



ORIGINAL
RESEARCH

Il modello WEF per la valutazione economica delle innovazioni terapeutiche in epatologia

A new decision model for economic evaluation of novel therapies for HCV

Matteo Ruggeri¹, Americo Cicchetti¹, Silvia Coretti¹, Carlo Cammà², Nicola Caporaso³, Antonio Gasbarrini⁴; on behalf of the WEF (Workshop di Economia e Farmaci) group

¹ School of Economics, Università Cattolica del Sacro Cuore

² School of Medicine, Università degli studi di Palermo

³ School of Medicine, Università degli studi "Federico II", Naples

⁴ School of Medicine, Università Cattolica del Sacro Cuore

ABSTRACT

In 2014, the European Medicines Agency (EMA) has given the license to two new direct-acting antiviral: sofosbuvir and simeprevir. The evidence provided by the studies, reported a high rate of SVR even in patients with decompensated cirrhosis. This and other innovative elements are potentially adept at changing the entire natural course of HCV. However, the dramatic prevalence rates of HCV observed in Italy, and the high prices that are expected to be required by the pharmaceutical industry, raises some critical issues about how to regulate access to such drugs. The objective of this article is to present a new decision model for the evaluation of novel therapies for HCV. This model is intended to provide a tool for the decision-maker that seeks to address the main issues related to the introduction of HCV new treatments. The model that we have structured follows the classic Bayesian approach, using data from reference literature for staging the action of treatments depending on the level of fibrosis (F0, F1, F2, F3, F4). The model is designed to consider patients with all genotypes and allows to make comparisons between innovative and traditional therapies (dual, triple, IFN free, PI combinations, etc.), for both experienced and naïve patients. In addition, the model is used to simulate mixed cohorts of patients, representing a population with HCV with different levels of fibrosis and different genotypes. To show the potential of the model, we created some simple scenarios assuming different levels of SVR and pricing. The results of our model show that, even assuming an SVR rate of 100%, the administration of new treatments for HCV subjects F1 / 2 has an incremental cost-effectiveness ratio not sustainable. In contrast, for the subjects F3 and F4, low incremental SVR rates and an incremental cost of the innovative therapy of € 40,000 would be cost effective. The added value of this model is its versatility and applicability to diverse assessment needs. In addition, the model offers an opportunity for reflection even to the industry, which in the years to come will have to develop strategies for entering the market and offer sustainable prices for decision-makers and at the same time remunerate the investment in research and development consistently with the expectations of the shareholders.

Keywords

WEF model; Economic evaluation; HCV

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che 130-150.000.000 di persone al mondo sono infette da epatite C cronica e 350.000-500.000 persone muoiono ogni anno per malattie del fegato correlate all'epatite C. L'Italia è il primo Paese in Europa con il più alto numero di casi di epatite C, con un numero stimato di persone infette pari a 1.551.815 [1-6].

Fino al 2011, la combinazione di interferone peghilato (IFN)- α e ribavirina per 24 o 48

settimane è stato il trattamento approvato per la cura dell'epatite C [4]. Con tale terapia, i pazienti affetti dal genotipo 1 dell'epatite C raggiungevano tassi di risposta virologica sostenuta (SVR) pari al 57% nell'Europa Occidentale [4].

Nel 2011, telaprevir e boceprevir hanno ottenuto la licenza per l'utilizzo contro l'epatite C di genotipo 1. Questi due farmaci sono stati la prima ondata di generazione antivirali ad azione diretta (DAA) [7-10].

Nel corso del 2014, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha dato licenza a due nuo-

Corresponding author

Matteo Ruggeri
mrruggeri@rm.unicatt.it

Disclosure

No funding was provided and no conflicts of interest.

vi antivirali ad azione diretta: sofosbuvir e simeprevir [11-15]. Questi nuovi farmaci, in taluni casi, consentono ai pazienti di fare a meno del trattamento con IFN che dà luogo alla maggior parte degli effetti collaterali che caratterizzano, nel complesso, la terapia per i pazienti affetti da HCV cronica.

Inoltre, le evidenze fornite dagli studi registrati, riportano una elevata percentuale di SVR anche nei soggetti con cirrosi scompensata [11-15]. Questi elementi di innovatività sono potenzialmente abili a mutare l'intero corso naturale dell'HCV che, negli anni, degenera in scompensi epatici ed epatocarcinomi, costringendo il sistema sanitario ad un ingente impiego di risorse per trattare soggetti con una qualità di vita già irrimediabilmente compromessa.

Tuttavia, i drammatici tassi di prevalenza dell'HCV osservabili in Italia, e gli alti prezzi che ci si aspetta vengano richiesti dalle industrie farmaceutiche come remunerazione all'investimento in ricerca e sviluppo resosi necessario per la produzioni di tali farmaci, rendono inevitabile il sorgere di alcune questioni cruciali in merito a come regolare l'accesso a tali farmaci e, più in generale, come allocare razionalmente le risorse che, mai come oggi, sono limitate.

Uno dei metodi per affrontare queste problematiche è la modellistica decisionale come strumento analitico per stimare il rapporto costo-efficacia di una innovazione terapeutica in confronto con una alternativa [16].

Negli scorsi anni, molteplici sono state le evidenze prodotte da vari studiosi ed agenzie internazionali, per poter informare i decisori in merito alla sostenibilità economica di boceprevir e telaprevir sia in soggetti naïve che *experienced*. In generale, l'esito di tali valutazioni è stato positivo, stimando dei rapporti costo-efficacia ben al di sotto di una ipotetica soglia critica di disponibilità a pagare approssimabile intorno ai € 35.000/QALY guadagnato [17-19]. Sebbene la modellistica su cui tali evidenze erano basate fosse molto sofisticata e, peraltro, alimentata con dati provenienti da fonti che si caratterizzano per un elevato grado di attendibilità (clinical trials, metanalisi, ecc.), allorché ci si accinga ad informare i decisori sulla sostenibilità economica di questi nuovi trattamenti, si rende necessario migliorare gli strumenti analitici ad oggi a disposizione per condurre valutazioni economiche in questa importante area terapeutica [20-21].

In particolare, la modellistica tradizionale, utilizzata per stimare il rapporto costo-efficacia di boceprevir e telaprevir, non si concentrava sulle transizioni fra diversi livelli di fibrosi, né distingueva fra diversi livelli di scompenso epatico [22].

Invece, l'aggiunta di questi due elementi è da considerarsi, nel caso dei nuovi trattamenti in uscita, una caratteristica fondamentale per poter prendere decisioni informate e razionali, proprio al fine di individuare il momento giusto e la coorte di pazienti che è razionale trattare utilizzando i nuovi, costosi, trattamenti.

Infatti, la stratificazione dei pazienti per livelli di fibrosi, permette di identificare le coorti che svilupperanno scompensi in un breve lasso di tempo e distinguerle dalle altre il cui decorso è ancora lungi dallo sfociare in complicanze. Per queste ultime, è verosimile che il differimento del trattamento consenta ai pazienti di beneficiare dei trattamenti, ancora più sicuri ed efficaci, che la ricerca renderà disponibili nei prossimi anni. Inoltre, per alcuni pazienti è ipotizzabile che il trattamento si renderà realmente necessario quando alcuni dei nuovi farmaci attualmente disponibili saranno divenuti generici.

Inoltre, le aspettative dell'industria in merito al prezzo con cui i sistemi sanitari rimborseranno le nuove molecole e, dall'altro lato, le elevate aspettative da parte dei pazienti e dei professionisti sanitari in merito alle potenzialità delle nuove terapie (con SVR prossimo al 100%), rendono utile, ancor prima che molti dati di *effectiveness* siano validati e i prezzi vengano negoziati, la conduzione di una serie di simulazioni preliminari per poter delineare degli scenari ed elaborare potenziali strategie di policy.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo articolo è di presentare un nuovo modello decisionale per la valutazione delle terapie innovative per l'HCV. Attraverso questo nuovo modello si vuole fornire uno strumento di lavoro innovativo al decisore che cerchi di indirizzare le principali problematiche legate all'introduzione di nuovi trattamenti. La peculiarità del nuovo modello, più che la capacità di stimare il rapporto costo-efficacia di un singolo trattamento con prezzo ed un'efficacia definiti, è l'impianto metodologico che riproduce la storia naturale della patologia con un dettaglio maggiore rispetto alla versione precedente [22]. Questo approccio è utile ad individuare il giusto momento in cui trattare coorti di pazienti diverse in condizioni di incertezza e non semplicemente replicare e proiettare i risultati di un singolo studio. Infine, dopo aver mostrato la struttura del modello decisionale si vogliono fornire delle simulazioni sulle prestazioni del modello, usando dei dati ipotetici in merito ai possibili prezzi e all'efficacia delle terapie innovative.

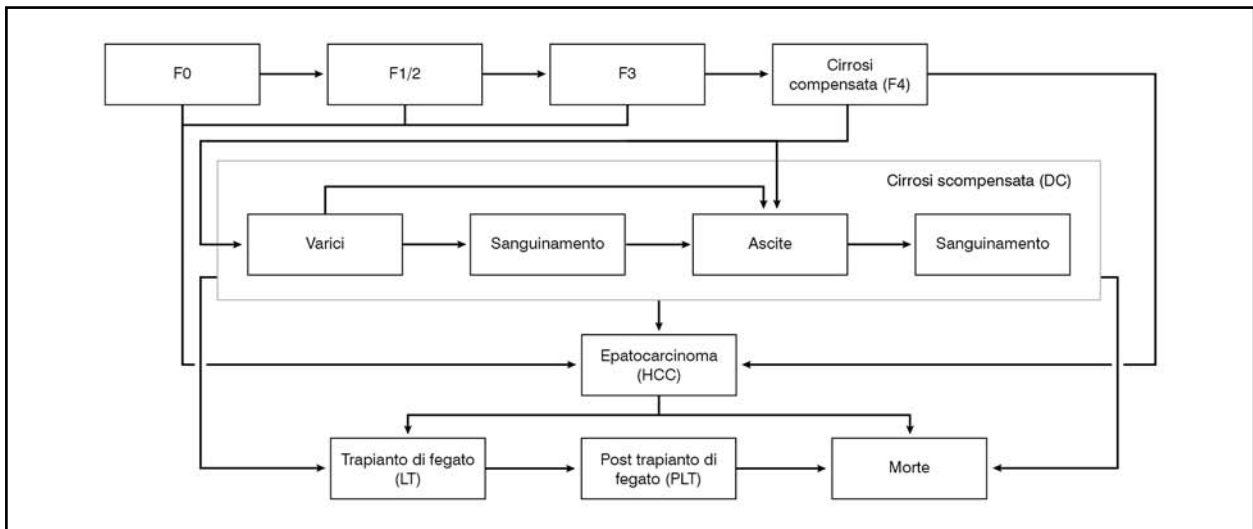


Figura 1. Struttura del modello di Markov utilizzato nella presenta analisi

METODI

Descrizione del modello

Il modello che abbiamo strutturato segue il classico approccio Markoviano Bayesiano [16], utilizzando dati provenienti dalla letteratura di riferimento per stadiare i vari stati di salute e per popolare il modello con dati di costo e di utilità. Sono state elaborate delle assunzioni sull'efficacia di ipotetici trattamenti in termini di SVR che agisce pesando il tasso di transizione da uno stato all'altro del modello. L'azione dei trattamenti è sul livello di fibrosi (F0, F1, F2, F3, F4). Il nuovo modello, è dunque popolato con dati relativi a:

- *effectiveness* in termini di SVR (per livello di fibrosi);
- costi delle terapie, costi organizzativi in termini di visite, diagnostica, altri esami ecc.

Il modello è predisposto per considerare pazienti con tutti i genotipi e consente di effettuare differenti confronti tra le terapie tradizionali (duplice, triplice di vecchia generazione), sia per naïve che per *experienced* e quelle innovative (triplice terapia di nuova generazione e IFN free o combinazioni di PI). Inoltre il modello consente di simulare coorti miste di pazienti, rappresentative di una popolazione con HCV e quindi con diversi livelli di fibrosi e diverso genotipo.

La struttura del modello è illustrato in Figura 1. Dal grafico è possibile osservare l'evoluzione della patologia dall'insorgenza alla morte. L'insorgenza prevede la classificazione dei pazienti in base alla tipologia di fibrosi: si nota l'evoluzione della fibrosi che transita dallo stadio F0 allo stadio F4 (cirrosi compensata) oppure i pazienti che si trovano negli stadi F0, F1, F2 e F3 possono transitare direttamente in epatocarcinoma (HCC). I pa-

zienti che stazionano nello stadio F4, ovvero di cirrosi compensata, possono sia passare direttamente allo stadio di epatocarcinoma (HCC), oppure entrare nella macro area della cirrosi scompensata (DC), finendo allo stadio dove si modellano i costi e gli effetti dei differenti scompensi (ascite, sanguinamento, varici). Sono previsti anche stati di transizione ove il paziente mostra simultaneamente due scompensi più sanguinamento. Tuttavia, i pazienti affetti da cirrosi scompensata possono transitare in 3 stadi differenti: trapianto di fegato, epatocarcinoma e morte. I pazienti affetti da epatocarcinoma transitano o allo stadio del trapianto di fegato o allo stadio della morte. Infine, i pazienti sottoposti al trapianto di fegato transitano nello stadio post trapianto e di conseguenza alla morte.

Parametri del modello

Probabilità di transizione

Le probabilità di transizione relative ai vari stati di salute sono state reperite in letteratura [23-25]. In Tabella I sono riportati i tassi di transizione da pesare con l'efficacia dei trattamenti.

Dati di efficacia

I dati di efficacia relativi alla SVR dei trattamenti innovativi sono stati stimati ipotizzando incrementi a partire dal 5% rispetto alla SVR del trattamento attualmente disponibili [7-10]. L'efficacia è stata modellata nell'analisi probabilistica considerando una variabile casuale normale che attribuisse valori probabilistici ad un intervallo con limite inferiore pari all'efficacia del trattamento di confronto e limite superiore pari al 100% [26].

I dati di efficacia relativi al trattamento di confronto sono stati invece estrapolati dai trial di riferimento [7-10]. In questo caso

Stati	Valore	Fonte
F0 a F1/2	0,1	Townsend, 2011 [23]
F1/2 a F3	0,03	Wright, 2006 [24]
F3 a F4	0,1	Dienstag, 2011 [25]
F4 a Cirrosi scompensata (HE)	0,03	Dienstag, 2011 [25]
F4 a Cirrosi scompensata (VB)	0,03	Dienstag, 2011 [25]
F4 a Cirrosi scompensata (AS)	0,03	Dienstag, 2011 [25]
F4 a HCC	0,05	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (HE) a HCC	0,1	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (HE) a LT	0,11	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (HE) a Morte	0,09	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (VB) a HCC	0,1	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (VB) a LT	0,11	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (VB) a Morte	0,09	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (AS) a HCC	0,1	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (AS) a LT	0,11	Dienstag, 2011 [25]
Cirrosi scompensata (AS) a Morte	0,09	Dienstag, 2011 [25]
HCC a LT anno 1	0,2	Wright, 2006 [24]
HCC a Morte	0,43	Wright, 2006 [24]
LT anno 1 a Morte	0,15	Wright, 2006 [24]
LT anno 1 + a Morte	0,06	Wright, 2006 [24]

Tabella I. Probabilità annuali di transizione utilizzate nel modello

AS = ascite; HCC = epatocarcinoma; HE = encefalopatia epatica; LT = trapianto di fegato; VB = sanguinamento varici

Stati di salute	Esame	Min	Max	Media	DS
HCV-NORMAL ALT	HCV-RNA	0,5	1	0,75	0,4
F0-F3	Visita epatologica	2	5	3,5	2,1
	Esami di laboratorio (emocromo, funzionalità epatica, elettroforesi proteica)	2	3	2,5	0,7
	Ecografia addome	0,5	1	0,75	0,4
F4	Esami ematochimici (alfafetoproteina, ferritina)	2	3	2,5	0,7
	Ecotomografia addome	2	3	2,5	0,7
DC	Esofagogastroduodenoscopia (EGDS)	1	2	1,5	0,7
	Ecografia epatica	0,3	0,5	0,4	0,1

Tabella II. Stima delle risorse consumate

l'efficacia è stata modellata considerando una variabile casuale normale che attribuisce valori probabilistici ad un intervallo con limite inferiore pari all'efficacia minima della duplice terapia (IFN + ribavirina) e con limite superiore pari all'efficacia massima della triplice terapia con PI di prima generazione¹.

Valorizzazione delle risorse

La Tabella II riporta le risorse consumate in valore minimo, massimo, medio e deviazione

standard per paziente all'anno. Tali dati sono stati ottenuti da un panel di esperti. Ad esempio, nel caso di un paziente nello stadio F4, egli effettua in media all'anno 3 ecotomografie addominali con un minimo di 2 controlli, un massimo di 3 e una deviazione standard pari a 0,7. La Tabella III invece riporta i costi totali per stato di salute. Tali costi sono stati ottenuti utilizzando le tariffe DRG e i tariffari delle prestazioni ambulatoriali, per valorizzare le risorse stimate in Tabella II [27-29].

Tali costi sono al netto dei trattamenti farmacologici e includono il costo degli esami diagnostici, delle visite specialistiche e delle eventuali ospedalizzazioni e sono relativi al

¹ I valori di efficacia minima e massima sono relativi ai sottogruppi di pazienti e studiati nei trial di riferimento caratterizzati per genotipo [1-6] e per categoria (non responder, relapsers, ecc.)

trattamento annuale delle ipotetiche coorti di pazienti in ciascuno degli stati di salute contemplati dal modello. Per quanto concerne i trattamenti farmacologici è stata ipotizzata una durata complessiva del trattamento di 12-24 settimane, a seconda del genotipo.

Stima dati di utilità

I dati di utilità sono stati ricavati da degli studi in letteratura [30]. Per ogni stato di salute sono stati considerati i coefficienti relativi alla qualità della vita, calcolati con il metodo dell'*Health Utility Index* (HUI). Nella Tabella IV sono stati presi in considerazione i valori calcolati nei due studi ed è stata calcolata la media tra i due valori.

Orizzonte temporale del modello

Il modello segue un orizzonte temporale life time. Una coorte ipotetica di 1000 soggetti è seguita, nella simulazione Markoviana, fino all'*exitus* di ciascuno di essi.

Tasso di sconto

Costi e QALY sono scontati ad un tasso del 3% annuo.

Scenari ipotizzati

Per mostrare le potenzialità del modello nella valutazione delle nuove molecole che si presenteranno sul mercato nel prossimo futuro, sono stati creati degli scenari ipotizzando diversi livelli di SVR e di prezzo cercando di riprodurre le potenziali caratteristiche delle innovazioni in entrata sul mercato (Tabella V).

Scenario 1

Lo scenario 1 ipotizza un costo della terapia innovativa di € 40.000² e diversi valori SVR per diversi livelli di fibrosi³ variabili fra 100% (per gli F1/2) e 90% (per gli F3/4). L'efficacia della terapia di confronto è ipotizzata pari al 75%, valore vicino all'efficacia nei pazienti naive, genotipo I dei PI di prima generazione (boceprevir e telaprevir). Il costo della terapia di confronto è pari a € 20.000 (al netto del costo di IFN e ribavirina) che è il costo senza *stopping rule* dei PI di vecchia generazione (Tabella V).

Scenario 2

Lo scenario 2 ipotizza una SVR del 90% per soggetti F1/2, dell'85% per gli F3, mentre

Stato di salute	Costi (€)
F0	100,25
F1-2	100,25
F3	536,65
F4	820,12
DC - AS	8.644,40
DC - VB	10.508,67
DC - AS+VB	8.644,40
HCC	20.000,00
HCC FU	20.000,00
LT ANNO 1	80.199,00
LT ANNO 1 +	4.729,00

Tabella III. Costi attribuiti a diversi stati di salute

Stato di salute	Utilità (SE)
F0	0.77 (0.02)
F1/2	0.77 (0.02)
F3	0.66 (0.03)
F4	0.55 (0.05)
Cirrosi scompensata (AS + VB)	0.38 (NR)
Cirrosi scompensata (VB)	0.45 (NR)
Cirrosi scompensata (AS)	0.45 (NR)
Cirrosi scompensata (HE)	0.45 (NR)
HCC	0.45 (NR)
LT	0.45 (NR)
Post LT	0.67 (NR)

Tabella IV. Dati di utilità

Parametro	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
SVR innovazione F1/2	1	0,9	0,85
SVR innovazione F3	0,9	0,85	0,8
SVR innovazione F4	0,9	0,8	0,8
SVR comparatore	0,75	0,75	0,75
Prezzo innovazione* (€)	40.000,00	30.000,00	20.000,00
Prezzo comparatore* (€)	20.000	20.000	20.000,00

Tabella V. Parametri utilizzati nei 3 scenari ipotizzati nel modello

* escluso prezzo della duplice

per i soggetti F4 si assume che l'efficacia si riduca all'80%, cioè sia pari solo al 5% in più rispetto al comparatore. In questa simulazione l'ipotesi di costo incrementale della terapia innovativa è di € 30.000, mentre il costo della terapia tradizionale è anche in questo caso pari a € 20.000 (Tabella V).

Scenario 3

Lo scenario 3 assume equivalenza di prezzo fra la terapia innovativa e quella tradiziona-

² Da qui in poi, si fa riferimento al solo costo incrementale della terapia innovativa e della terapia di confronto rispetto alla duplice con IFN e ribavirina. In tutti i casi questo prezzo non comprende il prezzo di IFN e ribavirina che è comunque incluso nelle simulazioni.

³ Da qui in avanti si fa riferimento ad un valore di SVR complessivo. In tutti i casi questo costo si riferisce, alternativamente o all'efficacia di una terapia IFN-free o alla combinazione di due PI, o ad una triplice terapia comprendente IFN, ribavirina ed un PI.

	F1/F2	F3	F4	Pooled
Costi strategia innovativa (€)	17.984.642,28	22.713.299,56	28.813.050,93	63.839.994,58
Costi strategia tradizionale (€)	12.979.807,78	18.666.076,59	25.023.343,97	56.669.228,35
QALY strategia innovativa	6.014,03	5.867,60	5.044,84	16.565,10
QALY strategia tradizionale	5.930,29	5.647,97	4.772,66	16.350,92
Costi incrementali (€)	5.004.834,50	4.047.222,97	3.789.706,96	7.170.766,23
QALY incrementali	83,74	219,64	272,18	214,18
ICER (€/QALY)	59.766,85	18.426,99	13.923,77	33.480,00

Tabella VI. Risultati scenario 1 (triplice terapia innovativa vs triplice terapia standard)

	F1/F2	F3	F4	Pooled
Costi strategia innovativa (€)	15.316.041,82	20.253.114,13	27.397.690,74	62.966.846,68
Costi strategia tradizionale (€)	12.979.807,78	18.666.076,59	25.023.343,97	56.669.228,35
QALY strategia innovativa	5.980,53	5.794,39	4.863,38	16.638,31
QALY strategia tradizionale	5.930,29	5.647,97	4.772,66	16.350,92
Costi incrementali (€)	2.336.234,03	1.587.037,53	2.374.346,76	6.297.618,33
QALY incrementali	50,24	146,42	90,73	287,39
ICER (€/QALY)	46.498,15	10.838,66	26.170,77	21.912,96

Tabella VII. Risultati scenario 2 (triplice terapia innovativa vs triplice terapia standard)

le, che si assume sia quello dei PI di vecchia generazione, e una SVR del 90% nei soggetti F1/2, dell'85% negli F3 e dell'80% nei soggetti F4 (Tabella V).

Analisi di sensibilità

Il modello prevede la conduzione di un'analisi di sensibilità probabilistica attraverso l'ausilio della simulazione Monte Carlo che consente di riprodurre un set di 10.000 scenari coerenti con la variazione dei differenti parametri con cui il modello è popolato. I costi considerati nel modello sono stati fatti variare ipotizzando una distribuzione casuale Gamma che modella le unità fisiche di consumo di risorse (per esempio numero di visite, numero di ricoveri) mentre la variazione dei parametri relativi all'efficacia e alle utilità è stata modellata ipotizzando distribuzioni casuali del tipo Normale e Beta. Gli scenari vengono simulati ipotizzando livelli di efficacia in associazione con diverse ipotesi di prezzo, il quale dipende anche dalla durata del trattamento (12-24 settimane). Vi è la possibilità di modellare una durata diversa del trattamento a seconda di varie assunzioni (per esempio lead in, trattamento di pazienti experienced, non responder, relapsers, in cirrosi, ecc.).

Analisi di budget impact

È stata infine condotta un'analisi di budget impact per stimare l'impatto a 3 anni sulla

spesa farmaceutica e sulla spesa sanitaria complessiva dei tre scenari di prezzo della terapia innovativa quando somministrata a una coorte di 50.000 pazienti con livello di fibrosi F3/4.

RISULTATI

Scenario 1

La Tabella VI mostra i risultati relativi allo scenario 1 (costo terapia innovativa = € 40.000, costo terapia di confronto = € 20.000, SVR innovazione = 100% per F1/2 e 90% per F3/4, SVR comparatore = 75%). Dai risultati di questa simulazione è possibile notare che, nonostante nei soggetti F1/2 l'innovazione abbia un'efficacia superiore, il trattamento è molto distante da un'ipotetica soglia di disponibilità a pagare di € 35.000/QALY. Nei soggetti F3 ed F4, invece il rapporto costo-efficacia si riduce drammaticamente nonostante l'SVR attribuita a tali soggetti sia del 10% inferiore.

Scenario 2

La Tabella VII sintetizza i risultati ottenuti nello scenario 2 (costo terapia innovativa = € 30.000, costo terapia di confronto = € 20.000, SVR innovazione = 90% per F1/2, 85% per F3, 80% per F4, SVR comparatore = 75%). In questo caso, se per i soggetti F1/2 l'ICER della terapia continua ad essere lontana dalla soglia di disponibilità a pagare, per i soggetti

	F1/F2	F3	F4	Pooled
Costi strategia innovativa (€)	12.315.074,92	17.792.928,70	24.064.357,40	54.172.361,02
Costi strategia tradizionale (€)	12.979.807,78	18.666.076,59	25.023.343,97	56.669.228,35
QALY strategia innovativa	5.963,78	5.721,18	4.863,38	16.548,35
QALY strategia tradizionale	5.930,29	5.647,97	4.772,66	16.350,92
Costi incrementali (€)	-664.732,87	-873.147,90	-958.986,57	-2.496.867,34
QALY incrementali	33,50	73,21	90,73	197,43
ICER (€/QALY)	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante

Tabella VIII. Risultati scenario 3 (triplice terapia innovativa vs triplice terapia standard)

F3 si osserva un ICER più favorevole rispetto ai soggetti F4. In ambedue i casi, tuttavia, il rapporto costo efficacia rimane al di sotto del *threshold* di € 35.000/QALY.

Scenario 3

Nella terza simulazione (Tabella VIII), che assume equivalenza di prezzo fra la terapia innovativa e quella tradizionale (€ 20.000) ed un SVR del 90% nei soggetti F1/2 dell'85% negli F3 e dell'80% nei soggetti F4, i risultati in termini di ICER raggingono la dominanza a prescindere dal livello di fibrosi.

Complessivamente, ciò che emerge dalle simulazioni è che, indipendentemente dal livello di SVR e dal prezzo terapia, i nuovi trattamenti contro l'HCV, che diano un SVR incrementale rispetto a quella di partenza del 20-25% producono un ICER al di sopra della soglia di sostenibilità nelle coorti con una stadiazione della patologia ancora iniziale, mentre, anche per livelli di prezzo elevati, e con un SVR incrementale di solo il 10%, la terapia è costo-efficace se somministrata in soggetti F3 o F4. L'unico scenario in cui

il trattamento diviene sostenibile per i soggetti F1/2 è quello in cui si ipotizza un costo terapia innovativo uguale a quello dei PI di vecchia generazione.

Analisi probabilistica

La Figura 2 mostra i risultati delle simulazioni ordinati sulle curve di accettabilità del rapporto costo efficacia (CEAC). Tali simulazioni fanno riferimento al caso base relativo allo scenario 1. È possibile osservare come la CEAC che riporta la distribuzione di probabilità relativa all'ICER dei soggetti F1/2 giace al di sotto di quelle che riportano le distribuzioni degli ICER dei soggetti F3 ed F4. In particolare la CEAC relativa ai soggetti F1/2 riporta che solo nel 21% dei casi l'ICER è inferiore a € 35.000/QALY.

Al contrario le CEAC dei soggetti F3 ed F4, mostrano andamenti sovrapponibili. In particolare, le due curve mostrano una probabilità circa del 70% degli ICER di essere al di sotto dei € 35.000/QALY. La CEAC relativa ai soggetti F4 mostra probabilità di poco superiori alla CEAC degli F3.

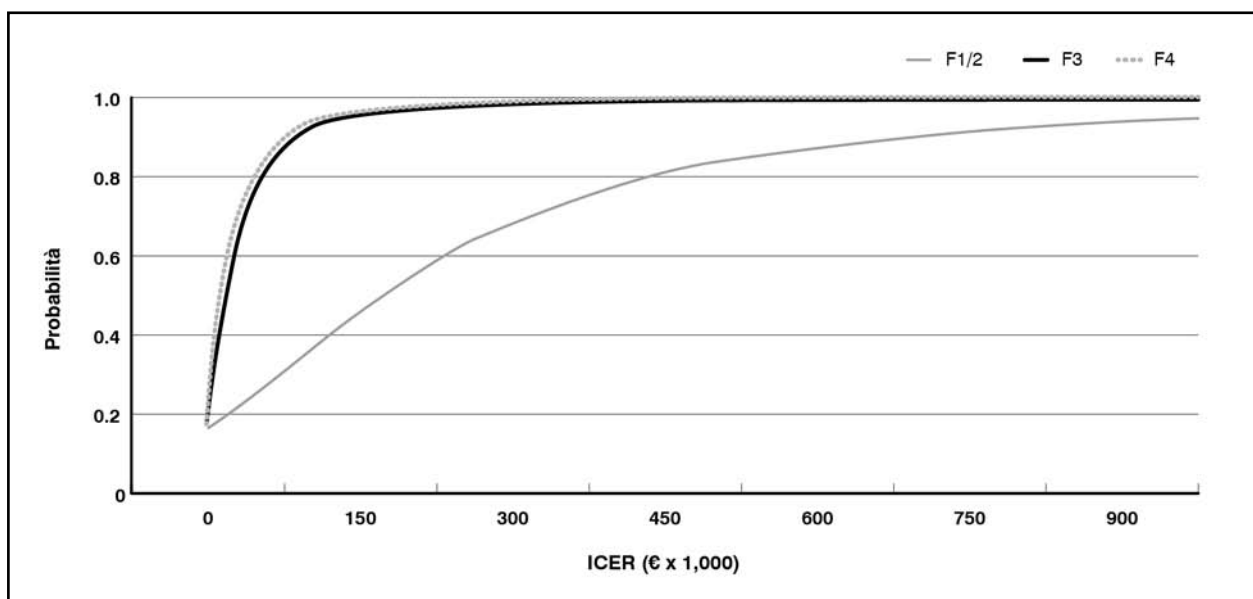


Figura 2. Curve di accettabilità del rapporto costo efficacia (caso base scenario 1)

	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Prezzo triplice innovativa (€)	40.000	30.000	20.000
Spesa farmaceutica triplice standard (€)	1.000.000.000,00	1.000.000.000,00	1.000.000.000,00
Spesa farmaceutica triplice innovativa (€)	2.000.000.000,00	1.500.000.000,00	1.000.000.000,00
Spesa sanitaria totale triplice standard anno 3 (€)	1.740.246.242,15	1.740.246.242,15	1.740.246.242,15
Spesa sanitaria totale triplice innovativa anno 3 (€)	2.720.805.121,80	2.220.805.121,80	1.733.765.868,70
Differenza (€)	980.558.879,65	480.558.879,65	-6.480.373,45

Tabella IX. Analisi di budget impact su 50.000 pazienti in stadio F3/4 eleggibili al trattamento

Analisi di budget impact

I risultati dell'analisi di impatto sul budget (Tabella IX), condotta per i tre scenari di prezzo della terapia innovativa su 50.000 pazienti con livello di fibrosi F3/4, hanno evidenziato che nel caso in cui il prezzo della terapia innovativa fosse di € 40.000 la spesa sanitaria incrementale sarebbe di € 980 mln. Tale spesa incrementale scenderebbe a € 480 mln nel caso in cui il prezzo della terapia innovativa fosse € 30.000. Nello scenario in cui il prezzo della terapia innovativa fosse sovrapponibile a quello dei PI di vecchia generazione (€ 20.000) a fronte di un guadagno di SVR (vedi scenario 3) i risparmi per il SSN sarebbero vicini a € 6,5 mln.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In questo articolo abbiamo presentato un nuovo modello di valutazione economica per stimare il rapporto costo-efficacia dei nuovi trattamenti per l'HCV in confronto con i trattamenti tradizionali. Il modello è concepito per confrontare i costi e le conseguenze dell'introduzione di nuovi trattamenti utilizzando come variabile principale il tasso di risposta virologica sostenuta (SVR).

Tale indicatore, che varia da 0 ad 1 ed esprime la probabilità che un soggetto trattato eradichi il virus, ben si presta all'implementazione di un modello decisionale.

In primo luogo perché per costruzione, appare immediato modellare l'efficacia in termini di SVR per osservare le modifiche nella storia naturale della patologia. Infatti, utilizzando l'SVR, si notano tali modifiche semplicemente pesando con tale indicatore la probabilità di passaggio da uno stato di salute all'altro.

In secondo luogo, l'SVR consente di costruire semplicemente delle ipotesi su trattamenti di futura introduzione. Infatti, dato il tasso di SVR dei trattamenti in uso consolidato, è possibile considerare tale indicatore di efficacia come il limite inferiore di un intervallo che ha come limite superiore il 100% (massimo tasso di SVR possibile).

Questo ha consentito di associare a vari valori di SVR, differenti prezzi e condurre delle simulazioni volte a dare indicazioni in merito a quale possa essere remunerazione "sostenibile" di un incremento di SVR. Il modello, più che uno strumento di supporto ai clinici, è da considerare un supporto ai decisori che si trovino a doversi esprimere in merito alla rimborsabilità dei nuovi trattamenti. Non solo, il modello ben si presta a simulare, ancorché il rapporto costo efficacia di un singolo trattamento, con dati provenienti da un set limitato di RCT, i costi e le conseguenze di politiche sanitarie volte all'eradicazione di un più complesso problema di salute pubblica. Viene da sé come la valutazione di una politica sanitaria, comporti la possibilità di includere all'interno del modello anche parametri in grado di simulare diverse performance organizzative di diversi centri prescrittori, e dia in generale la possibilità di valutare un intero percorso terapeutico.

I risultati del nostro modello mostrano come, pur ipotizzando un tasso di SVR del 100%, la somministrazione dei nuovi trattamenti per l'HCV in soggetti F1/2 presenta un rapporto costo-efficacia incrementale non sostenibile. Al contrario, per i soggetti F3 ed F4, anche con incrementi di SVR del 5% rispetto all'efficacia dei trattamenti in uso, e con un costo incrementale della terapia innovativa di € 40.000 il nuovo trattamento sarebbe costo-efficace.

Tali risultati possono essere giustificati se si considera che i soggetti con livelli F1/2, progrediscono nella patologia con tassi annui molto bassi peraltro rimanendo asintomatici, motivo per cui è facile ipotizzare che il trattamento non eviti nell'immediato complicanze come la cirrosi o l'epatocarcinoma. Tali complicanze, nel caso in cui si verificassero, sarebbero osservabili in una percentuale superiore al 20% in tali soggetti a partire dal 15esimo ciclo (anno) simulato dal nostro modello. Per tale motivo, a fronte di un costo immediato dovuto alla somministrazione, i costi futuri evitati e le conseguenze in termini di guadagno di QALY, risentirebbero del

fatto di essere spostati di molto in avanti nel tempo. Tale effetto è stato modellato utilizzando il tasso di sconto.

Il valore aggiunto del presente modello è la versatilità e l'applicabilità a diverse esigenze di valutazione. Ad esempio, il modello permette di includere le differenti tipologie di pazienti (experienced, non responders, relapsers ecc.) e modellare una serie di variabili di esito (per esempio le tossicità) con-

siderandoli come dei momenti di una distribuzione stocastica.

In più, il modello offre una opportunità di riflessione anche all'industria, che negli anni a venire si troverà a dover elaborare strategie di entrata sul mercato e quindi a dover proporre prezzi che siano considerati sostenibili dai decisori e nel contempo remunerino gli investimenti in ricerca e sviluppo e siano coerenti con le aspettative degli azionisti.

BIBLIOGRAFIA

1. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int* 2011; 31 Suppl 2: 30-60; <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x>
2. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008; 13; pii: 18880. Review. PubMed PMID: 18761967.
3. Matera G, Lamberti A, Quirino A, et al. Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 169-73; [http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893\(01\)00350-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0732-8893(01)00350-9)
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.023>
5. Stroffolini T, Rapicetta M, Di Stefano R. Hepatitis C virus clearance and gender. *Gut* 2007; 56: 884
6. Ansaldo F, Bruzzone B, Salmaso S, et al. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *J Med Virol* 2005; 76: 327-32; <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.20376>
7. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous nonresponders and relapsers to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus PegIntron/ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 430A
8. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naive patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010; 52: 427A
9. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir (BOC) combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naive patients with hepatitis C (HCV) genotype 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology* 2010; 52: 402A
10. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naive genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010; 52: 401A
11. YK Jung, JH Kim. Efficacy of sofosbuvir combination therapy for hepatitis C genotype 2 or 3 that are difficult to manage with standard treatment. *Korean J Gastroenterol* 2013; 62: 185-7; <http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2013.62.3.185>
12. Lawitz E, Gane EJ. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 369: 678-9; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1307641>
13. Zeng QL, Zhang JY, Zhang Z, et al. Sofosbuvir and ABT-450: terminator of hepatitis C virus? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3199-206; <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i21.3199>
14. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 1878-87; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214853>
15. Jacobson IM1, Gordon SC, Kowdley KV, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77; <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214854>
16. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993; 13: 322-38; <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X9301300409>
17. Cammà C, Petta S, Enea M, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56: 850-60; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.25734>
18. Blazquez Perez A, San Miguel R, Mar J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naive hepatitis C patients. *PharmacoEconomics* 2013; 31: 919-31; <http://dx.doi.org/10.1007/s40273-013-0080-3>

19. Liu S, Cipriano LE, Holodniy M, et al. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 279-90; <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-4-201202210-00005>
20. Briggs AH, Goeree R, Blackhouse G, et al. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Med Decis Making* 2002; 22: 290-308; <http://dx.doi.org/10.1177/027298902400448867>
21. Claxton K, Neumann PJ, Araki S, et al. Bayesian value-of-information analysis: an application to a policy model of Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care* 2001; 17: 38-55; <http://dx.doi.org/10.1017/S0266462301104058>
22. Ruggeri M, Coretti S, Gasbarrini A, et al. Economic assessment of an anti HCV screening program in Italy. *Value in Health* 2013; 16: 965-72; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.07.005>
23. Townsend R, McEwan P, Kim R, et al. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Health* 2011; 14: 1068-77; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.06.006>
24. Wright M, Grieve R, Roberts J, et al.; UK Mild Hepatitis C Trial Investigators. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-113
25. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, et al.; HALT-C Trial Group. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54: 396-405; <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24370>
26. ISPOR. Country specific pharmacoeconomic guidelines. Dublin: ISPOR; 2006
27. Agenzia Italiana del Farmaco: <http://farmaco.agenziafarmaco.it/index.php>
28. Ricognizione e primo aggiornamento delle tariffe massime per la remunerazione delle prestazioni sanitarie. Gazzetta Ufficiale n. 289 del 13 dicembre 2006
29. Ministero della Salute. Tariffari nazionali delle prestazioni del Ssn.
30. Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, et al. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat* 2008; 15: 293-9