulta invece più difficile, anche per le differenze metodologiche e le peculiarità amministrativo-finanziarie dei diversi Stati.

Il presente lavoro è nato con l'obiettivo di presentare una breve sintesi di alcune analisi di costo-efficacia recentemente condotte sia a livello internazionale che nel nostro Paese ed estrapolare alcuni dati a supporto delle evidenze economiche correlate al trattamento della CHB con analoghi nucleos(t)idici, e in particolare con ETV e TDF, le due terapie antivirali orali raccomandate per il trattamento di prima linea.

Nelle valutazioni economiche delle terapie farmacologiche, attualmente lo strumento maggiormente impiegato è l'ICER, calcolato come il rapporto tra la differenza dei costi divisi per la differenza degli effetti. L'ICER viene espresso come costo per QALY guadagnato, laddove il QALY si riferisce al valore assegnato agli anni di vita guadagnati ponderati per la qualità di vita. Per poter valutare complessivamente la costo-efficacia di un trattamento è necessario inoltre introdurre un ulteriore concetto, cioè il valore soglia entro

il quale i trattamenti possono essere definiti accettabili e costo-efficaci. La definizione di tale valore è oggetto di dibattito e confronto ma, generalmente, si assume il valore soglia indicato dal NICE (*National Institute of Clinical Excellence*), che è compreso tra £ 20.000-30.000 per QALY [41]. Nel nostro Paese non esiste un valore di riferimento stabilito dall'Autorità pubblica e solitamente viene considerato il valore proposto dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES), compreso tra € 25.000-40.000 per QALY incrementali [42].

Nell'analisi di Colombo et al. il valore di ICER per QALY è risultato essere inferiore alla soglia stabilita dal NICE solo per il trattamento con TDF in prima linea (€ 31.291) o come rescue therapy dopo peg-IFN (€ 32.863), mentre per le altre alternative considerate è sempre risultato maggiore. Dati simili sono stati ottenuti anche nel lavoro sulla costo-efficacia della terapia con NA in una coorte "real life": il valore di ICER per QALY è stato di € 28.781 per TDF, contro € 45.681 di ETV e € 64.267 di LAM+ADV.

## CONCLUSIONE

In base ai risultati di costo-efficacia presentati, derivanti da casistiche italiane e internazionali, possiamo concludere che, nell'ambito delle terapie antivirali orali di prima linea, TDF rappresenta il trattamento maggiormente costo-efficace per i pazienti con epatite cronica B.

## BIBLIOGRAFIA

1. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24: S17-21; <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-828674>
2. Fattovich G, et al. 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>
3. Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries. *J Hepatol* 2011; 55: 183-91; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.030>
4. Legge 27 Maggio 1991, n. 165. Gazzetta Ufficiale n. 127 del 01/06/1991
5. Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, et al. The impact of the hepatitis B mass immunization campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol* 2000; 33: 980-85; [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80132-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80132-4)
6. Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 622-27; <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2005.02.010>
7. Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta. Disponibile online su: [www.iss.it/seieva](http://www.iss.it/seieva) (ultimo accesso febbraio 2014)
8. Zuccaro O, Tosti ME, Mele A, et al; SEIEVA Collaborative Group. Epidemiology of acute viral hepatitis in Italy: results of the surveillance through SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012 (Rapporti ISTISAN 12/4). Disponibile online su [http://www.iss.it/binary/publ/cont/12\\_4\\_web.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/12_4_web.pdf) (ultimo accesso febbraio 2014)
9. 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>
10. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline Update. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-62; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23190>

11. Chang TT, Gish RG, de Man R, et al; BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-10; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051285>
12. 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>
13. Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, et al. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology* 2010; 139: 1218-29; <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.042>
14. Carosi G, Rizzetto M, Alberti A, et al. Treatment of chronic hepatitis B: update of the recommendations from the 2007 Italian Workshop. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 259-65; <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.10.014>
15. Buti M, Oyagüez I, Lozano V, et al. Cost effectiveness of first-line oral antiviral therapies for chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmacoeconomics* 2013; 31: 63-75; <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-012-0009-2>
16. Colombo GL, Gaeta GB, Vigano M, et al. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy. *Clin Outcomes Res* 2011; 3: 37-46; <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S16655>
17. Iannazzo S, Coco B, Brunetto MR, et al. Valutazioni economiche sulle strategie di trattamento dell'epatite B cronica in Italia. *Farmeconomia. Health Economics and Therapeutics Pathways* 2013; 14: 111-18; <http://dx.doi.org/10.7175/fe.v14i3.665>
18. Fasano M, Colombo GL, Di Matteo S, et al. Analisi di costo-efficacia del trattamento dell'epatite cronica B con analoghi nucleos(t)idici nella pratica clinica. Comunicazione orale. XII Congresso Nazionale della Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). Milano, 27-30 ottobre 2013
19. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2005
20. 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>
21. 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: 640-4; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.013>
22. Costa AM, L'Italien G, Nita ME, et al. Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B patients in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 368-73
23. 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>
24. Dakin H, Sherman M, Fung S, et al. Cost effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B from a Canadian public payer perspective. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 1075-91; <http://dx.doi.org/10.2165/11589260-000000000-00000>
25. Kanwal F, Farid M, Martin P, et al. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2076-89; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00769.x>
26. 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>
27. Orlewska E, Zammit D, Yuan Y, et al. The cost-effectiveness analysis of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) patients in Poland. *Exp Clin Hepatol* 2008; 4: 20-8
28. Schwierz C, Thiry N, Van de Sande S, et al. Economic evaluation of antiviral treatment of chronic hepatitis B in Belgium: part 2 [KCE reports 157B]. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2011
29. Spackman DE, Veenstra DL. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2008; 26: 937-49; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200826110-00006>
30. Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, et al. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 963-77; <http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200725110-00006>
31. Veenstra DL, Spackman DE, Di Bisceglie A, et al. Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-. Review of the Efficiency of Oral Antivirals in Hepatitis B 73 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>
32. Wu B, Li T, Chen H, et al. Cost-effectiveness of nucleoside analog therapy for hepatitis B in China: a Markov analysis. *Value Health* 2010; 13: 592-600; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00733.x>
33. Yuan Y, Iloeje U, Li H, et al. Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese Social Security program. *Value Health* 2008; 11(Suppl 1): S11-22; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00362.x>
34. Yuan Y, Iloeje UH, Hay J, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine in hepatitis B eAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Manag Care Pharm* 2008; 14: 21-33
35. 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 Health* 2008; 11: 527-38; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x>

36. Briggs A. Transportability of comparative effectiveness and cost effectiveness between countries. *Value Health* 2010; 13(Suppl1): S22-5; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2010.00751.x>
37. Vemer P, Rutten-van Moelken MP. Largely ignored: the impact of the threshold value for a QALY on the importance of a transferability factor. *Eur J Health Econ* 2011; 12: 397-404; <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-010-0253-3>
38. Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, et al. Epidemiological and clinical burden of chronic hepatitis B virus/hepatitis C virus infection. A multicenter Italian study. *J Hepatol* 2003; 39: 1036-41; [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(03\)00470-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00470-7)
39. Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, et al. A comprehensive league table of cost-utility ratios and a sub-table of "panel-worthy" studies. *Med Decis Making* 2000; 20: 451-67; <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X0002000409>
40. 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; 18: 623-33; <http://dx.doi.org/10.3851/IMP2555>
41. The National Institute for Health and Clinical Excellence. Social value judgements: principles for the development of NICE guidance. Second ed. 2008. <http://www.nice.org.uk/media/C18/30/SVJ2PUBLICATION2008.pdf> (ultimo accesso novembre 2013)
42. Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *PharmacoEconomics. Italian Research Articles* 2009; 11: 83-93